



SUNDHEDSSTYRELSEN

Screening for livmoder- halskræft

ANBEFALINGER

CS VERSION

2017

Indhold

1 Sammenfatning og anbefalinger	- 5 -
1.1 Resumé	- 5 -
1.2 Oversigt over anbefalinger	- 6 -
2 Main recommendations – summary in English	- 9 -
3 Arbejdsgruppens kommissorium	- 10 -
4 Arbejdsgruppens sammensætning	- 11 -
5 Indledning	- 13 -
6 Kort om livmoderhalskræft	- 14 -
6.1 Epidemiologi	- 14 -
6.2 HPV som årsag til livmoderhalskræft	- 18 -
6.3 Celleforandringer	- 18 -
6.4 Kliniske stadier og behandling af livmoderhalskræft	- 19 -
6.5 Forebyggelse	- 19 -
6.5.1 Forebyggelse gennem screeningsprogrammet	- 19 -
6.5.2 HPV-vaccination	- 20 -
7 Testmetoder og screening	- 21 -
7.1 Internationale guidelines	- 21 -
7.2 Indikation for prøver fra livmoderhalsen	- 22 -
7.3 Cytologitest	- 22 -
7.4 Test for højrisiko-HPV	- 23 -
7.5 Sammenligning af hr-HPV-test og cytologisk undersøgelse som primær screeningsmetode	- 23 -
7.5.1 Screening af kvinder i alderen 23-29 år	- 24 -
7.5.2 Screening af kvinder i alderen 30-59 år	- 24 -
7.5.3 Screening af kvinder over 59 år	- 26 -
7.6 Kvalitetssikring	- 26 -
7.6.1 Kvalitetssikring af cytologitest	- 27 -
7.6.2 Kvalitetssikring af HPV-test	- 28 -
7.7 Konklusion og anbefalinger	- 28 -
8 Organisering	- 30 -
8.1 National Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening	- 30 -
8.1.1 Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreenings sammensætning	- 30 -
8.1.2 Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreenings opgaver	- 31 -
8.2 Regionernes rolle	- 32 -

8.3 Invitation og svarafgivelse	- 33 -
8.4 Prøvetagning og opfølgning	- 33 -
8.4.1 Påmindelse om manglende opfølgning	- 34 -
8.5 Konklusion og anbefalinger	- 34 -
9 Breve og informationsmateriale	- 36 -
9.1 Invitationsbrev	- 36 -
9.2 Informationsmateriale	- 36 -
9.3 Påmindelser	- 37 -
9.4 Svarbrev	- 37 -
9.5 Konklusion og anbefalinger	- 38 -
10 Landsdækkende monitorering og opfølgning	- 39 -
10.1 Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreening	- 39 -
10.1.1 Indikatorer	- 39 -
10.1.2 Afrapportering	- 39 -
10.2 Landsdækkende opfølgning	- 40 -
10.3 Konklusion og anbefalinger	- 40 -
11 Deltagelse	- 41 -
11.1 Deltagelse og dækningsgrad	- 41 -
11.2 Evidens ang. deltagelse	- 41 -
11.3 Diskussion	- 43 -
11.4 Konklusion og anbefalinger	- 44 -
12 Ressourcer	- 46 -
12.1 Almen praksis	- 46 -
12.2 Gynækologisk speciallægepraksis	- 46 -
12.3 Patologiafdelinger og laboratorier	- 46 -
12.4 Gynækologiske hospitalsafdelinger	- 47 -
12.5 Andet	- 47 -
12.6 Konklusion	- 47 -
13 Etiske overvejelser	- 48 -
13.1 Reduktion i dødelighed og sygelighed	- 48 -
13.2 Mere skånsom behandling	- 48 -
13.3 Falsk negative og falsk positive svar	- 49 -
13.4 Psykosociale konsekvenser	- 49 -
13.5 Overbehandling af celleforandringer	- 49 -
13.6 Kontrolforløb	- 50 -
13.7 Uopfordret henvendelse til borgerne	- 50 -
13.8 Information og selvbestemmelse	- 50 -
14 Perspektivering	- 51 -

14.1 Selvopsamlede prøver	- 51 -
14.2 Screening af kvinder under 30 år og HPV-vaccinerede kvinder	- 51 -
14.3 Screening af ældre kvinder	- 52 -
14.4 Konklusion	- 53 -

Referencer	- 54 -
-------------------	---------------

Bilag	- 59 -
--------------	---------------

Bilag 1: Ordforklaringer og forkortelser	- 60 -
Bilag 2: Livmoderhalskræftscreeningsprogrammet i Danmark pr. 2017	- 63 -
Bilag 3: Bethesda-klassifikation	- 64 -
Bilag 4: CIN-klassifikation	- 67 -
Bilag 5: SNOMED-kodning	- 69 -
Bilag 6: Evidensgennemgang ang. HPV-screening	- 75 -
Bilag 7: Kort præsentation af GRADE-metoden	- 112 -
Bilag 8: Screeningsalgoritmer	- 114 -
Bilag 9: Litteraturgennemgang ang. deltagelse	- 119 -

1 Sammenfatning og anbefalinger

1.1 Resumé

Livmoderhalskræft udgår fra cellerne i slimhinden, som dækker livmoderhals og livmodermund. Sygdommen forekommer i alle aldre, også hos yngre kvinder, og i Danmark ses knap 400 nye tilfælde årligt og ca. 100 årlige dødsfald af livmoderhalskræft. Mindst 99% af tilfælde af livmoderhalskræft er knyttet til infektion med HPV, idet persisterende HPV-infektion kan føre til udvikling af celleforandringer, som i nogle tilfælde videreudvikler sig til livmoderhalskræft. Mange lande har indført screeningsprogrammer, som sigter mod at finde og behandle de sværere former af celleforandringer for derved at forebygge livmoderhalskræft. HPV-infektion kan endvidere forebygges ved vaccination, som dækker de HPV-typer, der hyppigst er associeret med livmoderhalskræft.

I Danmark blev screening mod livmoderhalskræft indført i en række kommuner og amter fra 1960'erne. Siden 2007 har Sundhedsstyrelsen udgivet nationale anbefalinger for livmoderhalskræftscreening, og der findes i dag et landsdækkende screeningsprogram omfattende kvinder mellem 23 og 64 år. Anbefalingerne blev senest opdateret i 2012, og siden da er der kommet ny viden om brug af HPV-test som primær screeningstest, og flere lande overvejer eller har besluttet at indføre det i deres screeningsprogrammer. Et formål med den nuværende opdatering af anbefalingerne har derfor været at gennemgå evidensgrundlaget for HPV-screening og vurdere om HPV-screening bør anbefales som primær screening i Danmark. Ud fra en systematisk gennemgang af den foreliggende evidens er det Sundhedsstyrelsens vurdering, at både cytologiscreening og HPV-screening er effektive metoder til at forebygge livmoderhalskræft. HPV-screening vil med stor sandsynlighed kunne forebygge flere livmoderhalskræfttilfælde, men muligvis på bekostning af at flere kvinder kommer i kontrolforløb eller bliver behandlet for celleforandringer, som ikke ville medføre kræft. Det er derfor nødvendigt at undersøge de screeningsprøver, hvor der påvises HPV, yderligere, så der ikke henvises for mange kvinder til kontrol og/eller behandling. Ud fra evidensen har det ikke været muligt at kvantificere disse forhold i en dansk screeningskontekst eller at afgøre, hvordan screeningsprogrammet bør udformes, så der opnås den bedste balance mellem gavnlige og skadelige virkninger. Sundhedsstyrelsen anbefaler derfor, at begge tests gøres tilgængelige i screeningsprogrammet, og at de indføres i regionerne på en måde, der giver mulighed for at monitorere de nævnte forhold. Anbefalingerne herfor fremgår sammen med anbefalinger for kvalitetssikring af kapitel 7.

Et andet formål har været at opdatere anbefalingerne for tiltag, der kan sikre at de kvinder, der ønsker at deltage i screeningen, får mulighed herfor, idet der er evidens for at manglende deltagelse ikke altid er resultatet af et bevidst fravalg. 25 % af kvinder deltager ikke i screening, og disse kvinder tegner sig for næsten halvdelen af tilfældene af livmoderhalskræft. Deltagelse i screening bør være resultat af et informeret valg, og samtidig bør det sikres, at kvinder der ønsker at vælge screeningen til, gives mulighed for at deltage. Anbefalingerne omfatter derfor både information til kvinderne (kapitel 9) samt tiltag til at sikre deltagelsen (kapitel 11).

For at understøtte screeningsprogrammet og sikre national koordinering og ensartethed anbefales det, at der nedsættes en National Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening i regi af regionerne (kapitel 8) samt at den allerede etablerede monitorering i Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreening (DKLS) videreføres, og at styregruppen for DKLS i samarbejde

med den nyetablerede Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening vurderer evt. behov for at erstatte eller supplere de nuværende indikatorer (kapitel 10).

Endvidere opridses etiske forhold omkring livmoderhalskræftscreening (kapitel 13) og forventede ressourcemæssige konsekvenser af de fremsatte anbefalinger (kapitel 12). Afslutningsvist gennemgås de områder, hvor der forventes en faglig udvikling indenfor de kommende år, som kan have betydning for fremtidige anbefalinger, herunder udviklingen i livmoderhalskræftforekomst blandt ældre kvinder og screening af HPV-vaccinerede (kapitel 14).

1.2 Oversigt over anbefalinger

Anbefalingerne gennemgås i detaljer i de enkelte kapitler og resumeres her.

Anbefalinger ang. testmetoder (kapitel 7):

- Det anbefales, at der ved cytologiundersøgelse fortsat anvendes væskebaseret teknik fremfor udstrykningsteknik, og at prøvesvaret angives efter Bethesda-klassifikationen.
- For kvinder i aldersgruppen 23-29 anbefales screening med cytologi hvert 3. år efter de nuværende retningslinjer.
- Det anbefales at udviklingen i forekomst af HPV-infektion, celleforandringer og livmoderhalskræft hos de 23-29-årige monitoreres med henblik på at vurdere, om der skal laves specifikke anbefalinger for kvinder der er HPV-vaccinerede.
- For aldersgruppen 30-59 år anbefales, at alle kvinder sikres tilbud om screening for livmoderhalskræft med primær test i form af enten væskebaseret cytologi som i det nuværende program og med de nuværende intervaller eller HPV-test med 5-års intervaller
- Det anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræft koordinerer en overordnet, national plan for en kontrolleret, differentieret implementering af screening blandt 30-59-årige, som giver mulighed for sammenligning af cytologi og HPV-screening.
- Det anbefales, at alle hr-HPV positive prøver triageres med cytologi, og at der udføres yderligere triage, hvis cytologiundersøgelsen viser lette celleforandringer (ASCUS eller LSIL).
- For kvinder i aldersgruppen 60-64 år anbefales fortsat HPV-test som i det nuværende program.
- Det anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening formulerer nationale retningslinjer for kvalitetssikring af såvel cytologitest som HPV-test, herunder vurdering af hvilket antal cytologi- hhv. HPV-tests, der mindst bør udføres, samt om minimumskravet skal formuleres pr. afdeling eller pr. undersøger (cytobioanalytiker).
- Det anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening gennemgår, hvordan kompetencer og kvalitetssikring indenfor cytologiundersøgelse mest hensigtsmæssigt vedligeholdes fremover.
- Det anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening definerer, hvilke kvalitetskrav der skal stilles til HPV-tests for at de må anvendes i det danske livmoderhalskræftscreeningsprogram
- Det anbefales, at de prøvetagende læger informeres om, hvor mange uegnede prøver de har, sammenholdt med gennemsnittet i regionen.

Anbefalinger ang. organisering (kapitel 8):

- Det anbefales, at der etableres en National Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening med repræsentation fra de fem regioner samt relevante fageksperter med den opgave at sik-

re, at implementeringen af Sundhedsstyrelsens nationale anbefalinger for livmoderhalskræftscreeningsprogrammet foregår ensartet og koordineret på tværs af regionerne.

- Det anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræft inddrager relevant faglig ekspertise i sin opgavevaretagelse
- Det anbefales, at Regionerne arbejder på koordinering af de tre danske kræftscreeningsprogrammer, så de for borgerne fremstår ensartede
- Det anbefales, at den enkelte region iværksætter tiltag mhp. at sikre alle kvinders mulighed for deltagelse i programmet, og den nationale styregruppe har også fokus herpå i sit arbejde
- Det anbefales, at der udføres national audit ved nydiagnosticeret livmoderhalskræft.
- Det anbefales, at invitation, prøvetagning og svarafgivelse fortsætter med den nuværende organisering, og at alle patologiafdelinger/screeningssekretariater udsender svar direkte til kvinden på screeningsprøver taget i almen praksis, hvis kvinden overfor den prøvetagende læge har givet sin accept heraf.

Anbefalinger ang. informationsmateriale (kapitel 9):

- Det anbefales, at alle regioner udsender enslydende invitations- og svarbreve efter skabeloner, som udarbejdes af den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening
- Det anbefales, at prøvesvar og anbefalinger for opfølgning sendes både til prøvetagende læge og direkte til kvinden fra screeningssekretariatet/patologiafdelingen
- Det anbefales, at brevene udsendes med digital post og indeholder link til informationsmateriale på Sundhedsstyrelsens hjemmeside
- Det anbefales, at brevet til kvinder, der er fritaget digital post fra det offentlige og derfor får tilsendt papirbrev, indeholder en opsummering af informationsmaterialet og oplysning om, hvor der kan findes yderligere
- Det anbefales, at Sundhedsstyrelsen udarbejder informationsmateriale, som bliver tilgængeligt på Sundhedsstyrelsens hjemmeside

Anbefalinger ang. monitorering (kapitel 10):

- Det anbefales, at monitoreringen fortsat varetages i regi af DKLS, og at DKLS også fremover udgiver årsrapporter i samme format som hidtil.
- Det anbefales, at den etablerede monitorering og udgivelsen af DKLS' årsrapporter med DKLS-styregruppens kommentarer til resultaterne for de enkelte indikatorer fortsætter, samt at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening og styregruppen for DKLS også fremover vurderer, om det er relevant at udskifte eller tilføje indikatorer.
- Det anbefales, at DKLS i samarbejde med Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening overvejer at indføre supplerende indikatorer mhp. kvalitetssikring af anvendelse af HPV-tests.
- Det anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening bistår med rådgivning til afdelinger og regioner, der ikke opfylder standarden for en given indikator.
- Det anbefales, at DKLS informerer Sundhedsstyrelsen og Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening, når der udgives årsrapporter eller andre opgørelser fra DKLS

Anbefalinger ang. deltagelse (kapitel 11):

Sundhedsstyrelsen anbefaler, at der i de kommende år iværksættes en række tiltag for at øge deltagelsen:

- Alle regioner bør tilbyde mulighed for selvopsamlede prøver til kvinder, der efter invitation og første påmindelse hverken har frameldt sig eller fået taget en prøve. Sådanne initiativer skal omfattes af monitoreringen af deltagelse og opfølgning på positive HPV-svar, og det bør overvejes, om DKLS kan inkludere en indikator herom i sine årsrapporter
- Hos de praktiserende læger bør afprøves tiltag med henblik på at øge deltagelsen fx mulighed for at vælge undersøgers køn, tilbud om screeningsundersøgelse i morgen- eller aften-åbningstid uden tidsbestilling evt. på skift mellem lægerne i et område
- Alle regioner bør iværksætte initiativer, der kan lette adgangen til prøvetagning for kvinder, som ønsker at deltage, som fx mobilklinikker og indsatser for grupper med særlig lav deltagelse såsom kvinder af anden etnisk herkomst og kvinder med funktionsnedsættelse
- Det anbefales, at såvel de enkelte regioner som den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening iværksætter yderligere undersøgelser og tiltag der kortlægger og adresserer barriererne i de grupper, som har lavest deltagelse
- Invitationsbreve og i informationsmateriale bør foruden muligheden for framelding, også oplyse om hvordan man kan gentilmelde sig
- Det anbefales at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening arbejder på etablering af egentlige beslutningsstøtteværktøjer om til- eller fravalg af livmoderhalskræftscreeningsprogrammet til brug for interesserede kvinder
- Det anbefales, at informationsmaterialet oversættes til flere sprog
- Det anbefales, at der iværksættes befolkningsrettede eller kampagnebaserede tiltag, der informerer om livmoderhalskræftscreeningsprogrammet

2 Main recommendations – summary in English

HØRINGSVERSION

3 Arbejdsgruppens kommissorium

Arbejdsgruppen arbejdede ud fra et kommissorium, som kan ses på Sundhedsstyrelsens hjemmeside: <https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/screening/~media/BA957BC60DD34C4AA3B3F4047202BBAB.ashx>

HØRINGSVERSION

4 Arbejdsgruppens sammensætning

	Organisation	Repræsentant
1	Dansk Cytologiforening	Susanne Nielsen , bioanalytiker Teamleder og fagspecialist i cytologi Patologiafdelingen, Sjællands Universitetshospital, afsnit Næstved
2	Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræft (DKLS)	Marianne Waldstrøm , formand i DKLS, Ledende overlæge Klinisk patologi, Vejle, Sygehus Lillebælt
3	Dansk Patologiselskab	Reza Serizawa , speciallæge i patologi, ph.d., overlæge Patologiafdelingen, Hvidovre
4	Dansk Selskab for Almen Medicin	John Brodersen , professor, ph.d., speciallæge i almen medicin Afdeling for Almen Medicin, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet og Center for Forskning & Uddannelse i Almen Medicin Forskningsenheden for Almen Praksis, Region Sjælland
5	Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi	Inge Panum , Overlæge, ph.d., MPA Klinisk Mikrobiologi, Hvidovre Hospital
6	Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi	Jan Blaakær , professor, overlæge, dr. med., Gynækologisk obstetrisk afdeling, Odense Universitets Hospital
7	Danske Patienter	Til 1/8 2017: Ulla Axelsen , overlæge og projektchef Kræftens Bekæmpelse Fra 1/8 2017: Ann-Britt Kvernød , antropolog, projektleder Kræftens Bekæmpelse, Forebyggelse & Oplysning
8	Danske Regioner	Til 1/8 2017: Natacha Jensen , konsulent Danske Regioner Fra 1/8 2017: Line Møller Rasmussen , konsulent Danske Regioner
9	Danske Regioner/Region Hovedstaden	Jesper Bonde , PhD, dipl.med.sci, Patologiafdelingen, Hvidovre Hospital
10	Danske Regioner/Region Midtjylland	Berit Andersen , Ledende overlæge, ph.d., professor. Afdeling for Folkeundersøgelser Region Midtjylland
11	Danske Regioner/Region Nordjylland	Erik Søgaard-Andersen , Specialeansvarlig overlæge, dr.med. Gynækologisk-obstetrisk afdeling, Aalborg Universitetshospital

12	Danske Regioner/Region Sjælland	Lise Grupe Larsen , Afsnitsansvarlig overlæge, Patologiafdelingen, Sjællands Universitetshospital, afsnit Næstved
13	Danske Regioner/Region Syddanmark	Dorthe Ørnskov , Molekylærbiolog, ph.d. Klinisk Patologi, Sygehus Lillebælt
14	Fagligt Selskab for Konsultations- og infirmerisygeplejersker	Betina Vølund , Konsultationssygeplejerske i almen praksis
15	Udpeget af Sundhedsstyrelsen	Elsebeth Lynge , professor Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet
16	Udpeget af Sundhedsstyrelsen	Kresten R. Petersen , Overlæge, dr. med., Gynækologisk-obstetrisk afdeling, Herlev Hospital. Sundhedsstyrelsens sagkyndige i gynækologi og obstetrik
17	Udpeget af Sundhedsstyrelsen	Hanne Nørgaard Heje , Praktiserende læge, ph.d.
Sekretariatsgruppe, Sundhedsstyrelsen:		
18	Marlene Øhrberg Krag, formand for arbejdsgruppen	
19	Gry St-Martin	
20	Ane Just Ohrt (til 31/8 2017)	
21	Cecilie Olivia Andersen (fra 1/6 2017)	
22	Alma Jensen (til 1/6 2017)	
23	Kristoffer Lande Andersen	
24	Henriette Edemann Callesen	
25	Jeppe Schroll (fag- og metodekonsulent)	
26	Kirsten Birkefoss (søgespecialist)	

5 Indledning

Livmoderhalskræft forårsages i mindst 99% af alle tilfælde af infektion med human papillomavirus (HPV), og kræftudviklingen foregår af udvikling af celleforandringer i livmoderslimhinden. Disse to forhold betyder, at livmoderhalskræft er en kræftform, der kan forebygges både ved vaccination mod HPV og ved behandling af celleforandringer. WHO anbefaler, at alle lande indfører screeningsprogrammer og om muligt også HPV-vaccination⁽¹⁾. I Danmark er begge implementeret: der findes et systematisk screeningstilbud til kvinder mellem 23 og 64 år, som har været landsdækkende siden 2006, og HPV-vaccination tilbydes alle piger som del af børnevaccinationsprogrammet⁽²⁾. Screeningsprogrammet, som gradvis er indført og udvidet siden 1960'erne, har medført et fald i forekomsten og dødeligheden, således at der i Danmark ses knap 400 nye tilfælde om året, og ca. 100 kvinder dør årligt af sygdommen^(3,4).

Sundhedsstyrelsen udgiver nationale anbefalinger for livmoderhalskræftscreeningsprogrammet, som dels skal sikre kvaliteten og berettigelsen af programmet, dels sikre et ensartet tilbud på tværs af landet. Endvidere skal anbefalingerne sikre en rimelig balance mellem fordele og ulemper i programmet⁽⁵⁾, idet livmoderhalskræftscreening, som alle screeningsprogrammer, kan være forbundet med risiko for fx overdiagnostik og/eller overbehandling. Sundhedsstyrelsen er ansvarlig for, at anbefalingerne opdateres med passende mellemrum. Regionerne er ansvarlige for implementering og gennemførelse af screeningprogrammet, herunder at screeningen lever op til de nationale anbefalinger.

Anbefalingerne blev senest opdateret i 2012. Siden da er der kommet ny viden og erfaring samt nye europæiske anbefalinger ang. testmetoder, herunder især muligheden for og perspektiverne i at undersøge for HPV-infektion som led i screeningen. Samtidig har de første årgange, som blev omfattet af tilbud om HPV-vaccine, nået en alder, hvor de begynder at indgå i screeningsprogrammet. Sundhedsstyrelsen har derfor fundet anledning til at opdatere anbefalingerne, hvilket er gjort i regi af Kræftplan IV.

Til at understøtte og kvalitetssikre opdateringen af anbefalingerne har Sundhedsstyrelsen nedsat en arbejdsgruppe med eksterne eksperter og repræsentanter for relevante aktører. Sundhedsstyrelsen har i arbejdet anvendt GRADE (Grading of recommendations Assessment, Development and Evaluation) til systematisk evidensgennemgang på en række af anbefalingernes områder¹.

En central anbefaling udsprunget af evidensgennemgangen er, at der anbefales en kontrolleret, differentieret implementering af screening med HPV-test, som skal tilrettelægges nationalt (kapitel 7). I forlængelse heraf anbefales, at den nuværende organisering af livmoderhalskræftscreeningsprogrammet suppleres med etableringen af en National Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening (kapitel 8).

¹ GRADE-metoden forklares i bilag 7

6 Kort om livmoderhalskræft

Dette kapitel indeholder en kortfattet gennemgang af kliniske og epidemiologiske forhold ang. livmoderhalskræft samt principperne i forebyggelse af sygdommen gennem vaccination og screening som baggrund for de anbefalinger, der præsenteres i de følgende kapitler. For uddybende information henvises til referencelisten og til den specialiserede faglitteratur.

6.1 Epidemiologi

I tiårsperioden 2006-2015 fik gennemsnitligt 376 kvinder om året livmoderhalskræft i Danmark, og der var i gennemsnit 104 dødsfald af livmoderhalskræft pr år i samme periode^(3,4). Til sammenligning var der mere end 900 nye tilfælde om året, da forekomsten toppede i midten af 1960'erne⁽⁶⁾. Livmoderhalskræft kan opstå i alle aldersgrupper, om end sygdommen er meget sjælden før 25 års-alderen. Næsten halvdelen (45%) af alle de kvinder, der fik påvist livmoderhalskræft i perioden 2006-2015, var under 45 år^(3,4). Blandt kvinder i screeningsalderen forekommer 45 % af kræfttilfældene blandt kvinder, der ikke har taget imod tilbuddet om screening⁽⁷⁾.

Figur 6.1 viser udviklingen i incidens og dødelighed af livmoderhalskræft i Danmark fra 1943-2014. Det fremgår af figuren, at incidensen faldt betydeligt frem til omkring 2000, hvorefter den har været stagnerende, mens faldet i dødeligheden er fortsat frem til 2010.

Livstidsrisikoen for livmoderhalskræft steg i de første årtier efter anden verdenskrig og nåede 3,5% midt i 1960'erne, hvor forekomsten var på sit højeste. Herefter faldt den til sit nuværende niveau på ca. 1% (fig. 6.2). Livstidsrisikoen for at dø af livmoderhalskræft har vist en lignende udvikling og er nu på ca. 0,3%.

Figur 6.3 viser den aldersspecifikke incidens (beregnet som antal nye tilfælde pr. 100.000 kvinder pr. år) og dødelighed for livmoderhalskræft i Danmark som et gennemsnit for perioden 2010 - 2014. Tallene i graferne er beregnet på baggrund af den samlede population af kvinder i hver aldersgruppe, men det er kun kvinder, der stadig har livmoderhalsen i behold, der er i risiko for livmoderhalskræft. Hvis man tager højde herfor, er incidensen højere end vist i figur 6.3, især for de ældre kvinder, idet andelen, som har fået fjernet livmoderen, er højere jo ældre kvinderne er⁽⁸⁾.

Incidensen er højest hos kvinder i 30-45-års alder og kvinder over 70 år. En publikation fra 2017⁽⁹⁾ gennemgår risikoen for livmoderhalskræft fordelt på fødselsårgange i fire nordiske lande. Heri vises, at alle fødselskohorter har et forløb, hvor incidensen af livmoderhalskræft er højest i 35-45-års alder og falder derefter. At kurven i figur 6.3 har to incidens-toppe er således ikke udtryk for sygdommens naturhistorie, men med stor sandsynlighed for at de kvinder, som i dag er i de ældre aldersgrupper, tilhører fødselsårgange, som har haft en høj incidens af livmoderhalskræft livet igennem. Disse fødselsårgange har desuden ikke været screenet i samme omfang som de senere fødselsårgange, da screeningsprogrammet for livmoderhalskræft kun har været fuldt implementeret i ca. 10 år.

Tilsvarende viser figur 6.4, at faldet i livmoderhalskræftforekomsten over tid er mindre blandt de 70+-årige. På den baggrund blev det som led i kræftplan IV 2016 besluttet at give kvinder født før 1948 et engangstilbud om undersøgelse for HPV-infektion i livmoderhalsen, hvilket regionerne har sat i værk i 2017⁽¹⁰⁾.

De fødselsårsgange, som kommer til at udgøre de 70+ årige fremover, har haft en lavere incidens af livmoderhalskræft livet igennem end de tidligere fødselsårsgange og vil desuden være screenet siden ungdommen. Det forventes derfor, at den høje incidens blandt ældre kvinder er et forbigående fænomen (se også afsnit 14.3.1).

Blandt de nordiske lande har Danmark og Norge flest nydiagnosticerede tilfælde af livmoderhalskræft i forhold til befolkningens størrelse og alderssammensætning. Tabel 6.1 viser den gennemsnitlige årlige incidens per 100.000 kvinder i forskellige aldersgrupper i de nordiske lande. I alle landene varierer forekomsten med alder, svarende til det ovenfor beskrevne, med nogen variation pga. forskellig risiko for livmoderhalskræft før indførelse af screening og pga. forskelle i hvornår screening blev indført i de enkelte lande.

Årlig incidens pr 100.000 ¹ , gennemsnit 2010-14, for de nordiske lande. Kilde NORDCAN							
	Alle al- dre	20-24 år	25-29 år	30-59 år	60-64 år	65-69 år	70+ år
Danmark	10,2	4,4	14,6	21,4	15,3	12,1	17,2
Norge	9,7	2,5	13,7	23,0	13,8	13,9	13,9
Island	8,0	5,1	16,0	11,0	9,9	6,2	8,3
Sverige	7,5	3,3	11,0	18,4	10,2	9,3	13,7
Finland	4,3	2,4	5,0	10,1	4,6	6,9	8,3

¹Aldersstandardiseret til World Standard Population, ikke korrigeret for hysterektomifrekvens

Tabel 6.1 Livmoderhalskræftforekomst i Norden

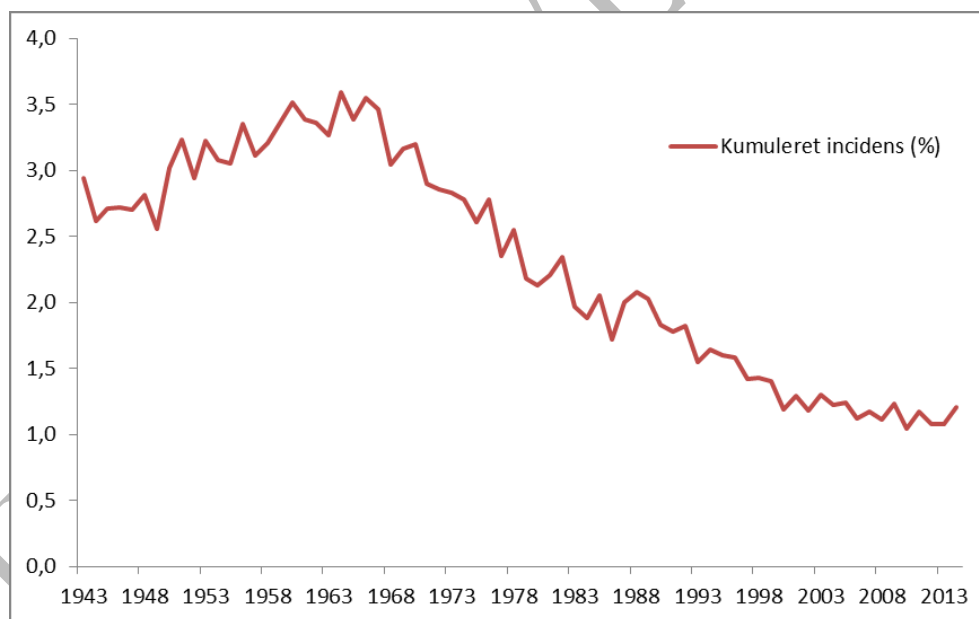
Danmark
Livmoderhals
ASR (W) alder 0-85+



NORDCAN © Association of the Nordic Cancer Registries

Fig. 6.1 Incidens og dødelighed af livmoderhalskræft i Danmark 1943-2014 (Aldersstandardiseret rate, World Standard Population)

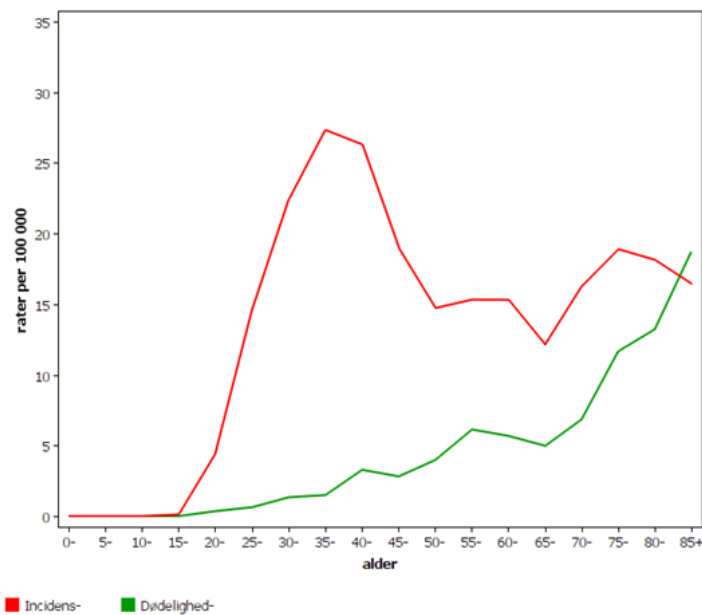
Data fra NORDCAN



Figur 6.2 Kumuleret incidens af livmoderhalskræft (livstidsrisiko for at få livmoderhalskræft) i Danmark 1943-2014. Data fra

NORDCAN

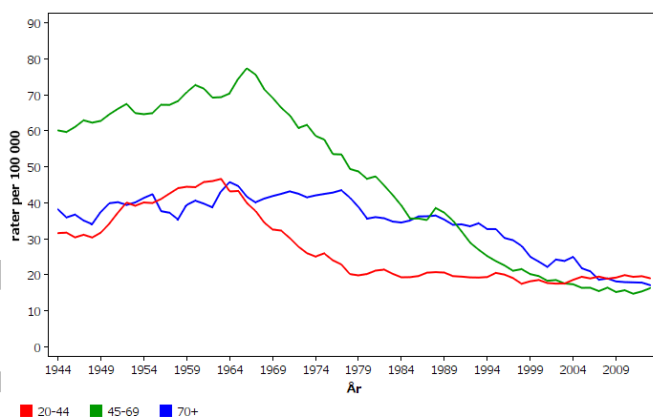
Danmark (2010-2014)
Livmoderhals



NORDCAN © Association of the Nordic Cancer Registries (3.5.2017)

Fig. 6.3 Gennemsnitlig årlig aldersspecifik incidens og dødelighed af livmoderhalskræft i Danmark 2010-14. Data fra NORDCAN

Incens: Danmark
Livmoderhals



NORDCAN © Association of the Nordic Cancer Registries (12.4.2017)

Fig. 6.4 Aldersspecifik incidens af livmoderhalskræft i Danmark 1944-2014 for forskellige aldersgrupper. Data fra NORDCAN

6.2 HPV som årsag til livmoderhalskræft

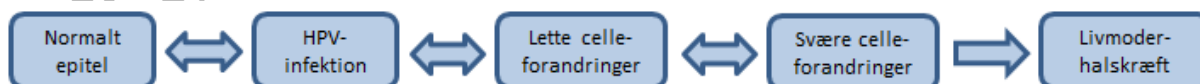
Mindst 99% af alle tilfælde af livmoderhalskræft forekommer blandt kvinder med persisterende infektion med human papillomavirus (HPV). HPV findes i ca. 200 forskellige genotyper, hvoraf 40 kan inficere anogenitalregionen. Tretten genotyper anses for onkogene (dvs. kræftfremkaldende) og betegnes høj-risiko-typer, forkortet hr-HPV. To genotyper, 16 og 18, er tilsammen årsag til omkring 70% af livmoderhalskræfttilfælde⁽¹⁾. Kondylomer (kønsvorter) forårsages også af HPV, men andre typer (langt overvejende type 6 og 11) end dem, som giver kræft.

Livstidsrisikoen for at blive smittet med HPV er mindst 80% for seksuelt aktive kvinder. I de fleste tilfælde sker smitten indenfor få år efter seksuel debut, men kan ske senere, og nogle får flere infektioner gennem livet. Prævalensen af HPV-infektion er højest hos yngre kvinder lige efter den seksuelle debut og falder med stigende alder. En undersøgelse af kvinder i Storkøbenhavn har vist, at prævalensen af infektion med højrisiko-HPV blandt kvinder i de aldersgrupper, der omfattes af screeningsprogrammet, var ca. 20%. Prævalensen faldt med alderen fra ca. 40% hos 23-29-årige til 6-10% hos 60-65-årige⁽¹¹⁾.

HPV overføres ved intim kontakt mellem hud eller slimhinder i genitalområdet. Samleje er ikke en forudsætning for smitte, og kondom yder ikke fuld beskyttelse. I livmoderhalsen inficerer HPV de basale celler i overfladeepitelet, og virus opformerer sig, mens cellen modnes og gennem epitelet. De celler, som afstødes fra overfladen, er derfor fyldt med virus. I langt de fleste tilfælde (90%) forsvinder infektionen igen inden for 6-24 måneder, men hos nogle kvinder persisterer den⁽¹²⁾. Persisterende infektion med en onkogen HPV-type kan medføre celleforandringer, som hos nogle af kvinderne udvikler sig til kræft. Hos andre kvinder forsvinder celleforandringerne igen af sig selv. Sygdomsudviklingen fra smitte med HPV over celleforandringer til kræft tager mange år (op til 15-20 år) hos kvinder med normalt immunforsvar.

6.3 Celleforandringer

Kræftudviklingen forudgås af udvikling af celleforandringer i livmoderslimhinden. De begynder oftest i livmodermunden og breder sig derfra. Celleforandringerne kan inddeles efter sværhedsgrad. De lette celleforandringer udvikler sig sjældent til kræft, hvorimod ca. 30 pct. af de sværeste bliver til kræft i løbet af en årrække. Alle celleforandringer kan helbredes spontant eller gå tilbage til et lavere stadium. Udvikles livmoderhalskræft, er der imidlertid ikke mulighed for, at sygdommen kan regrediere (figur 6.5).



Figur 6.5 Trin i udvikling af livmoderhalskræft

Svære celleforandringer behandles med en såkaldt kegleoperation, conisatio, der består i fjernelse af en vævskegle fra livmoderhalskanalen indeholdende den såkaldte transformationszone, der er overgangen mellem slimhinden i livmoderhalsen og på livmodermunden. En følge af dette indgreb er en øget risiko for at føde for tidligt. Risikoen varierer for forskellige operationsmetoder og er tillige afhængig af keglens højde. Endvidere kan der efter conisatio opstå blødning (ca 5% af de opererede) infektion (1-14%) og forsnævring af livmoderhalsen (ca 1,5 %).

De lette celleforandringer, der ofte helbredes spontant, følges klinisk med kontroller⁽¹³⁾.

6.4 Kliniske stadier og behandling af livmoderhalskræft

Livmoderhalskræft inddeles i fire kliniske stadier. Behandlingen og chancen for overlevelse afhænger af stadiet, og prognosen er bedre jo lavere stadium, sygdommen diagnosticeres i. Imidlertid er livmoderhalskræft ofte først symptomgivende i de mere fremskredne stadier. Symptomerne kan omfatte blødningsforstyrrelser, kontaktblødning, udflåd, træthed, vægttab og appetitløshed, samt smerter i underlivet, ryggen eller benene.

Behandlingen i stadium I, som er det mindst fremskredne, vil oftest være fjernelse af livmoderen, men nogle gange kan en kegleoperation være nok. Stadium II, hvor sygdommen har bredt sig uden for livmoderhalsen, behandles i nogle tilfælde med operation, hvor man fjerner livmoderen, det øverste stykke af skeden og lymfeknuder i bækkenet, og i andre med strålebehandling. Hos nogle yngre kvinder med kræftknuder under 2 cm kan man lave en fertilitetsbevarende operation.

Kvinder med livmoderhalskræft i stadium III eller IV, hvor sygdommen har bredt sig yderligere, vil blive behandlet med stråle- og kemoterapi. Efter strålebehandlingen kan kvinderne på længere sigt få en del bivirkninger. Både blære- og tarmfunktion bliver påvirket, og desuden påvirkes kvindens kønsorganer og seksualliv. Strålebehandling påvirker også æggestokkene, så kvinder, der endnu ikke er kommet i overgangsalderen, kommer i overgangsalderen. Kemoterapi giver også bivirkninger både på både kort og længere sigt.

Den hyppigste kræftform er planocellulært karcinom, der udgør 77 pct. af tilfældene. Ca. 18 pct. er adenokarcinomer. Resten er andre sjældnere kræftformer.

Den samlede femårsoverlevelse efter livmoderhalskræft er 73% men afhænger af stadiet og varierer fra 11% i stadium IV til 92% i stadium I⁽¹⁴⁾. 80-95% af kvinder i stadium I og II og ca. 60% af kvinder i stadium III kan helbredes med de beskrevne behandlinger.

6.5 Forebyggelse

6.5.1 Forebyggelse gennem screeningsprogrammet

Screening for livmoderhalskræft sigter mod at opdage og fjerne celleforandringer, inden de udvikler sig til kræft. Både HPV-smitte og efterfølgende kræftudvikling kan ske livet igennem, og screeningsundersøgelsen gentages derfor med regelmæssige mellemrum.

WHO anbefaler, at alle lande har et screeningsprogram til forebyggelse og tidlig opsporing af livmoderhalskræft. I Danmark blev undersøgelse for celleforandringer taget i brug på gynækologiske afdelinger 1950'erne. I 1962 indførte Frederiksberg Kommune som den første i landet et befolkningsbaseret program, og i de følgende årtier fik flere amter lignende tilbud, hvilket blev støttet af Sundhedsstyrelsen med redegørelsen "Forebyggende undersøgelser mod livmoderhalskræft" fra 1986. I 2006 havde alle amter indført screening i aldersgruppen 23-59 år som anbefalet af Sundhedsstyrelsen, men en rapport fra 2005 påviste stor variation i tilbuddet fra amt til amt, og derfor udgav Sundhedsstyrelsen i 2007 nationale anbefalinger for programmet, som efterfølgende blev opdateret i 2012.

Screeningsprogrammets udformning i Danmark pr. 2017 er vist i bilag 2, og de nye anbefalinger for programmet findes i kapitel 7-10.

6.5.2 HPV-vaccination

I 2006 blev de første vacciner mod HPV markedsført. I Danmark blev HPV-vaccination indført i børnevaccinationsprogrammet i januar 2009. Aktuelt anbefales tilbydes vaccinen som led i børnevaccinationsprogrammet til piger i 12 års alderen, men det gratis tilbud gælder indtil de fylder 18 år; tidligere gjaldt tilbuddet piger fra 12-15 år. Endvidere har der været midlertidige vaccinationstilbud, som rettede sig mod fødselsårgangene 1985-95⁽¹⁵⁾. De hidtil anvendte vacciner beskytter mod type 16 og 18, som tilsammen forårsager ca. 70% af tilfældene af livmoderhalskræft. I efteråret 2017 overgik børnevaccinationsprogrammet til en nonavalent (dvs. omfattende 9 typer) HPV-vaccine, som yder beskyttelse mod de HPV-typer, som forårsager ca. 90% af tilfældene af livmoderhalskræft. Der kan ikke påregnes fuldstændig beskyttelse, hvis kvinden allerede er inficeret med HPV på vaccinationstidspunktet. Derfor anbefales, at piger bliver vaccineret før seksuel debut, hvilket ikke er opfyldt for nogle af de kvinder, der er vaccineret i Danmark, især dem der er vaccineret i de midlertidige tilbud eller udenfor børnevaccinationsprogrammet.

Udover beskyttelsen mod livmoderhalskræft forventes vaccinationsprogrammet også at resultere i færre tilfælde af HPV-inducerede celleforandringer. Vaccinen kan derfor også forventes at medføre, at færre kvinder skal i opfølgningsforløb pga. celleforandringer, og at færre får brug for kegleoperation.

7 Testmetoder og screening

Screeningsprogrammer for livmoderhalskræft blev indført i mange lande i kølvandet på opdagelsen af, at celleforandringer, som kan repræsentere kræftforstadier, kan findes ved cytologisk undersøgelse, dvs. mikroskopiundersøgelse af en celleprøve fra livmoderhalsen. Den cytologiske undersøgelse har dog en række begrænsninger. På den ene side kan en kvinde godt have kræftforstadier på livmoderhalsen, selvom der ikke ses celleforandringer i de celler, som blev udtaget ved prøven. Og på den anden side kan testen påvise celleforandringer, som aldrig vil udvikle sig til kræft, da man ikke på den cytologiske undersøgelse kan se forskel på de forandringer, som bliver til kræft, og dem der ikke gør. Der er således både risiko for at gå glip af muligheden for at forebygge kræft, og der er risiko for at behandle betydningsløse celleforandringer med kegleoperation, som kan medføre komplikationer, jf. kapitel 6.

Opdagelsen af, at livmoderhalskræft forårsages af persisterende infektion med HPV, affødte interesse for, om undersøgelse for kræftfremkaldende HPV-typer (højrisiko-HPV eller hr-HPV) kan anvendes i screeningsøjemed, idet der er udviklet metoder til at påvise hr-HPV i materiale fra livmoderhalsen. Imidlertid er HPV-infektion meget hyppig, som beskrevet i kapitel 6, og kun en mindre del af de kvinder, der får en HPV-infektion, ender med at få kræft. Også kvinder, som ikke har celleforandringer, men 'kun' en højrisiko-HPV-infektion, testes positive, hvilket især har betydning i de yngre aldersgrupper, hvor der forekommer mange forbigående HPV-infektioner.

Det er uhensigtsmæssigt at påvise alle tilfælde af HPV-infektion og/eller alle lettere tilfælde af celleforandringer, da ikke alle udvikles til kræftsygdom. Den ideelle screeningsmetode ville være en, der kunne identificere alle de tilfælde af celleforandringer, der ubehandlet ville udvikles til kræft, men ikke de tilfælde, der ikke bliver til kræft. En sådan screeningstest findes desværre ikke, men ved videre undersøgelse af de positive prøver, kan man søge at identificere kvinder, der har størst sandsynlighed for at have eller udvikle svære celleforandringer, således at disse kan henvises til nærmere udredning. Dette kaldes for triagering af de positive prøver og beskrives nærmere i afsnit 7.5.

I øjeblikket anvendes i Danmark cytologisk undersøgelse af celleprøver fra livmoderhalsen som primær screeningsmetode for kvinder under 60 år og undersøgelse for hr-HPV for kvinder i alderen 60-64 år. Begge undersøgelser kan foretages på det samme prøvemateriale fra livmoderhalsen.

Et væsentligt formål med denne opdatering af de danske anbefalinger for livmoderhalskræft har været at gennemgå evidensen vedr. hr-HPV-screening og tage stilling til, om hr-HPV-test som primær screeningstest skal anbefales i Danmark, samt i hvilke aldersgrupper og med hvilke screeningsintervaller, det i givet fald vil være relevant.

7.1 Internationale guidelines

I 2008 udkom 2. udgave af de europæiske retningslinjer for kvalitetssikring af livmoderhalskræftscreening⁽¹⁶⁾, og i 2015 blev retningslinjerne suppleret med tre bilag, som gennemgår ny evidens ang. bl.a. brug af HPV-test i screeningsprogrammer⁽¹⁷⁾. I dette supplement fra 2015 fastslås, at både cytologisk undersøgelse og HPV-test er evidensbaserede screeningstests, der opfylder de europæiske anbefalinger for kræftscreening, forudsat at der anvendes validerede tests

og at implementeringen sker i overensstemmelse med retningslinjerne fra 2008 og supplementet fra 2015.

Der foreligger flere internationale studier, der sammenligner effekten af screening med de to metoder, og flere lande er overgået til hr-HPV-test som primær screening eller overvejer at gøre det. Blandt andet er Holland og Australien⁽¹⁸⁾ overgået fra cytologiscreening til primær HPV-screening i 2017. I UK anbefalede National Screening Committee i 2016 at implementere primær HPV-screening i det nationale livmoderhalskræftscreeningsprogram⁽¹⁹⁾. Socialstyrelsen i Sverige har udgivet en national anbefaling om at bruge HPV-test som primær screeningstest i det svenske livmoderhalskræftscreeningsprogram⁽²⁰⁾. New Zealand planlægger overgang til primær HPV-screening i 2018⁽²¹⁾. I Norge indførtes i 2015 HPV-baseret screening til halvdelen af kvinderne i 4 af landets 19 fylker⁽²²⁾, og i 2017 blev det besluttet at indføre HPV-screening til alle kvinder mellem 34 og 69 år i hele Norge⁽²³⁾.

7.2 Indikation for prøver fra livmoderhalsen

Undersøgelser af prøver fra livmoderhalsen med cytologitest og/eller test for højrisiko-HPV anvendes dels i screeningsojemed som beskrevet ovenfor, dels som led i opfølgning efter behandling. Test med henblik på kræftscreening bør ikke tages med kortere interval end anbefalet i screeningsprogrammet eller uden for de angivne indikationer, da dette ikke øger udbyttet, men blot fordyrer screeningen og kan blandt andet føre til forøgede problemer med overdiagnostik. Derimod kan undersøgelse af kvinder, der ikke er blevet screenet i programmet, eller hvis seneste screeningsundersøgelse ligger længere tilbage end det anbefalede interval, medvirke til at forbedre dækningen, også selvom det ikke sker på foranledning af en invitation⁽²⁴⁾. Læger og sygeplejersker i almen praksis, og på gynækologiske afdelinger/speciallægepraksis bør overveje at drøfte deltagelse i screeningsprogrammet med deres patienter, således at informerede valg kan understøttes, og således at de, hvor det findes relevant, kan benytte lejligheden til at udtage celleprøve i forbindelse med fx gynækologisk undersøgelse af anden årsag. I den forbindelse bør det overvejes, om der kan etableres mulighed for, at kvinder og praktiserende læger kan tilgå oplysninger om kvinders screeningshistorik og til-/frameldingsstatus til screeningsprogrammet, jf. anbefalingerne i kapitel 11.

Ved symptomer fra underlivet eller synlige forandringer på livmoderhalsen skal kvinden henvises direkte til gynækologisk afdeling/speciallægepraksis med henblik på videre udredning, idet en prøve fra livmoderhalsen til cytologitest eller test for HPV ikke er tilstrækkeligt til at afklare om der er tale om kræft i denne situation.

7.3 Cytologitest

Cytologitesten kan bruges i alle aldre, men på grund af den ændring, der sker i slimhinden i livmoderhalsen efter menopausen, kan den være sværere at tolke hos kvinder over ca. 50 år. Bedømmelsen af celleforandringer beror på undersøgerens vurdering og er forbundet med relativ stor inter- og intraobservatorvariation, hvilket dog kan mindskes ved brug af automatiserede metoder.

Celleprøve fra livmoderhalsen bør tages fra både ekto- og endocervix samt fra transformationszonen (dvs. både fra livmoderhalskanalen uden på livmoderhalsen samt fra overgangen mellem disse)⁽²⁵⁾.

Der findes to teknikker for præparering til cytologisk bedømmelse af materialet fra livmoderhalsen, hhv. udstrykningsteknik (UST), hvor celler udstryges på et objektglas, og væskebaseret teknik (VBT), hvor celler anbringes i en beholder med væske og derfra overføres til et objektglas. Alle patologiafdelinger i Danmark er overgået til VBT, som har de fordele, at prøvetagningen er nemmere, at der er færre uegnede celleprøver, og at test for hr-HPV kan udføres på det samme prøvemateriale uden behov for fornyet prøvetagning fra kvinden⁽²⁶⁾.

Siden 2007 har det været anbefalet at anvende Bethesda-klassifikationen⁽²⁷⁾ til cytologisk diagnostik. Alle regioner anvender denne klassifikation, og det anbefales at denne praksis fastholdes. En nærmere beskrivelse og kodeforskrifter findes i bilag 3 og 5. Det anbefales desuden, at der fortsat anvendes VBT fremfor UST.

Arbejdsgruppen anbefaler, at de prøvetagende læger informeres om, hvor mange uegnede prøver de har, sammenholdt med gennemsnittet i regionen. Tilbage meldingen kan ske ved opgørelser over antallet af uegnede celleprøver med en beskrivelse af, hvorfor celleprøven er uegnet, samt en opgørelse over normale celleprøver uden indhold af endocervikale celler. I samarbejde med den regionale kvalitetsudviklingsorganisation for almen praksis bør der udvikles tilbud om assistance til at optimere prøvetagningskvaliteten, fx undervisningsmateriale.

7.4 Test for højrisiko-HPV

Materiale til test for hr-HPV kan tages fra livmoderhalsen på samme måde som celleprøven til mikroskopi. Da begge tests kan udføres på samme materiale muliggøres triagering med cytologitest ved påvist hr-HPV-infektion, uden at kvinden skal have taget en ny prøve.

På baggrund af den eksisterende viden om infektion med hr-HPV er der udviklet flere kommercielle HPV-test baseret på forskellige undersøgelsesmetoder (immunhistokemi, DNA-hybridiseringsteknikker og DNA- eller RNA-baserede amplifikationsteknikker). PCR eller genomiske amplifikationsteknikker er de mest gennemvaliderede metoder internationalt, og de eneste der anvendes i Danmark, som beskrevet Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreenings (DKLS) årsrapport⁽²⁸⁾.

For at påvise en persisterende HPV-infektion er det nødvendigt at tage fornyede prøver efter 1-2 år. Hvis der påvises samme HPV-type i den nye prøve, er det udtryk for persisterende infektion, om end reinfektion med samme type dog ikke helt kan udelukkes.

7.5 Sammenligning af hr-HPV-test og cytologisk undersøgelse som primær screeningsmetode

I forbindelse med udarbejdelsen af de reviderede anbefalinger har Sundhedsstyrelsen foretaget en systematisk evidensgennemgang med udgangspunkt i GRADE metoden, som beskrives i bilag 7. Resultatet heraf findes i bilag 6 og har været forelagt arbejdsgruppen, som herudfra har drøftet, om hr-HPV-test fremover skulle være den primære screeningsmetode for 30-59-årige

kvinder, jf. PICO² 1 og 2 i bilag 6 samt om der skulle udarbejdes særskilte anbefalinger for HPV-vaccinerede kvinder, jf. PICO 3 og 4.

7.5.1 Screening af kvinder i alderen 23-29 år

På baggrund af den eksisterende viden anbefaler arbejdsgruppen, at der i aldersgruppen 23-29 år fortsættes med cytologiscreening frem for hr-HPV-screening på grund af den nævnte høje forekomst af forbigående HPV-infektion i denne alder⁽¹¹⁾ og dermed højere risiko for at kvinder henvises til unødigt opfølgning og evt. overbehandles. Screeningsalgoritme fremgår af bilag 8.1 og ud fra arbejdsgruppens drøftelser er der foretaget enkelte ændringer i forhold til algoritmen fra 2012, således at der nu anbefales HPV-DNA-test ved vedvarende lette celleforandringer før henvisning til gynækolog.

Det anbefales samtidig, at udviklingen i forekomst af HPV-infektion, celleforandringer og livmoderhalskræft hos de 23-29-årige monitoreres fremadrettet, idet de første af de HPV-vaccinerede fødselsårge siden 2016 er begyndt at indgå i screeningsprogrammet (se 14.2).

Arbejdsgruppen drøftede også, hvordan HPV-vaccinerede kvinder bedst screenes. Der lagdes vægt på, at ca. 30% af livmoderhalskræfttilfælde forårsages af andre typer, end dem, der dækkes i de hidtil anvendte vacciner. Endelig viste evidensgennemgangen for PICO 3 og PICO 4, at der ikke foreligger solid evidens ang. screening af vaccinerede kvinder. Af disse årsager formuleres der ikke på nuværende tidspunkt særskilte anbefalinger for HPV-vaccinerede kvinder, men resultaterne af screening i disse årgange skal monitoreres med henblik på at tage stilling til formulering af specifikke anbefalinger for denne gruppe fremadrettet. Se afsnit 14.2 for nærmere diskussion heraf.

7.5.2 Screening af kvinder i alderen 30-59 år

Sammenfattende viser evidensgennemgangen for PICO 1, at hr-HPV-testen har potentiale til at forebygge flere kræfttilfælde end cytologiundersøgelse, men at dette sandsynligvis sker på bekostning af et øget antal kvinder som henvises til kolposkopi og antagelig behandling af flere kvinder for celleforandringer, som ikke ville udvikle sig til kræft. Endvidere vil der være et antal kvinder, der vil få påvist persisterende hr-HPV-infektion med ingen eller kun lette celleforandringer, som vil skulle følges med gentagne kontroller. Det er imidlertid svært ud fra de foreliggende studier at kvantificere, hvor mange ekstra kræfttilfælde, der kan forebygges, og hvor mange ekstra kontrol- og behandlingsforløb, der kan forventes, ved overgang fra cytologiscreening til HPV-screening i Danmark. Dette skyldes blandt andet de følgende forhold:

- Danmark har en højere forekomst af HPV-infektion og også af livmoderhalskræft end de lande, hvor studierne er udført⁽²⁹⁾
- Opfølgningen af HPV-positive i flere af studierne adskiller sig fra, hvad vi vil anbefale i Danmark, idet kvinderne i flere af studierne blev visiteret direkte til kolposkopi uden forudgående triagering
- Det er uvist, om cytologiscreeningen har samme kvalitet i de lande, hvor studierne er udført, og om dette kan påvirke den observerede forskel mellem de to testmetoder

² PICO-betegnelsen henviser til de fokuserede spørgsmål, som stilles i forbindelse med evidensgennemgangen, se nærmere i bilag 6 og 7

- Det er uvist, hvilken betydning det har, at studierne er lavet med ældre HPV-testmetoder, som ikke er i brug i Danmark
- Tilsvarende er det uvist, om det har betydning, at de fleste studier sammenligner med konventionel cytologi og ikke væskebaseret
- Flere studier undersøger ikke HPV-test efterfulgt af triagering, som er det, der ville blive indført i Danmark, men derimod co-testing, dvs. samtidig cytologi og HPV-test på det samme prøvemateriale
- Det er uvist hvilken betydning organisatoriske forhold, screeningsdækning forud for studiet og den undersøgte befolknings screeningshistorik har for resultaterne og deres overførbarehed (fx hvor hyppigt kvinderne i de enkelte lande blev screenet forud for at de indgik i studiet, og hvornår deres seneste test var taget)
- Alle de eksisterende studier har sammenlignet HPV-test og cytologi test med samme screeningsinterval. HPV testen har muligvis sin berettigelse ved længere screeningsintervaller (PICO 2).

I Norge valgte man i 2015 at indføre HPV-baseret screening gradvis i 4 af landets fylker. I disse fylker screenes halvdelen af kvinderne primært med HPV-test, mens den anden halvdel (og kvinderne i resten af landet) fortsat screenes med cytologi for at indhente norske erfaringer, både hvad angår logistiske, personalemæssige og administrative forhold, og hvad angår resultaterne af at screene med HPV-test som primær metode. I efteråret 2017 besluttede de norske sundhedsmyndigheder, at HPV-screening kan udrulles i hele landet, hvilket forventeligt sker i 2019-21⁽²³⁾.

Ud fra de overvejelser, som er gennemgået ovenfor, finder Sundhedsstyrelsen umiddelbart, at screening blandt 30-59-årige, med primær screeningstest i form af enten væskebaseret cytologi som i det nuværende program og med de nuværende intervaller, eller med HPV-test med 5-års intervaller er at betragte som tilnærmeligt ligeværdige tilbud, givet den foreliggende evidens. Sundhedsstyrelsen finder dog samtidigt, at der er behov for, med udgangspunkt i danske forhold, at få etableret mere robust viden, der kan sikre at screeningsprogrammet kan indrettes så det bedst opfylder formålet, under hensyn til opvejning af forholdet mellem potentiel gevinst og mulig skadevirkning.

I den forbindelse kan direkte sammenligning af sideløbende programmer være at fortrække frem for før/efter-studier, hvilket kan gøres ved en kontrolleret, differentieret implementering af screening blandt 30-59-årige, hvorunder nogle kvinder screenes med væskebaseret cytologi som i det nuværende program og med de nuværende intervaller, mens andre screenes med HPV-test med 5-års intervaller. Formålet opfyldes formentlig bedst i et regelret randomiseret eller quasi-randomiseret design, hvor kvinder i hver region fordeles til de to screeningsmetoder. Rammerne for iværksættelse af en sådan differentieret implementering skal afklares, herunder forhold vedr. planlægning, implementering, koordinering, monitorering, databehandling, videnskabsetik, jura, videnskabelig publikation m.v. med udgangspunkt i Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening, som samtidig anbefales etableret. Anbefalinger til denne styregruppes mandat, opgaver og sammensætning er nærmere beskrevet i kapitel 8.

Det var arbejdsgruppens vurdering efter evidensgennemgangen, at det stadig ikke er afklaret, hvilken triageringsmetode, der vil være mest hensigtsmæssig at anvende. Mulige triageringsmetoder omfatter bl.a. cytologi, HPV-genotypning eller ny HPV-test med andet testsystem⁽¹⁷⁾.

I relation til ovenstående finder Sundhedsstyrelsen at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening skal sikre følgende forhold vedr. en sådan kontrolleret, differentieret implementering af screening for livmoderhalskræft blandt 30-59-årige :

- at alle 30-59-årige kvinder sikres tilbud om screening for livmoderhalskræft med primær test i form af enten væskebaseret cytologi som i det nuværende program og med de nuværende intervaller eller HPV-test med 5-års intervaller
- at der foreligger en overordnet plan for en kontrolleret, differentieret implementering af screening blandt 30-59-årige og for hvordan denne skal følges i regionerne
- at den kontrollerede, differentierede implementering giver mulighed for sammenligning af de to screeningsmetoder
- at der foreligger en national kodevejledning, som følges i alle regioner, så der indhentes sammenlignelige data, som muliggør monitorering af screeningsprogrammet
- at den algoritme for triagering og opfølgning ved HPV-screening af 30-59-årige, som findes i dette dokument's bilag 8.3 indgår i programmet, idet dette definerer det minimumstilbud, som skal gives til kvinderne, herunder at alle HPV-positive triageres med cytologi og at lette celleforandringer triageres yderligere mhp at sikre at der ikke henvises unødigt mange til kolposkopi. Regionerne kan vælge forskellige metoder til denne yderligere triage, forudsat at det er koordineret i styregruppen
- at kvinder, der screenes med cytologi følges op som beskrevet i bilag 8.2
- at der lægges en plan for, hvordan overgangen fra 3-års til 5-års-screeningsintervaller (for 30-49-årige som overgår fra cytologi til HPV-screening) håndteres i praksis, herunder fastlæggelse af hvor lang tid efter seneste cytologiundersøgelse en kvinde indkaldes første gang, hun skal undersøges med HPV.
- at det før en kontrolleret, differentieret implementering iværksættes er afklaret hvorledes der sikres dataopsamling, herunder hvilke indikatorer, der skal anvendes, og hvorledes data fra den differentierede implementering afrapporteres i relation til opgaver i regi af DKLS, herunder DKLS-årsrapporten

7.5.3 Screening af kvinder over 59 år

For kvinder 60-64 år anbefales fortsat HPV-test som i det nuværende program. Det anbefales fortsat, at screening kan ophøre, hvis HPV-test er negativ i 60-64-års-alderen, men i de kommende år bør udviklingen i incidens af livmoderhalskræft hos kvinder ældre end 65 år følges mhp. at vurdere om der er grundlag for en ændring af den øvre aldersgrænse for screeningsprogrammet, og om det er nok med én negativ HPV-test, jf. diskussionen i afsnit 14.3.

Siden indførelsen af HPV-test til de 60-64-årige har det vist sig at være praktiske vanskeligheder forbundet med håndteringen af de kvinder der findes HPV-positive, idet det i den aldersgruppe kan være svært at få en egnet prøve til cytologi og histologi. Der ses således behov for retningslinjer for kvinder med vedvarende positiv HPV-test og uegnet cytologi. Denne opfølgning falder dog uden for screeningsprogrammet, og det anbefales derfor, at der udarbejdes kliniske retningslinjer i regi af de faglige miljøer.

7.6 Kvalitetssikring

Regionerne er ansvarlige for at patologiafdelingerne har de nødvendige tiltag til intern kvalitetssikring og monitorering af den diagnostiske kvalitet. Herudover anbefales, at Den Nationale

Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening formulerer nationale retningslinjer for kvalitetssikring af såvel cytologitest som HPV-test.

7.6.1 Kvalitetssikring af cytologitest

Ifølge europæiske retningslinjer for kvalitetssikring af screening for livmoderhalskræft (11) er der følgende overordnede metoder til intern kvalitetssikring af cytologi:

- Genbedømmelse af celleprøver fra livmoderhalsen
- Monitorering af diagnosefordeling af celleprøver fra livmoderhalsen
- Sammenligning af diagnoser på celleprøver fra livmoderhalsen med evt. efterfølgende vævsprøver
- Audit af patientforløb.

Patologiafdelingerne anbefales som minimum at foretage audit, monitorering af screeningens diagnosefordeling og korrelation af cytologi med histologi med henblik på kvalitetssikring af den cytologiske undersøgelse. Herudover bør afdelingerne fortsat have procedurer for genbedømmelse af celleprøver. Genbedømmelse af celleprøver er oprindeligt baseret på genbedømmelse af primært normale og uegnede celleprøver. Proceduren bør tilrettelægges så potentielt falsk negative prøver opdages inden endelig svarudgivelse, hvorved screeningsundersøgelsens sensitivitet øges. Genbedømmelse kan også foretages efter svarafgivelse som led i intern kvalitetssikring.

Jf. 2012-udgaven af anbefalinger for livmoderhalskræftscreening, anbefales fortsat at hver afdeling mindst undersøger 25.000 celleprøver årligt for at vedligeholde kompetencer, om end det bemærkedes, at der var insufficiante data til en evidensbaseret anbefaling om antallet af celleprøver pr. afdeling. Det anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening vurderer, om tallet skal justeres, samt om minimumskravet skal formuleres pr. afdeling eller pr. undersøger (cytobioanalytiker).

Kvaliteten af cytologitesten sikres desuden ved, at de medarbejdere, som undersøger celleprøven, har de rette kompetencer. I Danmark foretages den primære mikroskopi af celleprøver af en specialuddannet cytobioanalytiker. Uddannelseskrav for cytobioanalytikere og patologer er angivet af Dansk Patologiselskab (DPAS), og Dansk Cytologiforening (DC) har udarbejdet et uddannelsesprogram for bioanalytikere og patologer til praktisk oplæring på den enkelte patologi-afdeling. Sundhedsstyrelsen anbefaler, at patologiafdelingerne følger dette program. De fleste cytobioanalytikere i Danmark har den europæiske cytologieksamen 'Quality Assurance Training and Education' (QUATE) eller den internationale cytologieksamen 'International Academy of Cytology' (IAC). For at vedligeholde rutine og kompetence bør mikroskopi af celleprøver udgøre en væsentlig del af arbejdsfunktionen for en cytobioanalytiker.

Diagnostik af celleprøver fra livmoderhalsen indgår i speciallægeuddannelsen i patologi, hvilket bør bibeholdes i fremtidige målbeskrivelser. Det anbefales at patologiafdelingerne og specialeselskabet DPAS overvejer behovet for efteruddannelse inden for cytologi fra livmoderhalsen med henblik på vedligeholdelse og videreudvikling af speciallægenes kompetencer.

Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening bør løbende følge udviklingen på området, herunder hvordan kompetencer og kvalitetssikring indenfor cytologiundersøgelse mest hensigtsmæssigt vedligeholdes fremover.

7.6.2 Kvalitetssikring af HPV-test

I mange år blev Hybrid Capture 2-testen (HC2), som måler HPV-DNA, betragtet som 'gold standard' (15), men der er siden udviklet mange tests, som hver især har fordele og ulemper. Det er derfor vigtigt, at de metoder, der anbefales, er validerede i internationale og nationale studier. Der findes internationalt fremsatte kriterier herfor. Mange studier er gennemført med påvisning af HPV-DNA med PCR-metoder sammenlignet med HC2 på de samme prøver.

Der findes endvidere en række metoder til efterfølgende typebestemmelse af de påviste HPV-positive prøver, og de udvikles løbende, således at de bliver velegnede til automatiseret analyse af et stort antal prøver.

I forbindelse med brug af HPV-tests i det danske livmoderhalskræftscreeningsprogram anbefales det, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening formulerer de kvalitetskrav, der skal stilles til tests for at de kan anvendes i det danske screeningsprogram, og hvordan anvendelsen af HPV-tests kvalitetssikres fremover. Udvalget skal endvidere følge udviklingen af nye tests, herunder vurdere hvilke der lever op til kvalitetskravene for brug i screeningsprogrammet.

7.7 Konklusion og anbefalinger

Ud fra en systematisk evidensgennemgang samt gennemgang af internationale guidelines, drøftede arbejdsgruppen testmetoder, herunder kvalitetssikring og kompetencevedligeholdelse, og screeningsintervaller i forskellige aldersgrupper. Anbefalingerne er gennemgået i detaljer ovenfor og resumeres her:

- Det anbefales, at der ved cytologiundersøgelse fortsat anvendes VBT fremfor UST, og at prøvesvaret angives efter Bethesda-klassifikationen.
- For kvinder i aldersgruppen 23-29 anbefales screening med cytologi hvert 3. år efter de nuværende retningslinjer.
- Det anbefales at udviklingen i forekomst af HPV-infektion, celleforandringer og livmoderhalskræft hos de 23-29-årige monitoreres med henblik på at vurdere, om der skal laves specifikke anbefalinger for kvinder der er HPV-vaccinerede.
- For aldersgruppen 30-59 år anbefales, at alle kvinder sikres tilbud om screening for livmoderhalskræft med primær test i form af enten væskebaseret cytologi som i det nuværende program og med de nuværende intervaller eller HPV-test med 5-års intervaller
- Det anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræft koordinerer en overordnet, national plan for en kontrolleret, differentieret implementering af screening blandt 30-59-årige, som giver mulighed for sammenligning af cytologi og HPV-screening.
- Det anbefales, at alle hr-HPV positive prøver triageres med cytologi, og at der udføres yderligere triage, hvis cytologiundersøgelsen viser lette celleforandringer (ASCUS eller LSIL).
- For kvinder i aldersgruppen 60-64 år anbefales fortsat HPV-test som i det nuværende program.
- Det anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening formulerer nationale retningslinjer for kvalitetssikring af såvel cytologitest som HPV-test, herunder vurdering af hvilket antal cytologi- hhv. HPV-tests, der mindst bør udføres, samt om minimumskravet skal formuleres pr. afdeling eller pr. undersøger (cytobioanalytiker).

- Det anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening gennemgår, hvordan kompetencer og kvalitetssikring indenfor cytologiundersøgelse mest hensigtsmæssigt vedligeholdes fremover.
- Det anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening definerer, hvilke kvalitetskrav der skal stilles til HPV-tests for at de må anvendes i det danske livmoderhalskræftscreeningsprogram
- Det anbefales, at de prøvetagende læger informeres om, hvor mange uegnede prøver de har, sammenholdt med gennemsnittet i regionen.

HØRINGSVERSION

8 Organisering

Siden 2007 har Sundhedsstyrelsen udgivet nationale anbefalinger for livmoderhalskræftscreening, som de fem regioner har ansvaret for at implementere i praksis. Før da var det de enkelte amter og patologiafdelinger, der administrerede lokale programmer. De nationale anbefalinger for livmoderhalskræftscreening fra 2007 indeholdt anbefalinger for organiseringen med det mål at ”praksis i regionerne er ensartet på alle områder, hvor det er nødvendigt for at sikre og monitorere screeningsprogrammerne samt opfølgning af abnorme fund”⁽³⁰⁾.

Screeningsprogrammet administreres regionalt via screeningssekretariater, som oftest ligger på en patologiafdeling, der analyserer prøver i programmet. Udsendelse af invitationer, svar på screeningsundersøgelser mv. koordineres mellem regionerne i regi af Patologidatabankens Indkaldemodul. Kodepraksis har tidligere været drøftet og aftalt i regi af Patologidatabanken. Desuden er Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreening (DKLS) etableret i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP) og udarbejder en årlig kvalitetsrapport (se kapitel 10).

Den bevægelse mod tiltagende koordinering og ensartning af screeningstilbuddet på tværs af landet, som blev indledt med anbefalingerne fra 2007, bør fastholdes og styrkes yderligere fremover. Som beskrevet i kapitel 7 skal der endvidere udarbejdes en nationalt koordineret, differentieret model for implementering af HPV-baseret screening i Danmark på en måde, så der løbende kan indsamles data til vurdering af, hvordan den nye screeningstest (og efterfølgende triage) anvendes bedst muligt i en dansk kontekst. Det er derfor centralt i de nye anbefalinger for organisering af programmet, at koordinering på tværs af regionerne understøttes.

I forlængelse heraf anbefales, at regionerne arbejder på koordinering af de tre danske kræftscreeningsprogrammer, så de for borgerne fremstår ensartede, fx på sundhed.dk, og så borgerne med tiden får en samlet opfattelse af screeningsområdet og de fordele og ulemper, der er ved screeningsprogrammer generelt⁽⁵⁾.

8.1 National Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening

Den vigtigste anbefaling for den fremtidige organisering af livmoderhalskræftscreeningen i Danmark er etablering af en National Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening, i det følgende benævnt NSLS, som koordinerer livmoderhalskræftscreeningsprogrammet på tværs af regionerne og understøtter implementeringen indenfor de rammer, som er udstukket med anbefalingerne i dette dokumentets forskellige kapitler.

Sundhedsstyrelsen er fortsat den overordnede fagligt ansvarlige myndighed for programmet og udgiver de overordnede faglige anbefalinger for livmoderhalskræftscreening i Danmark. NSLS kan udarbejde kliniske vejledninger og screeningsalgoritmer, som konkretiserer anbefalingerne.

8.1.1 Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreenings sammensætning

Det anbefales, at NSLS etableres i regi af regionerne. Det anbefales, at NSLS sammensættes på en måde, der både understøtter den tværregionale koordinering og sikrer at styregruppen besidder den nødvendige beslutningskompetence, faglige indsigt og specialviden. Det anbefales, at den nationale koordinering sikres yderligere ved at udpege en formand, som ikke samtidig varetager anden repræsentation i gruppen, men udpeges af regionernes sundhedsdirektørkreds.

Sundhedsstyrelsen har en observatørpost i NSLS. For at sikre operationaliteten bør styregruppen ikke være for stor. Således kan NSLS overveje at nedsætte fagudvalg der varetager specifikke opgaver.

Udover relevante sundhedsfaglige kompetencer og repræsentation anbefales det, at nødvendige epidemiologisk og statistisk ekspertise sikres i styregruppen. Herudover anbefales det, at der i det yderligere udviklingsarbejde omkring tilrettelæggelse af programmet tænkes bredt ift. inddragelse af relevante fagkundskaber, herunder laboratoriemæssige, kliniske, IT-tekniske, epidemiologiske, statistiske, samfundsmedicinske m.fl..

8.1.2 Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreenings opgaver

NSLS har som opgave at sikre, at implementeringen af Sundhedsstyrelsens nationale anbefalinger for livmoderhalskræftscreeningsprogrammet foregår ensartet og koordineret på tværs af regionerne.

Herunder anbefales, at NSLS sikrer følgende:

1) Ensartet screeningstilbud af høj kvalitet på tværs af landet

Alle kvinder skal tilbydes et fagligt adækvat tilbud, også under den planlagte differentierede implementering af HPV-baseret screening. Det anbefales, at NSLS snarest efter etablering udarbejder den samlede nationale plan for implementering og monitorering af differentieret HPV-baseret screening. Som led i den nationale koordinering sikrer NSLS, at den enkelte region først iværksætter HPV-screening til aldersgruppen 30-59-årige, når den samlede nationale plan for den differentierede implementering er endeligt fastlagt. Derefter forventes NSLS at have fokus på, hvordan HPV-vaccinerede kvinder bør screenes og informeres, samt på aldersgrænserne for screeningsprogrammet, jf. afsnit 14.2 og 14.3.

NSLS skal ved alle initiativer sikre, at programmet også fra et borgerperspektiv opleves sammenhængende og konsistent på tværs af landet. Endvidere bør NSLS medvirke til at sikre, at kvinder gives mulighed for at deltage i programmet ud fra en informeret stillingtagen, gennem tiltag til at overvinde de forskellige barrierer for deltagelse som findes, jf. kapitel 11. Ensartethed i screeningstilbud og kvalitet omfatter også lighed i adgang, og der bør specielt være fokus på befolkningsgrupper, der systematisk oplever flere eller større barrierer, herunder fx bestemte socioøkonomiske grupper.

2) Nationalt gældende kliniske retningslinjer for livmoderhalskræftscreeningsprogrammet

De overordnede nationale anbefalinger fastlægges fortsat af Sundhedsstyrelsen. Hvis der konstateres behov for kliniske retningslinjer, screeningsalgoritmer m.m. som konkretiserer de nationale anbefalinger, er NSLS ansvarlig for, at disse udarbejdes på nationalt plan, så de samme retningslinjer følges i hele landet. De enkelte regioner kan dermed ikke indføre lokale screeningsretningslinjer.

Retningslinjer for behandling afledt af screening opfattes i udgangspunktet som at falde uden for screeningsprogrammet og udarbejdes derfor ikke i regi af NSLS, med mindre andet er aftalt i det konkrete tilfælde og koordineret med de relevante aktører.

3) Kvalitetssikring af screeningstests

Som led i NSLS' ansvar for at sikre høj og ensartet kvalitet af livmoderhalskræftscreeningsprogrammet på tværs af landet anbefales det, at NSLS fastlægger kvalitetsstandarder for de anvendte screeningstests og definerer, hvordan kvalitetssikring skal foregå på de udførende afdelinger. I forbindelse med overgang til HPV-baseret screening bør der være særligt fokus på anvendelsen og kvaliteten af HPV-tests, men kvalitetssikring af cytologiundersøgelsen skal også fastlægges i NSLS (se også afsnit 7.6).

4) National audit

NSLS skal sikre at der efter fælles skabelon gennemføres audit i alle regioner på alle tilfælde af livmoderhalskræft og på kvinder med svære celleforandringer, som ikke er fulgt op jf. gældende retningslinjer. Resultaterne fra de regionale audits samles med det formål at opnå en overordnet vurdering af screeningsprogrammets effekt, samt evt. at identificere målgrupper for initiativer til bedring af screeningsprogrammets effekt. En mere case-baseret gennemgang kan finde sted i de enkelte regioner (se punkt 8.2)

5) Nationalt gældende kodevejledning for patologiafdelingerne

NSLS skal sikre, at der findes en national kodevejledning for patologiafdelingernes indberetninger til Patobank, og at denne revideres ved behov. Det er en forudsætning for at kunne monitorere programmet på landsplan, at alle afdelinger koder på samme måde.

6) Samarbejde med DKLS og Patobanken

Som beskrevet i kapitel 10 anbefales, at DKLS fremover varetager samme opgaver som i dag. Der vil dog også i fremtiden kunne opstå behov for at inkludere nye indikatorer eller ændre i de eksisterende, ikke mindst i forbindelse med implementering af HPV-baseret screening. Det anbefales at NSLS definerer den ekstra monitorering og indikatorer, der bliver behov for, og at selve monitoreringen derefter foregår i regi af DKLS og afrapporteres i DKLS' årsrapport.

7) Kommunikere ændringer i programmet til de relevante aktører

NSLS skal holde regionerne informeret, når der udarbejdes nye kodevejledninger, screeningsalgoritmer m.m. således at disse kan implementeres i alle regioner.

8) Integration mellem de eksisterende kræftscreeningsprogrammer

NSLS bidrager til regionernes pågående arbejde med at skabe bedre integration og ensartethed på tværs af de eksisterende kræftscreeningsprogrammer

8.2 Regionernes rolle

De fem regioner administrerer programmet i praksis og er ansvarlige for at de nationale anbefalinger fra Sundhedsstyrelsen og NSLS følges i den daglige praksis, herunder sikre samordning og information til de relevante aktører i organiseringen, fx de lokale administratorer, patologiafdelingerne, gynækologiske afdelinger, alment praktiserende læger og praktiserende speciallæger i gynækologi. Regionerne har også et ansvar for at sikre, at alle kvinder er informeret om livmoderhalskræftscreeningsprogrammet, og for at sikre at de kvinder, der ønsker at deltage har mulighed herfor. Det anbefales, at hver region implementerer tiltag til at sikre muligheden for

deltagelse med særligt fokus på grupper med lav deltagelse, jf. kapitel 11. Der udføres lokalt audit ved nydiagnosticeret livmoderhalskræft, og det anbefales at audit udvides til også at inkludere tilfælde af livmoderhalskræft hos kvinder over 70 år med henblik på at indsamle viden om ældre patienters screeningshistorik (se afsnit 14.3), samt tilfælde af svære celleforandringer, som ikke er fulgt op iht. gældende anbefalinger.

8.3 Invitation og svarafgivelse

I regi af Patologidatabanken er der oprettet et fælles Indkaldemodul med en selvstændig styregruppe, som sikrer en ensartet procedure for udsendelse af invitationsbreve. Ved manglende reaktion på invitationsbrevet udsendes første påmindelse efter tre måneder og om nødvendigt endnu et påmindelsesbrev efter yderligere tre måneder.

Til-og framelding til programmet bør kunne ske ved henvendelse til screeningssekretariatet og ved en online løsning (som aktuelt findes på framelding.dk), og invitationsbrevet bør oplyse herom. Når en kvinde framelder sig programmet bør hun tilsendes en kvittering for framelding samt oplysning om, hvordan hun evt. kan tilmelde sig igen. Yderligere anbefalinger for information til de inviterede kvinder fremgår af kapitel 9.

Det anbefales, at udsendelse af invitationer og påmindelsesbreve også fremover foregår efter samme kadence som beskrevet ovenfor.

Svarafgivelse sker fra den patologiafdeling, hvor prøven analyseres, til rekvirenten, dvs. den prøvetagende læge, og indeholder anvisninger for opfølgning, herunder behov for fornyet prøvetagning eller henvisning til speciallæge. Det anbefales fortsat, at hvis der er foretaget cytologitest, skal svaret angive diagnosen efter Bethesda-klassifikationen. Hvis der er foretaget test for højrisiko-HPV, skal resultatet inkl. evt. typebestemmelse fremgå i en samlet besvarelse til prøvetagende læge. Hvis resultatet af testen giver anledning til opfølgning, bør prøvesvaret inkludere samlet anbefaling for opfølgning, under hensyntagen til eventuelle tidligere undersøgelser. Det samlede prøvesvar bør afgives fra patologiafdelingen inden 10 hverdage efter, at prøven er modtaget.

Det anbefales at screeningssekretariatene/patologiafdelingerne varetager udsendelse af svar direkte til kvinder undersøgt i almen praksis i tillæg til prøvesvaret til rekvirenten. Ved prøvetagningen skal den praktiserende læge informere kvinden om muligheden for at patologiafdelingen sender prøvesvar direkte til kvinden, og lægen skal markere på rekvisitionen, om kvinden ønsker dette. I kapitel 9 gives anbefalinger for udformningen af svaret til kvinden.

Ved abnormt prøvesvar påhviler det den prøvetagende læge at sikre, at kvinden er informeret om prøvesvaret og om den anbefalede opfølgning, jf. Vejledning om håndtering af parakliniske undersøgelser⁽³¹⁾, hvortil der henvises. Lægens informationsforpligtelser ift. prøvesvar, som der skal reageres på, gælder også i de tilfælde, hvor kvinden også får tilsendt svar direkte fra patologiafdelingen.

8.4 Prøvetagning og opfølgning

Langt hovedparten af prøvetagningen foregår i almen praksis, med den resterende del fra gynækologisk speciallægepraksis eller sygehusafdeling, hvor prøver overvejende tages som led i op-

følgning af uegnede eller unormale prøvesvar eller som kontrol efter behandling for livmoderhalskræft eller celleforandringer og i mindre grad som primære screeningsprøver.

Det anbefales, at denne organisering af prøvetagning fortsætter. Derudover kan det overvejes at igangsætte pilot- eller forskningsprojekter ang. andre prøvetagningssteder, jf. kapitel 11.

Det er vigtigt, at der på landsplan er ensartede retningslinjer for opfølgning, og det anbefales, at NSLS har til opgave at sikre dette for så vidt angår den opfølgning, som hører til screeningsprogrammet, herunder supplerende prøvetagning, jf. algoritmerne i bilag 8 (se også afsnit 8.1.2, pkt 3 ang. behandling og opfølgning uden for screeningsprogrammet). Op til 15% af de unormale eller uegnede prøver følges ikke op rettidigt, og det vil derfor være relevant at undersøge i et eller flere forsknings- eller kvalitetsudviklingsprojekter, om denne andel kan mindskes ved forskellige tiltag^(28,32). NSLS eller et fagudvalg herunder bør se på tiltag til at forbedre opfølgningen, herunder klarlægge hvor forsinkelserne opstår, idet forsinkelse på prøvesvar eller ventetid til speciallæge kan medvirke til at forsinke udredningen.

8.4.1 Påmindelse om manglende opfølgning

I 2012-udgaven af anbefalinger for livmoderhalskræftscreening blev det anbefalet, at der automatisk udsendes en påmindelse fra patologiafdelingerne til den prøvetagende læge, hvis prøvesvaret til den prøvetagende læge anbefaler opfølgning, og der ikke i Patobanken er registreret et relevant opfølgende prøvemateriale indenfor den anbefalede tidsfrist. Dette er nu implementeret og er vist at øge andelen af kvinder, der følges op rettidigt⁽³³⁾. Det anbefales derfor fortsat, at der udsendes påmindelser om opfølgning fra patologiafdelingen til prøvetagende læge. I forlængelse heraf anbefales, at der i de enkelte screeningssekretariater/patologiafdelinger iværksættes pilot- eller forskningsprojekter ang. muligheden for og effekten af også at sende påmindelser til kvinden selv ved manglende opfølgning.

8.5 Konklusion og anbefalinger

Der findes allerede et velorganiseret screeningsprogram for livmoderhalskræft i Danmark. Fremover bør den nationale koordinering og ensartning af programmet styrkes, og der skal etableres en organisation, som understøtter den differentierede implementering af HPV-test som primær screeningsmetode. Sammenfattende anbefales på den baggrund følgende:

- Det anbefales, at der etableres en National Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening med repræsentation fra de fem regioner samt relevante fageksperter med den opgave at sikre, at implementeringen af Sundhedsstyrelsens nationale anbefalinger for livmoderhalskræftscreeningsprogrammet foregår ensartet og koordineret på tværs af regionerne.
- Det anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræft inddrager relevant faglig ekspertise i sin opgavevaretagelse
- Det anbefales, at Regionerne arbejder på koordinering af de tre danske kræftscreeningsprogrammer, så de for borgerne fremstår ensartede
- Det anbefales, at den enkelte region iværksætter tiltag mhp. at sikre alle kvinders mulighed for deltagelse i programmet, og den nationale styregruppe har også fokus herpå i sit arbejde
- Det anbefales, at der udføres national audit ved nydiagnosticeret livmoderhalskræft.
- Det anbefales, at invitation, prøvetagning og svarafgivelse fortsætter med den nuværende organisering, og at alle patologiafdelinger/screeningssekretariater udsender svar direkte til

kvinden på screeningsprøver taget i almen praksis, hvis kvinden overfor den prøvetagende læge har givet sin accept heraf.

HØRINGSVERSION

9 Breve og informationsmateriale

Anbefalingerne fra 2012 indeholdt anbefalinger og skabeloner for invitations- og påmindelsesbreve samt informationspjece til kvinderne, og det blev anbefalet, at alle regioner benytter enslydende invitationer og informationsmateriale. Alle regionerne anvender i dag samme pjece, som er udgivet af Sundhedsstyrelsen i 2013⁽³⁴⁾ (pjecens afsnit om HPV-vaccination blev dog opdateret i 2017).

I forlængelse af den aktuelle opdatering af anbefalingerne planlægger Sundhedsstyrelsen at udgive nyt informationsmateriale. Formålet hermed er dels at afspejle indholdet af de nye anbefalinger, dels at sikre, at materialet stadig fremstår tidssvarende såvel sprogligt som indholdsmæssigt, og at det fremstår ensartet for borgerne på tværs af de etablerede kræftscreeningsprogrammer. Der skal i den forbindelse tages stilling til, om informationen mest hensigtsmæssigt præsenteres i en pjece eller om der skal benyttes et andet format, som bedre tilgodeser, at forskellige personer kan have behov for forskellig detaljeringsgrad, som det er vist for tarmkræftscreening⁽³⁵⁾, og som udnytter de muligheder, som webbaserede platforme kan give. Overgang til elektronisk udsendelse af invitationer, som er undervejs i alle regioner, vil også gøre et elektronisk format ønskeligt. I det følgende anvendes begrebet ”informationsmateriale” for at tilkende-give, at der ikke på forhånd er fastlagt et format.

Dette kapitel gennemgår anbefalinger ang. hvilke breve og materiale, der skal udarbejdes.

9.1 Invitationsbrev

Det anbefales fortsat, at der anvendes samme skabelon for invitationsbrevet i alle regioner, så ordlyden af invitationen er ens. Den enkelte region kan sætte brevet på eget brevpapir og tilføje relevante telefonnumre, webadresser m.m. hvor der kan fås information om programmets organisering i den pågældende region.

Det anbefales at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening (som beskrives nærmere i kapitel 8) udarbejder den nævnte skabelon og herunder tager stilling til, om der er brug for ét standardinvitationsbrev, eller om der skal udarbejdes en række skabeloner til forskellige målgrupper (fx på baggrund af alder eller screeningsmetode).

Det anbefales, at brevene udsendes med digital post og indeholder link til informationsmateriale på Sundhedsstyrelsens hjemmeside. Kvinder, der har fritagelse for digital post fra det offentlige, modtager invitation med almindelig post, og det anbefales, at brevet oplyser om muligheden for at finde informationsmateriale på Sundhedsstyrelsens hjemmeside og link hertil. Det anbefales, at der i informationsbrevet (fx på brevets bagside) gives kortfattet information, som opsummerer hovedindholdet af det webbaserede materiale.

9.2 Informationsmateriale

Sundhedsstyrelsen udarbejder informationsmateriale, som offentliggøres på styrelsens hjemmeside. Materialet skal give kvinden mulighed for at træffe beslutning om deltagelse eller fravalg af programmet på et oplyst grundlag. Principperne for information i forbindelse med screeningsprogrammer fremgår af Sundhedsstyrelsens anbefalinger vedrørende nationale screeningsprogrammer, og disse bør ligge til grund for informationsmaterialet⁽⁵⁾. Der bør under udarbejdelse

sen inddrages informationsbehov hos forskellige grupper, fx vaccinerede, ældre kvinder der afslutter programmet m.fl. Information om HPV-infektion og implikationerne af en positiv test bør ligeledes indgå.

Arbejdet med at udarbejde informationsmaterialet vil blive forankret i Sundhedsstyrelsen og igangsættes umiddelbart i forlængelse af udgivelsen af de reviderede anbefalinger, hvorefter materialet vil blive publiceret på Sundhedsstyrelsens hjemmeside. Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening understøtter, at der fortsat anvendes det samme informationsmateriale på tværs af landet.

Både erfaringer og undersøgelser viser, at der kan være forskel på, hvor megen og hvor detaljeret information, den enkelte ønsker i kræftscreeningsprogrammer⁽³⁵⁾. Det anbefales derfor at give kvinden mulighed for at finde dels en relativt kortfattet tekst, der opsummerer den vigtigste information (og som evt. kan inkluderes i invitationsbrevet til kvinder, der er fritaget digital post fra det offentlige, jf. ovenfor) dels uddybende information, som kvinden kan vælge at tilgå via links, FAQ eller anden relevant opsætning.

9.3 Påmindelser

Der udsendes i alle regioner påmindelsesbrev til kvinden, hvis der ikke er registreret en prøve i Patobank tre måneder efter udsendelse af invitationen, og kvinden ikke aktivt har frmeldt sig programmet. Er der stadig ikke registreret en prøve efter yderligere 3 måneder, udsendes endnu en påmindelse til kvinden.

Det anbefales, at denne procedure fastholdes og at påmindelsesbrevet indeholder information om muligheden for at frmelde sig programmet. Det anbefales, at regionerne overvejer at tilbyde mulighed for selvopsamlet prøve sammen med anden påmindelse, hvilket beskrives nærmere i kapitel 11.

9.4 Svarbrev

Svar på undersøgelsen sendes i elektronisk form (EDI-beskeder) fra patologiafdelingen til prøvetagende læge, jf. kapitel 8, og svaret indeholder anvisning for, hvordan der skal følges op på unormale eller uegnede prøver.

Det anbefales, at screeningssekretariatet/patologiafdelingen sender prøvesvar direkte til kvinder, der undersøges i almen praksis, hvilket er vist at øge rettidig opfølgning på unormale og uegnede prøvesvar⁽³⁶⁾. I forbindelse med prøvetagningen bør den praktiserende læge informere kvinden om, at denne svarmulighed foreligger og angive på rekvisitionen, om kvinden ønsker at få tilsendt prøvesvaret.

Der anbefales, at der anvendes enslydende svarbreve i hele landet efter skabeloner udarbejdet af Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræft. Svaret bør undgå lægefaglig sprogbrug og angivelse af diagnose. Svaret bør informere om, at prøven er fundet normal, eller at der er behov for gentaget prøve eller supplerende undersøgelser. Såfremt der er indikation for ny prøvetagning eller videre udredning, bør prøvesvaret endvidere indeholde opfordring til, at kvinden kontakter den prøvetagende læge med henblik på at aftale det videre forløb.

Det skal bemærkes, at ansvaret for at kvinden informeres om konsekvensen af prøveresultatet – herunder konsekvenser ved at deltage hhv. ikke deltage i anbefalet opfølgning - påhviler den prøvetagende læge, hvilket er nærmere beskrevet i afsnit 8.3. Dette gælder uanset, om kvinden også selv får tilsendt svaret. Hvis der i prøvesvaret til lægen anføres, at der er mistanke om carcinom, gælder de tidsfrister, der beskrives i kræftpakkeforløbet for livmoderhalskræft⁽³⁷⁾.

9.5 Konklusion og anbefalinger

Forståeligt, tilgængeligt og tilstrækkeligt informationsmateriale, som baserer sig på den bedste tilgængelige evidens, er en forudsætning for, at hver kvinde kan træffe beslutning om deltagelse i screeningsprogrammet på et informeret grundlag. Dette kapitel har beskrevet arbejdsgruppens anbefalinger til informationsmateriale og breve. Sammenfattende anbefales:

- Det anbefales, at alle regioner udsender enslydende invitations- og svarbreve efter skabeloner, som udarbejdes af den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening
- Det anbefales, at prøvesvar og anbefalinger for opfølgning sendes både til prøvetagende læge og direkte til kvinden fra screeningssekretariatet/patologiafdelingen
- Det anbefales, at brevene udsendes med digital post og indeholder link til informationsmateriale på Sundhedsstyrelsens hjemmeside
- Det anbefales, at brevet til kvinder, der er fritaget digital post fra det offentlige og derfor får tilsendt papirbrev, indeholder en opsummering af informationsmaterialet og oplysning om, hvor der kan findes yderligere
- Det anbefales, at Sundhedsstyrelsen udarbejder informationsmateriale, som bliver tilgængeligt på Sundhedsstyrelsens hjemmeside

10 Landsdækkende monitorering og opfølgning

Monitoreringen af livmoderhalskræftscreeningsprogrammet er organiseret i regi af Danske Regioner under Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP).

Udover den allerede etablerede monitorering kan der forventes behov for monitorering og af-rapportering af data fra den differentierede implementering af HPV-screening, jf. kapitel 7.

10.1 Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreening

I regi af RKKP er der oprettet en Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreening (DKLS), som har monitoreret livmoderhalskræftscreeningsprogrammets kvalitetsindikatorer siden 1. januar 2009 og hvert år udgiver en rapport om monitoreringen af screeningsprogrammet⁽³⁸⁾. Alle data, der registreres i DKLS, kommer fra dataudtræk, som Sundhedsdatastyrelsen stiller til rådighed for RKKP.

10.1.1 Indikatorer

DKLS monitoreringen tager udgangspunkt i kliniske indikatorer med tilhørende standarder til måling af kvaliteten af det samlede screeningsprogram⁽³⁸⁾.

Det anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening, som anbefales nedsat jf. kapitel 8, og styregruppen for DKLS i samarbejde vurderer, om det er relevant at udskifte eller tilføje indikatorer. Der bør fortsat være både effekt- og procesmål. Effektmålene angiver, om formålet med screeningen bliver opfyldt, mens procesmålene angiver, om selve screeningsprocessen forløber tilfredsstillende. Effektmålene drejer sig om de personer, screeningsprocessen retter sig mod. Procesmålene drejer sig fx om patologiafdelingernes og screeningssekretariaternes aktiviteter.

Det anbefales, at patologiafdelingerne fortsat anvender SNOMED-koder³, samt at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening og patologiafdelingerne vedvarende har fokus på en ensartet kodepraksis mhp. fuldstændighed og sammenlignelighed af data. Det anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening udarbejder og ved behov reviderer en national kodevejledning, som skal følges på alle patologiafdelinger, jf. afsnit 8.1.2.

Med henblik på at kunne følge effekten af vaccinationsprogrammet mod HPV samt kunne følge HPV-forekomst over tid, herunder en evt. ændret genotypesammensætning, anbefales, at HPV-prøver fra patologiafdelingerne altid registreres med SNOMED-kode for genotype i det omfang, genotypen angives af de anvendte testsystemer.

10.1.2 Afrapportering

I årsrapporterne fra DKLS opgøres, om standarden for hver indikator er nået, på både nationalt og regionalt niveau. Flere indikatorer opgøres ligeledes for de enkelte patologiafdelinger. Rapporterne indeholder både klinisk epidemiologiske kommentarer og DKLS-styregruppens kom-

³ SNOMED (Systematized Nomenclature of Medicine) er et nomenklatur- og klassifikationssystem, som anvendes af patologiafdelinger

mentarer til resultaterne samt styregruppens anbefalinger til, hvordan standarden for de enkelte indikatorer kan forbedres.

Det anbefales, at DKLS fortsat udgiver årsrapporter som hidtil. Herudover udarbejder Sundhedsstyrelsen i henhold til Kræftplan III en tværgående publikation om de tre nationale kræftscreeningsprogrammer⁴.

10.2 Landsdækkende opfølgning

Det anbefales, at den nationale opfølgning på monitoreringen med henblik på kvalitetssikring og initiativer til kvalitetsforbedring forankres i Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening, som samarbejder med de regionale aktører om kvalitetssikring af programmet. Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening inddrager DKLS-rapporterne i sit arbejde, og styregruppen for DKLS bidrager fortsat med sine anbefalinger i årsrapporten. Som beskrevet i detaljer i kapitel 7 og 8 anbefales det, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening har til opgave årligt at forholde sig til resultatet af monitoreringen af den differentierede implementering af HPV-screening i forlængelse af udgivelsen af DKLS-årsrapporten.

Udover monitoreringen i DKLS vil der blive behov for specifik monitorering i forbindelse med den differentierede implementering af HPV-baseret screening. Det anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening definerer, hvilke yderligere indikatorer, der i den forbindelse bliver behov for, og at DKLS opgør og afreporterer disse indikatorer i årsrapporten.

10.3 Konklusion og anbefalinger

Der findes allerede en veletableret monitorering af livmoderhalskræftscreeningsprogrammet i regi af Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreening, DKLS. På den baggrund anbefales følgende:

- Det anbefales, at monitoreringen fortsat varetages i regi af DKLS, og at DKLS også fremover udgiver årsrapporter i samme format som hidtil.
- Det anbefales, at den etablerede monitorering og udgivelsen af DKLS' årsrapporter med DKLS-styregruppens kommentarer til resultaterne for de enkelte indikatorer fortsætter, samt at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening og styregruppen for DKLS også fremover vurderer, om det er relevant at udskifte eller tilføje indikatorer.
- Det anbefales, at DKLS i samarbejde med Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening overvejer at indføre supplerende indikatorer mhp. kvalitetssikring af anvendelse af HPV-tests.
- Det anbefales, at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening bistår med rådgivning til afdelinger og regioner, der ikke opfylder standarden for en given indikator.
- Det anbefales, at DKLS informerer Sundhedsstyrelsen og Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening, når der udgives årsrapporter eller andre opgørelser fra DKLS.

⁴ De tre nationale kræftscreeningsprogrammer retter sig mod tarmkræft, livmoderhalskræft og brystkræft

11 Deltagelse

Knap halvdelen af livmoderhalskræfttilfælde i de aldersgrupper, som er i målgruppen for screening, opstår hos kvinder, som ikke er screenet. I Kræftplan IV er der derfor sat fokus på at øge deltagelsen i livmoderhalskræftscreeningsprogrammet⁽¹⁰⁾.

Som anført i kapitel 13 er selvbestemmelse en grundlæggende værdi i sundhedsvæsenet, også i screeningsprogrammet, som derfor lægger op til, at kvinder selv træffer beslutning om deltagelse. Imidlertid er manglende deltagelse ikke altid resultat af et bevidst fravalg men kan skyldes en række barrierer, som er identificeret i en række kvalitative spørgeskemaundersøgelser eller interviews.

11.1 Deltagelse og dækningsgrad

Kvindens deltagelse i screeningsprogrammet kan opgøres både som deltagelsesgrad og dækningsgrad, og begge dele afrapporteres i DKLS-årsrapporterne⁽²⁸⁾. Deltagelsesgraden afrapporteres som andelen af kvinder, der får taget celleprøve fra livmoderhalsen inden for 365 dage efter invitation til screening ud af alle kvinder, der inviteres til screening. Der inkluderes dermed både de kvinder, som deltager efter den initiale invitation, og de kvinder, der deltager efter at have modtaget en eller to påmindelser. Endvidere afrapporteres andelen af kvinder, der deltager indenfor 90 dage efter udsendelse af en invitation eller påmindelse. I den seneste årsrapport er deltagelsen efter initiale invitation opgjort til 34,9 %, mens deltagelse indenfor 365 dage er 64,2 %. Begge dele er lavere end de definerede standarder, som er på hhv. 50 % og 75 %. Deltagelsen varierer mellem regionerne fra 61,9 % til 65,0 %. En nylig rapport fra Statens Institut for Folkesundhed⁽³⁹⁾ har vist, at for kvinder med cerebral parese er deltagelsen i screeningsprogrammet 44%, og det kan tænkes, at dette også afspejles i en lavere deltagelse for kvinder med andre underliggende tilstande eller funktionsnedsættelser.

Dækningsgraden er andelen af undersøgte kvinder ud af alle kvinder i alderen 23-64 år. Dækningsgraden afspejler dermed i hvilket omfang kvinder i målgruppen screenes, herunder både dem, der screenes som følge af en invitation i det organiserede livmoderhalskræftscreeningsprogram og dem der screenes opportunistisk (dvs. uden at der er udløst af en invitation). Dækningsgraden er opgjort til ca. 74 % i den seneste årsrapport fra DKLS, hvilket er lavere end standarden på 85 %. Dækningsgraden opgøres både for hver region (hvor den varierer fra 73,2 til 75,1) og hver kommune (hvor der ses dækningsgrader fra 63,2 % til 82,5 %, om end de fleste kommuner ligger i intervallet 70-80 %). Hvis der korrigeres for kvinder, som er hysterektomeret (og dermed ikke i målgruppen for screeningsprogrammet) ses en dækningsgrad på ca. 79 %. Dækningsgraden varierer med alder og er lavest (ca. 70 %) for kvinder under 30 år og kvinder over 60 år⁽⁴⁰⁾. Dækningsgraden varierer endvidere med socioøkonomisk status⁽⁴¹⁾.

11.2 Evidens ang. deltagelse

Som led i arbejdet med opdatering af anbefalingerne har Sundhedsstyrelsen foretaget en systematisk litteratursøgning og –gennemgang angående barrierer for deltagelse og tiltag til at facilitere deltagelse og øge dækningsgraden i livmoderhalskræftscreeningsprogrammer i vestlige lande sammenlignelige med Danmark. Resultatet heraf præsenteres i bilag 9 og resumeres her. For yderligere detaljer samt henvisninger til de enkelte studier henvises til bilag 9.

De kvalitative undersøgelser peger på følgende hovedårsager til, at kvinder fravælger deltagelse. Flere af årsagerne er indbyrdes forbundne:

- **Frygt og bekymring:** herunder frygt for sygeliggørelse, frygt for en kræftdiagnose og ønske om at undgå bekymringer
- **Den gynækologiske undersøgelse:** Denne er koblet til både psykisk og fysisk ubehag, og nogle kvinder anser den som værende grænseoverskridende, pinlig og nogle gange smertefuld. Kvinder som har tidligere dårlig oplevelse, ift. gynækologisk undersøgelse, ønsker især at undgå en ny undersøgelse. Nogle vil kun have foretaget gynækologisk undersøgelse, hvis det virkelig er nødvendigt, og nogle vil kun have det gjort af en kvindelig undersøger.
- **Egen læge:** Egen læge spiller en stor rolle for kvinders indstilling til screening og deres valg ang. deltagelse. Generelt ønsker respondenterne, at egen læge fortæller mere om screeningen, herunder, hvorfor den er vigtig. Nogle tolker det som, at screeningen er irrelevant, hvis de ikke hører om den fra egen læge.
- **Personlig relevans:** Kvinder vurderer, om de vil deltage på baggrund af en personlig risikovurdering, hvori de inddrager flere faktorer. Nogle mener kun det er relevant, hvis de ikke har fast partner. Nogle yngre kvinder vurderer, at kræft kun rammer ældre, og screening derfor ikke er relevant for dem. Mange respondenter begrundede manglende deltagelse med, at de ikke har symptomer fra underlivet. Endelig vurderer nogle, at hvis der ikke er kræft i familien, er der ikke behov for at deltage (ofte skelnes der ikke mellem forskellige typer af kræft)
- **Ufuldstændig/forkert viden:** kvinder kan fravælge screeningen pga. at de mangler viden om screeningen og/eller at deres viden er faktuel forkert. Manglende viden kan endvidere gøre det svært at overvinde de andre barrierer, især frygt eller ubehag
- **Praktiske forhold:** mange respondenter oplyser, at de gerne vil deltage, men ikke får det gjort, fordi de ikke har tid, synes det er besværligt at få bestilt tid eller tage fri fra arbejde. Nogle fravælger eller udskyder deltagelse af disse årsager, mens andre glemmer det

Interventionsstudier har undersøgt en række tiltag til at øge deltagelsen:

- **Forhåndsbooket konsultation:** Et systematisk cochrane review, der inkluderede 4 forskellige studier, viste at en invitation med en planlagt konsultation signifikant øgede deltagelsen fremfor en invitation, hvor kvinden selv skulle bestille tid
- **Påmindelse:** en skriftlig eller telefonisk påmindelse til kvinder, der ikke reagerede på invitation øgede deltagelsen med hhv. 9,2 % og 31,4 %
- **Information til kvinderne:** Et cochrane review, der inkluderede 3 studier, viste at printet materiale i sig selv ikke havde nogen bemærkelsesværdig effekt. Et af de inkluderede studier viste, at dette heller ikke var tilfældet, hvis informationsmaterialet fremsendes sammen med en invitation. Andre studier har vist resultater, der tyder på, at arten og mængden af information kan påvirke deltagelsen, herunder at megen information og inklusion af numeriske angivelser kan mindske deltagelsen.
- **Selvopsamlede prøver:** Tilbud om selvopsamlede prøver til kvinder, der ikke har reageret på invitation til screening, har i studier fra flere lande vist sig at kunne øge deltagelsen med ca. 20-25%, herunder Danmark. Nogle af de forskningsprojekter, som har undersøgt brugen af selvopsamlede prøver har anvendt opt-in-strategi, dvs kvinden selv skal rekvirere et prøvesæt, mens andre har anvendt et opt-out-design, hvor prøvesættet fremsendes uopfordret og kvinden kan vælge om hun vil benytte det eller ikke. Opt-in strategien medfører mindre

besvær for kvinden, mens opt-out er dyrere for programmet pga. ubrugte testkits. Litteraturen giver ikke klart svar på, hvad der giver bedste balance mellem udbytte og udgifter.

11.3 Diskussion

Arbejdsgruppen drøftede ud fra litteraturgennemgangen og de enkelte arbejdsgruppemedlemmers ekspertise og erfaring, hvilke tiltag, der kan være relevante at overveje i en dansk kontekst for at øge deltagelsen i livmoderhalskræftscreeningsprogrammet.

Da deltagelsen i screeningsprogrammet varierer mellem forskellige grupper af kvinder, herunder aldersgrupper og grupper med forskellige socioøkonomisk status⁽⁴¹⁾, etniske minoriteter⁽⁴²⁾ samt kvinder med andre lidelser eller funktionsnedsættelser, bør der særligt ses på initiativer målrettet grupper med lav deltagelse, så screeningsprogrammet ikke medvirker til øget social ulighed i såvel adgang til sundhedsydelser som i sygelighed og dødelighed af livmoderhalskræft. Endvidere er der behov for mere forskning i, hvilke barrierer, der særligt gør sig gældende i de forskellige grupper med lav deltagelse samt i hvilke tiltag, der har effekt i hvilke grupper.

Som beskrevet i litteraturen (se bilag 9) kan både praktiske forhold omkring lægebesøget og ubehag ved undersøgelsen afholde kvinder fra at deltage. De danske og internationale studier peger på god effekt af at tilbyde selvopsamlede prøver til kvinder, der ikke har deltaget. Det vil formentlig være hensigtsmæssigt at undersøge nærmere, om opt-in eller opt-out-strategier bør foretrækkes fra såvel kvindens synspunkt som af hensyn til effekten på screeningsprogrammet (udgifter til prøver vs. udbytte). Der bør også være fokus på at monitorere opfølgningen af de, der findes hr-HPV-positive, herunder om den gynækologiske undersøgelse fortsat er en barriere, når den selvopsamlede prøve har påvist hr-HPV.

Egen læges dialog med kvinden om deltagelse er vigtig for hendes informerede beslutningstagning. Det anbefales, at der ses på muligheder for at lette såvel kvindens som lægens adgang til information om både screeningsprogrammet generelt og om hvorvidt den enkelte har deltaget eller er frmeldt. Dette vil eksempelvis støtte lægens overvejelser i forhold til at spørge en kvinde, der kommer til gynækologisk undersøgelse af anden årsag, om hun ønsker en celleprøve taget ved samme lejlighed.

For yderligere at overvinde de praktiske barrierer drøftede arbejdsgruppen, at det kunne overvejes at regionerne indsætter link til den praktiserende læges hjemmeside eller tidsbestillingssystem i invitationen, idet det ikke fandtes praktisk muligt, at der kunne forhåndsbookes hos de enkelte praktiserende læger. Hvis regionerne udvikler modeller for at indføre fx mobilklinikker eller lade regionalt sundhedspersonale (læger, jordemødre eller sygeplejersker), kunne dette give kvinderne en mulighed for prøvetagning uden for almindelig arbejdstid og uden besvær med tidsbestilling. I almen praksis kan det overvejes at andet klinikpersonale end den praktiserende læge tage prøven eller at give mulighed for smearprøvetagning uden tidsbestilling i udvalgte tidsrum.

Det bemærkes dog, at en del af evidensen stammer fra kvalitative studier og afspejler kvindernes bud på, hvad der kunne tilbydes dem for at facilitere deres deltagelse, mens der for flere af tiltagene ikke er evidens fra interventionsstudier ang. effekten disse tiltag i praksis, og der er

derfor behov for pilot- eller forskningsprojekter for at indhente viden og erfaringer ang. de tiltag, som endnu ikke har været prøvet i praksis.

Manglende eller utilstrækkelig information er fremhævet som en barriere i flere studier. Dette understreger vigtigheden af at udarbejde informationsmateriale, som imødekommer kvindernes behov for information, hvilket beskrives yderligere i kapitel 9. Der bør ikke blot fokuseres på at øge deltagelsen men også på at fremme den enkeltes informerede valg.

Kvinder med vedvarende udeblivelse (>10år) er en svær gruppe at rekruttere i flere af de foreliggende videnskabelige studier. Der er behov for yderligere såvel kvalitativ som interventionsforskning med henblik på at identificere muligheder til at nå disse kvinder.

Udover den primære deltagelse i screeningen er der en problematik omkring kvinder, der ikke får fulgt op på en primær unormal screeningsprøve. I op til 15% af de tilfælde, hvor der anbefales fornyet prøvetagning pga. unormale eller uegnede prøver, tages der ikke ny prøve indenfor det anbefalede tidsrum⁽³²⁾, og det vil derfor være relevant at undersøge i et eller flere forsknings- eller kvalitetsudviklingsprojekter, om denne andel kan mindskes ved forskellige tiltag. I den forbindelse bør det undersøges, om det praktisk og juridisk er muligt for screeningssekretariaerne at henvise kvinden direkte til gynækolog (med kopi til egen læge), hvis resultatet af screeningstesten tilsiger dette.

11.4 Konklusion og anbefalinger

Deltagelsen i det danske livmoderhalskræftscreeningsprogram er lavere end målsætningen. Den lave deltagelse er særlig udtalt i visse grupper, og der bør derfor i regionerne arbejdes såvel på at øge den samlede deltagelse som på specifikt at kortlægge og adressere barriererne i de grupper, som har lavest deltagelse, herunder kvinder med lav socioøkonomisk status, etniske minoriteter, kvinder med funktionsnedsættelse og kvinder med længerevarende udeblivelse fra programmet uden framelding.

Sundhedsstyrelsen anbefaler, at der i de kommende år iværksættes en række tiltag for at øge deltagelsen:

- Alle regioner bør tilbyde mulighed for selvopsamlede prøver til kvinder, der efter invitation og første påmindelse hverken har frameldt sig eller fået taget en prøve. Sådanne initiativer skal omfattes af monitoreringen af deltagelse og opfølgning på positive HPV-svar, og det bør overvejes, om DKLS kan inkludere en indikator herom i sine årsrapporter
- Hos de praktiserende læger bør afprøves tiltag som fx mulighed for at vælge undersøgers køn, aftenåbning uden tidsbestilling for screening, evt. på skift mellem lægerne i et område
- Alle regioner bør iværksætte initiativer, der kan lette adgangen til prøvetagning for kvinder, som ønsker at deltage, som fx mobilklinikker og indsatser for grupper med særlig lav deltagelse såsom kvinder af anden etnisk herkomst og kvinder med funktionsnedsættelse
- Det anbefales, at såvel de enkelte regioner som den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening iværksætter yderligere undersøgelser og tiltag der kortlægger og adresserer barriererne i de grupper, som har lavest deltagelse
- Invitationsbreve og i informationsmateriale bør foruden muligheden for framelding, også oplyse om hvordan man kan gentilmelde sig

- Det anbefales at Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening arbejder på etablering af egentlige beslutningsstøtteværktøjer om til- eller fravalg af livmoderhalskræftscreeningsprogrammet til brug for interesserede kvinder
- Det anbefales, at informationsmaterialet oversættes til flere sprog
- Det anbefales, at der iværksættes befolkningsrettede eller kampagnebaserede tiltag, der informerer om livmoderhalskræftscreeningsprogrammet

HØRINGSVERSION

12 Ressourcer

I dette kapitel præsenteres overvejelser over hvilke ressourcemæssige konsekvenser det kan medføre at overgå til screening med HPV-test som primær testmetode i aldersgruppen 30-59 år. Herudover kan der komme udgifter udover driften af screeningsprogrammet i forbindelse med fx tiltag til at sikre deltagelsen i programmet.

Der er således ikke tale om en sundhedsøkonomisk analyse eller en uddybende gennemgang af budget- eller finansieringsmæssige behov. Formålet er at give en oversigt over, hvor der vil kunne forekomme ændringer i ressourceforbruget. Estimer af de reelle omkostninger, herunder både øgede udgifter og besparelser, ved at indføre HPV-screening i hele gruppen af 30-59-årige kvinder på landsplan, bør udarbejdes som led i monitoreringen af den differentierede implementering på baggrund af data derfra. Dette vil primært angå de første runder af HPV-screening. På længere sigt er formålet med overgang til HPV-screening at forebygge flere kræfttilfælde, og opfyldes dette formål vil det betyde nedsat sygelighed og dødelighed for de berørte kvinder samt sparede udgifter til diagnostik, behandling og pleje ved livmoderhalskræft.

12.1 Almen praksis

Med et screeningsinterval på 5 år ved anvendelse af primær HPV-test, må antallet af primærprøver forventes med tiden at falde for de 30-49-årige, hvor intervallet i cytologiscreening i dag er på 3 år. Omvendt kan der forventes behov for flere besøg hos praktiserende læge for kvinder med positiv HPV-test og ingen eller lette celleforandringer, som skal kontrolleres. Om det samlede antal ydelser i almen praksis til livmoderhalskræftscreening vil stige eller falde sammenlignet med det nuværende niveau afhænger af, hvor mange kvinder, der bliver fundet HPV-positive, samt af hvor hyppigt, de skal følges op. Opfølgningen er i udgangspunktet beskrevet i bilag 8.3 men kan justeres af Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening afhængig af de monitoreringsdata, der indsamles.

12.2 Gynækologisk speciallægepraksis

Kvinder med celleforandringer, kvinder der ved opfølgende tests findes vedvarende hr-HPV-positive samt kvinder, der har fået foretaget kegleoperation, følges op i gynækologisk regi. De videnskabelige studier, der sammenlignede HPV-test med cytologiscreening, viste at der i første screeningsrunde blev fundet flere HPV-positive og flere med celleforandringer end i næste runde, se bilag 6. HPV-screening kan således forventes at medføre et øget antal ydelser i gynækologpraksis i de første år efter implementering, men antallet kan falde senere, da påvisningstidspunktet fremrykkes.

12.3 Patologiafdelinger og laboratorier

Implementering af HPV-screening vil medføre, at der skal udføres flere HPV-tests end i det nuværende program. Omvendt vil der udføres færre cytologiske undersøgelser, når cytologi ikke længere udføres på alle 30-59-årige kvinder, men udelukkende på de, der findes HPV-positive. Dette kan forventes både at påvirke udgifterne til apparatur og til de materialer, der forbruges ved analyserne. Samtidig vil der være brug for andre kompetencer hos personalet, herunder bioanalytikere, laboranter, molekylærbiologer og læger, og nogle arbejdsgange vil skulle omlægges.

De videnskabelige studier, der sammenlignede HPV-test med cytologiscreening, viste at der i første screeningsrunde blev fundet flere HPV-positive og flere med celleforandringer end i den næste runde, se bilag 6. Både prøveantal og prøvesammensætning kan derfor ændres over tid og dermed påvirke ressourceforbruget til programmet og bør monitoreres som led i implementeringen af HPV-screening. Endvidere vil den differentierede implementering i en periode kunne give øgede udgifter til den i kapitel 7 beskrevne to-trins triagering af lette celleforandringer, indtil der kan gives anbefalinger for en endelig model.

12.4 Gynækologiske hospitalsafdelinger

I det omfang, de gynækologiske afdelinger deltager i opfølgning af kvinder, der er fundet positive i screeningsprogrammet, vil de samme overvejelser gøre sig gældende som for privat praktiserende gynækologer. På langt sigt forventes færre tilfælde af livmoderhalskræft.

12.5 Andet

Etablering og drift, herunder sekretariatsbetjening, af Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræft og dens fagudvalg samt monitorering af den differentierede implementering kan medføre udgifter.

I Sundhedsstyrelsen vil der gå ressourcer til udarbejdelse af informationsmateriale og behandling af indstillinger fra den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræft.

Kapitel 11 beskriver forslag til en række tiltag til at sikre, at kvinder kan deltage i livmoderhalskræftscreening, hvis de ønsker det, herunder bl.a. selvopsamling af prøver. Iværksættelse af sådanne tiltag kan også medføre øgede udgifter.

Flere steder i anbefalingerne er nævnt områder, hvor pilotprojekter eller forskning kan være ønskeligt. Dette kan medføre ressourcebehov.

12.6 Konklusion

Implementering af HPV-screening i stedet for cytologiscreening vil medføre ændringer i ressourcebehov og -forbrug hos alle de involverede aktører. Som led i monitoreringen af den differentierede implementering, bør det vurderes, om der kan indsamles data til bedre belysning heraf.

13 Ethiske overvejelser

WHO publicerede i 1968 en række principper, som bør være opfyldt, før et screeningsprogram bliver iværksat⁽⁴³⁾. Efterfølgende har både WHO og enkeltlande udbygget og suppleret kriterierne. I Danmark udkom anbefalinger for nationale screeningsprogrammer i 2014⁽⁵⁾, som baserede sig på dels en publikation fra Sundhedsstyrelsen i 1990⁽⁴⁴⁾, dels publikationer fra andre lande og fra WHO.

Screening har gennem årene givet anledning til en del debat og etiske overvejelser. Der er publiceret flere gennemgange af disse overvejelser⁽⁴⁵⁾. Ved vurderingen af et screeningsprogram kan der anlægges både en individorienteret synsvinkel og en samfundsorienteret synsvinkel. Individet og samfundet har ikke nødvendigvis sammenfaldende interesser. Den enkelte kan have en interesse i at beskytte sig selv mod en given sygdom, mens samfundet må have blikket på helheden og overveje, hvilke økonomiske og menneskelige ressourcer, der stilles til rådighed, og rimeligheden af at ulejligge et stort antal borgere, som måske kun har en lille risiko for at få den pågældende sygdom. Et af WHO's principper er, at sygdommen skal have en vis hyppighed i befolkningen, mens det i de danske kriterier er anført, at tilstanden, der screenes for, skal udgøre et væsentligt sundhedsproblem.

Et andet kriterium i anbefalingerne for nationale screeningsprogrammer⁽⁵⁾ er at gavnen af screeningsprogrammet skal opveje skadevirkningerne. Dette indebærer, at de mulige gavnlige og skadelige virkninger af (påtænkte) screeningsprogrammer bør beskrives så godt som muligt. Selvom der er udarbejdet de ovenfor nævnte nationale og internationale anbefalinger for screeningsprogrammer, er det ikke altid muligt at opnå enighed – hverken blandt beslutningstagere, fagfolk eller borgere – om hvorvidt de gavnlige og de skadelige virkninger står mål med hinanden i et givent program, idet forskellige personer kan have forskellig opfattelse af, hvor stor en risiko for skadevirkninger der er acceptabel for at opnå en mulig gevinst ved programmet. Det er derfor vigtigt, at der stilles information til rådighed, som kan hjælpe den enkelte med at træffe beslutning for eller imod deltagelse i et screeningstilbud.

I det følgende præsenteres nogle af de områder, der er genstand for etiske problemstillinger. For mere udtømmende beskrivelser henvises til publikationerne på referencelisten.

13.1 Reduktion i dødelighed og sygelighed

Ved screening for livmoderhalskræft er målet, at færre får sygdommen og at færre dør af den. Nedsat sygelighed og dødelighed er en fordel både for det enkelte individ og for samfundet. Ved livmoderhalskræftscreening er målet ikke blot tidlig påvisning af kræft, men at finde celleforandringer, som kan være forstadier til kræft, hvilket giver mulighed for helt at forebygge sygdommen.

13.2 Mere skånsom behandling

Behandlingen af celleforandringer er væsentlig mindre omfattende og mere skånsom end behandling for fuldt udviklet livmoderhalskræft, jf. kap 6, og behandling af sygdom opdaget i tidligt stadium i forbindelse med screening er også mindre omfattende end behandling af livmoderhalskræft, der først diagnosticeres, når der kommer symptomer, hvilket typisk er relativt sent

i kræftforløbet. Herved reduceres ikke bare sygeligheden som følge af selve sygdommen men også bivirkninger og senfølger af kræftbehandling.

13.3 Falsk negative og falsk positive svar

Ved screening vil der både forekomme falsk negative og falsk positive svar.

Ved et falsk negativt svar forstås, at prøven ikke viser tegn på kræft eller celleforandringer, selvom kvinden reelt har det. Denne situation opstår, fordi ingen tests kan finde 100% af tilfældene. Risikoen for falsk negative svar skal holdes op imod ulemperne ved ikke at have et screeningsprogram overhovedet. Falsk negative svar kan give anledning til falsk tryghed om at man ikke har forstadier eller sygdom. Det er derfor afgørende at informere borgere om, at screeningsundersøgelsen ikke kan finde 100% af tilfældene, og at det altid er vigtigt at reagere på symptomer – også selvom man lige er blevet screenet.

Et falsk positivt svar betyder, at screeningsundersøgelsen giver mistanke om, at kvinden har celleforandringer eller livmoderhalskræft, men hvor efterfølgende undersøgelser afkræfter dette. Ved screening for livmoderhalskræft kan det dreje sig om, at prøven fra livmoderhalsen indeholder celler, som ved mikroskopien ser ud til at være unormale, men hvor de efterfølgende undersøgelser viser, at der ikke er celleforandringer. For at be- eller afkræfte mistanken er der behov for yderligere undersøgelser, og kvinden bliver derfor henvist til gynækologisk speciallæge, som udfører en kolposkopi (undersøgelse af livmoderhalsen) og tager vævsprøver, hvilket opleves ubehageligt og ofte smertefuldt af de fleste kvinder. Også kvinder, der viser sig ikke at have celleforandringer, skal gennem denne undersøgelse for at afkræfte mistanken. De kvinder, der oplever ulemperne, er derfor ikke nødvendigvis de samme som de, der drager nytte af deltagelse i screeningsprogrammet.

Ubehaget ved kolposkopi og biopsitagning skal holdes op imod risikoen for først at blive diagnosticeret ved fremskreden sygdom, hvis der ikke var et screeningsprogram, hvilket medfører mere omfattende behandling med kirurgi og/eller strålebehandling, som har bivirkninger og senfølger, samt imod risikoen for død ved sent opdaget livmoderhalskræft.

13.4 Psykosociale konsekvenser

Et svar, om at der celleforandringer på livmoderhalsen, vil ofte give anledning til uro og ængstelse hos den enkelte. Ventetiden på videre udredning kan være belastende, også selvom mistanken i sidste ende afkræftes, og ikke kun sandt positive, men også falsk positive svar kan medføre samme ængstelse. Nogle har udtrykt bekymring for, at de negative virkninger heraf er så udtalte, at de opvejer gevinsterne ved screening. Evidensen ang. kvinders reelle oplevelser og præferencer på dette område er sparsom, og det kunne være formålstjenligt at få det belyst i både kvalitative og kvantitative undersøgelser.

13.5 Overbehandling af celleforandringer

Screeningsprogrammer kan være forbundet med overbehandling. Det vil sige, at man behandler celleforandringer, der ikke ville have udviklet sig til kræft i patientens levetid. Det anslås, at 1/3 af de kvinder der har de mest fremskredne celleforandringer, CIN3, vil udvikle livmoderhalskræft (jf. kap. 6), men da det ikke er muligt at forudsige kræftudvikling hos den enkelte kvinde, behandler man alle med CIN3-forandringer og nogle af dem, der har persisterende CIN2-

forandringer⁽¹³⁾. Dette indebærer i befolkningsperspektiv en afvejning af, hvor mange kvinder, man vil udsætte for unødige kegleoperation for at forebygge livmoderhalskræft. På individniveau medfører det en afvejning af, om den enkelte kvindes risiko for unødigt behandling, og for de komplikationer, som behandlingen kan medføre jf. afsnit 6.4, står mål med hendes nedsatte risiko for livmoderhalskræft.

13.6 Kontrolforløb

Kvinder med lettere grader af celleforandringer følges op i kontrolforløb med gentagne prøver. Ved overgang til HPV-screening kan det forventes, at der forebygges flere kræfttilfælde end ved cytologiscreening, men at der til gengæld vil komme flere kvinder i kontrolforløb fordi der dels findes flere med celleforandringer, dels vil være kvinder med persisterende HPV-infektion uden celleforandringer, som vil blive anbefalet kontroller med nye prøver.

Som beskrevet i kapitel 7 var forventningen om, at et større antal kvinder vil blive behandlet for celleforandringer, som ikke ville blive til kræft, eller ende i langvarige kontrolforløb, en af de faktorer der lå til grund for at anbefale den differentierede implementering af HPV-screening.

13.7 Uopfordret henvendelse til borgerne

Bør sundhedsvæsenet uopfordret henvende sig til det enkelte menneske? Den problemstilling er diskuteret i en redegørelse fra Det Ethiske Råd⁽⁴⁵⁾, som også har diskuteret hvordan sundhedsvæsenets tiltag for at påvirke borgerne udmøntes etisk forsvarligt⁽⁴⁶⁾. Både for livmoderhalskræft og brystkræft var screening fra begyndelsen længe uorganiseret eller opportunistisk. Kun kvinder, der selv henvendte sig, blev undersøgt, men der var ikke et organiseret invitationsprogram. Ved uorganiseret screening opnås ikke en deltagelse, som er tilnærmelsesvis så høj som i organiserede programmer⁽⁴⁷⁾. For livmoderhalskræftscreening ved vi tillige, at der ved uorganiseret screening forbruges et uforholdsmæssig stort antal prøver, som fordeles på en mindre del af målgruppen⁽⁴⁸⁾. Uorganiseret screening kan øge ulighed i sundhed, fordi det bliver de mest ressourcestærke, der bruger muligheden for at blive screenet, hvis alle ikke inviteres. Omvendt er det også de mindst ressourcestærke, som har størst tilbøjelighed til at tage mod et tilbud fra det offentlige uden selv at vurdere, hvad der taler for eller imod. Derfor er det i Danmark praksis at inkludere information om tilbuddet i invitationsbrevet, jf. kapitel 9.

13.8 Information og selvbestemmelse

Ved screening tilbyder samfundet en gruppe borgere at blive undersøgt for en given sygdom eller, som det er tilfældet med livmoderhalskræftscreeningen, for mulige forstadier til sygdommen. I respekt for det enkelte menneskes selvbestemmelse, og med henblik på at fremme ligheden i adgang til sundhedstilbud jf. afsnit 13.7, er det vigtigt, at alle får samme tilbud, og at den enkelte borger træffer sit eget valg om at acceptere eller fravælge screeningstilbuddet. Forudsætningen herfor er, at der er adgang til den nødvendige information, og at den bliver formidlet på en forståelig måde, så modtageren får det bedst mulige grundlag for at tage stilling til deltagelse i screeningsprogrammet. Der er dog begrænset viden om optimal formidling af relevant information, herunder hvordan man bedst informerer om den mulige risiko, der er forbundet med screening. I Sundhedsstyrelsens anbefalinger vedrørende nationale screeningsprogrammer opsummeres principper for information⁽⁵⁾.

14 Perspektivering

De foregående kapitler har fremlagt anbefalingerne til det nationale screeningsprogram for livmoderhalskræft ud fra den på nuværende tidspunkt tilgængelige evidens fra Danmark og andre lande.

Dette kapitel omtaler områder, hvor der forventes en faglig udvikling inden for de næste år, som kan have betydning for fremtidige anbefalinger.

14.1 Selvopsamlede prøver

Selvopsamlede prøver har vist sig at være et egnet alternativ lægeopsamlede prøver til kvinder, der ønsker at deltage i screeningsprogrammet, men fravælger det på grund af praktiske barrierer eller ubehag ved den gynækologiske undersøgelse (se kapitel 11). Indtil videre anbefales selvopsamlede prøver ikke som primær prøvetagningsmetode til kvinder, der deltager i den vanlige screening, da der endnu er utilstrækkelig evidens ang. kvalitetssikring af selvopsamlede prøver, og der kan være bekymring for om kvinderne vil møde op til opfølgning, hvis de er HPV-positive^(17,49). Imidlertid udvikles der løbende nye testmetoder for HPV, og der opsamles erfaringer og evidens fra såvel brug af de forskellige HPV-tests på lægeopsamlede prøver som på selvopsamlede. Endvidere er der nationalt og internationalt fokus på kvalitetssikring og validering af de forskellige testsystemer. Som beskrevet i kapitel 11 og bilag 9 har en systematisk gennemgang har vist, at den relative sensitivitet og specificitet af HPV-test på en selvopsamlet prøve i forhold til lægeopsamlet afhænger af det anvendte testsystem⁽⁴⁹⁾. Flere studier har endvidere vist, at en overvejende andel af de kvinder, som testes positive for hr-HPV på en selvopsamlet prøve går videre til yderligere udredning, om end denne er en smule lavere end ved en konventionel celleprøve (se bilag 9 for referencer og nærmere omtale).

Det er således tænkeligt, at det med tiden vil vise sig muligt at tilbyde alle kvinder et valg mellem selvopsamlede og lægeopsamlede prøver. Det kunne derfor være ønskeligt at iværksætte forskningsprojekter ang. brugen af selvopsamlede prøver til alle kvinder, og i den forbindelse bør der være fokus på at formulere kvalitetskrav til testsystemer til brug ved selvopsamlede prøver og på algoritmer for opfølgning af HPV-positive.

14.2 Screening af kvinder under 30 år og HPV-vaccinerede kvinder

I 2016 nåede de første kvinder, som havde været omfattet af HPV-vaccination som 12-årige i børnevaccinationsprogrammet, screeningsalderen, idet årgang 1993 fyldte 23 år.

Indtil nu har det danske vaccinationsprogram benyttet vacciner, der dækker mod type 16 og 18 som er årsag til omkring 70% af livmoderhalskræft tilfælde. Livmoderhalskræft som følge af andre typer, kan derfor stadig opstå hos vaccinerede kvinder. Endvidere kan der ikke påregnes beskyttelse, hvis kvinden allerede er inficeret med HPV 16 eller 18 på vaccinationstidspunktet. Derfor anbefales, at piger bliver vaccineret før seksuel debut, hvilket ikke er opfyldt for en del af de kvinder, der er vaccineret i Danmark, især dem der er vaccineret i de midlertidige tilbud (se afsnit eller 6.5.2) eller udenfor børnevaccinationsprogrammet. Af disse årsager er vaccinerede kvinder også omfattet af det nationale screeningsprogram. For de kohorter, der får vaccinen som led i børnevaccinationsprogrammet som 12-årige, forventes det, at langt de fleste har fået den før seksuel debut, således at alle vaccinerede vil have en reduceret risiko for livmoderhals-

kræft. Effekten af HPV-vaccination på den fremtidige livmoderhalskræftforekomst i Danmark vil dog også afhænge af tilslutningen til HPV-vaccinen, som i de senere år har været lav⁽⁵⁰⁾. Tilslutningen til første vaccination var ved opgørelse i juni 2017 54 % for piger født i 2003 og 42 % for piger født i 2004, og andelen af færdigvaccinerede var 54 % for årgang 2002 og 29 % for årgang 2003⁽⁵¹⁾.

Aktuelt fortsætter screening med cytologiundersøgelse for både vaccinerede og uvaccinerede kvinder i alderen 23-29 år, jf. kapitel 7, da det stadig kun er en mindre del af disse kvinder, der er HPV-vaccineret før seksuel debut, og da der er en høj forekomst af forbigående HPV-infektion hos uvaccinerede.

Både i Danmark og internationalt er der studier og opgørelser i gang ang. forekomst af celleforandringer blandt unge kvinder, som er vaccineret mod HPV 16 og 18 og ang. mulige screeningsregimer for HPV-vaccinerede kvinder. I de kommende år bør den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræft og Sundhedsstyrelsen overveje, om der skal formuleres andre screeningsanbefalinger for de kvinder, som er vaccineret mod disse to HPV-genotyper.

I efteråret 2017 er børnevaccinationsprogrammet overgået til at bruge den nonvalente HPV-vaccine, som beskytter mod de 9 HPV-typer, der forårsager 90% af de nuværende livmoderhalskræfttilfælde. Dvs. at fødselsårgangene fra 2006 (som fylder 12 år i 2018) og fremad vil være vaccineret med denne vaccine, og inden de i 2029 bliver målgruppe for livmoderhalskræftscreening, bør der formuleres screeningsanbefalinger for denne gruppe kvinder.

14.3 Screening af ældre kvinder

Som beskrevet i kapitel 6 er der en høj forekomst og dødelighed af livmoderhalskræft i de ældre aldersgrupper. Endvidere har middellevetiden været stigende siden de første screeningsprogrammer blev indført i 1960'erne. Der er derfor både i fagkredse og fra myndighedsside løbende opmærksomhed på, om den øvre aldersgrænse for screeningsprogrammet skal udvides.

I 2012 blev det anbefalet, at der skulle indføres såkaldt "exit-test" for 60-64-årige kvinder (forud for 2012 ophørte screening ved 60-års-alder). Dette var fuldt implementeret i løbet af 2014-15.

Den nuværende høje forekomst i de ældre aldersgrupper afspejler formodentlig et kohortefænomen snarere end sygdommens naturhistorie⁽⁹⁾ (jf. kapitel 6). De fødselsårgange, som kommer til at udgøre de 70+ årige fremover, har haft en lavere incidens af livmoderhalskræft livet igennem end de tidligere fødselsårgange og vil desuden være screenet siden ungdommen. Dermed forventes det, at forekomsten af livmoderhalskræft i den ældre befolkning vil være lavere fremover.

På denne baggrund har en revurdering af den øvre aldersgrænse ikke været omfattet af denne revision af anbefalingerne, men udviklingen i incidensen af livmoderhalskræfttilfælde blandt kvinder over 65 år bør monitoreres med henblik på vurdering af, om aldersgruppen, der tilbydes screening, bør ændres.

En væsentlig del, ca. 45%, af de kvinder, som får konstateret livmoderhalskræft i de aldersgrupper, som er omfattet af screening, har ikke fulgt screeningstilbuddet konsekvent eller har slet ik-

ke deltaget i screening⁽⁷⁾. Det er sandsynligt, at en evt. udvidelse af screeningsalderen ville få størst deltagelse blandt de kvinder, som har deltaget tidligere. Det formodes, at de kvinder, der får livmoderhalskræft som ældre for en stor dels vedkommende er kvinder, der ikke er screenet sufficent tidligere (enten fordi de ikke har haft tilbuddet, jf. ovenfor) eller fordi de har fravalgt det), og at disse kvinder må forventes også at have en lavere deltagelse efter 65-års alderen. En øget deltagelse i screeningsprogrammet i de aldersgrupper, som allerede er omfattet, vil have betydning for forebyggelse af livmoderhalskræft, også når kvinderne bliver ældre. Det ville være ønskeligt at der blev foretaget en systematisk opgørelse af livmoderhalskræfttilfælde blandt ældre kvinder med kortlægning af deres screeningshistorik med henblik på yderligere at kvalificere denne antagelse.

14.4 Konklusion

HPV-vaccination og HPV-test er områder, hvor der i disse år sker en meget stor udvikling, og der publiceres løbende nye videnskabelige studier. Vaccination er indført i børnevaccinationsprogrammet, men vaccinationstilslutningen har været lav i en årrække. Monitoreringsdata fra screening af vaccinerede kvinder samt resultaterne af nationale og internationale videnskabelige studier bør inddrages i overvejelser ang. screeningsanbefalinger for vaccinerede kvinder og for kvinder under 30 år.

Der udvikles løbende nye teknologier og testsystemer for HPV-tests og fremkommer resultater ang. brugen af disse som primær screeningstest, i triagering og i form af selvopsamlede prøver. Dette er et område der bør følges tæt mhp. vurdering af, om der kommer ny viden der skaber grundlag for nye anbefalinger på området.

Udviklingen i incidens blandt ældre kvinder bør monitoreres i de kommende år i takt med, at de kvinder, som har været omfattet af et regulært screeningstilbud livet igennem og af den ovenfor nævnte exit-test, bliver ældre, som baggrund for at vurdere om det vil være relevant at revidere aldersgrænsen for screeningstilbuddet.

Referencer

- (1) WHO. . Comprehensive cervical cancer control. A guide to essential practice, 2nd ed. Opdateret: 2014. Senest hentet: 1. marts.2017. Link: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/cervical-cancer-guide/en/>.
- (2) Statens Serum Institut. . EPI-NYT 35/2008. Opdateret: 2008. Senest hentet: 18 april.2017. Link: <https://www.ssi.dk/~media/Indhold/DK%20-%20dansk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/2008/2008%20PDF/EPI-NYT%20-%202008%20-%20uge%2035.ashx>.
- (3) Sundhedsdatastyrelsen. . Cancerregisteret. . Senest hentet: 18 maj.2017. Link: <http://esundhed.dk/sundhedsregistre/CAR/Sider/Cancerregisteret.aspx>.
- (4) Sundhedsdatastyrelsen. . Dødsårsagsregistret. . Senest hentet: 18 maj.2017. Link: <http://esundhed.dk/sundhedsregistre/DAR01/Sider/Tabel.aspx>.
- (5) Sundhedsstyrelsen. . Anbefalinger vedrørende nationale screeningsprogrammer. Opdateret: 2014. Senest hentet: 1 marts.2017. Link: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2014/sundhedsstyrelsens-anbefalinger-vedr-nationale-screeningsprogrammer>.
- (6) G. Engholm, J. Ferlay, N. Christensen, et al. . NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 7.3. Opdateret: 2016. Senest hentet: 5 april.2017. Link: <https://www.ancr.nu/>.
- (7) Lynge E, Rygaard C, Baillet MV, Dugue PA, Sander BB, Bonde J, et al. Cervical cancer screening at crossroads. APMIS 2014;122(8):667-673.
- (8) Hammer A, Kahlert J, Rositch A, Pedersen L, Gravitt P, Blaakaer J, et al. The temporal and age-dependent patterns of hysterectomy-corrected cervical cancer incidence rates in Denmark: a population-based cohort study. Acta Obstet Gynecol Scand 2017;96(2):150-157.
- (9) Lynge E, Lonnberg S, Tornberg S. Cervical cancer incidence in elderly women-biology or screening history? Eur J Cancer 2017;74:82-88.
- (10) Sundheds- og Ældreministeriet. . Kræftplan IV. Opdateret: 2016. Senest hentet: 1 marts.2017. Link: <http://www.sum.dk/Temaer/Kraeftplan-IV.aspx>.
- (11) Bonde J, Rebolj M, Ejegod DM, Preisler S, Lynge E, Rygaard C. HPV prevalence and genotype distribution in a population-based split-sample study of well-screened women using CLART HPV2 human papillomavirus genotype microarray system. BMC Infect Dis 2014;14:413-2334-14-413.
- (12) WHO. . Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer - Fact sheet . Opdateret: 2016. Senest hentet: 5. april.2017. Link: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/>.

- (13) Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. . Udredning, behandling og kontrol af cervical dysplasi. Opdateret: 2012. Senest hentet: 15 maj.2017. Link: <http://gynobsguideline.dk/hindsgavl/Cervixdysplasi2012.pdf>.
- (14) Dansk Gynækologisk Cancer Database. . Landsdækkende klinisk database for gynækologisk kræft. National Årsrapport 2015/2016, 1. juli 2015 – 30. juni 2016. Opdateret: 2016. Senest hentet: 1 november.2017. Link: http://www.dgcg.dk/images/rsrapport_DGCD_2015-16_endelig_anonymiseret.pdf.
- (15) Statens Serum Institut. . HPV-vaccine. Opdateret: 2016. Senest hentet: 12. april.2017. Link: <http://www.ssi.dk/Vaccination/Boernevaccination/Vacciner%20i%20boernevaccinationsprogrammet/HPV-vaccine.aspx>.
- (16) Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Schenck U, Ronco G, Segnan N, et al (editors). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd. Luxembourg : European Commission, Office for Official Publications of the European Communities, 2008.
- (17) Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al (editors). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, Second edition: supplements. Luxembourg : European Commission, Office for Official Publications of the European Communities, 2015.
- (18) Australian Government - Department of Health. . Future changes to cervical screening. Opdateret: 2017. Senest hentet: 1 november.2017. Link: <http://www.cancerscreening.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/content/future-changes-cervical>.
- (19) UK Government. . The UK National Screening Committee recommendation on Cervical Cancer screening in women. Opdateret: 2016. Senest hentet: 1 november.2017. Link: <https://legacyscreening.phe.org.uk/cervicalcancer>.
- (20) Socialstyrelsen. . Livmoderhalscancer, screening med cytologi och HPV-test. Opdateret: 2015. Senest hentet: 10 april.2017. Link: <http://www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellascreeningprogram/livmoderhalscancer-screeningme>.
- (21) New Zealand Government Ministry of Health. . Primary HPV Screening. Opdateret: 2016. Senest hentet: 1 november.2017. Link: <https://www.nsu.govt.nz/health-professionals/national-cervical-screening-programme/primary-hpv-screening>.
- (22) Kreftregisteret. . Nasjonale retningslinjer. Opdateret: 2017. Senest hentet: 1 november.2017. Link: <https://www.kreftregisteret.no/screening/livmorhalsprogrammet/Helsepersonell/Nasjonale-retningslinjer-og-rapporteringer/>.

- (23) Krefregisteret. . HPV i primærscreening. Opdateret: 2017. Senest hentet: 1 november.2017. Link: <https://www.krefregisteret.no/screening/livmorhalsprogrammet/Helsepersonell/HPV-i-primarscreening/>.
- (24) Tranberg M, Larsen MB, Mikkelsen EM, Svanholm H, Andersen B. Impact of opportunistic testing in a systematic cervical cancer screening program: a nationwide registry study. BMC Public Health 2015;15:681-015-2039-0.
- (25) Madsen EM. Smear-tagning. Ugeskr Laeger 2004;166:4246.
- (26) Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering. Væskebaseret teknik og udstrykningsteknik anvendt til screening for livmoderhalskræft i Danmark – en medicinsk teknologivurdering. København : Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, 2005.
- (27) Solomon D, Nayar R. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. . 2nd. New York : Springer Verlag, 2004.
- (28) Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreening. . Årsrapport 2016. Opdateret: 2017. Senest hentet: 6 august.2017. Link: https://www.sundhed.dk/content/cms/82/4682_dkls_%C3%A5rsrapport2016_offentligversion.pdf.
- (29) International Agency for Research on Cancer. . Cervical cancer. Estimated incidence, mortality & prevalence, 2012. . Senest hentet: 20 juni.2017. Link: <http://eco.iarc.fr/eucan/CancerOne.aspx?Cancer=25&Gender=2>.
- (30) Sundhedsstyrelsen. . Screening for livmoderhalskræft. Anbefalinger. Opdateret: 2007. Senest hentet: 1 marts.2017. Link: <https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/screening/~media/03CFFAA724CD438A973EAD7EBDED3F53.ashx>.
- (31) Sundhedsstyrelsen. . Vejledning nr. 9207 af 31/05/2011 om håndtering af parakliniske undersøgelser. Opdateret: 2011. Senest hentet: 16 oktober.2017. Link: <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=137127>.
- (32) Lynge E, Andersen B, Christensen J, Ejersbo D, Jochumsen K, Johansen T, et al. Cervical screening in Denmark - a success followed by stagnation. Acta Oncol 2017;1-8.
- (33) Kristiansen BK, Andersen B, Bro F, Svanholm H, Vedsted P. Impact of GP reminders on follow-up of abnormal cervical cytology: a before-after study in Danish general practice. Br J Gen Pract 2017;67(661):e580-e587.
- (34) Sundhedsstyrelsen. . Undersøgelse for celledorandring i livmoderhalsen. Opdateret: 2013. Senest hentet: 1 november.2017. Link: <https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/screening/~media/F0A4A688430F4C43B1CB8E5E6240FB4C.ashx>.

- (35) Kirkegaard P, Mortensen GL, Mortensen SL, Larsen MB, Gabel P, Andersen B. Making decisions about colorectal cancer screening. A qualitative study among citizens with lower educational attainment. Eur J Public Health 2016;26(1):176-181.
- (36) Kristiansen BK. Securing follow-up in cervical cancer screening. PhD dissertation. Aarhus : Faculty of Health Aarhus University, 2017.
- (37) Sundhedsstyrelsen. . Beskrivelser af og indgange til pakkeforløb på kræftområdet. Opdateret: 2016. Senest hentet: 15 oktober.2017. Link: <https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser>.
- (38) Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram. . Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreening. . Senest hentet: 6 marts.2017. Link: <http://www.rkkp.dk/om-rkkp/de-kliniske-kvalitetsdatabaser/livmoderhalskraeftscreening/>.
- (39) Michelsen SI, Laursen B, Flachs EB, Voss I, Due P, Uldall P. Voksne med cerebral parese i Danmark. Odense : Statens Institut for Folkesundhed, 2017.
- (40) Larsen MB, Mikkelsen EM, Jeppesen U, Svanholm H, Andersen B. The influence of total hysterectomy in a cervical cancer screening population: a register-based cross-sectional study. BMC Health Serv Res 2017;17(1):423-017-2371-4.
- (41) Kristensson JH, Sander BB, von Euler-Chelpin M, Lynge E. Predictors of non-participation in cervical screening in Denmark. Cancer Epidemiol 2014;38(2):174-180.
- (42) Petersen CI, Holmberg T. Screening for livmoderhalskræft blandt etniske minoritetskvinder. En kvalitativ undersøgelse af barrierer og viden. Kandidatspeciale. Københavns Universitet : Institut for Folkesundhedsvidenskab, 2007.
- (43) Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneve : WHO, 1968.
- (44) Sundhedsstyrelsen. Screening – hvorfor, hvornår, hvordan?1990.
- (45) Det Ethiske Råd. Screening - en redegørelse Det Ethiske Råd, 1999.
- (46) Det Ethiske Råd. Et venligt skub? Hvordan sikrer sundhedsvæsenet, at dets påvirkning af borgerne er etisk forsvarlig, når det handler om brugen af information, rekruttering og anbefalinger? Det Ethiske Råd, 2016.
- (47) Olesen F. Forebyggelse af cancer colli uteri ved cytologisk undersøgelse Aarhus Universitet, 1991.
- (48) Sundhedsstyrelsen. Forebyggende undersøgelse mod livmoderhalskræft. Sundhedsstyrelsen, 1986.

(49) Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJ, Verhoef VM, Suonio E, Dillner L, et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014;15(2):172-183.

(50) Sundhedsstyrelsen, Lægemiddelstyrelsen and Statens Serum Institut. . Børnevaccinationsprogrammet. Årsrapport 2016. Opdateret: 2017. Senest hentet: 10 maj.2017. Link: <https://www.sst.dk/da/nyheder/2017/~media/C18E03415F2044D1854DFD7761D1C7E8.ashx>.

(51) Statens Serum Institut. . EPI-NYT uge 25/2017. Opdateret: 2017. Senest hentet: 10 august.2017. Link: <https://www.ssi.dk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/2017/Uge%2025%20-%202017.aspx>.

HØRINGSVERSION

Bilag

Bilag 1 Ordforklaringer og forkortelser

Bilag 2 Oversigt over livmoderhalskræftscreeningsprogrammet i Danmark pr. 2017

Bilag 3 Bethesda-klassifikationen

Bilag 4 CIN-klassifikationen

Bilag 5 SNOMED-koder

Bilag 6 Evidensgennemgang ang. HPV-screening

Bilag 7 Kort præsentation af GRADE-metoden

Bilag 8 Screeningsalgoritmer

Bilag 9 Litteraturgennemgang ang. deltagelse

Bilag 1: Ordforklaringer og forkortelser

Adenokarcinom – Kræft udgået fra cylinderepitel

Adenocarcinoma in situ – Forstadie til adenokarcinom

Anogenital – Vedrørende området omkring kønsorganer og endetarmsåbningen

Atypiske – Anvendes om celleforandringer, hvor det ikke kan afgøres, om der er tale om godartede, reaktive forandringer, forstadier til kræft eller kræft

Audit – En bagudrettet registrering af et relativt hyppigt forekommende emne, der danner grundlag for en diskussion og evaluering, ofte af kvalitetsforhold

Automatiseret screening – Computerassisteret mikroskopi

Autolyse – Destruktion af en celle vha. cellens egne enzymer

Bethesda-klassifikation – International klassifikation af celleprøver fra livmoderhalsen

Biopsi – Vævsprøve

Carcinoma in situ – Den sværeste grad af forstadier, der kan videreudvikle sig til kræft

Celleprøve – Celler fx fra livmoderhalsen i væske eller udstroget på en glasplade

Cervix (uteri) – (latin: cervix: hals) Livmoderhalsen: den nederste del af livmoderen

Cervixcytologisk undersøgelse – En undersøgelse af celler fra livmoderhalsen

CIN-klassifikation – Klassifikation af celleforandringer, der kan repræsentere forstadier til livmoderhalskræft

Cylinderepitel – Cylinderformede celler, der beklæder slimhindeoverflade

Cytobioanalytiker – Bioanalytiker med kompetence i cellediagnostik

Cytologi – Læren om cellerne. Benyttes i patologien som betegnelse for diagnostik baseret på mikroskopisk undersøgelse af celleprøver

Deltagerprocent (for et screeningsprogram) – Andelen af inviterede, som bliver undersøgt

DNA: Deoxyribonucleinsyre – Række af nucleotider, som findes i cellekernen. DNA- molekylerne udgør arvmassen (genomet) med alle dens gener (arveanlæg)

Dysplasi – Forstadier til kræft

Dækningsgrad – Den andel af en population, der i en given periode gennemfører en given undersøgelse eller behandling

Endocervikale celler – Cylinderepitelceller fra livmoderhalsens kanal

Ektocervix – Overfladen uden på livmoderhalsen

Endocervix – Overfladen i livmoderhalskanalen

Evidensniveau og evidensstyrke – Klassifikation af videnskabelige undersøgelser på basis af videnskabelig metode. Videnskabelige udsagns styrke afhænger heraf

Falsk negativ celleprøve – Når der ikke påvises abnorme celler, og kvinden alligevel har forstadier eller kræft

Falsk positiv celleprøve – Når der påvises celleforandringer tolket som forstadier eller kræft, som efterfølgende undersøgelse ikke kan bekræfte

GRADE – Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system. En systematisk fremgangsmåde, som benyttes til at vurdere kvaliteten af den fundne evidens

Guidet screening (mikroskopi) – Computerassisteret mikroskopi, hvor bioanalytikeren automatisk præsenteres for synsfelter kaldet punkter, som er markeret af computeren

Histologi – Læren om vævenes mikroskopiske opbygning

Humant papillomvirus (HPV) – Virus, der kan medføre forstadier til livmoderhalskræft og livmoderhalskræft. Findes i mange genotyper, hvoraf nogle kan være kræftfremkaldende

Høj-risiko-HPV(hr-HPV) – HPV-genotype som kan være kræftfremkaldende

Incidens – Antal tilfælde af en sygdom, som opstår i løbet af en given periode (oftest et år) i en afgrænset befolkning

Inflammation – En reaktion i levende væv på på skade eller infektion med rødme, varme, hævelse og smerte

Karcinom – Kræft udgået fra et epitel

Karcinom NOS – Kræft (Not Otherwise Specified), som ikke yderligere kan klassificeres

Kegleoperation – Fjernelse af et kegleformet stykke væv, kaldet konus, fra livmoderhalsen

Kohorte – En defineret gruppe individer med et fælles udgangspunkt, fx født inden for et givent tidsrum, som man følger gennem en afgrænset årrække mht. et eller andet forhold

Koilocytose – Pladeepitel med halo omkring kernen. Kan ses ved infektion med HPV

Kolposkopi – Inspektion af skeden og den synlige del af livmoderhalsen ved hjælp af et forstørrelsesapparat

Konus – se kegleoperation

mRNA Messenger Ribonucleinsyre – Bruges til at overføre information om, hvilke proteiner der skal dannes

Metaanalyse – Sammenfatning af resultater fra flere uafhængige undersøgelser med statistiske metoder med det formål at skabe sig et overblik

Mikroskopi – undersøgelse af celler eller væv i mikroskop

Negativ diagnose/negativt prøveresultat – Prøve besvaret som normal

Neoplasi – Nydannelse af celler, der kan være såvel godartet som ondartet

Onkogen – Gen, hvis produkt kan transformere celler til cancerceller

Onkogen HPV – En type humant papillomvirus, der kan medføre udvikling af livmoderhalskræft. Betegnes også høj risiko-HPV

Opportunistisk screening – Celleprøver taget uden for det organiserede screeningsprogram

Patologidatabanken (Patobanken) – Landsdækkende databank, der indeholder alle patologi-data inkl. diagnoser

Persisterende – Kronisk, vedvarende

PICO-spørgsmål – fokuseret spørgsmål, som anvendes i forbindelse med evidensgennemgang. PICO står for Population, Intervention, Comparison, Outcome

Pladeepitel – Epitel, hvor cellerne ud mod overfladen har form af tynde plader parallelle med overfladen

Polymerasekædereaktion (PCR) – En genteknologisk metode til at fremstille store mængder af et bestemt genafsnit, som derefter for eksempel kan karakteriseres kemisk eller anvendes til andre genteknologiske undersøgelser

Planocellulært karcinom – Kræft, der udgår fra flerlaget pladeepitel

Population – Befolkning, bestand. Betegner i statistikken den gruppe af enkeltindivider, som et studie siger noget om

Positiv diagnose/positivt prøveresultat – Prøve besvaret som abnorm

Retrospektiv – Bagudskuende

Re-screening – En kvalitetsproces, hvor en celleprøve undersøges igen, enten en del af prøven (rapid rescreening) eller hele prøven

Screening for kræft – En undersøgelse af en gruppe personer uden symptomer med det formål at finde forstadier eller sygdom på et tidligt stadium

Screeningsprøve fra livmoderhalsen – Celleprøve fra livmoderhalsen undersøgt som følge af en invitation eller et rykkerbrev. Defineres som en celleprøve modtaget inden for 12 måneder efter udsendelse af invitationsbrevet

Sensitivitet – Angiver sandsynligheden for at blive testet positiv, givet man er syg. Angiver testens evne til at finde de syge

Specificitet – Angiver sandsynligheden for at blive testet negativ, forudsat man er rask. Angiver testens evne til at klassificere raske som raske

Transformationszone – Overgangszonen mellem overfladen på livmoderhals og livmoderhalskanal

Triage – videre undersøgelse af personer eller prøver, som blev fundet positive ved den første screeningsprøve med henblik på at identificere dem, der har højest risiko

Udstrykningsteknik – Celleprøve fra livmoderhalsen primært udstrøget på objektglas

Virale onkogener – Virusbåret onkogen

Væskebaseret teknik – Celleprøve fra livmoderhalsen, der primært fikseres i væske og efterfølgende maskinelt fremstilles på objektglas

Bilag 2: Livmoderhalskræftscreeningsprogrammet i Danmark pr. 2017

Tabellen nedenfor viser skematisk oversigt over det danske livmoderhalskræftscreeningsprogram som det så ud i 2017 (dvs. forud for implementering af de reviderede anbefalinger, som er præsenteret i denne rapport).

Aldersgruppe	Screeningstilbud
23-49 år	Cytologiundersøgelse hvert 3. år
50-59 år	Cytologiundersøgelse hvert 5. år
60-64 år	HPV-test ("exittest") 5 år efter seneste cytologiundersøgelse

Bilag 3: Bethesda-klassifikation

Bethesda-klassifikationen er et internationalt anerkendt klassifikationssystem til celleprøver fra livmoderhalsen fra 1991, revideret i 2001 og siden 2006 også anbefalet af WHO. Klassifikationen beskriver egnedetskriterier, afspejler den kliniske opfølgning af abnorme fund og omfatter kriterier for såvel forandringer i pladeepitel som i cylinderepitel⁽¹⁾.

Egnet celleprøve

Ifølge Bethesda-klassifikationen bør manglende endocervikale celler ikke foranledige, at en prøve kaldes uegnet. Retrospektive kohortestudier og case-kontrol studier har vist, at kvinder med prøver uden påviste endocervikale celler ikke har øget risiko for at have pladeepitelcelleforandringer ved efterfølgende prøver^(2,3,4,5). Betydningen af forekomst af endocervikale celler i prøver set i relation til påvisning af forandringer i endocervikalt cylinderepitel er uafklaret⁽⁶⁾.

Der foreligger ikke undersøgelser, der viser betydningen af forekomst af endocervikale celler i prøver taget som led i kontrol af tidligere påviste celleforandringer (pladeepitelcelleforandringer/ cylinderepitelcelleforandringer) eller som kontrolprøve efter tidligere behandling for dysplasi.

Kriterier for egnet celleprøve

- Mindst 8.000-12.000 pladeepitelceller med velbevarede kerne- og cellestrukturer ved konventionel cytologi (UST)
- Mindst 5.000 pladeepitelceller med velbevarede kerne- og cellestrukturer ved væskebaseret cytologi (VBT)
- Mindst 25 pct. af pladeepitelcellerne skal kunne vurderes og må ikke være dækket af fx blod, leukocyter etc. eller sløret af udtørningsartefakter

Kriterier for celleprøve fra livmoderhalsen taget som led i kontrolforløb

- Repræsentation af transformationszonen i form af mindst 10 velbevarede endocervikale celler (cylinderepitel eller metaplastiske pladeepitelceller)

Alle prøver som ikke opfylder kriterierne for egnethed betegnes som uegnede. Bemærk dog, at celleprøve fra livmoderhalsen med indhold af abnorme celleforandringer aldrig må kaldes uegnet, uanset øvrige celleforhold.

Forandringer i pladeepitel

Forandringer i pladeepitelet er i Bethesda-klassifikationen opdelt i 4 hoveddiagnoser:

- ASC - atypiske pladeepitelcelleforandringer, som inddeles i:
 - ASCUS - atypiske pladeepitelceller af ukendt betydning
 - ASCH - atypiske pladeepitelceller, muligt HSIL
- LSIL - let grad af pladeepitelforandring
- HSIL - svær grad af pladeepitelforandring
- Planocellulært karcinom

ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance)

Diagnosen ASCUS, på dansk atypiske pladeepitelceller af ukendt betydning, dækker over pladeepitelcelleforandringer med minimale kernestrukturforandringer og let øget kernecytoplasmaratio.

ASCH (atypical squamous cells cannot exclude high-grade intraepithelial lesion, HSIL)

Diagnosen ASCH, på dansk atypiske pladeepitelceller, muligt HSIL, dækker over celleforandringer, som giver mistanke om en svær præmalign forandring, men i øvrigt ikke kan karakteriseres nærmere. Diagnosen bør være relativ sjælden og bør højst udgøre 10 pct. af ASC diagnoserne.

LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion)

Diagnosen LSIL, på dansk let grad af pladeepitelforandring (tidligere HPV/let dysplasi), skyldes oftest infektion med HPV. Diagnosen dækker over pladeepitelcelleforandringer, hvor kernen er mere end tre gange arealet af en normal intermediaær cellekerne. Der ses desuden lette kernestrukturforandringer. Koilocytose med kerneatypi er inkluderet i LSIL gruppen, også selvom kernen ikke er mere end tre gange arealet af en normal intermediaær cellekerne.

HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion)

Diagnosen HSIL, på dansk svær grad af pladeepitelforandring (tidligere moderat dysplasi/svær dysplasi/ planocellulær carcinoma in situ), dækker over svære pladeepitelcelleforandringer med øget kernecytoplasmaratio og kernestrukturforandringer med hyperkromasi.

SCC (Squamous cell carcinoma)

Diagnosen SCC, på dansk planocellulært karcinom (en invasiv epitelial neoplasi), kan i realiteten ikke stilles på en cytologisk prøve, men fordrer en vævsprøve. Der er imidlertid cytologiske forandringer, som med stor sandsynlighed peger i retning af invasion: Sådanne haletudseceller i forbindelse med tumornekrose, groft og uregelmæssigt fordelt kromatin og makronukleoler.

Forandringer i cylinderepitel

Forandringer i cylinderepitel er i Bethesda-klassifikationen opdelt i 3 hoveddiagnoser:

- AGC - atypiske cylinderepitelceller
- AIS - adenokarcinom in situ
- Adenokarcinom

AGC (atypical glandular cells)

Diagnosen AGC, på dansk atypiske cylinderepitelceller, dækker over atypiske cylinderepitelcelleforandringer, hvor kernen er tre til fire gange større end en normal cylinderepitelcelle. Der er kun lette kernestrukturforandringer.

AIS (adenocarcinoma in situ)

Diagnosen AIS, på dansk adenokarcinom in situ, dækker over svære celleforandringer af endocervikalt cylinderepitel karakteriseret ved kerne-forstørrelse, hyperkromasi, lagdeling og mitoser.

Adenocarcinoma

Diagnosen adenocarcinoma, på dansk adenokarcinom, kan i realiteten ikke stilles på en cytologisk prøve, men fordrer en vævsprøve. Der er imidlertid cytologiske forandringer, som med stor sandsynlighed peger i retning af invasion: Tumornekrose, groft og uregelmæssigt fordelt kromatin og makronukleoler. Om muligt angives det, om der er tale om adenokarcinomceller fra endocervix eller adenokarcinomceller fra endo-metriet.

Karcinom NOS

Diagnosen karcinom NOS dækker over epitelcelleforandringer med cytologiske tegn på invasiv vækst: Nekrotisk tumordiatese, makronukleoli, syncytiale celleaggregater og lignende, hvor cellerne ikke yderligere kan klassificeres som enten af planocellulær eller adenokarcinomtype.

Maligne tumorceller

Diagnosen maligne tumorceller dækker over forandringer med cytologiske tegn på invasiv vækst: Nekrotisk tumordiatese og makronukleoli, men hvor cellerne i øvrigt ikke kan subklassificeres.

Referencer

- (1) Solomon D, Nayar R. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 2nd ed. Springer Verlag, New York, 2004
- (2) Mitchell HS. Longitudinal Analysis of Histological High-Grade Disease after Negative Cervical Cytology According to Endocervical Status. Cancer Cytopath 2001;93:237-40.
- (3) Bos AB, van Ballegooijen M, van den Elske A et al. Endocervical status is not predictive of the incidence of cervical cancer in the years after negative smears. Am J Clin Pathol 2001;115:851-5.
- (4) Tacken MA, Braspenning JC, Mulder J et al. Loss to follow-up of cervical smears without endocervical columnar cells is not disturbing. Eur J Gynaecol Oncol. 2006;27:42-6.
- (5) Siebers A, Leeuw H, Verbeek ALM et al. Prevalence of squamous abnormalities with a recent smear without endocervical cells is lower as compared to women with endocervical cells. Cytopathology 2003;14:58.
- (6) Selvaggi S M, Guidos B J. Endocervical component is it a determinant of specimen adequacy? Diagn. Cytopathology 2002;261:53-5.

Bilag 4: CIN-klassifikation

CIN (cervical intraepithelial neoplasia)-klassifikationen anvendes til vævsprøver fra pladeepitel i livmoderhalsen ved diagnostik af forstadier til livmoderhalskræft. CIN terminologien blev introduceret i 1967 af Richart⁽¹⁾, og er siden velbeskrevet og veldokumenteret⁽²⁾. CIN inddeles i tre grader: CIN1, CIN2 og CIN3, som dog repræsenterer et diagnostisk kontinuum.

CIN1

Der ses celler med cytoplasmatisk modning, der begynder i den basale tredjedel af epitelet og fortsætter i epitelets to øverste tredjedele. Der ses kerneforandringer (kernestørrelsesvariation, forøget kerne-cytoplasma ratio, kerneforstørrelse og hyperkromasi) i hele epitelets tykkelse, men mest udtalt i basale tredjedel. Ved CIN 1 er kerneforandringerne af lettere grad. I den opmodnede del af epitelet (de øverste to tredjedele) kan ses virusbetingede forandringer pga. HPV infektion i form af koilocytose (udtalte kerneforandringer med kernestørrelsesvariation, irregulær kernemembran, udtalt hyperkromasi samt to-/flerkernede celler med rigeligt cytoplasma og en bred perinukleær halodannelse). Der ses få mitoser, som vil findes i epitelets basale tredjedel. Fund af atypiske mitoser støtter CIN diagnosen.

CIN2

Der ses cytoplasmatisk modning, som begynder i epitelets centrale tredjedel og fortsætter i den øverste tredjedel. I hele epitelets tykkelse ses kerneforandringer af samme type som beskrevet ved CIN 1, men de er mere udtalte ved CIN 2. Kerneforandringerne ses i epitelets basale to tredjedele og i samme område ses mitoser heraf spredte atypiske mitoser. Der kan ses koilocytose i den opmodnede del af epitelet.

CIN 3

Der kan ses cytoplasmatisk modning (inklusive overflade keratinisering) i den øverste tredjedel af epitelet, men modning kan også mangle helt. Kerneforandringerne findes i hele epitelets tykkelse, og er mere udtalte end i CIN 1 og CIN 2. Der vil ligeledes være talrige og ofte atypiske mitoser i hele epitelets tykkelse. Der kan ses koilocytose i en opmodnet del af epitelet. Basalmembranen er intakt, og der er ingen invasion i bindevæv.

Diagnostiske faldgruber

Flere benigne tilstande i pladeepitelet i livmoderhalsen kan imitere CIN og som eksempler kan nævnes: Planocellulær metaplasi, atrofi, urotelial metaplasi og inflammations betingede forandringer. Immunhistokemisk undersøgelse med eksempelvis Ki67 og p16INK4a kan være et væsentligt supplement til at skelne CIN fra benigne tilstande^(3,4).

Referencer

- (1) Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. Clin Obstet Gynecol 1967;10:748-84.
- (2) Tavassoéli FA, Devilee P. Pathology and Genetics Tumours of the Breast and Female Genital Organs., vol. 4, 3. ed. Lyon; WHO/IARC, 2003.
- (3) McCluggage WG. Immunohistochemistry as a diagnostic aid in cervical pathology. Pathology 2007;39:97-111.

- (4) Klaes R, Benner A, Friedrich T et al. p16INK4a immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2002 Nov;26(11):1389-99.

HØRINGSVERSION

Bilag 5: SNOMED-kodning

Celleprøver fra livmoderhalsen klassificeres og kodes efter Bethesda-klassifikationen 2001, og vævsprøver fra livmoderhalsen klassificeres og kodes efter CIN-klassifikationen (WHO).

Nedenfor ses en oversigt over obligatoriske topografi- (T), morfologi- (M), procedure- (P), funktions- (F) og moderator- (Æ)-koder.

Denne kodeliste er gældende, indtil Den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræft udarbejder en opdateret national kodevejledning.

Tabel 1 T-koder

Kode	Kodetekst
T8X210	Cytologi, vagina
T8X310	Cytologi, cervix
T8X320¹	Cytologi, endocervix

¹ Koden anvendes fx i de tilfælde, hvor cervixcytologi erstatter skrab fra cervix

Tabel 2 M-koder for normale celler²

Kode	Kodetekst
M00120	Normale celler
M00121	Normale celler, ingen endocervikale eller metaplastiske celler
M00122	Normale celler, 50-75 pct. af epitelcellerne kan ikke vurderes

²Der kan tilføjes supplerende koder

Tabel 3 M-koder for abnorme celler³

Kode	Kodetekst
M67010	ASCH - atypiske pladeepitelceller, muligt HSIL
M67014	ASCUS - atypiske pladeepitelceller af ukendt betydning
M67016	LSIL - let grad af pladeepitelforandring
M67017	HSIL - svær grad af pladeepitelforandring
M67020	AGC - atypiske cylinderepitelceller
M80013⁴	Maligne tumorceller
M80103⁴	Karcinom
M80703	Planocellulært karcinom
M81402	Adenokarcinom in situ
M81403⁴	Adenokarcinom

³ Der kan tilføjes supplerende koder

⁴Tilføj om muligt en af koderne ÆF4720 Primært udgangspunkt i cervix eller ÆF4730 Primært udgangspunkt i corpus uteri

Tabel 4 M-koder for uegnet materiale

Kode	Kodetekst
------	-----------

M09010⁵	materialet uegnet til diagnostisk vurdering
M0901H	uegnet test for high risk humant papillomvirus

⁵ Det anbefales altid at supplere med en kode for årsag til uegnethed, se supplerende koder

Tabel 5 Supplerende koder

Gruppe	Kode og kodetekst
Materialet gået tabt	M09070: intet materiale identificeret M09100: intet materiale modtaget M09140: glasset knust ved modtagelsen M09150: materialet gået tabt under præparationen
For lidt materiale	M09000: for lidt materiale til diagnostisk vurdering M09018: materiale med for få pladeepitelceller M09019: materialet med for få endocervikale celler
Inflammation/ autolyse/blødning	M09015: blodigt materiale M09017: materiale med kraftig bakterieflora M40000: inflammation M54310: autolyse M69780: inflammationsbetinget celleforandring
Teknisk dårligt	M09016: materiale af teknisk dårlig kvalitet M30610: eksplorationscreme
Benigne/reaktive forandringer	M01111: uspecifik reaktiv forandring M02561: abnorm forekomst af normale celler (fx endometrieceller) M11600: stråleforandring M11610: kemoterapiforandring M58000: atrofi M72600: hyperkeratose M74030: parakeratose
Andet	ÆYYY70: utilstrækkelige kliniske oplysninger

Tabel 6 Æ-koder for opfølgning og framelding

Kode	Kodetekst
ÆAA000	Henvi sning til kræftpakkeforløb
ÆAA001	Cytologisk kontrol om 3 måneder tilrådes
ÆAA004	Cytologisk kontrol om 6 måneder tilrådes
ÆAA011	Inviteres til screening om 3 år
ÆAA018	Cytologisk kontrol om 1 år tilrådes
ÆAA030	Frameldes screening for livmoderhalskræft ⁶
ÆAA930	Afslutter screening for livmoderhalskræft
ÆAA0X1	Cytologisk kontrol om 3 måneder efter lokal østrogenbehandling tilrådes
ÆAA0X5	Inviteres til screening om 5 år
ÆAAX15	Gynækologisk specialundersøgelse inden for 3 måneder tilrådes

ÆAA0Y0	Cytologisk kontrol inkl. test for HPV om 3 måneder tilrådes
ÆAA0Y2	Cytologisk kontrol inkl. test for HPV om 6 måneder tilrådes
ÆAA0Y3	Cytologisk kontrol inkl. test for HPV om 12 måneder tilrådes
ÆAA0Y5	Kontrol med HPV test om 3 mdr. tilrådes pga. tidligere uegnet

⁶Koden anvendes ved alle former for frامelding, som fx total hysterektomi af benigne årsager eller anden type af kræft end livmoderhalskræft (eller forstadier). Koden tilføjes det histologipræparat, som udløser frامeldingen. Ved resektion af collum uteri skal kvinden ikke frامeldes screeningen, idet der er mulighed for tilbagebleven transformationszone højt i endocervikalkanalen

Tabel 7 M-koder hvis der kun er foretaget en test for HPV

Kode	Kodetekst
M09360	Mikroskopi ikke indiceret

Tabel 8 P-koder for cytologisk teknik

Kode	Kodetekst
P31100	Cytologisk screening, bioanalytiker
P31111	Udstrykningsteknik
P31112	Cytologisk screening, automatiseret
P31113	Cytologisk screening, guided punktscreening
P31115	Væskebaseret teknik
P31210	Cytologisk præparation efter centrifugering
P31230	Cytologisk præparation med filtermetode

Tabel 9 P-koder for HPV teknik⁷

Kode	Kodetekst
P33520	DNA analyse
P33750	Hybrid capture 2 test for humant papillom virus
P33760	In situ hybridisering
P33B30	Polymerase kædereaktion (PCR) analyse
P33B35	Polymerase kædereaktion, RNA analyse (RNA-PCR)
P33B36	Polymerase kædereaktion, DNA analyse (DNA-PCR)

⁷Det anbefales, at påviste høj-risiko HPV type(r) kodes

Tabel 10 F- og Æ-koder for højrisiko HPV typer⁸

Kode	Kodetekst
FY5005	High risk humant papillomvirus ikke påvist
FY5006	High risk humant papillomvirus påvist
Æ33400	High risk HPV påvist, anden type end 16 og 18
Æ3340Y	High risk HPV påvist, anden type end 16, 18 og 45
Æ3340Z	High risk HPV påvist, anden type end 18 og 45

Æ33416	Humant papillomvirus type 16
Æ33418	Humant papillomvirus type 18
Æ33431	Humant papillomvirus type 31
Æ33433	Humant papillomvirus type 33
Æ33435	Humant papillomvirus type 35
Æ33439	Humant papillomvirus type 39
Æ33445	Humant papillomvirus type 45
Æ33451	Humant papillomvirus type 51
Æ33452	Humant papillomvirus type 52
Æ33456	Humant papillomvirus type 56
Æ33458	Humant papillomvirus type 58
Æ33459	Humant papillomvirus type 59
Æ33466	Humant papillomvirus type 66
Æ33468	Humant papillomvirus type 68

⁸Det anbefales altid at kode påviste højrisiko HPV typer. FY5005/FY5006 bør ALTID kodes ved en HPV-analyse, efterfulgt af de(n) specifikke HPV-type(r) hvis HPV analysen giver mulighed herfor. Fuld oversigt over koder for HPV-typer kan findes på patobank.dk

Efter genbedømmelse af celleprøver i forbindelse med sikring af diagnostisk kvalitet tilføjes nedenstående P-kode og én af Æ-koderne som supplement til prøvens oprindelige koder. Genbedømmelsesdiagnosen kodes ikke. Ved genbedømmelse af celle- og vævsprøver i forbindelse med audit ved nydiagnosticeret kræft tilføjes P-kode for audit på den histologiske prøve med kræftdiagnosen.

Tabel 11 P- og Æ-koder ved genbedømmelse af celleprøver

Koder	Kodetekst
P30700	Revision af præparat fra egen patologisk-anatomisk afd.
ÆD2031	Diagnose opretholdt
ÆD2032	Diagnose ændret
P30760	Audit

Histologikoder

Vævsprøver fra livmoderhalsen klassificeres og kodes efter CIN klassifikationen (cervikal intraepitelial neoplasie). Nedenfor ses en oversigt over obligatoriske topografi- (T) og morfologikoder (M).

Tabel 12 T-koder hvis transformationszonen er repræsenteret

Koder	Kodetekst
T83010	Cervix uteri slimhinde
T83110	Portioslimhinde
T83700	Kollumstump
T83701	Konus
T83000	Cervix uteri
T82000	Uterus

Tabel 13 T-koder hvis transformationszonen ikke er repræsenteret trods dybere skæring

Koder	Kodetekst
-------	-----------

T83100	Portio vaginalis uteri (exocervix) ⁹
T83120	Exocervix slimhinde ¹⁰
T83320	Endocervikal slimhinde
T83300	Endocervix

9 Anvendes ved resektion af exocervix

10 Anvendes ved biopsi af exocervix

Tabel 14 M-koder til forstadier til livmoderhalskræft

Koder	Kodetekst
M74AK9	CIN I
M74BK9	CIN II
M807A2	CIN III
M81402	Adenokarcinom in situ

Tabel 15 M-koder til HPVforandringer

Koder	Kodetekst
M76700	Kondylom
M76701	Fladt kondylom
M76720	Akuminat kondylom

Tabel 16 M-koder til livmoderhalskræft^{11, 12}

Koder	Kodetekst
M80513	Verrukøst planocellulært karcinom
M80523	Papillært planocellulært karcinom
M80703	Planocellulært karcinom
M80763	Mikroinvasivt planocellulært karcinom
M81403	Adenokarcinom
M81433	Superficielt voksende adenokarcinom
M83103	Clear cell adenokarcinom
M83803	Endometrioidt adenokarcinom
M84413	Serøst adenokarcinom
M84803	Mucinøst adenokarcinom
M85603	Adenoskvamøst karcinom

¹¹ Udvalgte diagnoser. Den komplette liste kan ses på www.patobank.dk/snomed

¹² Tilføj om muligt en af koderne: ÆF4720 Primært udgangspunkt i cervix eller ÆF4730 Primært udgangspunkt i corpus uteri (tabel 10.8.17).

Tabel 17 Supplerende Æ-koder ved livmoderhalskræft

Koder	Kodetekst
ÆF4720	Primært udgangspunkt i cervix uteri
ÆF4730	Primært udgangspunkt i corpus uteri

Tabel 18 M-koder for forhold vedrørende resektionsrande

Koder	Kodetekst
M09400	Frie resektionsrande
M09401	Resektionsrande ikke frie

M09402	Resektionsrand kan ikke vurderes
M09413	Endocervikale rand fri
M09414	Endocervikale rand ikke fri
M09415	Endocervikale rand kan ikke vurderes
M09416	Vaginale resektionsrand fri
M09417	Vaginale resektionsrand ikke fri
M09418	Vaginale resektionsrand kan ikke vurderes

HØRINGSVERSION

Bilag 6: Evidensgennemgang ang. HPV-screening

Oversigt

1	Indledning	- 77 -
2	Fokuserede spørgsmål	- 78 -
2.1	PICO 1 - HPV-test som primær screening	- 78 -
2.1.1	Baggrund for valg af spørgsmål	- 78 -
2.1.2	Population (population)	- 78 -
2.1.3	Intervention	- 78 -
2.1.4	Comparison (sammenligning)	- 78 -
2.1.5	Kommentarer	- 78 -
2.1.6	Outcomes	- 79 -
2.2	PICO 2 - Screeningsinterval	- 79 -
2.2.1	Baggrund for valg af spørgsmål	- 79 -
2.2.2	Population (population)	- 80 -
2.2.3	Intervention	- 80 -
2.2.4	Comparison (sammenligning)	- 80 -
2.2.5	Kommentarer	- 80 -
2.2.6	Outcomes	- 80 -
2.3	PICO 3 - HPV-vaccinerede kvinder: Screeningsstart	- 80 -
2.3.1	Baggrund for valg af spørgsmål	- 80 -
2.3.2	Population (population)	- 80 -
2.3.3	Intervention	- 80 -
2.3.4	Comparison (sammenligning)	- 80 -
2.3.5	Kommentarer	- 80 -
2.3.6	Outcomes	- 80 -
2.4	PICO 4 - HPV-vaccinerede kvinder: Screeningsintervaller	- 81 -
2.4.1	Baggrund for valg af spørgsmål:	- 81 -
2.4.2	Population (population)	- 81 -
2.4.3	Intervention	- 81 -
2.4.4	Comparison (sammenligning)	- 81 -
2.4.5	Kommentarer:	- 81 -
2.4.6	Outcomes	- 81 -
3	Evidensgennemgang	- 82 -
3.1	HPV-test som primær screening	- 82 -
3.1.1	Fokuseret spørgsmål 1	- 82 -
3.1.2	Anbefaling	- 82 -
3.1.3	Praktiske råd og særlige patientovervejelser	- 82 -
3.1.4	Baggrund for valg af spørgsmål	- 82 -
3.1.5	Litteratur	- 82 -
3.1.6	Gennemgang af evidensen	- 82 -
3.1.7	Arbejdsgruppens overvejelser	- 84 -
3.1.8	Rationale for anbefaling	- 85 -
3.1.9	Evidensprofil	- 85 -
3.2	Screeningsinterval	- 87 -
3.2.1	Fokuseret spørgsmål 2	- 87 -
3.2.2	Anbefaling	- 87 -
3.2.3	Praktiske råd og særlige patientovervejelser	- 87 -
3.2.4	Baggrund for valg af spørgsmål	- 87 -
3.2.5	Litteratur	- 87 -
3.2.6	Gennemgang af evidensen	- 87 -
3.2.7	Arbejdsgruppens overvejelser	- 89 -
3.2.8	Rationale for anbefaling	- 89 -
3.2.9	Evidensprofil	- 89 -
3.3	HPV-vaccinerede kvinder: Screeningsstart	- 90 -
3.3.1	Fokuseret spørgsmål 3	- 90 -
3.3.2	Anbefaling	- 90 -

3.3.3	Praktiske råd og særlige patientovervejelser	- 90 -
3.3.4	Baggrund for valg af spørgsmål	- 90 -
3.3.5	Litteratur	- 91 -
3.3.6	Gennemgang af evidensen	- 91 -
3.3.7	Arbejdsgruppens overvejelser	- 92 -
3.3.8	Rationale for anbefaling	- 93 -
3.3.9	Evidensprofil	- 93 -
3.4	HPV-vaccinerede kvinder: Screeningsintervaller	- 94 -
3.4.1	Fokuseret spørgsmål 4	- 94 -
3.4.2	Anbefaling	- 94 -
3.4.3	Praktiske råd og særlige patientovervejelser	- 94 -
3.4.4	Baggrund for valg af spørgsmål	- 94 -
3.4.5	Litteratur	- 95 -
3.4.6	Gennemgang af evidensen	- 95 -
3.4.7	Arbejdsgruppens overvejelser	- 95 -
3.4.8	Rationale for anbefaling	- 95 -
3.4.9	Evidensprofil	- 95 -
4	Referenceliste	- 96 -
5	Flowcharts	- 103 -
6	Forrest plots	- 106 -

1 Indledning

I forbindelse med opdateringen af anbefalinger for livmoderhalskræftscreening fra 2012 blev der nedsat en arbejdsgruppe af Sundhedsstyrelsen. Arbejdsgruppen gennemgik den eksisterende rapport fra 2012 og identificerede områder hvor anbefalingerne kun kunne opdateres efter en systematisk litteratur gennemgang. Dette førte til fokuserede spørgsmål der blev forsøgt besvaret efter samme metode som Sundhedsstyrelsen bruger til besvarelse af spørgsmål i de Nationale Kliniske Retningslinjer (NKR). Metoden, som er kort beskrevet i bilag 7 og i detaljer i Metodehåndbogen for NKR, læner sig op af det internationalt anerkendte GRADE framework.

Der blev udvalgt 4 fokuserede spørgsmål, der blev detaljeret beskrevet ud fra PICO modellen, som står for *patient, intervention, comparator* og *outcome*. Det blev udspecificeret hvilken gruppe kvinder anbefalinger skulle dække. Den type screening der skulle undersøges blev beskrevet og slutteligt blev det beskrevet hvordan fordele og ulemper skulle måles (outcome).

Herefter blev der foretaget systematiske søgninger. Først blev der søgt efter eksisterende guidelines, herefter efter systematiske reviews og til sidst efter primære studier, på de områder hvor guidelines og reviews ikke svarede fyldestgørende på spørgsmålet.

Søgeresultaterne blev grovsorteret af én person der fravalgte alt der var irrelevant. De relevante artikler blev hentet i fuldttekst og gennemlæst af 2 personer, som udvalgte de artikler, der endeligt blev inkluderet i denne gennemgang. 2 personer indsamlede relevant data fra artiklerne uafhængigt af hinanden og kvalitetsbedømte også artiklerne. Når det var muligt blev data summeret i en meta-analyse. Kvaliteten blev overordnet vurderet og forelagt arbejdsgruppen.

GRADE-systemet opererer med fire gradueringer af evidensens kvalitet:

Høj ⊕⊕⊕⊕

Moderat ⊕⊕⊕○

Lav ⊕⊕○○

Meget lav ⊕○○○

Resultaterne blev forelagt arbejdsgruppen i form af en *summary of findings* tabel, der indeholder den relative effekt beregnet ud fra meta-analysen, samt den forventede absolutte effekt af de kritiske og vigtige outcomes samt en vurdering af tiltroen til disse estimater. Arbejdsgruppen brugte disse data som støtte til at anbefale for eller imod en screening.

I næste afsnit er de fokuserede spørgsmål beskrevet detaljeret.

2 Fokuserede spørgsmål

2.1 PICO 1 - HPV-test som primær screening

Bør man anvende HPV-test efterfulgt af triagering som primær undersøgelse i screeningsprogrammet for cervixcancer i stedet for cytologitest alene?

2.1.1 Baggrund for valg af spørgsmål

Det danske screeningsprogram baserer sig for kvinder <60 år på cytologisk undersøgelse, som har begrænsninger i form af vanskeligheder ved at standardisere den og lav sensitivitet, anslået omkring 60%¹. HPV-test er sandsynligvis mere følsom for celleforandringer og kan muligvis forebygge flere cervixcancertilfælde end cytologitest. Det forventes, at evt. indførelse af HPV-test som primær screeningsmetode i Danmark vil indebære, at der foretages triagering af positive HPV-svar, og derfor undersøges denne intervention. Da kvinder under 30 år hyppigt er inficeret med HPV og oftest clearer infektionen spontant, er anvendelse af HPV-testen næppe hensigtsmæssig i denne aldersgruppe, da forholdsvis mange vil teste positive uden, at de vil udvikle livmoderhalskræft.

2.1.2 Population (population)

Kvinder mellem 30 og 59 år med en livmoderhals.

2.1.3 Intervention

Primær screening med HPV-test hvert 3.-5. år. Hos de HPV-positive foretages der en efterfølgende triagering på den samme prøve.

2.1.4 Comparison (sammenligning)

Screening med cytologiprøve fra cervix hvert 3. år (hvert 5. år efter 50 års alder).

2.1.5 Kommentarer

Planlagt subgruppeanalyse på forskellige triage-muligheder.

Planlagt subgruppeanalyse på aldersgrupper (over/under 35 år)

¹ SST's anbefalinger for screening for livmoderhalskræft 2012, s. 42

2.1.6 Outcomes²

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
<i>Død af cervixcancer</i>	<i>Længste follow-up (min 2 år)</i>	<i>Kritisk</i>
<i>Cervixcancer*</i>	<i>Længste follow-up (min 2 år)</i>	<i>Kritisk</i>
<i>Cervixcancer – lavt stadie</i>	<i>Længste follow-up (min 2 år)</i>	<i>Vigtig</i>
<i>Conisatio</i>	<i>Længste follow-up (min 2 år)</i>	<i>Vigtig</i>
<i>Kvinder der skal have foretaget fornyede prøver*</i>	<i>Længste follow-up (min 2 år)</i>	<i>Vigtig</i>
<i>Livskvalitet</i>	<i>Længste follow-up (min 2 år)</i>	<i>Vigtig</i>
<i>Intervalcancer</i>	<i>Længste follow-up (min 2 år)</i>	<i>Vigtig</i>
<i>CIN1*</i>	<i>Længste follow-up (min 2 år)</i>	<i>Vigtig</i>
<i>CIN2*</i>	<i>Længste follow-up (min 2 år)</i>	<i>Vigtig</i>
<i>CIN3*</i>	<i>Længste follow-up (min 2 år)</i>	<i>Vigtig</i>

* Ses der et øget antal cervixcancertilfælde, kvinder der skal have taget fornyede prøver eller CIN1, CIN2, CIN3, kan det opfattes som overdiagnostik. Ved lige mange cancertilfælde, men med et skift til lavere stadier kan dette tolkes som en gavnlig effekt. Hvis der udføres flere conisatio-indgreb, kan det opfattes som overbehandling.

2.2 PICO 2 - Screeningsinterval

Bør man tilbyde HPV-test hvert 3. eller hvert 5. år som primær undersøgelse i screeningsprogrammet for cervixcancer?

2.2.1 Baggrund for valg af spørgsmål

HPV-infektion er en forudsætning for udvikling af celleforandringer, der evt. udvikler sig til livmoderhalskræft, og samtidig er HPV-test mere sensitiv end cytologiundersøgelse. Hvis HPV-test anvendes som primær screeningsmetode kan screeningsintervallet muligvis forlænges, såfremt kvinden testes HPVnegativ, i forhold til et program hvor cytologi-test anvendes som primærscreening

² CIN betegner cervical intraepitelial neoplasi, som inddeles i 3 grader, CIN1, CIN2, CIN3. Se bilag 4 for yderligere beskrivelse

2.2.2 Population (population)

Kvinder mellem 30 og 59 år med en livmoderhals.

2.2.3 Intervention

Screening med HPV-test fra cervix hvert 5.år.

2.2.4 Comparison (sammenligning)

Screening med cytologiprøve fra cervix hvert 3. år (hvert 5. år efter 50 års alder).

2.2.5 Kommentarer

Planlagt subgruppeanalyse på aldersgrupper (over/under 35 år)

2.2.6 Outcomes

Samme som 2.1.6

2.3 PICO 3 - HPV-vaccinerede kvinder: Screeningsstart

Bør HPV-vaccinerede kvinder tilbydes screening for cervixcancer fra de er fyldt 23 år, eller fra de er 30 år?

2.3.1 Baggrund for valg af spørgsmål

Der er aktuelt begrænset viden om, hvordan HPV-vaccinerede kvinder skal indgå i screeningsprogrammet for livmoderhalskræft. HPV-infektion er en forudsætning for udvikling af celledforandringer, der evt. udvikler sig til livmoderhalskræft. Da HPV-typerne 16 og 18 forårsager op mod 70% af cancertilfælde, og kræftudviklingen efter infektion med de andre carcinogene typer er væsentlig langsommere end for HPV 16 og 18, kan starttidspunktet for screening muligvis udskydes hos HPV-vaccinerede. Det optimale starttidspunkt for screening for cervixcancer hos HPV-vaccinerede er usikkert og der er forskellig praksis i forskellige lande. I Danmark er der høj forekomst af cervixcancer hos unge kvinder.

2.3.2 Population (population)

Kvinder, der er fuldt vaccineret mod HPV-typerne 16 og 18 før seksuel debut

2.3.3 Intervention

Screening for cervixcancer hos HPV-vaccinerede kvinder fra de er fyldt 30 år

2.3.4 Comparison (sammenligning)

Screening for cervixcancer hos HPV-vaccinerede kvinder fra de er fyldt 23 år.

2.3.5 Kommentarer

2.3.6 Outcomes

Samme som 2.1.6

2.4 PICO 4 - HPV-vaccinerede kvinder: Screeningsintervaller

Bør HPV-vaccinerede kvinder screenes med længere intervaller end uvaccinerede kvinder?

2.4.1 Baggrund for valg af spørgsmål:

Der er aktuelt begrænset viden om, hvordan HPV-vaccinerede kvinder skal indgå i screeningsprogrammet for livmoderhalskræft. Da HPV-typerne 16 og 18 forårsager op mod 70% af cancertilfælde, og kræftudviklingen efter infektion med de andre carcinogene typer er væsentlig langsommere end for HPV 16 og 18, kan screeningsintervallerne muligvis forlænges hos HPV-vaccinerede kvinder.

2.4.2 Population (population)

Kvinder, der er vaccineret mod HPV typerne 16 og 18 inden seksuel debut.

2.4.3 Intervention

Screening med dobbelt så lange intervaller som vanlige program (6/10-års intervaller med HPV-test efterfulgt af triagering hhv. 6-års intervaller med cytologi)

2.4.4 Comparison (sammenligning)

Screening med vanlige intervaller (3/5-års intervaller med HPV-test efterfulgt af triagering hhv. 3-års intervaller med cytologi)

2.4.5 Kommentarer:

2.4.6 Outcomes

Samme som 2.1.6

3 Evidensgennemgang

3.1 HPV-test som primær screening

3.1.1 Fokuseret spørgsmål 1

Bør man anvende HPV-test efterfulgt af triagering som primær undersøgelse i screeningsprogrammet for livmoderhalskræft i stedet for cytologitest alene?

3.1.2 anbefaling

Arbejdsgruppen anbefaler, at der iværksættes en kontrolleret, differentieret implementering af HPV-screening. Anbefalingen uddybes og begrundes i Anbefalinger for livmoderhalskræftscreeningsprogrammet i Danmark 2018, kapitel 7.

3.1.3 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Effekten – samt forekomsten af falsk positive - af primær HPV-test med triagering er meget afhængig af hvordan triagen præcist udføres. De enkelte triage muligheder bliver behandlet i rapporten vedr. livmoderhalskræft screening.

3.1.4 Baggrund for valg af spørgsmål

HPV-test detekterer formentlig flere celleforandringer, som kan repræsentere forstadier til livmoderhalskræft, end cytologitest, og derfor er flere lande ved at indføre denne test som primær screening. Der har dog været bekymring om overdiagnostik, da flere tester positive ved denne metode, og det er derfor relevant at vægte fordele og ulemper.

3.1.5 Litteratur

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er flere internationale guidelines (1–9) samt 4 systematiske reviews (10–13) som har identificeret 5 europæiske randomiserede studier (14–18). Vi fandt yderligere 2 internationale randomiserede forsøg (19,20) efter en opdateret søgning. Evidensgrundlaget er således 7 randomiserede forsøg publiceret i 37 artikler (6,15–31,31–49). Flowcharts og søgeprofiler er vedlagt som bilag.

3.1.6 Gennemgang af evidensen

Nedenfor er en gennemgang af de 7 randomiserede studier, der har sammenlignet HPV-screening med cytologiscreening. Det fremgår, at der er betragtelige forskelle i studiedesign. Interventionen i 4 af studierne har været ”co-testning”. Det vil sige, at der både er blevet udført cytologisk undersøgelse og HPV-test på samme tid. Da der reageres på den cytologiske undersøgelse som vanligt, kan interventionsarmen i disse studier kun finde flere tilfælde af CIN-forandringer end cytologiundersøgelse alene, da flere bliver undersøgt. HPV-test uden samtidig cytologi er udført i 3 studier samt i fase 2 af det italienske studie. I det italienske og i det indiske studie blev alle HPV positive kvinder henvist direkte til kolposkopi. Dette medfører, at betydeligt flere kvinder henvises til kolposkopi, da særligt yngre kvinder ofte er HPV positive. Andre studier har brugt forskellige typer triage, så ikke alle HPV positive kvinder sendes direkte til kolposkopi. Det indiske studie adskiller sig mærkbart fra de andre. Det undersøger en ikke-screenet population med en meget høj forekomst af livmoderhalskræft, fundne forandringer behandles med det sam-

me ved screeningsbesøget, og kvinderne inviteres kun til én screeningsundersøgelse.

Oversigt over randomiserede screeningsstudier.

	NTCC Phase I/Ronco	NTCC Phase II/Ronco	Finnish trial/Antilla	POBASCAM /Rijkaart	Swedescreen/Naucier	ARTISTIC/Kitchener	HPV FO- CAL/Ogilvie	Indian trial
Country	Italy	Italy	Finland	The Nether- lands	Sweden	UK	Canada	India
Inclusion	Feb 2002 - jun 2003	Jul 2003 - dec 2004	2003-2007	Jan 1999- Sep 2002	May 1997- Nov 2000	July 2001-Sep 2003	Jan 2008-May 2012	Jan 2000 - Apr 2003
Screening approach – Round 1	Co- testing: HPV (HC2) + LBC vs CC	HPV Pri- mary: HPV (HC2) vs CC	HPV (HC2) with CC tri- age vs CC	Co-testing: HPV (PCR) + CC vs CC	Co-testing: HPV (PCR) + CC vs CC	Co-testing: HPV(HC2) + LBC vs LBC (conceal HPV status)	LBC triage: HPV(HC2) with LBC tri- age vs LBC with HPV (HC2) triage	HPV Pri- mary: HPV (HC2) vs cytology
Screening approach – Round 2	CC vs CC	CC vs CC	NA	HPV (PCR) +CC vs HPV (PCR) +CC	HPV (PCR) + CC vs CC	HPV (HC2) + LBC vs LBC	HPV (HC2) + LBC vs HPV (HC2) + LBC	NA
Total randomised and scree- ned	45,174	49,196	132,194	44,938	12,527	24,51	18,648	53,957
Ages recruited	25–60	25–60	25–65	30–56	32–38	20–64	25–65	30-59
Number of rounds	2	2	1	2	2	2	2	1
Round in- terval (y)	3	3	5	5	3	3	4	-
Triage of HPV posi- ve	Alle HPV positive -> kolposkopi	Alle HPV positive -> kolposkopi	Cyt neg: ny screening efter 12 mdr (3 po- sitive HPV- test fører til kolposkopi) Cyt pos: Kolposkopi	Cyt neg: ny screening ved 6 og 18 mdr. Hvis den er posi- tiv så kolpo- skopi Cyt pos: kolposkopi	Cyt neg: ny test efter 12 mdr. Ved positiv (samme type) så kol- poskopi Cyt pos: kolposkopi	Cyt neg: ny screen efter 12 mdr. For- sat positiv kan pt vælge kolposkopi eller test efter yderligere 12 dr cyt pos: kolposkopi	Cyt neg: ny screen. Ved persisterende HPV -> kolpo- skopi cyt pos: kol- poskoi	Alle HPV positive -> kolposkopi

CC: Conventional cytology, LBC: liquid based cytology. HC2: Hybrid capture 2

På baggrund af de inkluderede randomiserede studier er der foretaget en meta-analyse. Resultaterne kan ses i appendix og i evidensprofilen nedenfor.

Som det fremgår af evidensprofilen mindsker HPV-screening risikoen for at dø af livmo-
derhalskræft (RR 0,59, 0,39-0,91), GRADE-kategori ⊕⊕○○ LOW). Data er af lav
kvalitet og kommer udelukkende fra det indiske studie hvis risiko for bias er diskuteret
ovenfor.

Vores andet kritiske outcome var tilfælde af livmoderhalskræft. Der er evidens af moderat kvalitet for at HPV screening mindsker risikoen for livmoderhalskræft med omkring 39% (RR 0,61, 0,41-0,91; ⊕⊕⊕○ MODERATE). Det svarer til ca. 30 færre cancer tilfælde når der screenes 100.000 kvinder i ca. 10 år.

Hvis HPV-testen bruges er der næsten dobbelt så mange, der får positivt svar i første runde (RR 1,98). Da studierne bruger forskellige triage og tærskel for at tage biopsier fører dette til at ca. 30% flere får taget biopsier. (RR 1,30). Der er dog stor variation og det italienske studie, der har den største reduktion i tilfælde af kræft, har også den største øgede forekomst af biopsier (RR 2,23).

Andre reviews har vist, at der kun findes ubetydeligt flere celleforandringer ved at anvende både HPV test og cytologi sammenlignet med HPV test alene. De anbefaler derfor HPV-test alene.(11)

Ingen af de randomiserede studier har rapporteret på livskvalitet. En sidepublikation til det britiske studie indsamlede spørgeskemaer vedr. psykosocial belastning for omkring 600 kvinder og fandt ingen påvirkning på General Health Questionnaire, men en reduktion Sexual Rating Scale på 7 point (mean omkring 50-60) hos kvinder med normal cytologi, der fik et HPV positivt svar sammenlignet med kvinder der ikke fik denne information. (31) Situationen svarer dog ikke helt til vores PICO. Hvis HPV-test indføres vil nogle kvinder også undgå viden om cytologi status hvilket dette studie ikke havde med. Den svenske guideline (2) har – som den eneste guideline – en opdateret søgning fra 2014 med en gennemgang af studier der adresserer ”quality of life”. De fandt 3 kvalitative og 6 kvantitative (hvoraf 3 var ”hypotetiske”) studier. Konklusionerne var at HPV-test giver mere bekymring i forhold til samliv sammenlignet med cytologi test. På trods af dette foretrak flere kvinder alligevel HPV-testen. Det var generelt svært at adskille ubehaget ved information om HPV status fra ubehag ved opfølgende undersøgelser. Flere studier viste at påvirkningen mindskes med tiden.

3.1.7 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Lav til moderat for de kritiske outcomes. Flere vigtige outcomes var slet ikke rapporteret
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	Formentlig mindskes risikoen for cancer men HPV-test fører til, at væsentlig flere får positivt svar, og der er også flere, der får foretaget biopsier og formentlig keglesnit.
Patientpræferencer	Eftersom der skal foretages gynækologisk undersøgelse ved begge test har kvinderne formentlig ikke præference for den ene frem for den anden. Ved HPV-test får kvinderne dog svar på om de har en seksuelt overført sygdom. Dette er set at påvirke samlivet.
Andre overvejelser	HPV-test kan nemmere standardiseres end cytologi test.

3.1.8 Rationale for anbefaling

Der blev lagt vægt på, at HPV-test mindsker forekomsten af cancere i den screenede gruppe samt at denne test er standardiserbar. Der blev dog også lagt vægt på risikoen for overdiagnostik, at viden om hvordan testresultatet påvirker livskvaliteten er beskedent, samt, at kvaliteten af evidensen kun er lav til moderat. Endvidere mangler der evidens ang. hvilken triageringsmetode, der vil være den mest egnede ift. at balancere den gavnlige effekt (kræftforebyggelse) med de mulige skadevirkninger.

3.1.9 Evidensprofil

PICO 1 HPV-test som primær screening for livmoderhalskræft							
Population: Kvinder mellem 30 og 59år							
Intervention: Primær HPV-test med cytologi triage							
Sammenligning: Cytologi screening							
Outcome (Tidsramme)	Absolut effekt* (95% CI)			Relativ ef- fekt 95% CI	Antal del- tagere (studier)	Evidens- niveau (GRADE)	Kommentarer
	Cyt. pr 100.00 0	HPV	Forskel HPV				
Cervical cancer mortality	Study population			RR 0.59 (0.39 to 0.91)	52741 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^b	Kritisk outcome. Bygger dog udelukkende på indi- ske studie som har be- grænset overførbarhed da der undersøges en uscreenet befolkning, der behandles ved kolposkopi og screening gentages ik- ke.
	211 ^a	125 (82 to 192)	87 fewer (129 fewer to 19 fewer)				
	Low risk						
	30 ^a	18 (12 to 27)	12 fewer (18 fewer to 3 few- er)				
Cervical cancer at least two rounds	77	47 (32 to 70)	30 fewer (46 fewer to 7 few- er)	RR 0.61 (0.41 to 0.91)	175896 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^c	Kritisk outcome. 30 færre cancere pr 100.000 der bliver screenet for med HPV-test over de ca. 10 år RCTerne er fulgt op over. NNS 3333
Cervical cancer (1a)	88	60 (44 to 82)	28 fewer (44 fewer to 6 few- er)	RR 0.68 (0.50 to 0.93)	223458 (5 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^c	Vigtigt.
Interval cancer	4	7 (2 to 23)	3 more (2 fewer to 20 more)	RR 1.73 (0.51 to 5.92)	203663 (1 study)	-	
CIN1 - Screen round 1	670	811 (750 to 884)	141 more (80 more to 214 more)	RR 1.22 (1.12 to 1.32)	296290 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d}	
CIN1 - Screen round 2	2.073	1886 (1.638 to 2.177)	187 fewer (435 fewer to 104 more)	RR 0.91 (0.79 to 1.05)	39310 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{c,e}	

CIN2 - Screen round 1	306	556 (498 to 620)	251 more (193 more to 315 more)	RR 1.82 (1.63 to 2.03)	328983 (7 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d}	
CIN2 - Screen round 2	171	164 (130 to 205)	7 fewer (41 fewer to 34 more)	RR 0.96 (0.76 to 1.20)	173547 (6 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^c	
CIN2 - Cumulative	464	720 (641 to 812)	255 more (176 more to 348 more)	RR 1.55 (1.38 to 1.75)	184129 (6 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d}	
CIN3/CIS - Screen round 1	331	479 (377 to 612)	149 more (46 more to 281 more)	RR 1.45 (1.14 to 1.85)	329082 (7 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d}	
CIN3/CIS - Screen round 2	250	152 (107 to 215)	97 fewer (142 fewer to 35 fewer)	RR 0.61 (0.43 to 0.86)	172113 (6 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^c	
CIN3/CIS - Cumulative	694	798 (652 to 978)	104 more (42 fewer to 284 more)	RR 1.15 (0.94 to 1.41)	183829 (6 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{d,e}	100 ekstra CIN3 og 250 ekstra CIN2. Opmod 350 ekstra keglesnit for at forebygge 30 cance tilfælde. NNT=10
Biopsies	4.767	6197 (4.290 to 8.914)	1.430 more (477 fewer to 4.147 more)	RR 1.30 (0.90 to 1.87)	188213 (6 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d,e}	1400 ekstra biopsier for at forebygge 30 tilfælde af livmoderhalskræft. NNT=46
Positive primary test - Screen round 1	4.705	9315 (7.245 to 12.044)	4.611 more (2.541 more to 7.339 more)	RR 1.98 (1.54 to 2.56)	407843 (8 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^d	^c
Positive primary test - Screen round 2	3.014	5183 (3.918 to 6.841)	2.170 more (904 more to 3.827 more)	RR 1.72 (1.30 to 2.27)	55100 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d}	6.000 ekstra positive HPV over 2 runder for at forebygge 30 cancer tilfælde. Stor heterogenecitet. Det italienske studie som har der største effekt har også den største risiko for biopsier.

*Den absolutte effekt i kontrolgruppen er baseret på den gennemsnitlige effekt i de inkluderede studier medmindre andet er angivet i kommentarfeltet. Den absolutte effekt i interventionsgruppen samt forskellen er baseret på den relative effekt og den absolutte risiko i kontrolgruppen. CI: Konfidensinterval; RR: Relativ risiko, MD: Gennemsnitlig forskel, SMD: Standardiserede gennemsnitlige forskelle

a. Lav incidens er valgt som ca 25% af cancer incidensen nedenfor.

b. Population ikke tidligere screenet. Kun enkelt runde. Læsioner bliver frosset med det samme. Incidens meget høj.

c. Nogle studier er med HPV som "addon" andre bruge HPV triage og andre bruger ingen triage. Et studie fra Indien og det finske studie er i første runde og kan derfor ikke forventes at have effekt.

d. I2 over 50%

e. Bredt konfidens interval

GRADE evidensniveauer:

Høj: Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt.

Moderat: Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulig-

hed for, at den er væsentligt anderledes.

Lav: Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt

Meget lav: Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

3.2 Screeningsinterval

3.2.1 Fokuseret spørgsmål 2

Bør man tilbyde HPV-test hvert 3. eller hvert 5. år som primær undersøgelse i screeningsprogrammet for cervixcancer?

3.2.2 Anbefaling

Arbejdsgruppen anbefaler, at primær HPV-screening udføres med 5-års screeningsinterval, da dette er ækvivalent til - og muligt bedre - end det eksisterende tilbud og sandsynligvis vil føre til mindre overdiagnostik end HPV-screening hvert 3. år.

3.2.3 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Screening hvert 5. år fører til færre undersøgelser og vil måske føre til højere deltagelse.

3.2.4 Baggrund for valg af spørgsmål

HPV-infektion er en forudsætning for udvikling af celleforandringer, der evt. udvikler sig til livmoderhalskræft. HPV-test er mere sensitiv end cytologiundersøgelse i forhold til at forudse fremtidige celleforandringer. Hvis HPV-test anvendes som primær screeningsmetode kan screeningsintervallet muligvis forlænges såfremt kvinden testes HPV-negativ, i forhold til et program hvor cytologitest anvendes som primærscreening.

3.2.5 Litteratur

Ingen randomiserede studier har sammenlignet primær HPV screening med forskellige screeningsintervaller. Det finske og hollandske RCT brugte dog 5 år mens de andre RCTer brugte 3 år.

Den belgiske (1), svenske (2), amerikanske(7) og europæiske(4) guideline behandler spørgsmålet. Derudover fandt vi ét systematisk review (11) ved søgninger på reviews. Ved søgning efter primær litteratur fandt vi et nyere velgennemført systematisk review, som vi brugte som udgangspunkt for vores gennemgang.(50) Vi fandt yderligere to studier ved vores søgning som supplerede reviewet.(51,52). Flowcharts og søgeprofiler er vedlagt som bilag.

3.2.6 Gennemgang af evidensen

Der er ikke direkte evidens fra randomiserede studier eller observationelle studier.

Nedenfor ses anbefalingerne fra de guidelines, der har beskæftiget sig med spørgsmålet. Tre ud af de fire guidelines anbefaler 5 års opfølgning med den begrundelse, at risikoen for at en kvinde får påvist CIN3+ (dvs. CIN3 eller sværere forandringer) 5 år efter en negativ HPV-test er den samme eller mindre som risikoen for at have CIN3+ 3 år efter en negativ cytologiundersøgelse. Kvinderne kan altså vente længere tid på en ny screenings-test, og overdiagnostik mindskes muligvis. De 3 guidelines forholder sig dog ikke til,

hvilken betydning det har for den gavnlige effekt af screening. Den svenske guideline konkluderer, at man kan vælge HPV-screening med et interval på 5 år, hvis man ønsker samme kræftforebyggende effekt som det eksisterende cytologiprogram, eller HPV-screening hvert 3. år (dvs. samme interval som i den nuværende cytologiscreening) hvis man ønsker at reducere forekomsten af cancer og CIN3, som der rapporteres i de randomiserede studier.

Det systematiske review af Arbyn (11), som er refereret i flere guidelines, fandt omtrent en halvering af CIN3 forandringer ved primær HPV-screening sammenlignet med cytologiscreening svarende til samme opfølgning. Reviewet opgav dog ikke forskellige opfølgningsår. Det gjorde Tota(50) derimod, og vi har brugt dette studie til at lave oversigten som ligger under evidensprofilen.

Evidensprofilen viser, at der hos de fleste studier findes omtrent den samme risiko for CIN3+ og cancer 5 år efter negativt HPV-svar, som 3 år efter negativt cytologisvar. Nogle af studierne er de randomiserede screeningsstudier, og det skal bemærkes at der efter 3 år er en ny screeningsrunde. Kvinderne bliver altså ikke blot observeret i 3 år. I gruppen af cytologi negative vil der være en relativt stor gruppe der er HPV positive. Her vil der blive lavet aktiv opsporing og der vil derfor formentlig blive ledt grundige efter celleforandringer i denne gruppe. Det kan også betyde, at der vil blive forbygget flere cancer/svære celleforandringer. På trods af forskellig håndtering mellem studierne er resultaterne konsistente, så de metodologiske forskelle lader ikke til at betyde noget. Det svenske studie har publiceret CIN3+ raten efter negativ cytologi for henholdsvis interventionsgruppen og kontrolgruppen. Efter 5 år blev der fundet 30 CIN3+ i interventionsgruppen mod 20 i kontrolgruppen blandt de kvinder de var cytologi-negative ved start af studiet. Efter 8 år var der ingen forskel. Det svenske studie forsøgte i øvrigt at imødegå bias ved at undersøge det samme antal kvinder ekstra fra kontrolgruppen, som pga. positiv HPV skulle undersøges ekstra i interventionsgruppen.

Oversigt over guidelines

Citation	År	Anbefaling	Argument
EU(4)	2015	Bør være mindst 5 år og kan forlænges helt til 10 år anhangig af alder og screeningshistorik	Der refereres studier, der viser at risikoen for CIN3+ 6 år efter negativ HPV er lavere end 3 år efter negativ cytologi. Længere intervaller mindsker udgifter og formentlig overdiagnostik
Belgisk(1)	2015	Anbefaler 5 års opfølgning, men mulig forlængelse når observationelle data viser at det er sikkert	Angiver at risikoen for CIN3+ efter negativ HPV er lavere end for negativ cytologi. Refererer følgende reviews: arbyn, ronco og dillner
Svensk(2)	2015	Anbefaler 3 eller 5 år	Hvis man beholder 3 årsinterval vil cancerrisikoen mindskes, som fundet i de randomiserede studier. Hvis man forlænger interval til 5 år får man samme effekt som i

			dag, men får færre resurser
American Cancer Society(7)	2012	Anbefaler hvert 5. år	Simulationsstudier har vist co-testning hver 3. år versus hvert 5. år kun øger 10 års risikoen for cancer beskedent (0,39% vs 0,61%)

3.2.7 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Meget lav, indirekte. Kun CIN3 og cancer er beskrevet. Uvist hvorledes antal keglesnit bliver påvirket.
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	Screening hvert 3 år fører formentlig til færre cancere, men mere overdiagnostik.
Patientpræferencer	Kvinder vil formentlig foretrække få gynækologiske undersøgelser men at mindske risiko for cancer er naturligvis meget vigtigt.
Andre overvejelser	

3.2.8 Rationale for anbefaling

Arbejdsgruppen lagde vægt på, at den kræftforebyggende effekt ikke måtte forringes sammenlignet med den nuværende cytologiscreening, men gerne forbedres. Samtidig skulle det dog sikres, at der ikke kommer unødigt mange kvinder i opfølgningsforløb eller i behandling for betydningsløse celleforandringer. Ud fra disse overvejelser og den ovenfor præsenterede evidens, vurderede arbejdsgruppen, at HPV-screening bør foregå med 5-års intervaller, da dette er ækvivalent til - og muligt bedre – end det eksisterende tilbud hvad angår kræftforebyggelse, og sandsynligvis vil føre til mindre overdiagnostik end HPV-screening hvert 3. år.

3.2.9 Evidensprofil

Sandsynlighed for CIN3+ og cancer ved forskellig opfølgningstid hos de kvinder, der har en negativ udgangstest (HPV eller cytologi).

	N	Studie	Negativ baseline status	3-year CIN3+	5-year CIN3+	3-year cancer	5-year cancer
Dillner2008(53)	24.295	7 euro. kohorter/RCT	Cytologi	0,51	0,83	-	-
			HPV	0,12	0,25	-	-

Gage2014(54)	1.011.092	US kohorte	Cytologi	0,19	0,31	0,02	0,031
			HPV	0,07	0,14	0,011	0,017
Ronco2014(24)	176.464	4 euro RCTs	Cytologi	-	-	0,015	0,036
			HPV	-	-	0,005	0,009
Wright2015 (51)	42.209	Cohort	Cytologi	0,8	-	-	-
			HPV	0,3	-	-	-
Uijterwaal2015(52)	25.533	VUSA screen	Cytologi	-	0,42	-	-
			HPV	-	0,09	-	-
Elfström 2014* (47)	12.527	RCT, SWEDSCREEN	Cytologi	0,07	0,34	-	-
			HPV	0,04	0,15	-	-
Kitchener 2014 (6)	25.078	RCT, ARTISTIC	Cytologi	0,26	0,32	-	-
			HPV	0,09	0,15	-	-

* er også med i Dillner og Ronco

3.3 HPV-vaccinerede kvinder: Screeningsstart

3.3.1 Fokuseret spørgsmål 3

Bør HPV-vaccinerede kvinder tilbydes screening for cervixcancer fra de er fyldt 23 år, eller fra de er 30 år?

3.3.2 anbefaling

Arbejdsgruppen anbefaler, at HPV-vaccinerede kvinder foreløbig screenes som ikke-vaccinerede. Arbejdsgruppen anbefalede endvidere, at såvel monitoreringsdata fra screeningsprogrammet som resultater af danske og internationale videnskabelige studier følges i de kommende år med henblik på at tage stilling til formulering af specifikke anbefalinger for denne gruppe fremadrettet.

3.3.3 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Deltagelsesprocenten i vaccinationsprogrammet har betydning for flok immuniteten og har derfor betydning for hvor stor forskel der vil være i sygdomsbyrden mellem de vaccinerede og de ikke-vaccinerede. Anbefalingerne kan derfor afhænge af deltagelsesprocenten i vaccinationsprogrammet.

3.3.4 Baggrund for valg af spørgsmål

Der er aktuelt begrænset viden om, hvordan HPV-vaccinerede kvinder skal indgå i screeningsprogrammet for livmoderhalskræft. HPV-infektion er en forudsætning for udvikling af celledforandringer, der evt. udvikler sig til livmoderhalskræft. Da HPV-typerne 16 og 18 forårsager op mod 70% af cancertilfælde, og kræftudviklingen efter infektion med de andre carcinogene typer er væsentlig langsommere end for HPV 16 og 18, kan starttids-

punktet for screening muligvis udskydes hos HPV-vaccinerede. Det optimale starttidspunkt for screening for cervixcancer hos HPV-vaccinerede er usikkert og der er forskellig praksis i forskellige lande. I Danmark er der høj forekomst af cervixcancer hos unge kvinder

3.3.5 Litteratur

Ingen randomiserede studier har undersøgt effekten af starttidspunkt i screeningsprogrammet for HPV-vaccinerede kvinder.

Fire af de inkluderede guidelines beskæftigede sig med spørgsmålet, og derudover blev der fundet 15 studier, der indirekte beskæftigede sig med spørgsmålet. Flowcharts og søgeprofiler er vedlagt som bilag.

3.3.6 Gennemgang af evidensen

De 4 initialt fundne guidelines anbefaler alle, at HPV-vaccinerede kvinder screenes som alle andre primært pga. mangel på god evidens. Indirekte evidens i form af matematiske modeller har vist, at man godt kan mindske intervaller og starte senere.

Et dansk studie viste, at svære celleforandringer oftere skyldes HPV 16 hos unge end hos ældre, hvilket indikerer, at man måske kan vente med screening hos de HPV-vaccinerede kvinder.(55)

Flere cost effectiveness-analyser og matematiske modeller anbefaler længere screeningsintervaller og senere opstartstidspunkt.(56,57) Et review for 2016 skriver, at ingen selskaber eller lande anbefaler at screene HPV-vaccinerede kvinder anderledes. (58) En ny italiensk guideline anbefaler dog at flytte start-alder for livmoderhalskræftscreening fra 25 år (som er standard i Italien) til 30 år for kvinder, som blev HPV-vaccineret som 12-årige. De mener også, at man kan vente mere end 5 år mellem screeningerne men pga. manglende evidens giver de ikke et specifikt interval.(59) De angiver, at der er generel enighed om, at den positive prædiktive værdi³ falder i den vaccinerede population.

Flere studier er begyndt at rapportere resultater for HPV-vaccinerede kvinder i screeningsprogrammet. I Skotland inviteres kvinder til screening allerede fra deres 20. år. En del af kvinderne blev HPV-vaccineret efter seksuel debut. Blandt ca. 2.000 kvinder findes der alligevel en reduktion i høj-risiko HPV infektioner fra ca. 50% i den ikke-vaccinerede population sammenlignet med ca. 38% i den vaccinerede population.(60) Der ses et stort fald i forekomsten af HPV16 og 18, men en lille stigning i andre typer fra 28% til 33%. I et større studie af næsten 100.000 prøver var ikke-vaccinerede kvinder kraftig associeret til sværere celleforandringer (OR 3,0) og lidt mindre til lette celleforandringer (OR 1,4).(61) Dette førte til en lidt lavere positiv prædiktiv værdi i den vaccinerede gruppe 66% vs. 77%. Overordnet blev der henvist færre til kolposkopi blandt de vaccinerede (62). Et ældre skotsk studie fandt en reduktion af CIN3 på 55% hos fuldt vaccinerede kvinder.(63)

Økologiske studier fra Canada og USA har ligeledes vist fald i celleforandringer hos de vaccinerede aldersgrupper. (64,65)

³ Positive prædiktive værdi er sandsynligheden for sygdom givet et positivt resultat.

Efter artikelsøgningen var afsluttet, blev vi opmærksom på et nyligt publiceret australsk studie, der sammenligner HPV-test hvert 2,5 år med cytologi test hvert 5. år.(66) Da studiet er udført i Australien, hvor en stor del af befolkning har modtaget HPV vaccination, kan studiet også sige noget om de vaccinerede kvinder. Studiet har dog kun publiceret de helt initiale resultater og vi må afvente opfølgninger før dette studie kan bruges til konklusioner.

Guidelines

Citation	År	Resume
American Cancer Society(3)	2012	Anbefaler samme opfølgning som ikke-vaccinerede. Argumenterer for at 30% af cancere ikke skyldes HPV16 og 18. Nogle kvinder er måske vaccinerede efter de er blevet inficeret med HPV. Der er lav vaccinedækning i USA hvilket fører til lav flok immunitet. Der er ingen data, der underbygger fordele ved at ændre starttidspunkt og interval. Matematiske modeller forudsiger flere falsk positive, da der kommer færre CIN3 læsioner. God oversigt over litteratur indtil denne dato.
Svensk(2)	2015	Anbefaler samme opfølgning som ikke-vaccinerede og at det reevalueres når der er mere data. Argumenter: Vaccinen dækker kun 70%. Det bør udelukkes, at der hos vaccinerede kvinder kommer flere andre HPV typer ("type replacement"). En del vil fravælge vaccinen bl.a. fordi forældre kan frygte det øger promiskuitet.
EU(4)	2015	Anbefaler forsat screening af vaccinerede, men angiver at specifikke anbefalinger ikke kan gives pga. manglende evidens.
Canada(9)	2013	Anbefaler samme opfølgning som ikke vaccinerede. Argumentere for at der er manglende evidens for at de skal behandles anderledes.

3.3.7 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen

Kun indirekte evidens

Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter

Hvis tidspunktet for screeningsstart udskydes er der risiko for at overse forstadier til kræft. Hvis tidspunktet ikke ændres er der risiko for flere falsk positive og mere overbehandling da sygdoms prævalensen hos den vaccinerede gruppe

må antages at falde.	
Patientpræferencer	Færre screeningsbesøg kan måske være et incitament for vaccination hos nogle.
Andre overvejelser	

3.3.8 Rationale for anbefaling

Arbejdsgruppen fastholder uændret screening af de HPV-vaccinerede kvinder fordi der ikke er evidens der støtter, at det er sikkert at ændre praksis, eller giver holdepunkter for, hvori et særligt program for HPV-vaccinerede skulle bestå. Der er også praktiske udfordringer ved at skelne HPV-vaccinerede kvinder fra ikke-vaccinerede samt om kvinderne var vaccineret før eller efter seksuel debut.

3.3.9 Evidensprofil

Primære studier

Citation	Type	Resume
Bhatia 2016(60)	Kohorte studie	Finder lavere forekomst af HPV positive smears hos skotske kvinder der blev vaccineret som 15-19 årige. Finder også lavere forekomst af cytologiske forandringer.
Baandrup 2012(55)	Kohorte studie	Dansk studie, der finder at 68% af CIN3 er HPV16 positive hos 20-årige, mod 39% hos 50-årige. De konkluderer, at screening hos vaccinerede måske kan igangsættes senere.
Chao 2017(67)	Kohorte studie	Vaccinerede kvinder fra USA var mere tilbøjelige til at følge screeningsprogrammet.
Cruickshank 2017(68)	Kohorte studie	Henvisninger til kolposkopier er faldet i Skotland hvilket forklares med vaccinationsprogrammet.
ElZein 2016(58)	Review	"Ingen lande eller videnskabelige selskaber har foreslået alternativ screening af vaccinerede kvinder." Selvom det giver mening at udskyde starttidspunktet argumenterer de for at vaccinationen skal kunne dokumenteres, den fulde dosis skal være givet inden seksuel debut, at man skal være sikker på at kvinden møder op til den senere tid og at screeningsteknikken skal give maksimal sikkerhed for forandringer, der ikke skyldes HPV16/18.
GiorgiRossi 2017(59)	Guideline	Italiensk guideline, der anbefaler, at piger, der er vaccineret i deres 12 år, kan gå i gang med screening som 30-årig i stedet for 25-årig. Angiver, at der er et stærk rationale for at øge tidsintervallet fra de 5 år, der ellers er standard i Italien. De angiver dog, at der mangler evidens for det præcise antal år og anbefaler derfor ikke yderligere.
Hestbech 2015(69)	Simulation study	Dansk studie, der finder stort set uændret falsk positiv og falske negative rate før og efter vaccination (beregnet), og derfor konkluderer at information til kvinden mhp. tolkning af svar er den samme. Studiet er baseret på tolkning af cytologi.
Herweijer	Kohorte	Svensk studie, der finder, at opportunistisk vaccination er associeret til hø-

2015(70)	studie	jere deltagelse i screening
Munro 2017(71)	Kohorte studie	Skotsk studie af 361 kvinder, der viser at vaccinerede kvinder, der bliver kolposkoperet sjældnere er HPV16/18 positive. Kvinder mellem 20-25 år med cytologiske forandringer blev inkluderet. PPV for CIN2+ var lavere for den vaccinerede gruppe.
Naber 2016(56)	Cost-Effective analysis	Finder at cytologi triage er bedste strateg, samt at den vaccinerede population kan nøjes med 3 livstids screeninger versus 8 i den ikke vaccinerede population.
Palmer 2016(61)	Kohorte studie	Skotsk studie af 34.000 fuldt vaccinerede og ca 57.000 ikke vaccinerede. De finder lavere sygdomsforekomst og derfor laver PPV (CIN2) og højere NPV for de vaccinerede
Rodriguez 2013(62)	RCT	Costa Rica vaccinstudie, der inkluderer 7000 kvinder og viser færre cytologiske forandringer og henvisninger til kolposkopi blandt de vaccinerede.
Sander 2016(57)	Cost-Effective analysis	Canadisk analyse, der viser at udsættelse af start tidspunkt og længere tid mellem screeningsintervallerne sandsynligvis er "cost effective".
Simms 2016(72)	Cost-Effective analysis	Undersøger om screening vil være "cost effective" hvis den 9 valente vaccine indføres i USA, UK, New Zealand og Australian. Finder et lavere, men vekslende, antal screeningsbesøg vil være det mest sandsynlige.

3.4 HPV-vaccinerede kvinder: Screeningsintervaller

3.4.1 Fokuseret spørgsmål 4

Bør HPV-vaccinerede kvinder screenes med længere intervaller end ikke-vaccinerede kvinder?

3.4.2 Anbefaling

Arbejdsgruppen anbefaler at vaccinerede kvinder screenes som ikke-vaccinerede, dels fordi der ikke er evidens der støtter, at det er sikkert at ændre praksis, men også fordi der er praktiske udfordringer ved at skelne vaccinerede kvinder fra ikke-vaccinerede.

3.4.3 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Screeningssekretariatet og praktiserende læger kan blive mødt med spørgsmål om, hvorfor der anbefales vanlig screening, selvom man er HPV-vaccineret. Som svar på sådanne spørgsmål kan lægges vægt på, at der stadig er ca. 30% af livmoderhalskræfttilfælde, der forårsages af andre typer end 16 og 18, som indgår i HPV-vaccinen. Afhængig af det konkrete tilfælde, herunder hvor gammel den konkrete kvinde var, da hun blev HPV-vaccineret, kan der informeres om, at vaccineeffekt ikke kan påregnes med sikkerhed hvis der HPV-vaccineres efter seksuel debut. Kvinden kan også informeres om, at der stadig indsamles viden om, hvordan man bedst screener HPV-vaccinerede, og indtil den foreligger, fortsætter screeningsprogrammet for at sikre mod livmoderhalskræft hos alle.

3.4.4 Baggrund for valg af spørgsmål

Se 3.4

3.4.5 Litteratur

Samme litteratur som for PICO3.

3.4.6 Gennemgang af evidensen

Se PICO3.

3.4.7 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Kun indirekte evidens
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	Hvis screeningsintervallet forlænges er der risiko for at overse forstadier til kræft. Hvis screeningsintervallet fastholdes er der risiko for flere falsk positive og mere overbehandling da sygdomsprævalensen hos den vaccinerede gruppe må antages at falde.
Patientpræferencer	Færre screeningsbesøg kan måske være et incitament for vaccination hos nogle.

3.4.8 Rationale for anbefaling

Se PICO3

3.4.9 Evidensprofil

Se PICO3

4 Referenceliste

1. Arbyn M, Haelens A, Desomer A, Verdoodt F, Thiry N, Francart J, m.fl. Cervical cancer screening program and Human Papillomavirus (HPV) testing, part II: Update on HPV primary screening [Internet]. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2015 [henvist 15. maj 2017]. Tilgængelig hos: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE__238_HP_V_DNA_Testing_Report2_.pdf
2. Sverige, Socialstyrelsen. Screening för livmoderhalscancer: rekommendation och bedömningsunderlag. Stockholm: Socialstyrelsen; 2015.
3. Sawaya GF, Kulasingam S, Denberg TD, Qaseem A, for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Cervical Cancer Screening in Average-Risk Women: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 16. juni 2015;162(12):851.
4. Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, m.fl. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: second edition : supplements. [Internet]. Luxembourg: Publications Office; 2015 [henvist 11. august 2017]. Tilgængelig hos: <http://bookshop.europa.eu/uri?target=EUB:NOTICE:EW0115451:EN:HTML>
5. Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, Lin J, Burda MB, Senger CA, m.fl. Screening for cervical cancer: a systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Lancet Oncol*. 2011;12(7):663–72.
6. C Kitchener H, Canfell K, Gilham C, Sargent A, Roberts C, Desai M, m.fl. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary human papillomavirus cervical screening in England: extended follow-up of the ARTISTIC randomised trial cohort through three screening rounds. *Health Technol Assess [Internet]*. april 2014 [henvist 11. august 2017];18(23). Tilgængelig hos: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta18230/>
7. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FAR, m.fl. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Obstet Gynecol*. februar 2015;125(2):330–7.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung eines HPVTests im Primärscreening des Zervixkarzinoms – Aktualisierung [Internet]. 2014 [henvist 1. maj 2017]. Tilgængelig hos: https://www.iqwig.de/download/S13-03_Rapid-Report_HP_V-Test-im-Primaerscreening-des-Zervixkarzinoms.pdf
9. Dunfield PSOL, Tsakonas E, Gorber SC, Mai V. Screening for Cervical Cancer Final Submission July 19, 2012 McMaster Evidence Review and Synthesis Centre Leslea Peirson, Donna Fitzpatrick-Lewis, Donna Ciliska, Rachel Warren McMaster University, Hamilton Ontario Canada CTFPHC Leads James Dickinson.
10. Murphy J, Kennedy EB, Dunn S, McLachlin CM, Fung Kee Fung M, Gzik D, m.fl. HPV testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. maj 2012;34(5):443–52.

11. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJLM, Poljak M, Ogilvie G, m.fl. Evidence Regarding Human Papillomavirus Testing in Secondary Prevention of Cervical Cancer. *Vaccine*. november 2012;30:F88–99.
12. Bouchard-Fortier G, Hajifathalian K, McKnight MD, Zacharias DG, Gonzalez-Gonzalez LA. Co-testing for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer compared with cytology alone: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Public Health*. marts 2014;36(1):46–55.
13. Patanwala IY, Bauer HM, Miyamoto J, Park IU, Huchko MJ, Smith-McCune KK. A systematic review of randomized trials assessing human papillomavirus testing in cervical cancer screening. *Am J Obstet Gynecol*. maj 2013;208(5):343–53.
14. Kitchener HC, Gilham C, Sargent A, Bailey A, Albrow R, Roberts C, m.fl. A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: Extended follow up in the ARTISTIC trial. *Eur J Cancer*. april 2011;47(6):864–71.
15. Leinonen MK, Nieminen P, Lonnberg S, Malila N, Hakama M, Pokhrel A, m.fl. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. *BMJ*. 29. november 2012;345(nov29 3):e7789–e7789.
16. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, m.fl. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(3):249–257.
17. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, m.fl. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(16):1589–1597.
18. Bulkman NWJ, Berkhof J, Rozendaal L, Van Kemenade FJ, Boeke AJP, Bulk S, m.fl. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *The Lancet*. 2007;370(9601):1764–1772.
19. Coldman AJ, Gondara L, Smith LW, van Niekerk D, Ceballos K, Krajden M, m.fl. Disease detection and resource use in the safety and control arms of the HPV FOCAL cervical cancer screening trial. *Br J Cancer*. 6. december 2016;115(12):1487–94.
20. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, m.fl. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1385–1394.
21. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Palma PD, Del Mistro A, m.fl. Results at Recruitment From a Randomized Controlled Trial Comparing Human Papillomavirus Testing Alone With Conventional Cytology as the Primary Cervical Cancer Screening Test. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2. april 2008;100(7):492–501.
22. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F, m.fl. Human Papillomavirus Testing and Liquid-Based Cytology: Results at Recruitment From the

- New Technologies for Cervical Cancer Randomized Controlled Trial. JNCI J Natl Cancer Inst. 7. juni 2006;98(11):765–74.
23. Ronco G, Cuzick J, Segnan N, Brezzi S, Carozzi F, Folicaldi S, m.fl. HPV triage for low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. Eur J Cancer. februar 2007;43(3):476–80.
 24. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, m.fl. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. The lancet. 2014;383(9916):524–532.
 25. Giorgi-Rossi P, Segnan N, Zappa M, Naldoni C, Zorzi M, Confortini M, m.fl. The impact of new technologies in cervical cancer screening: Results of the recruitment phase of a large randomised controlled trial from a public health perspective. Int J Cancer. 15. december 2007;121(12):2729–34.
 26. Rossi PG, Carozzi F, Collina G, Confortini M, Palma PD, De Lillo M, m.fl. HPV Testing Is an Efficient Management Choice for Women With Inadequate Liquid-Based Cytology in Cervical Cancer Screening. Am J Clin Pathol. juli 2012;138(1):65–71.
 27. Bulkman NWJ, Rozendaal L, Snijders PJF, Voorhorst FJ, Boeke AJP, Zandwijken GRJ, m.fl. POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: Design, methods and baseline data of 44,102 women. Int J Cancer. 20. maj 2004;110(1):94–101.
 28. Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkman NWJ, Heideman DAM, m.fl. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. Lancet Oncol. januar 2012;13(1):78–88.
 29. Dijkstra MG, van Zummeren M, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Helmerhorst TJM, Snijders PJF, m.fl. Safety of extending screening intervals beyond five years in cervical screening programmes with testing for high risk human papillomavirus: 14 year follow-up of population based randomised cohort in the Netherlands. BMJ. 4. oktober 2016;i4924.
 30. Kitchener HC, Almonte M, Wheeler P, Desai M, Gilham C, Bailey A, m.fl. HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial. Br J Cancer. 3. juli 2006;95(1):56–61.
 31. Kitchener HC, Fletcher I, Roberts C, Wheeler P, Almonte M, Maguire P. The psychosocial impact of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a study within a randomized trial. Int J Gynecol Cancer. juli 2008;18(4):743–8.
 32. Sargent A, Bailey A, Almonte M, Turner A, Thomson C, Peto J, m.fl. Prevalence of type-specific HPV infection by age and grade of cervical cytology: data from the ARTISTIC trial. Br J Cancer. 20. maj 2008;98(10):1704–9.
 33. Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B, m.fl. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. Lancet Oncol. juli 2009;10(7):672–82.

34. Kotaniemi-Talonen L, Nieminen P, Anttila A, Hakama M. Routine cervical screening with primary HPV testing and cytology triage protocol in a randomised setting. *Br J Cancer*. 17. oktober 2005;93(8):862–7.
35. Anttila A, Hakama M, Kotaniemi-Talonen L, Nieminen P. Alternative technologies in cervical cancer screening: a randomised evaluation trial. *BMC Public Health* [Internet]. december 2006 [hentet 11. august 2017];6(1). Tilgjengelig hos: <http://bmcpublihealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-6-252>
36. Kotaniemi-Talonen L, Anttila A, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, Hakama M, m.fl. Screening with a primary human papillomavirus test does not increase detection of cervical cancer and intraepithelial neoplasia 3. *Eur J Cancer*. mars 2008;44(4):565–71.
37. Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, Hakama M, Laurila P, Tarkkanen J, m.fl. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ*. 27. april 2010;340(apr27 1):c1804–c1804.
38. Malila N, Leinonen M, Kotaniemi-Talonen L, Laurila P, Tarkkanen J, Hakama M. The HPV test has similar sensitivity but more overdiagnosis than the Pap test-A randomised health services study on cervical cancer screening in Finland. *Int J Cancer*. 1. mai 2013;132(9):2141–7.
39. Ogilvie GS, van Niekerk DJ, Krajden M, Martin RE, Ehlen TG, Ceballos K, m.fl. A randomized controlled trial of Human Papilloma virus (HPV) testing for cervical cancer screening: trial design and preliminary results (HPV FOCAL Trial). *BMC Cancer*. 2010;10(1):111.
40. Ogilvie GS, Krajden M, van Niekerk DJ, Martin RE, Ehlen TG, Ceballos K, m.fl. Primary cervical cancer screening with HPV testing compared with liquid-based cytology: results of round 1 of a randomised controlled trial – the HPV FOCAL Study. *Br J Cancer*. 4. december 2012;107(12):1917–24.
41. Coldman AJ, Phillips N, van Niekerk D, Smith L, Krajden M, Cook D, m.fl. Projected Impact of HPV and LBC Primary Testing on Rates of Referral for Colposcopy in a Canadian Cervical Cancer Screening Program. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. mai 2015;37(5):412–20.
42. Ogilvie GS, Krajden M, van Niekerk D, Smith LW, Cook D, Ceballos K, m.fl. HPV for cervical cancer screening (HPV FOCAL): Complete Round 1 results of a randomized trial comparing HPV-based primary screening to liquid-based cytology for cervical cancer: HPV for cervical cancer screening (HPV FOCAL). *Int J Cancer*. 15. januar 2017;140(2):440–8.
43. Sankaranarayanan R, Nene BM, Dinshaw KA, Mahe C, Jayant K, Shastri SS, m.fl. A cluster randomized controlled trial of visual, cytology and human papillomavirus screening for cancer of the cervix in rural India. *Int J Cancer*. 10. september 2005;116(4):617–23.
44. Sankaranarayanan R, Esmy PO, Rajkumar R, Muwonge R, Swaminathan R, Shanthakumari S, m.fl. Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortal-

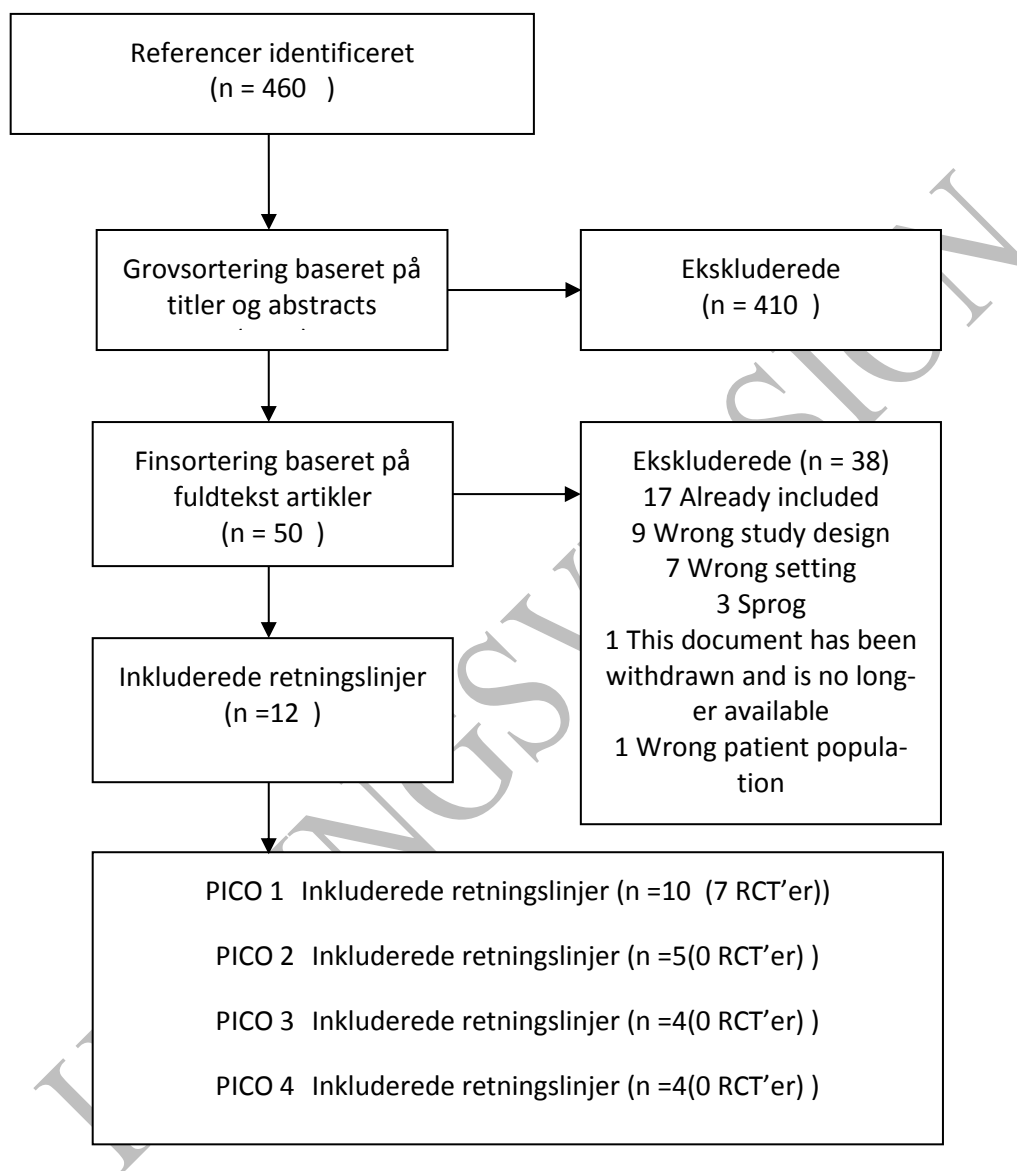
- ity in Tamil Nadu, India: a cluster-randomised trial. *The Lancet*. 2007;370(9585):398–406.
45. Elfgren K, Rylander E, Rådberg T, Strander B, Strand A, Pääjärvi K, m.fl. Colposcopic and histopathologic evaluation of women participating in population-based screening for human papillomavirus deoxyribonucleic acid persistence. *Am J Obstet Gynecol*. september 2005;193(3):650–7.
 46. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, m.fl. Efficacy of HPV DNA Testing With Cytology Triage and/or Repeat HPV DNA Testing in Primary Cervical Cancer Screening. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 21. januar 2009;101(2):88–99.
 47. Elfstrom KM, Smelov V, Johansson ALV, Eklund C, Naucler P, Arnheim-Dahlström L, m.fl. Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial. *BMJ*. 16. januar 2014;348(jan16 1):g130–g130.
 48. Smelov V, Elfström KM, Johansson ALV, Eklund C, Naucler P, Arnheim-Dahlström L, m.fl. Long-term HPV type-specific risks of high-grade cervical intraepithelial lesions: A 14-year follow-up of a randomized primary HPV screening trial: Long-term HPV type-specific risks for HSIL. *Int J Cancer*. 1. marts 2015;136(5):1171–80.
 49. Elfgren K, Elfström KM, Naucler P, Arnheim-Dahlström L, Dillner J. Management of women with human papillomavirus persistence: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. marts 2017;216(3):264.e1-264.e7.
 50. Tota JE, Bentley J, Blake J, Coutlée F, Duggan MA, Ferenczy A, m.fl. Introduction of molecular HPV testing as the primary technology in cervical cancer screening: Acting on evidence to change the current paradigm. *Prev Med*. maj 2017;98:5–14.
 51. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: End of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol*. februar 2015;136(2):189–97.
 52. Uijterwaal MH, Polman NJ, Van Kemenade FJ, Van Den Haselkamp S, Witte BI, Rijkaart D, m.fl. Five-Year Cervical (Pre)Cancer Risk of Women Screened by HPV and Cytology Testing. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*. 1. juni 2015;8(6):502–8.
 53. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry K-U, Szarewski A, Munk C, m.fl. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ*. 13. oktober 2008;337(oct13 1):a1754–a1754.
 54. Gage JC, Schiffman M, Katki HA, Castle PE, Fetterman B, Wentzensen N, m.fl. Reassurance Against Future Risk of Precancer and Cancer Conferred by a Negative Human Papillomavirus Test. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 18. juli 2014;106(8):dju153–dju153.
 55. Baandrup L, Munk C, Andersen KK, Junge J, Iftner T, Kjær SK. HPV16 is associated with younger age in women with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 and 3. *Gynecol Oncol*. februar 2012;124(2):281–5.

56. Naber SK, Matthijsse SM, Rozemeijer K, Penning C, de Kok IMCM, van Ballegooijen M. Cervical Cancer Screening in Partly HPV Vaccinated Cohorts – A Cost-Effectiveness Analysis. Grce M, redaktør. PLOS ONE. 29. januar 2016;11(1):e0145548.
57. Sander B, Wong WWL, Yeung MW, Ormanidhi O, Atkin K, Murphy J, m.fl. The cost-utility of integrated cervical cancer prevention strategies in the Ontario setting - Can we do better? *Vaccine*. 7. april 2016;34(16):1936–44.
58. El-Zein M, Richardson L, Franco EL. Cervical cancer screening of HPV vaccinated populations: Cytology, molecular testing, both or none. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. marts 2016;76 Suppl 1:S62–8.
59. Giorgi Rossi P, Carozzi F, Federici A, Ronco G, Zappa M, Franceschi S, m.fl. Cervical cancer screening in women vaccinated against human papillomavirus infection: Recommendations from a consensus conference. *Prev Med*. maj 2017;98:21–30.
60. Bhatia S, Louie AD, Bhatia R, O'Donnell MR, Fung H, Kashyap A, m.fl. Solid cancers after bone marrow transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15. januar 2001;19(2):464–71.
61. Palmer TJ, McFadden M, Pollock KGJ, Kavanagh K, Cuschieri K, Cruickshank M, m.fl. 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*. 1. marts 2016;114(5):582–9.
62. Rodríguez AC, Solomon D, Herrero R, Hildesheim A, González P, Wacholder S, m.fl. Impact of human papillomavirus vaccination on cervical cytology screening, colposcopy, and treatment. *Am J Epidemiol*. 1. september 2013;178(5):752–60.
63. Pollock KGJ, Kavanagh K, Potts A, Love J, Cuschieri K, Cubie H, m.fl. Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. *Br J Cancer*. 28. oktober 2014;111(9):1824–30.
64. Flagg EW, Torrone EA, Weinstock H. Ecological Association of Human Papillomavirus Vaccination with Cervical Dysplasia Prevalence in the United States, 2007–2014. *J Inf [Internet]*. 2016 [hentet 15. august 2017];106(12). Tilgængelig hos: <https://ajph.aphapublications.org/doi/full/10.2105/AJPH.2016.303472>
65. Ogilvie GS, Naus M, Money DM, Dobson SR, Miller D, Krajden M, m.fl. Reduction in cervical intraepithelial neoplasia in young women in British Columbia after introduction of the HPV vaccine: An ecological analysis. *Int J Cancer*. 15. oktober 2015;137(8):1931–7.
66. Canfell K, Caruana M, Gebiski V, Darlington-Brown J, Heley S, Brotherton J, m.fl. 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):e1002388.
67. Chao C, Silverberg MJ, Becerra TA, Corley DA, Jensen CD, Chen Q, m.fl. Human papillomavirus vaccination and subsequent cervical cancer screening in a large integrated healthcare system. *Am J Obstet Gynecol*. februar 2017;216(2):151.e1–151.e9.

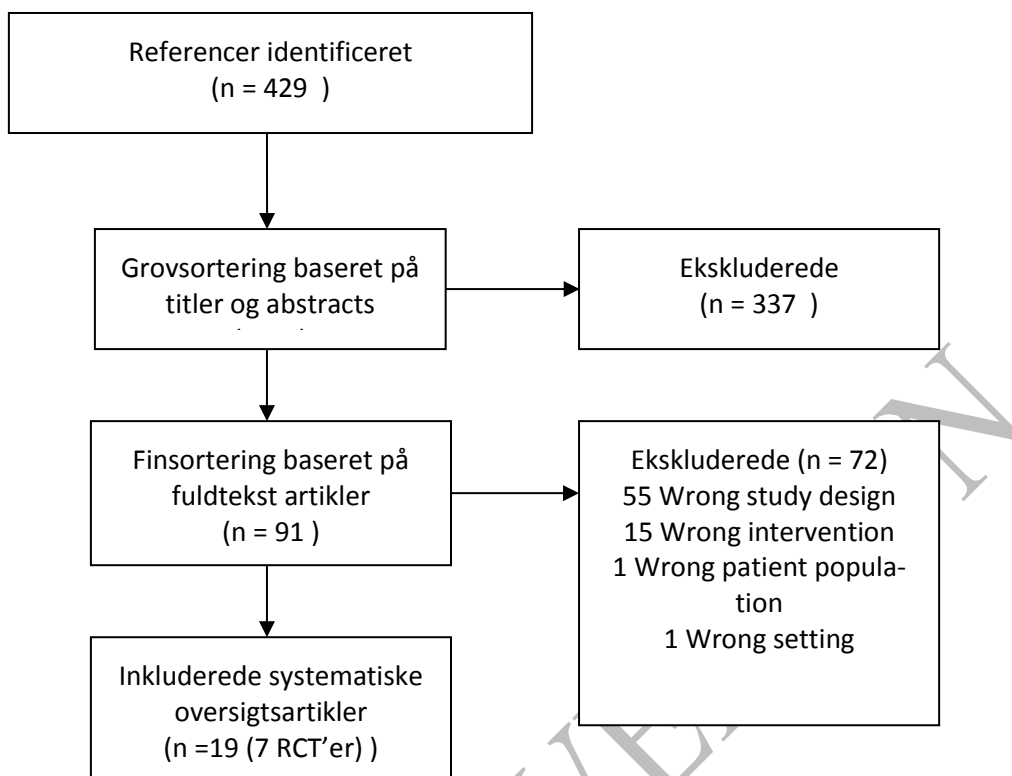
68. Cruickshank ME, Pan J, Cotton SC, Kavanagh K, Robertson C, Cuschieri K, m.fl. Reduction in colposcopy workload and associated clinical activity following human papillomavirus (HPV) catch-up vaccination programme in Scotland: an ecological study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* august 2017;124(9):1386–93.
69. Hestbech MS, Lynge E, Kragstrup J, Siersma V, Vazquez-Prada Baillet M, Brodersen J. The impact of HPV vaccination on future cervical screening: a simulation study of two birth cohorts in Denmark. *BMJ Open.* 14. august 2015;5(8):e007921.
70. Herweijer E, Feldman AL, Ploner A, Arnheim-Dahlström L, Uhnöo I, Netterlid E, m.fl. The Participation of HPV-Vaccinated Women in a National Cervical Screening Program: Population-Based Cohort Study. *PloS One.* 2015;10(7):e0134185.
71. Munro A, Gillespie C, Cotton S, Busby-Earle C, Kavanagh K, Cuschieri K, m.fl. The impact of human papillomavirus type on colposcopy performance in women offered HPV immunisation in a catch-up vaccine programme: a two-centre observational study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* august 2017;124(9):1394–401.
72. Simms KT, Smith MA, Lew J-B, Kitchener HC, Castle PE, Canfell K. Will cervical screening remain cost-effective in women offered the next generation nonavalent HPV vaccine? Results for four developed countries. *Int J Cancer.* 15. december 2016;139(12):2771–80.

5 Flowcharts

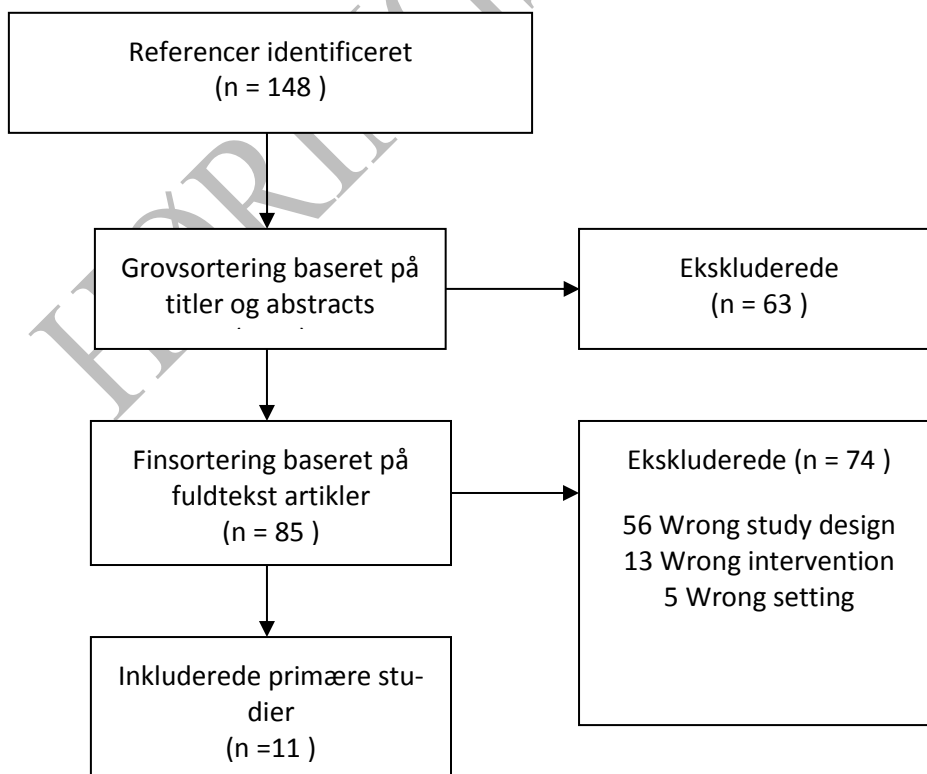
Flowchart. Søgning efter retningslinjer



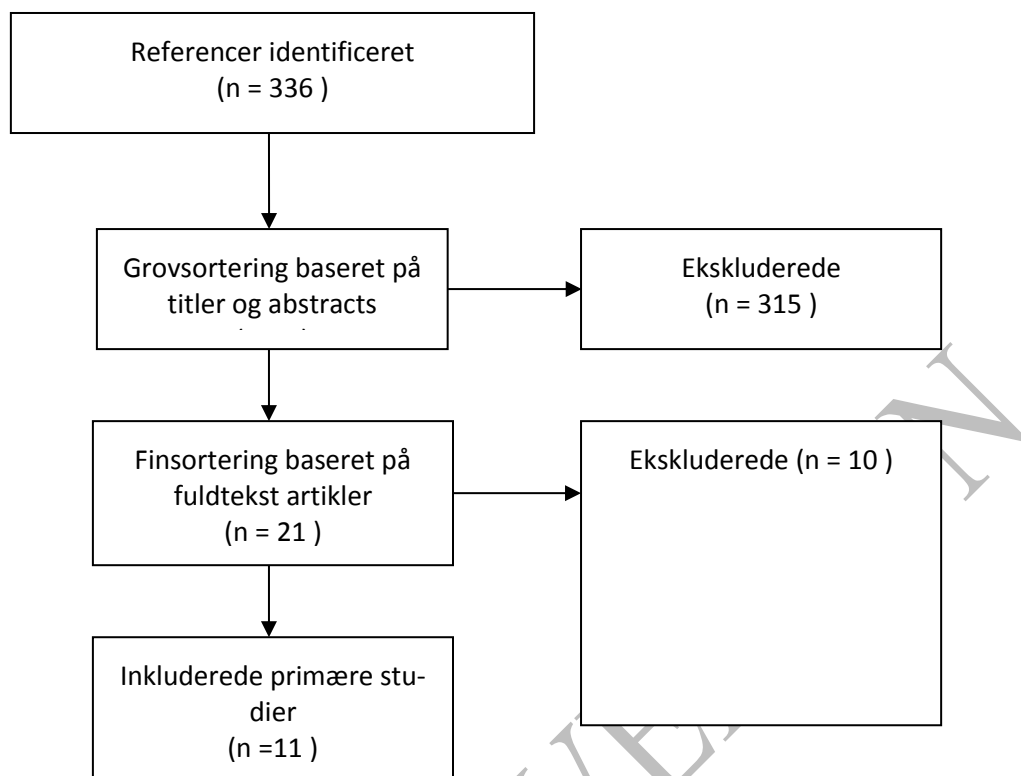
Flowchart. Søgning per spørgsmål efter systematiske oversigtsartikler.



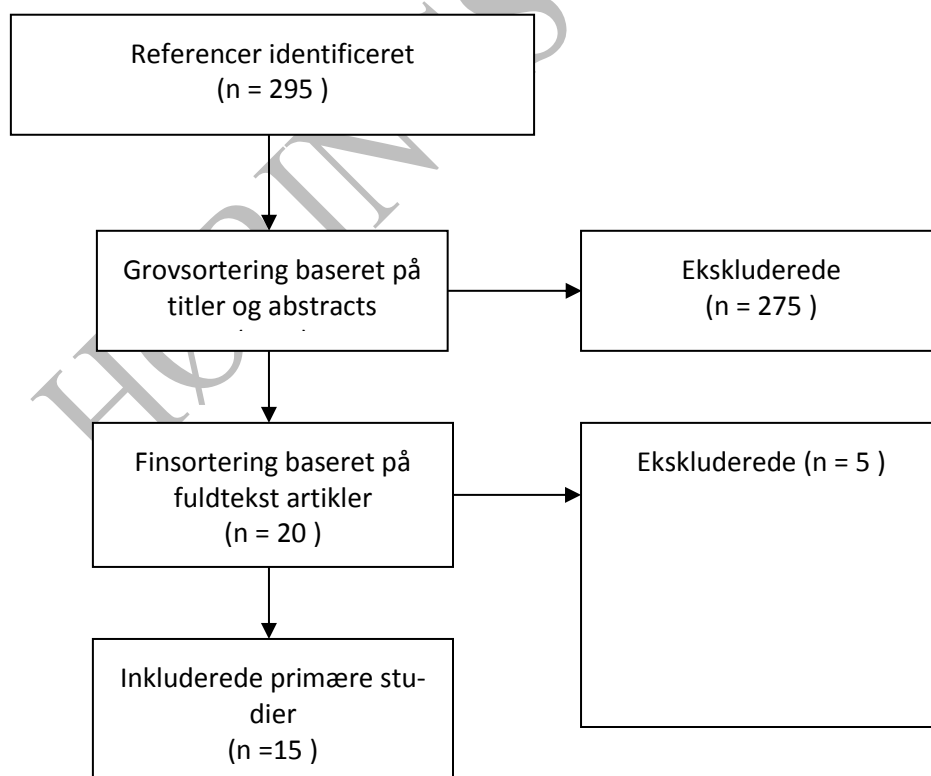
Flowchart. Søgning per spørgsmål efter primære studier. PICO 1



Flowchart. Søgning per spørgsmål efter primære studier. PICO 2

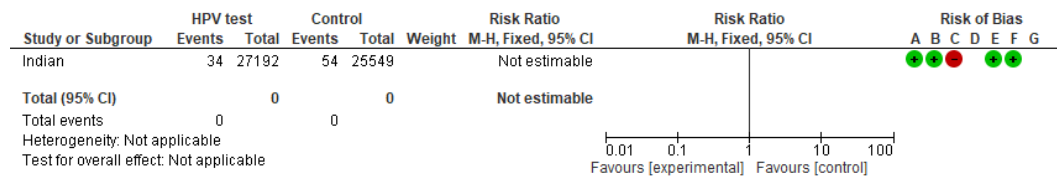


Flowchart. Søgning per spørgsmål efter primære studier. PICO 3 og 4



6 Forrest plots

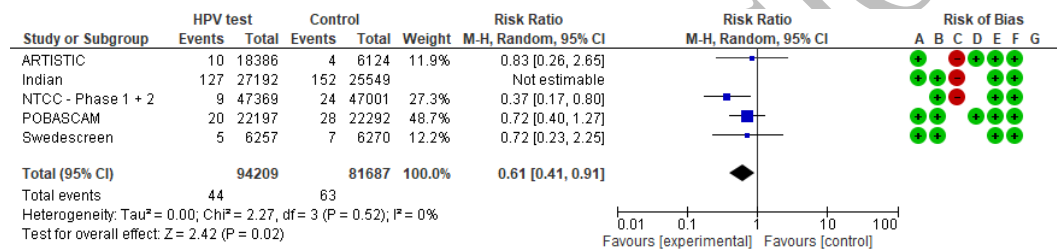
Cervical cancer mortality



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

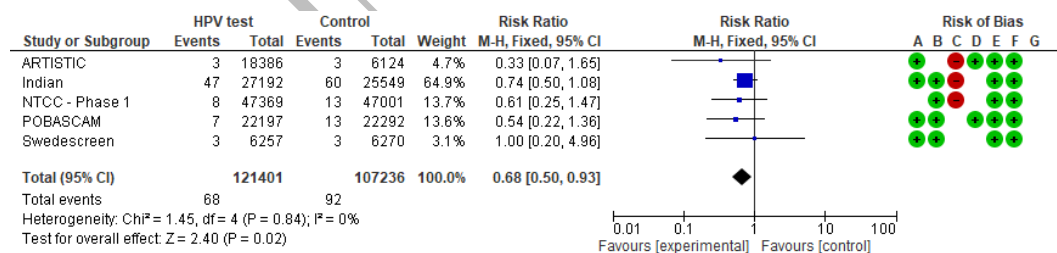
Cervical Cancer – cumulative, at least two rounds



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

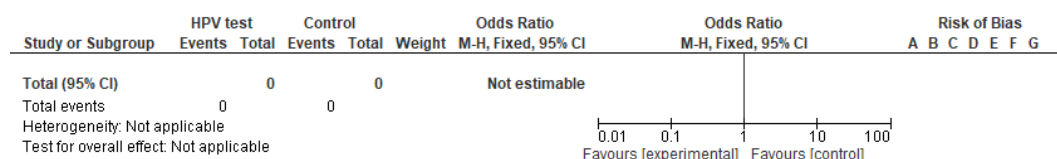
Cervical cancer 1a



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

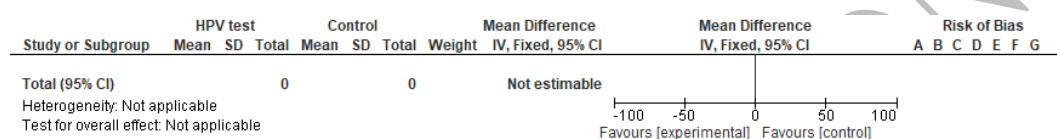
Loop electrosurgical excision



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

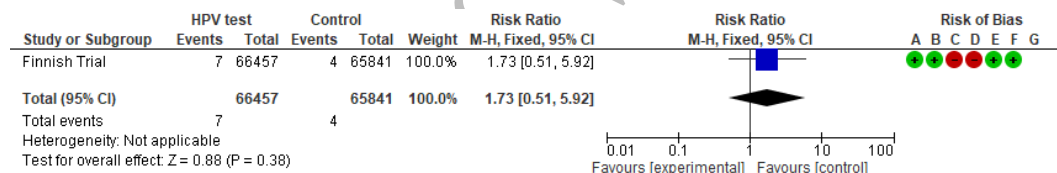
Quality of life



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

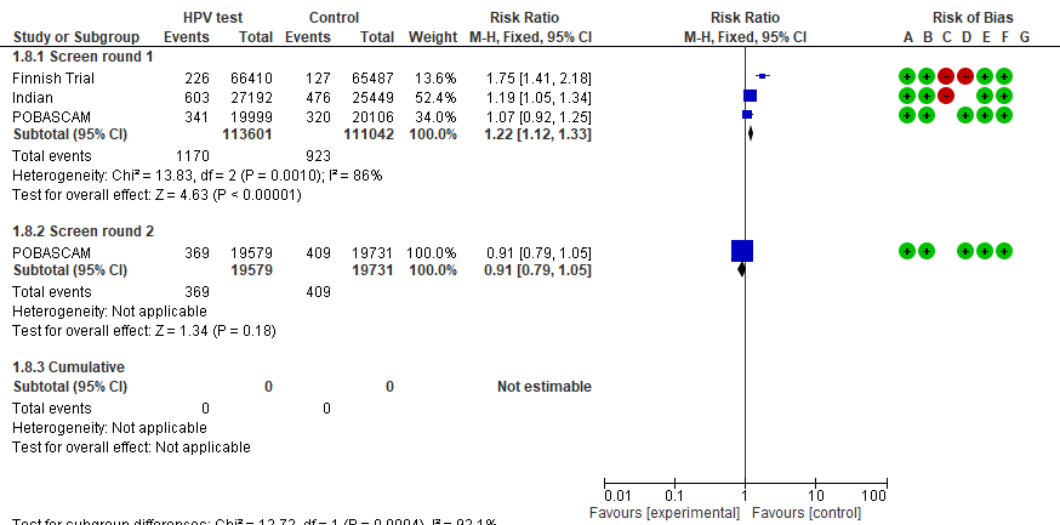
Interval cancer



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

CIN1



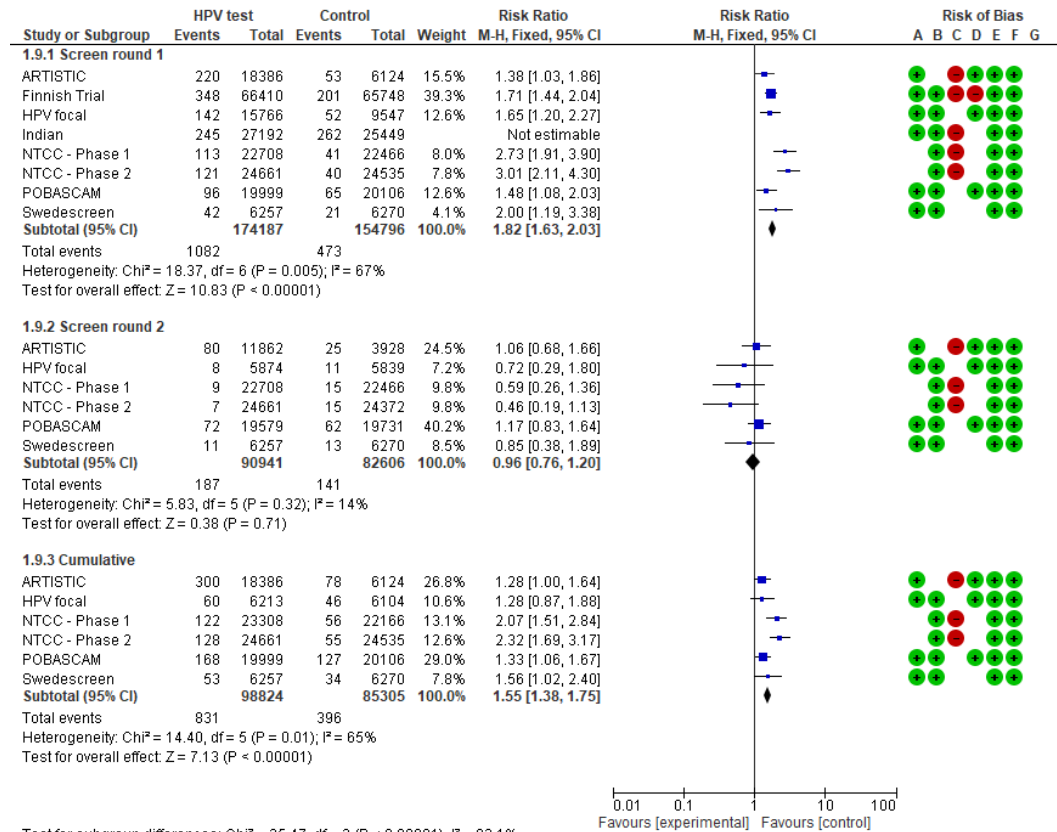
Test for subgroup differences: Chi² = 12.72, df = 1 (P = 0.0004), I² = 92.1%

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

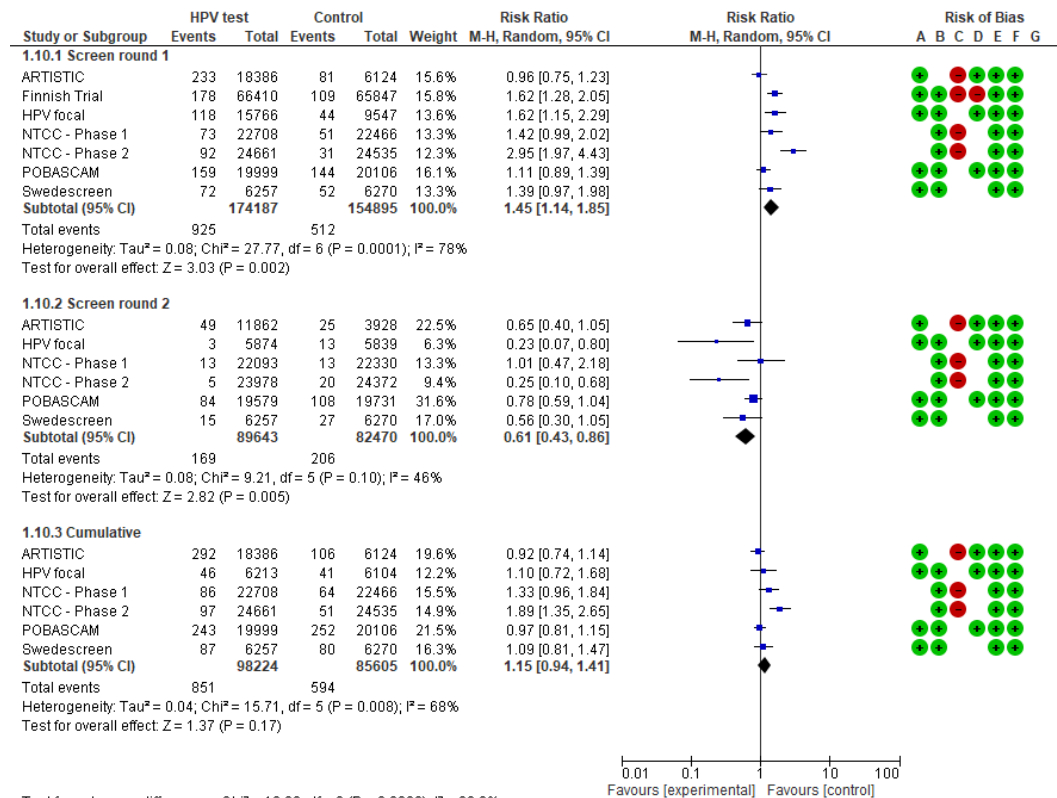
HØRINGSVEJ

CIN2

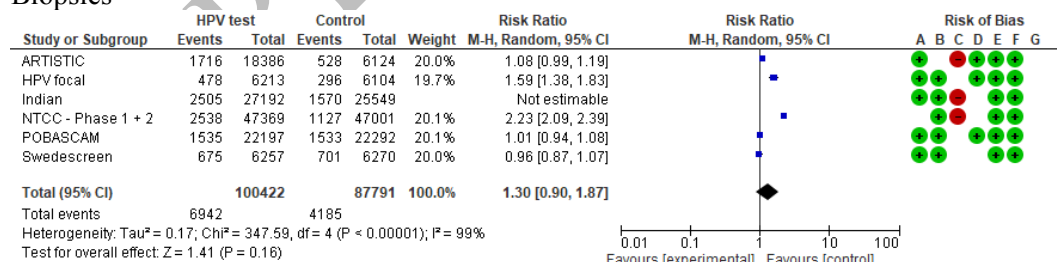


HØRIN

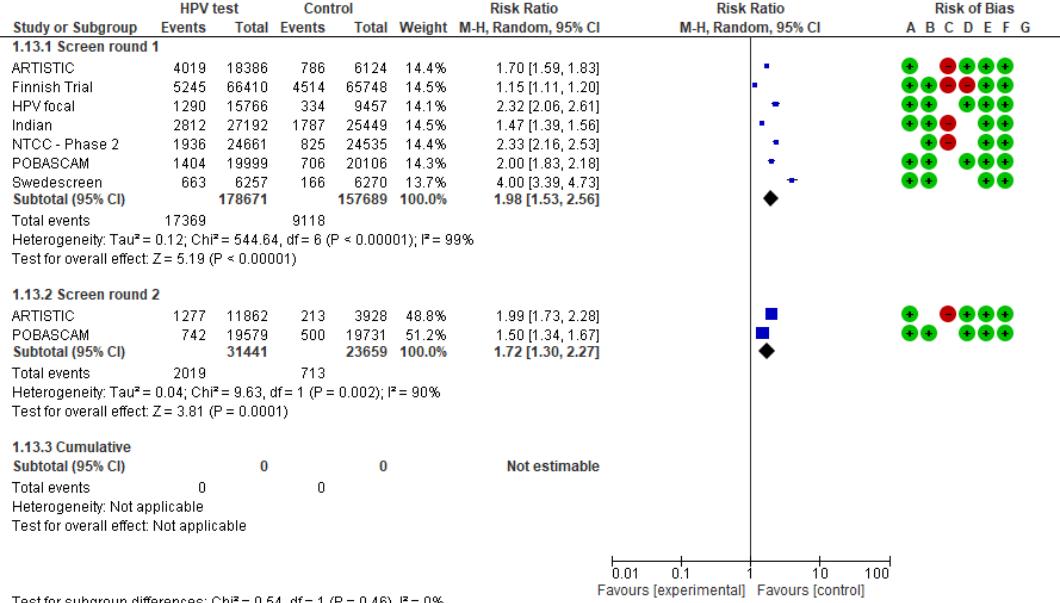
CIN3



Biopsies



Positive Primary Test



HØRINGSV

Bilag 7: Kort præsentation af GRADE-metoden.

Der kan læses mere i [Sundhedsstyrelsens metodehåndbog for Nationale Kliniske Retningslinjer afsnit 3.7](#) og på [Grade Working Group's hjemmeside](#).

GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system) er en systematisk fremgangsmåde, som benyttes til at vurdere kvaliteten af den fundne evidens og dermed den tiltro, vi kan have til resultaterne. Dette er udgangspunktet for at tage stilling til, hvilke anbefalinger, der kan gives på baggrund af den foreliggende evidens.

Indledningsvist formuleres de fokuserede spørgsmål (PICO spørgsmål) der ønskes besvaret. For hvert spørgsmål defineres hvilke outcomes der ønskes belyst herunder hvilke der vurderes at være kritiske og hvilke der er vigtige. Herefter laves der litteratursøgning.

Der skal foretages en vurdering af kvaliteten af den samlede evidens for hvert af de definerede outcomes i hvert af de fokuserede spørgsmål.

GRADE-systemet opererer med fire gradueringer af evidensens kvalitet:

Høj ⊕⊕⊕⊕

Moderat ⊕⊕⊕○

Lav ⊕⊕○○

Meget lav ⊕○○○

I udgangspunktet forventes, at interventionsstudier giver evidens af høj kvalitet, mens evidensen fra observationelle studier ofte er lav. For begge typer af studier er der en række kriterier, der kan føre til at kvaliteten vurderes som lavere eller højere i det konkrete tilfælde, som det fremgår af denne tabel:

Evidensniveau udgangspunkt	Studiedesign	Nedgradering	Opgradering	Endeligt evidensniveau
Høj	Randomiserede forsøg	<ul style="list-style-type: none">• risiko for bias• inkonsistens• indirekte evidens• unøjagtighed• publikationsbias	<ul style="list-style-type: none">• effektstørrelse• dosis-respons• konfounding	Høj
				Moderat
Lav	Observationelle studier			Lav
				Meget lav

Evidensen kan nedgraderes et til to evidensniveauer for hvert af de kriterier, der nævnes i tabellen. Er problemet mindre nedgraderes et niveau (eksempelvis fra høj til moderat) og er problemet stort nedgraderes det to niveauer (eksempelvis fra høj til lav).

Risiko for bias: der nedgraderes, hvis de fundne studier er designet på en måde, der giver stor sandsynlighed for bias som påvirker resultaterne (fx selektionsbias pga den måde, deltagerne er rekrutteret eller inkluderet på, eller bias som følge af manglende blinding af undersøgerne; flere eksempler kan se på [Cochrane's metodehjemmeside](#)).

Inkonsistens: Uoverensstemmende resultater mellem flere studier af samme spørgsmål bør føre til nedgradering

Indirekte evidens: Hvis der ikke foreligger evidens, der direkte undersøger det fokuserede spørgsmål, man har defineret, kan man forsøge at besvare spørgsmålet ved indirekte evidens. Der bør da nedgraderes i kvalitetsvurderingen. Indirekte evidens kan for eksempel komme fra studier, hvis studiepopulation ikke er direkte sammenlignelig med den population, der er defineret i det fokuserede spørgsmål.

Unøjagtighed: Hvis effekt-estimatet er unøjagtigt (konfidensintervallet er bredt) foretages en nedgradering. Man bør især overveje at nedgradere hvis man ville komme med modsatrettede anbefalinger i hver sin ende af konfidensintervallet. Det vurderes desuden, om konfidensintervallet overlapper den mindste relevante forskel.

Publikationsbias: Hvis der er tegn på publikationsbias (manglende publicering af hele studier) eller selektiv rapportering af effekter (kun de mest positive rapporteres) foretages en nedgradering.

Effektstørrelse: Hvis effekten i et observationelt studie er stor, kan evidensen opgraderes et niveau, og hvis den er meget stor to niveauer. Der er her tale om helt ekstraordinære tilfælde, hvor der er tale om en faktor fem til ti relativ forskel mellem grupperne.

Dosis-respons: Hvis der er ses en dosis-respons sammenhæng kan det overvejes, om evidensen opgraderes.

Confounding: Hvis det vurderes, at kontrol for potentielle confounders ville give et højere effekt-estimat, kan det overvejes at opgradere kvalitetsvurderingen.

Bilag 8: Screeningsalgoritmer

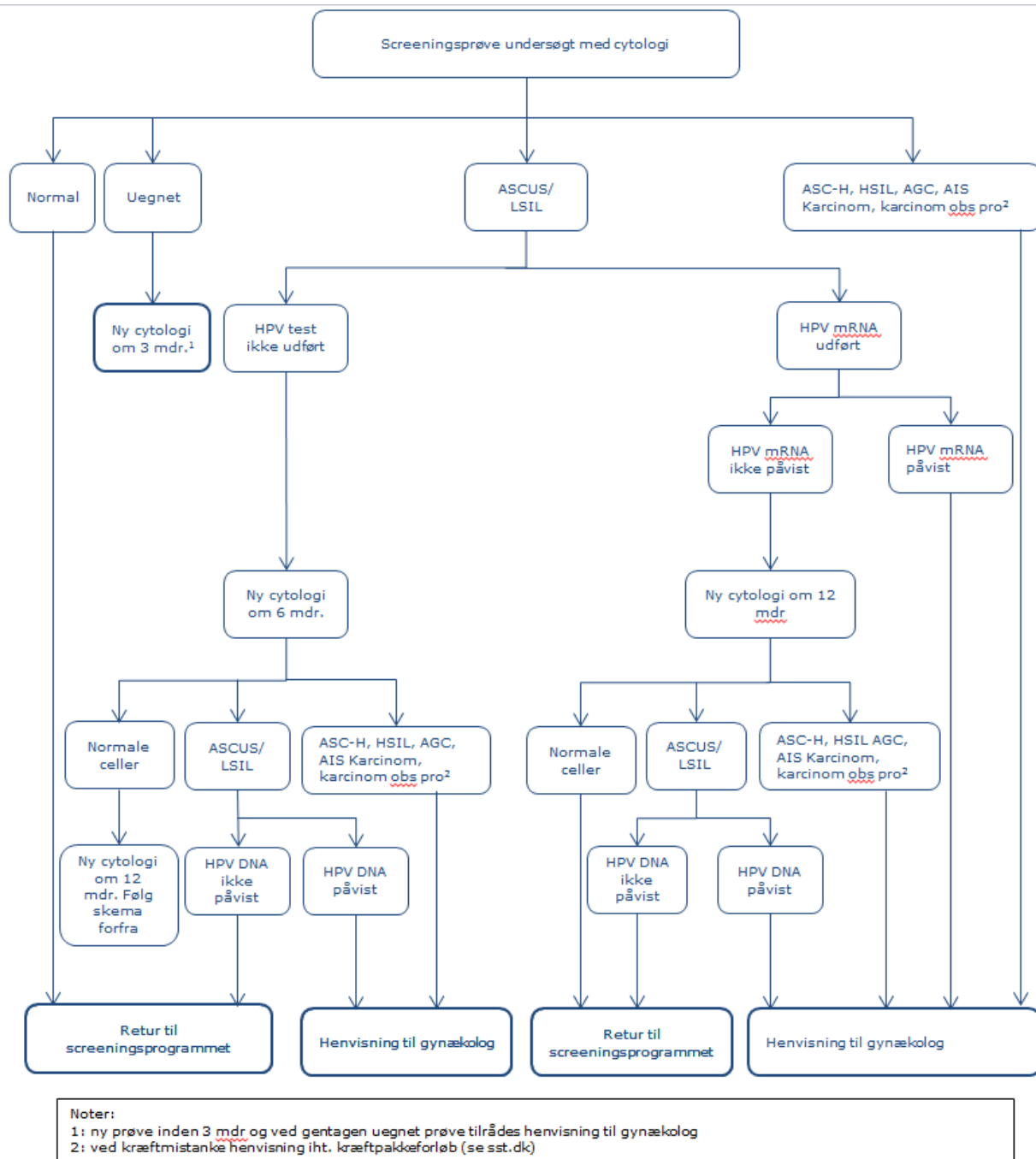
Til anbefalingerne er udarbejdet fire screeningsalgoritmer:

- 8.1 Screeningsalgoritme for kvinder 23-29 år – cytologi som primær screeningstest
- 8.2 Screeningsalgoritme for kvinder 30-59 år – cytologi som primær screeningstest
- 8.3 Screeningsalgoritme for kvinder 30-59 år – HPV-test som primær screeningstest
- 8.4. Screeningsalgoritme for kvinder 60-64 år – HPV-test som primær screeningstest

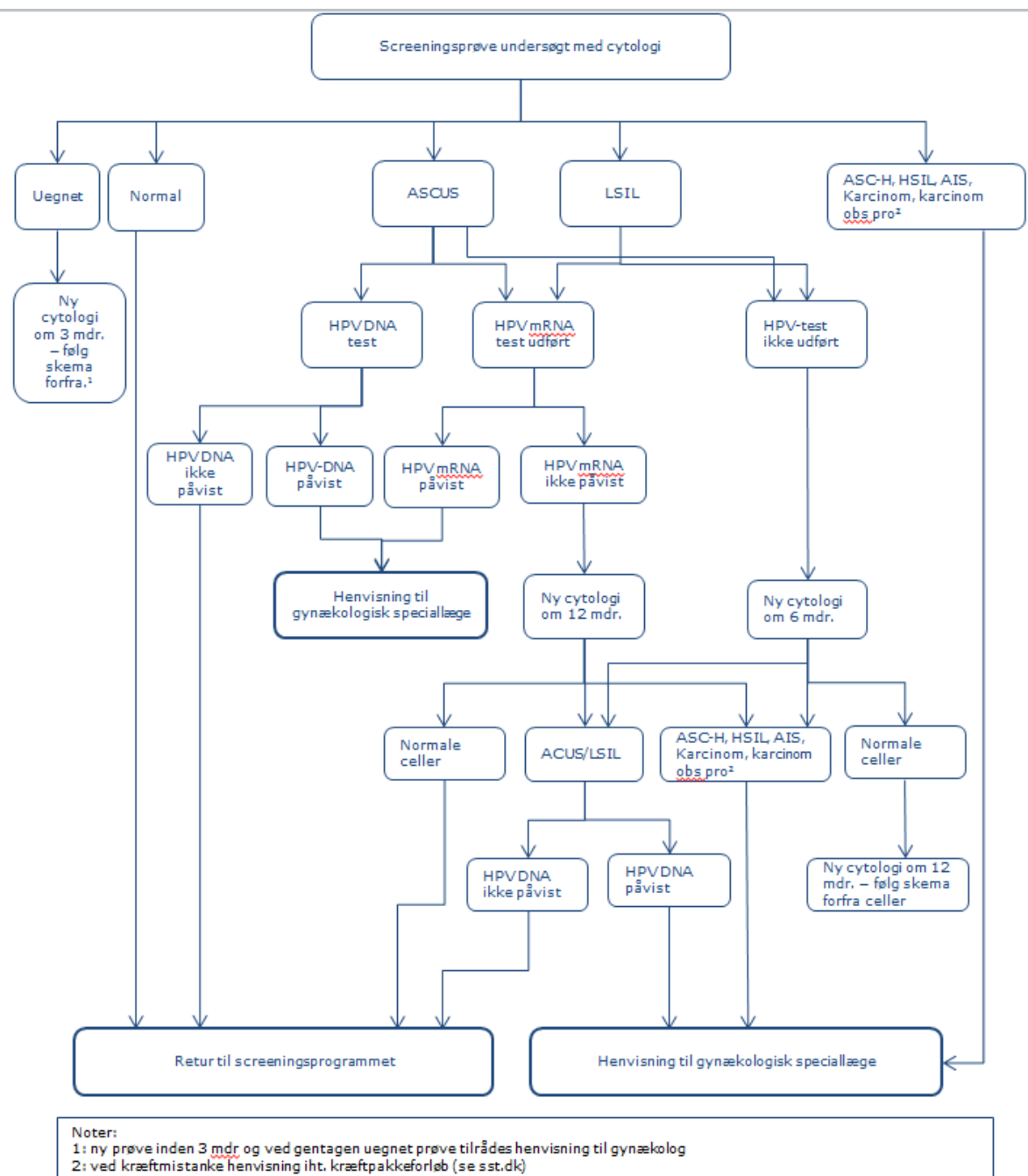
I screeningsalgoritmerne anvendes følgende forkortelser for celleforandringer:

ASCUS: Atypisk pladeepitel
LSIL: Lette celleforandringer
ASC-H: og HSIL: svære celleforandringer
AGC: Atypisk cylinderepitel
AIS: Adenomkarcinom in situ

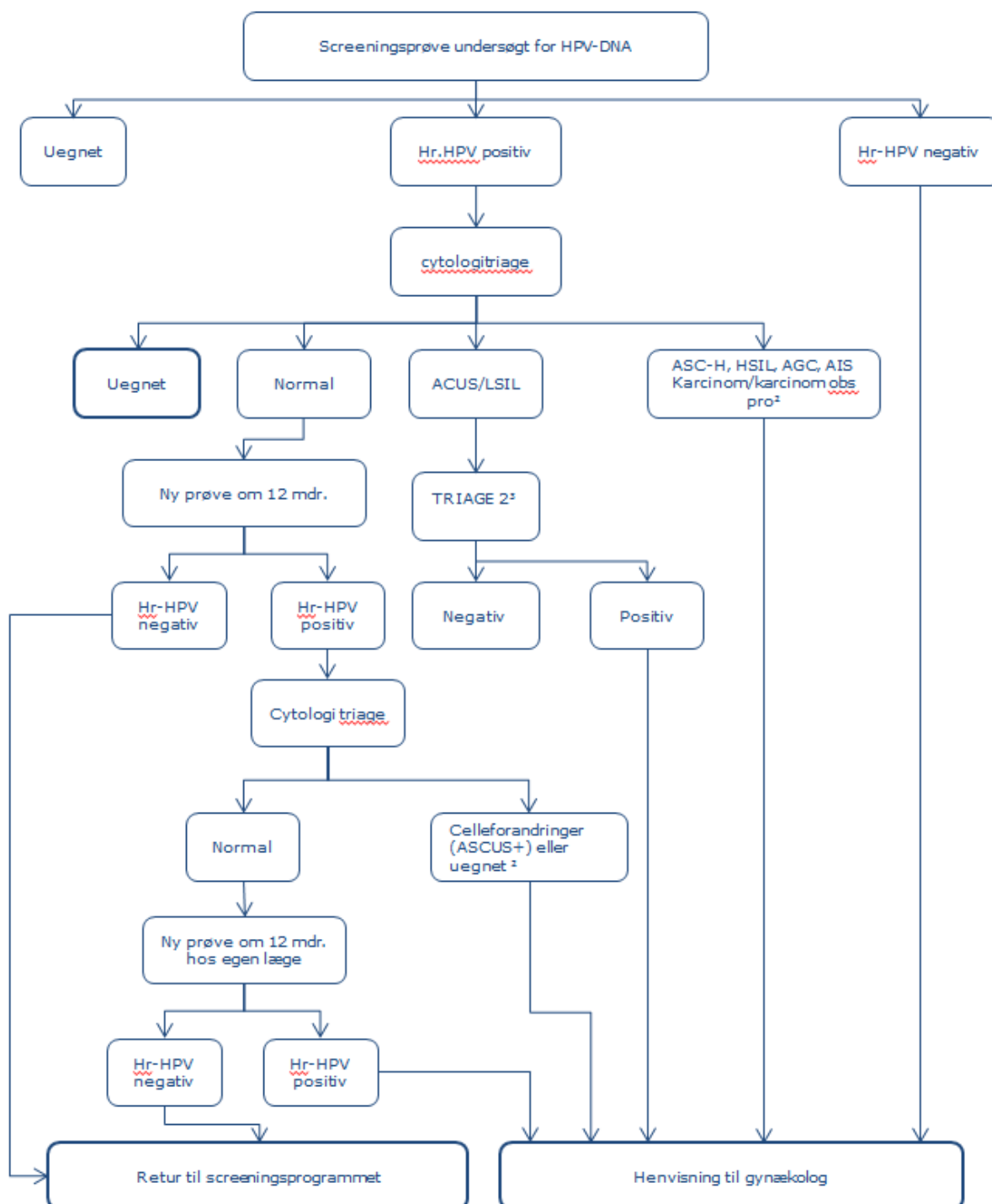
Bilag 8.1 - Screeningsalgoritme for kvinder 23-29 år - cytologi som primær screeningstest



Bilag 8.2 - Screeningsalgoritme for kvinder 30-59-år – cytologi som primær screeningstest



Bilag 8.3 Screeningsalgoritme for kvinder 30-59 år – HPV-DNA test som primær screeningsmetode



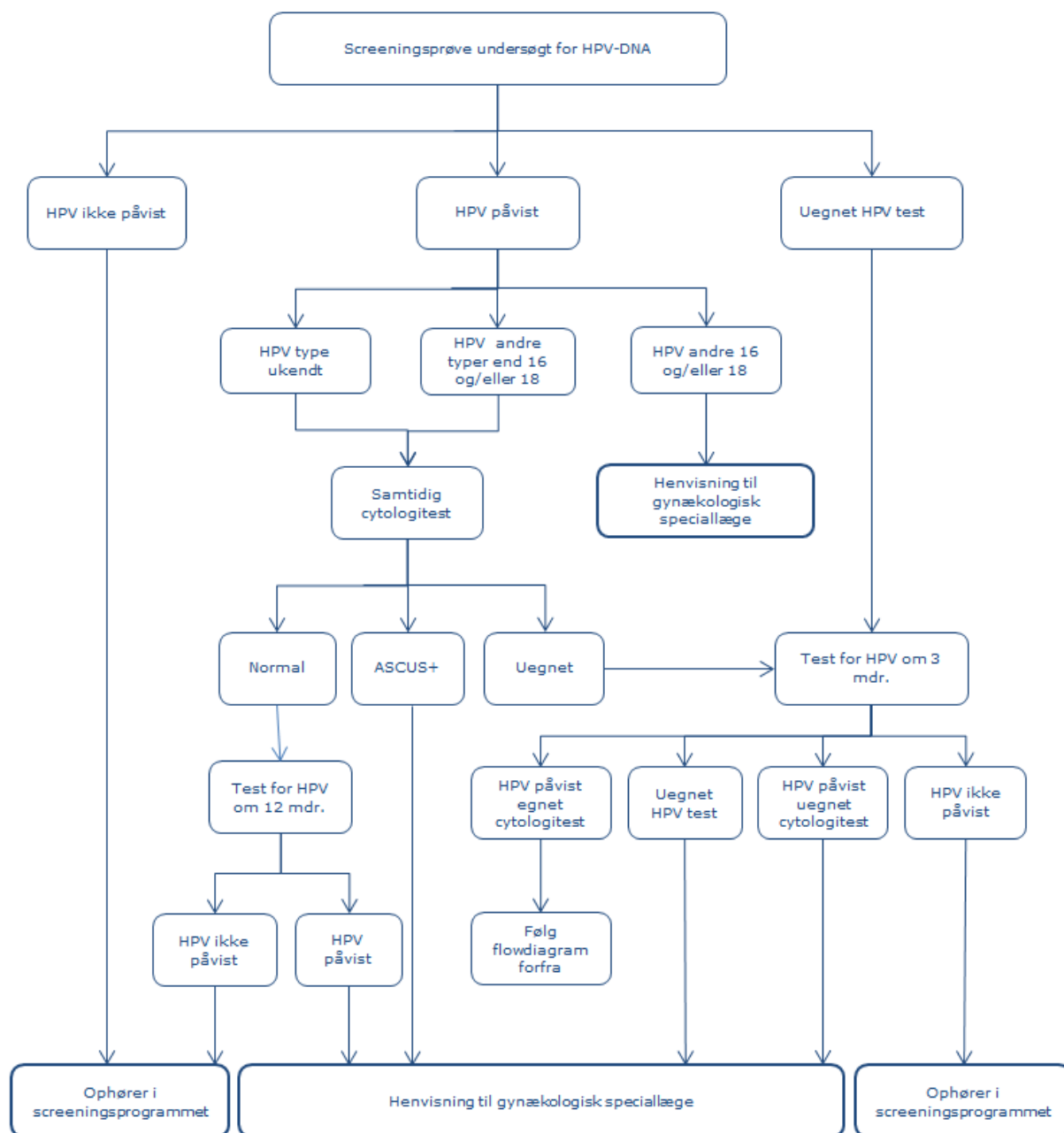
Noter:

1: ny prøve inden 3 mdr og ved gentagen uegnet prøve tilrådes henvisering til gynækolog

2: ved kræftmistanke henvisering iht. kræftpakkeforløb (se sst.dk)

3: triage 2 besluttet i den Nationale Styregruppe for livmoderhalskræft screening og kan variere mellem laboratorier

Bilag 8.4. Screeningsalgoritme for kvinder 60-64 år – HPV DNA-test som primær screeningstest



Bilag 9: Evidens ang. deltagelse

Der er foretaget systematisk litteratursøgning efter videnskabelige studier, der belyser kvinders deltagelse i livmoderhalskræftscreening samt studier, der har afprøvet forskellige tiltag til at facilitere deltagelse og øge dækningsgraden. Dette bilag gennemgår den fundne litteratur og har dannet baggrund for arbejdsgruppens drøftelser og anbefalinger præsenteret i kapitel 11.

Ved en systematisk litteratursøgning fandtes en række kvalitative studier fra Danmark og en række vestlige lande som er sammenlignelige med Danmark¹. I det følgende resumeres først søgestrategien og derefter i punktform hovedtemaerne fra disse undersøgelser.

1 Søgestrategi

Litteratursøgningen inkluderede kvalitative såvel som kvantitative studier. Søgningen blev foretaget i følgende elektroniske databaser:

- MEDLINE, gennem PubMed
- Cochrane library
- ScienceDirect

Der blev søgt på følgende søgeord:

Dansk; *Livmoderhalskræft, screening, celleskrab, celleprøve, celleforandringer, cervixcancer screening, selvopsamlede prøver, øget optag, barrierer, deltagelse*

Engelsk; *Pap smear, cervical cancer screening, cervical cancer screening guidelines, compliance, increase attendance and coverage, participation, barrier*

2 Evidens fra kvalitative studier

2.1 Frygten for at deltage

I flere studier beskriver kvinderne en vis grad af frygt for et unormalt resultat og i værste fald en cancerdiagnose, samt en nervøsitet for selve den gynækologiske undersøgelse (Kvernød et al. 2016; Espersen et al 2005; Chorley et al 2017; Waller et al 2009). Ved hver invitation gentages disse følelser, og nogle kvinder vælger at udskyde bekymringerne ved at udskyde deltagelsen til en senere screeningsrunde. Andre fravælger helt screeningsprogrammet, da de har et ønske om ikke at blive sygeliggjort eller blive unødvendig bekymret. (Kvernød et al. 2016; Espersen et al 2005; Chorley et al 2017; Waller et al 2009)

2.2 Den gynækologiske undersøgelse

Den gynækologiske undersøgelse fylder meget både på det psykiske og fysiske plan og omtales som ubehagelig, grænseoverskridende, pinlig og til tider smertefuld. En tidligere dårlig oplevelse med en gynækologisk undersøgelse kan markant nedsætte lysten til at ville deltage i screeningen. (Chorley et al 2017; Waller et al 2009; Kvernød et al 2016; Threlfall et al 2009; Blomberg et al 2008) Nogle kvinder ønsker kun at få foretaget en gynækologisk undersøgelse, hvis

¹ England, Irland, Holland, USA og Sverige

det er absolut nødvendigt (f.eks. ved graviditet). Hos disse kvinder står nødvendigheden for at deltage i screeningen ikke altid lige klart. (Kvernød et al 2016)

2.3 Egen læge

Ved at informere omkring screeningen og opfordre til deltagelse, er de praktiserende læger med til at sikre at kvinderne forstår den personlige relevans samt at de tager stilling på et velinformeret grundlag. Den personlige interaktion med egen læge gør desuden at tvivlsspørgsmål og ubehag omkring undersøgelsen lettere kan blive adresseret, hvormed kvinden bedre kan tage stilling til, om hun vil deltage (Kvernød et al 2016; Labeit et al 2013; Chorley et al 2017; Bowman et al 1995).

En række kvalitative studier har vist, at interaktionen og kommunikationen mellem læge og kvinden samt kvindens generelle forhold og tillid til lægen er afgørende for hendes indstilling til screening. Lægen skal have forståelse for, at for kvinderne er det ikke en simpel rutineundersøgelse, men forbundet med et vist psykisk og fysisk ubehag. Nogle kvinder fravælger screeningen, hvis de tidligere ikke har følt sig hørt eller inddraget i proceduren af den praktiserende læge (O'Connor et al 2014; Kvernød et al 2016; Chorley et al 2017; Armstrong 2011). Nogle kvinder – især dem, som opfatter undersøgelsen som særligt grænseoverskridende og/eller tabubelagt – ønsker ikke at deltage, hvis de ikke kan blive undersøgt af en kvindelig læge (Kvernød et al 2016; Chorley et al 2017; Threlfall et al 2009; Tacken et al 2006; Ibbotson et al 1995).

Et systematisk review af kvalitative studier gennemgik, hvilke andre præferencer der var i forhold til optimering af invitationen til screeningen. Her blev det set som en fordel, at der i invitationen er oplyst om muligheden for selv at kunne vælge læge, herunder at man selv kan bestemme kønnet på prøvetageren. (Jepson et al 2000)

De danske studier har vist, at nogle kvinder ville anse invitationen til screening for mere personlig og relevant, hvis den kom fra egen læge og ikke en offentlig instans. Positiv opfordring fra egen læge er desuden et vigtigt incitament til at ville deltage, og kvinderne ser gerne at lægen forklarer mere om screeningsprogrammet generelt, herunder hvorfor det er vigtigt (Kvernød et al 2017; Espersen et al 2005). Omvendt kan manglende anbefaling fra lægen medføre, at nogle kvinder mener, screening er unødvendig (Yabroff et al 2003).

2.4 Personlig relevans

Et gennemgående tema i de kvalitative undersøgelser er at kvinder vurderer screeningens relevans ud fra en personlig risikovurdering baseret på kvindernes opfattelse af årsagen til livmoderhalskræft, deres alder samt nuværende sundhedstilstand og familiehistorie (Chorley et al 2017; Blomberg et al 2008; Lovell et al 2015; Kvernød et al 2016; Waller et al 2009). Fx fravælger nogle kvinder i faste forhold screening, da de knytter livmoderhalskræft til seksuel aktivitet/større antal partnere (Chorley et al 2017; Blomberg et al 2008; Lovell et al 2015). For nogle kvinder er kræft, herunder livmoderhalskræft, noget som primært rammer ældre, hvorfor de ikke vurderer screening relevant, så længe de er yngre. Fravær af symptomer kan også opfattes som udtryk for, at der ikke er noget i vejen, og at screening er irrelevant (Chorley et al 2017; Blomberg et al 2008; Lovell et al 2015; Kvernød et al 2016). Cancer i familien (enhver cancerform) bliver desuden brugt til at vurdere om man generelt er i risikozonen for livmoderhalskræft derfor behøver at deltage (Chorley et al 2017; Waller et al 2009). Kvinder med cancer i familie eller vennekreds deltager i højere grad i screeningen. (Kvernød et al 2016; Adab et al 2003)

2.5 Ufuldstændig eller forkert viden

På trods af at kvinderne har haft tilgang til oplysning omkring screeningsprogrammet, er manglende eller forkert viden stadig med til at påvirke deltagelsen i en negativ retning. (Kvernød et al 2016, Espersen et al 2005; Chorley et al 2017)

En stor andel af kvinder har ufuldstændig eller ukorrekt viden om screening, herunder bl.a. hvem screeningen er relevant for, hvad der testes for og hvor tit, det skal gøres, manglende viden om HPV samt forskellen på celleforandringer og kræft. (Kvernød et al 2016; Espersen et al 2005; Chorley et al 2017; Blomberg et al 2008; Lovell et al 2015; Tacken et al 2006) Nogle kvinder fravælger således screeningen på et fejlagtigt grundlag. Den manglende forståelse for, hvorfor det er relevant for en enkelte, betyder desuden at nogle kvinder ikke kan overvinde frygten forbundet med f.eks. den gynækologiske undersøgelse (Kvernød et al 2016).

2.6 Tid og overskud til at få det gjort

Praktiske omstændigheder kan også være barrierer. De danske kvalitative studier viste, at kvinderne finder det tidskrævende og besværligt at tage initiativ til at ringe og bestille tid ved lægen og derfor ikke får det gjort. Deltagelse i screeningen er endnu en ting der skal passes ind i en travl hverdag og kan blive nedprioriteret. Nogle kvinder vurderer, at de i stedet kan deltage, når næste invitation kommer, mens andre har en intention om at få det gjort men ender med at glemme det. (Kvernød et al 2016; Espersen et al 2005) Andre bemærker at det er ærgerligt at prøven ikke kan tages i forbindelse med en anden konsultation, især hvis kvinden forud for screeningen har fået foretaget en gynækologisk undersøgelse af andre årsager. (Kvernød et al 2016).

I et studie nævnte deltagerne, at invitationen med fordel kunne sendes elektronisk via digital post, sms eller e-mail, gerne med et direkte link til tidsbestilling (Kvernød et al 2016)

3 Evidens ang. tiltag til at øge deltagelsen i livmoderhalskræftscreening

I det følgende gennemgås evidens fra studier, der har undersøgt tiltag til at adressere forskellige barrierer for deltagelsen i livmoderhalskræftscreening. En søgning efter studier fra vestlige lande identificerede randomiserede studier og tværsnitsundersøgelser fra Danmark, England, Sverige, Norge, Holland, Italien, Frankrig og USA. Foruden dette er meta-analyser og cochrane reviews også inkluderet.

3.1 Invitationsform

En personlig invitation med en allerede fastlagt konsultation har vist sig at øge deltagelsen (Everett et al 2011; Jepson et al 2000; Lönnberg et al 2016; Camillioni et al 2013) En meta-analyse viste, at sammenlignet med en standard åben indkaldelse kunne deltagelsen øges ved såvel skriftlig invitation med en allerede planlagt konsultation (RR= 1.57, 95 % CI: 1.43-1,72) som ved personlig invitation over telefonen (RR=2.16, 95 % CI: 1.70 -2.74). (Everett et al 2011)

Et større dansk studie brugte webbaserede metoder (dedikeret hjemmeside eller en mobil-app) til at rekruttere kvinder, der i længere tid var udeblevet fra screeningen, hvilket næsten 1/3 af kvinderne (31% (95% CI 30-32%)) benyttede sig af. Systemerne var generelt godt accepteret på tværs af alder, men dog mest anvendt af yngre kvinder. Forfatterne konkluderede at web-

baserede løsninger er værd at overveje som et initiativ til at nå ud til kvinder der ikke deltager, især når den yngre kohorte med tiden bliver en del af screeningsprogrammet. (Lam et al 2017)

3.2 Påmindelser

Skriftlige og telefoniske påmindelser har vist sig effektive til at rekruttere kvinder, som ikke responderer på den første invitation. Dette gælder både kvinder, der tidligere har deltaget, og dem der over en længere periode er udeblevet fra screeningen. (Lönnberg et al 2016; Threlfall et al 2009; Tseng et al 2001; Broberg 2014) Et randomiseret studie fra Sverige viste, at en skriftlig påmindelse øgede deltagelsen med 9.2 % (95 % CI 7.9-10.5), hvorimod en telefonisk påmindelse øgede deltagelsen med hele 31.4 % (95 % CI 26.9-35.9). Den øgede respons ved en telefonisk påmindelse var koblet til, at kvinderne kunne booke en tid direkte og at eventuelle tvivl spørgsmål kunne blive adresseret. Personlig kontakt virkede desuden vigtigt for de kvinder der var nervøse for selve undersøgelsen. (Eaker et al 2004)

Et systematisk review fra England indikerede at for at en skriftlig påmindelse er effektiv, bør den være simpel i sin udformning og ikke dømmende. Derudover kan en skriftlig påmindelse med fordel sendes ud i form af en sms dagen før screeningsaftalen. (Threlfall et al 2009)

3.3 Egen læge

Kvalitative studier har vist at den praktiserende læge spiller en vigtig rolle, som beskrevet ovenfor. At invitationen og påmindelsen kommer fra egen læge kontra de offentlige instanser har ligeledes en positiv indvirkning på deltagelsesraten. (Waller et al 2009; Kvernød et al 2016; Everett et al 2011; De Nooijer et al 2005; O'Connor et al 2014; Tacken et al 2006)

Personlig indkaldelse fra egen læge har især vist sig at øge deltagelsen hos de grupper af kvinder der har en tendens til at udeblive fra screeningen. Et deskriptivt studie fra Holland viste at en indkaldelse fra egen læge især øgede deltagelse hos kvinder af anden etnisk herkomst (17.2 % (95 % CI 15.2-19.2)) samt hos kvinder med lavere socioøkonomisk status (11.6 % (95 % CI 10.4-12.7)). (De Nooijer et al 2005). Effekten ses især blandt yngre kvinder. En tværsnitsundersøgelse fra Holland viste, at hos unge kvinder (≤ 45 år) førte en invitation fra egen læge til at deltagelsesrate blev forhøjet med 15 procentpoint sammenlignet med en invitation fra en offentlig instans (68% (95% CI 65-71) versus 53% (95% CI: 49-57), svarende til en relativ procentvis stigning på 28.3%). Hos ældre kvinder (≥ 45 år) var deltagelsen efter invitation fra egen læge 11 procentpoint større end ved en invitation fra en offentlig instans (58% (95% CI 56 -60) versus 47% (95% CI 45-50), svarende til en relativ procentvis stigning på 18%). Samme studie viste også, at en påmindelse fra egen læge efter en invitation fra sundhedsmyndighederne var med til at øge deltagelsen med 11 procentpoint, svarende til en relativ procentvis stigning på 21%. Hvis en skriftlig påmindelse fra egen læge i stedet kom i forlængelse af en invitation fra egen læge, var dette med til at øge deltagelsen med 7-8 procentpoint, svarende til en relativ procentstigning på 13%. Dette indikerer at en påmindelse fra egen læge har den største effekt hvis den primært kommer i forlængelse af en invitation fra sundhedsmyndighederne. (Rosella et al 2000)

3.4 Information og rådgivning

Kvalitative studier viste, at der er et generelt informationsbehov som stadig mangler at blive af dækket, således at kvinderne kan tage stilling til screeningen på et velunderbygget grundlag, jf. afsnit 11.1.5.

En meta-analyse har vist, at printet undervisningsmateriale kun har en lille indvirkning på deltagelsesraten (RR=1.11 (95 % CI 0.88 -1.41)). Tilsvarende havde printet materiale sendt sammen med en invitation ikke nogen indflydelse på deltagelsen i forhold til kun at sende en invitation (RR=1.05 (95 % CI 0.99 -1.11)). (Everett et al 2011). Enkelte studier har indikeret at større oplysningskampagner omkring screeningsprogrammet generelt øger deltagelsesraten (Mitchell et al 1991; Brown et al 1996). Flere studier er dog påkrævet, før en reel effekt kan estimeres.

Grundet stor heterogenitet mellem studierne, er det på nuværende tidspunkt ikke muligt at vurdere hvilken intervention mht. information der har den bedste effekt. Der er dog konsensus om at øget information er at foretrække. (Everett et al 2011; Eaker 2004) Et randomiseret studie fra England viste at oplysning omkring screening optimalt set skal afdække alle aspekter af screeningsprocessen. Der skal dog være en afvejning af hvor meget information der relevant, eftersom for meget information også kan have en negativ påvirkning på deltagelsen. Studiet fra England viste at en invitation der inkluderede yderligere information omkring risiko og usikkerhed vedrørende screening reducerede deltagelsen med 9.2% (95% CI 3.2-21.7%), i sammenligning med en invitation med standard information. (Adab et al 2003)

3.5 Selvopsamlede HPV-prøver

Selvopsamlede prøver anvendes i flere lande, herunder i nogle af de danske regioner, som et alternativ til de kvinder der vedvarende udebliver fra screeningen. Det at kvinden selv tager prøven på det tidspunkt, der passer hende, minimerer potentielt nogle af de praktiske barrierer for at deltage i screeningen og gør, at kvinden kan undgå den gynækologiske undersøgelse. (Chorley et al 2017; Waller et al 2009; Bais et al 2007)

3.5.1 Ændring i deltagelsesraten

På trods af varierende deltagelsesrate og heterogenitet studierne imellem, er der generel konsensus om at selvopsamlede prøver øger deltagelsen hos kvinder der over en længere periode ikke har deltaget i screening. (Racey 2013; Haguenoer et al 2014; Stenval et al 2007; Sanner et al 2009; Broberg et al 2014; Wikström et al 2011; Gök 2010, Gök 2012; Bais 2007) Et større dansk studie af Lam et al (2017) har undersøgt effekten af at tilbyde en hjemmetest til kvinder, der over længere tid er udeblevet ($\geq 4-6$ år). Ud af de inkluderede kvinder, valgte 31.7 % at rekvirere et test-kit, og 20 % indsendte en selvopsamlet prøve. Yderligere 10 % fik taget et celleskrab hos egen læge efter at have modtaget invitationen om en mulig hjemmetest. Kvinder der indenfor de sidste 10 år var blevet screenet, havde en større tendens til at indsende en selvopsamlet prøve (28%) end dem der ikke var blevet screenet i mere end 10 år (16%).

Selvopsamlede prøver har desuden vist sig mere effektive end standardinvitationer og påmindelser. (Haguenoer et al 2014, Gök et al 2010; Gök et al 2012, Broberg et al 2014, Cadman et al 2014; Wikström 2011; Bais 2007) Et randomiseret studie fra Frankrig undersøgte muligheden for at øge deltagelsen hos kvinder, der ikke havde responderet efter en enkeltstående invitation (> 3 år). Kvinderne modtog enten et kit til selvopsamling, en skriftlig påmindelse eller slet ingen intervention. De kvinder der modtog en testkit havde en højere deltagelse (defineret som enten aflevering af en selvopsamlet prøve eller lægekonsultation med celleskrab) (22.5 % (95 % CI 20.7-24.4 %)) end de kvinder som fik en skriftlig påmindelse (11.7 % (95 % CI 10.3-13.1)) eller slet ingen intervention (9.9 % (95 % CI 8.6-11.3 %)). Det bemærkes, at i denne undersøgelse havde en påmindelse samme effekt på deltagelsesraten som ingen intervention. (Haguenoer et al 2014)

To randomiserede studier fra Sverige undersøgte ligeledes muligheden for at øge deltagelsen hos kvinder med vedvarende udeblivelse (>6 år). Wikstrøm et al (2011) undersøgte effekten af at sende enten et testkit eller en skriftlig invitation til cellediagnostik. Af de kvinder, som modtog et testkit, valgte 34 % at indsende en prøve, mens 5 % i stedet gik direkte videre til et cellediagnostik. Sammenlignet med dette valgte kun 9% af dem som modtog en standard invitation at deltage. (Wikstrøm et al 2011) Broberg et al (2014) undersøgte effekten af at kvinderne enten modtog en skriftlig invitation, en invitation over telefonen eller en invitation om muligheden for selvopsamlet prøve. Blandt kvinder, som fik sidstnævnte mulighed, var den samlede deltagelse var på 24.5 % (defineret som enten aflevering af en selvopsamlet prøve eller direkte deltagelse i cellediagnostik), hvilket var signifikant højere end hos dem, der modtog telefonopkald (18 %) (RR 1.36 (95% CI 1.19-1.57)) eller en skriftlig invitation til screening (10.6 %) (RR 2.33 (95 % CI 2.00-2.71)). Også dette studie viste, at kvinder, der havde fået foretaget et cellediagnostik indenfor de sidste 10 år, deltog i højere grad end kvinder der i mere en 10år var udeblevet fra screeningen (RR 1.58 (95% CI 1.18-2.13)). (Broberg et al 2014)

3.5.2 Manglende indsendelse

En vis andel af de kvinder, som har ønsket selvopsamlet prøve, ender med ikke at indsende en. Andelen af indsendte prøver kan øges ved at udsende påmindelser om deltagelse (Sanner et al 2009; Wikstrøm et al 2011; Lam et al 2017; Broberg et al 2014). I det danske studie blev antallet kvinder, der rekvirerede et test-kit øget med 10 % efter udsendelse af en påmindelse om muligheden for at bestille en hjemmetest, mens en påmindelse om at indsende en prøve øgede den samlede screeningsdeltagelse med yderligere 5-8%. (Lam et al 2017) I alt viste det danske studie at ca. 20% af de inviterede kvinder returnerede den selvopsamlede prøve til analyse på laboratoriet. Som punkt estimat svarer dette til 5% øget deltagelse.

I nogle studier skal kvinden aktivt bestille et test-kit (*opt-in*) (Sanner et al 2009; Stenvall et al 2007; Lam et al 2017; Broberg et al 2014) fremfor passivt at modtage et med posten (*opt-out*) (Wikstrøm et al 2011; Bais et al 2007; Gök et al 2010, Gök et al 2012, Haguenoer et al 2014). En metaanalyse undersøgte effekten af de to strategier (*opt-in* versus *opt-out*) på den samlede deltagelse. Ved *opt-out* metoden opnåedes en samlet deltagelse på 23.6% (95% CI 20.2-27.3%) hvilket var signifikant højere end hos dem, som modtog en invitation til cellediagnostik (10.3% (95% CI 6.2-15.2%)). Brugte man i stedet *opt-in* metoden var der ikke nogen forskel i deltagelsesraten imellem de kvinder som modtog et test-kit (14% (95% CI 8.0-21.4)) og dem som modtog en invitation til cellediagnostik (12.2% (95% CI 10.9-13.6)). (Verdoot et al 2015)

Det ses i flere studier, at nogle kvinder på baggrund af et tilbud om selvopsamlet prøve i stedet vælger direkte at få foretaget et cellediagnostik, hvilket potentielt kan øge det samlede antal screenede kvinder (Bais et al 2007; Stenvall et al 2007; Lam et al 2017; Gök et al 2010; Broberg et al 2014; Hougenouer et al 2014). I det danske studie fandt man at yderligere 10% af de inviterede kvinder valgte at gå til egen læge efter modtagelse af invitation til selvopsamlet prøve og fremfor at tage imod tilbuddet om en selvopsamlet prøve (Lam et al 2017).

3.5.3 Opfølgning af HPV-positive

Hovedparten af de kvinder, som testes positive for hrHPV ved selvopsamlet prøve går videre til yderligere udredning, om end andelen er lidt lavere end ved et konventionelt cellediagnostik. (Haguenoer et al 2014; Stenvall et al 2007; Sanner et al 2009; Broberg et al 2014; Wikstrøm et al 2011) En meta-analyse fra Holland viste at der i gennemsnittet detekteres hrHPV i 10.5% af de

selvopsamlede prøver (95% CI 9.1-12.0%). Ud af de kvinder som testes positive for hr-HPV, fortsætter 82.2% af dem til videre udredning (95% CI 65.8-94.4%). Dette er 2.2% færre kvinder sammenlignet med det antal som går videre efter et celleskrab (-2.2% (-10,7%-6,2%)). (Verdoot et al 2015)

Tal fra den danske undersøgelse viste en hr-HPV prævalens på ca. 11 % uanset kvindens screeningshistorik, og at 82% af de HPV positive kvinder efter en selvopsamlet prøve gennemgik den anbefalede opfølgende udredning. Yderligere viste det danske studie at detektionsraten af \geq CIN2 var højere blandt kvinder der returnerede en selvopsamlet prøve end blandt kvinder der deltog i den ordinære cytologibaserede screening (Lam et al. 2017).

3.5.4 Validitet af selvopsamlet prøve

En metaanalyse konkluderede, at den relative sensitivitet og specificitet ved sammenligning af selvopsamlede prøver med lægeopsamlede varierede, afhængig af hvilken detekteringsmetode man anvender. Nogle PCR-baserede HPV-tests har lige så god sensitivitet ved selvopsamlet vs. lægeopsamlet prøve, mens andre metoder har lavere sensitivitet og specificitet, når prøven tages af kvinden selv (Arbyn et al 2014, Arbyn et al 2015, Rozemeijer et al 2014)

3.5.5 Testpræferencer

En analyse af Rozemeijer et al (2014) estimerede effekten af prøvens varierende validitet (sensitivitet/specificitet) og af kvinders evt. skift i testpræferencer. Ved skift i testpræference forstås den situation, hvor en kvinde som ellers ville være gået til lægen og få taget en prøve, i stedet udebliver fordi hun vil vente på tilbuddet om selvopsamlet prøve. Modelberegningerne viste, at hvis fordelene ved en hjemmeprøve samlet set skal kunne modstå et skift i kvinders testpræference, kræver det at de selvopsamlede prøver øger deltagelsen med >6 procentpoint, samt at prøvens relative sensitivitet er $> 0,95$. Falder sensitiviteten derimod til $\leq 0,90$, kombineret med at deltagelsen kun øges med 3 procentpoint, vil skift af testpræference hos $> 30\%$ af de regulære screeningsdeltagere annullere fordelene ved de selvopsamlede prøver. Er der derimod ingen af de regulære screeningsdeltagere som skifter til en hjemmetest, vil de selvopsamlede prøver samlet set være en fordel på trods af den lavere validitet. Ved dette scenario ville brugen af selvopsamlede prøver øge antallet af kvinder der går videre til yderligere udredning med 7.5%, samt at antallet af cancer tilfælde og relateret død vil kunne sænkes med hhv. 7.0% og 9.2%.

Referencer:

Adab, P., et al. "Randomised controlled trial of the effect of evidence based information on women's willingness to participate in cervical cancer screening." *Journal of Epidemiology & Community Health* 57.8 (2003): 589-593.

Armstrong, Natalie, Veronica James, and Mary Dixon-Woods. "The role of primary care professionals in women's experiences of cervical cancer screening: a qualitative study." *Family practice* 29.4 (2011): 462-466.

Arbyn, M., Verdoot, F., Snijders, P.J., Verhoef, V.M., Suonio, E., Dillner, L., Minozzi, S., Bellisario, C., Banzi, R., Zhao, F.H. and Hillemanns, P., 2014. Accuracy of human papilloma-virus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *The lancet oncology*, 15(2), pp.172-183.

Arbyn, Marc, and Philip E. Castle. "Offering self-sampling kits for HPV testing to reach women who do not attend in the regular cervical cancer screening program." *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 24.5 (2015): 769-772.

Bais, Aagje G., et al. "Human papillomavirus testing on self-sampled cervicovaginal brushes: An effective alternative to protect nonresponders in cervical screening programs." *International journal of cancer* 120.7 (2007): 1505-1510.

Blomberg, Karin, et al. "How do women who choose not to participate in population-based cervical cancer screening reason about their decision?." *Psycho-Oncology* 17.6 (2008): 561-569.

Bosgraaf, R.P., Verhoef, V.M., Massuger, L.F., Siebers, A.G., Bulten, J., de Kuyper-de Ridder, G.M., Meijer, C.J., Snijders, P.J., Heideman, D.A., Int'Hout, J. and van Kemenade, F.J., 2015. Comparative performance of novel self-sampling methods in detecting high-risk human papillomavirus in 30,130 women not attending cervical screening. *International journal of cancer*, 136(3), pp.646-655.

Bowman J, Sanson-Fisher R, Boyle C, Pope S, Redman S: "A randomized controlled trial of strategies to prompt attendance for a Pap smear". *J Med Screen* (1995), 2:211–218.

Broberg, Gudrun, et al. "Increasing participation in cervical cancer screening: Offering a HPV self-test to long-term non-attendees as part of RACOMIP, a Swedish randomized controlled trial." *International journal of cancer* 134.9 (2014): 2223-2230.

Brown W, Byles J: "A collaborative approach to cervical cancer screening". *J Med Screen* (1996), 3:146–153

Cadman, Louise, et al. "A randomized controlled trial in non-responders from Newcastle upon Tyne invited to return a self-sample for Human Papillomavirus testing versus repeat invitation for cervical screening." *Journal of medical screening* (2015), 22.1; 28-37.

Camilloni, Laura, et al. "Methods to increase participation in organised screening programs: a systematic review." *BMC public health* (2013), 13.1; 464.

Chorley, Amanda J., et al. "Experiences of cervical screening and barriers to participation in the context of an organised programme: a systematic review and thematic synthesis." *Psycho-Oncology* (2017), 26.2; 161-172.

De Nooijer, D. P., et al. "Participation in the Dutch national screening programme for uterine cervix cancer higher after invitation by a general practitioner, especially in groups with a traditional low level of attendance." *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* (2005), 149.42; 2339-2343.

Eaker, Sonja, et al. "A large population-based randomized controlled trial to increase attendance at screening for cervical cancer." *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* (2004), 13.3; 346-354.

Espersen, Mette Marie & Holten, Iben W. "Barrierer for screening for livmoderhalskræft", *Ugeskrift for læger*, (2005): 167/46, pp. 4371-4374

Everett, Thomas, et al. "Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening." *The Cochrane Library* (2011).

Gök, Murat, et al. "HPV testing on self-collected cervicovaginal lavage specimens as screening method for women who do not attend cervical screening: cohort study." (2010): *Bmj* 340; c1040.

Gök, Murat, et al. "Experience with high-risk human papillomavirus testing on vaginal brush-based self-samples of non-attendees of the cervical screening program." *International journal of cancer* (2012): 130.5; 1128-1135.

Haguenoer, K., et al. "Vaginal self-sampling is a cost-effective way to increase participation in a cervical cancer screening programme: a randomised trial." *British journal of cancer* (2014): 111.11; 2187-2196.

Ibbotson, Tracy, and Sally Wyke. "A review of cervical cancer and cervical screening: implications for nursing practice." *Journal of advanced nursing* (1995): 22.4 745-752.

Jepson, R., et al. "The determinants of screening uptake and interventions for increasing uptake: a systematic review." (2000)

Kvernød, Ann-britt & Hansen, Karoline "Barrierer for screening for livmoderhalskræft for kvinder i aldersgruppe 30-50år", *Kræftens bekæmpelse*, (2016):

Koliopoulos, George, et al. "Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population." *The Cochrane Library* (2010).

Labeit, Alexander, Frank Peinemann, and Abbi Kedir. "Cervical cancer screening service utilisation in UK." *Scientific reports* 3 (2013).

Lam, J.U.H., Rebolj, M., Møller Ejegod, D., Pedersen, H., Rygaard, C., Lynge, E., Thstrup Thomsen, L., Krüger Kjaer, S. and Bonde, J., 2017. Human papillomavirus self-sampling for screening nonattenders: Opt-in pilot implementation with electronic communication platforms. *International Journal of Cancer*, 140(10), pp.2212-2219.

Lam JUH et al. High-grade cervical intraepithelial neoplasia in Human Papillomavirus self-sampling of screening non-attenders. *Br. J Cancer*, ePUB, October 2017

Lovell, Brian, Mark A. Wetherell, and Lee Shepherd. "Barriers to cervical screening participation in high-risk women." *Journal of Public Health* (2015): 23.1; 57-61.

Lönnberg, Stefan, et al. "Impact of scheduled appointments on cervical screening participation in Norway: a randomised intervention." *BMJ open* 6. (2016): 1; e013728.

Mitchell H, Hirst S, Cockburn J, Reading DJ, Staples MP, Medley G: "Cervical cancer screening: a comparison of recruitment strategies among older women". *Med J Aust* (1991), 155:79–82.

O'Connor, Mairead, et al. "Motivators for women to attend cervical screening: the influential role of GPs." *Family practice* (2014): 31.4; 475-482.

Racey, C. Sarai, Diana R. Withrow, and Dionne Gesink. "Self-collected HPV testing improves participation in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis." *Can J Public Health* 104, no. 2 (2013): 159-166.

Rosella, Hermens, PMG, et al. "Attendance to cervical cancer screening in family practices in The Netherlands." *Preventive medicine* (2000): 30.1; 35-42.

Rozemeijer, Kirsten, et al. "Offering self-sampling to non-attendees of organized primary HPV screening: when do harms outweigh the benefits?." *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* (2014): cebp-0998.

Sanner, Karin, et al. "Self-sampling of the vaginal fluid at home combined with high-risk HPV testing." *British journal of cancer* (2009): 101.5; 871-874.

Stenvall, Harriet, Ingrid Wikström, and Erik Wllander. "High prevalence of oncogenic human papilloma virus in women not attending organized cytological screening." *Acta dermatovenereologica* 87.3 (2007): 243-245.

Tacken, Margot AJB, et al. "Uptake of cervical cancer screening in The Netherlands is mainly influenced by women's beliefs about the screening and by the inviting organization." *The European Journal of Public Health* (2006): 17.2; 178-185.

Threlfall, Anthony, and Amir Fazil. "Approaches to increase attendance at breast and cervical cancer screening in greater Manchester." (2009).

Tseng, Daniel S., et al. "Efficacy of patient letter reminders on cervical cancer screening." *Journal of general internal medicine* (2001): 16.8; 563-568.

Verdoodt, F., et al. "Reaching women who do not participate in the regular cervical cancer screening programme by offering self-sampling kits: a systematic review and meta-analysis of randomised trials." *European journal of cancer* 51.16 (2015): 2375-2385.

Waller, Jo, et al. "Barriers to cervical cancer screening attendance in England: a population-based survey." *Journal of medical screening* (2009): 16.4; 199-204.

Wikström, Ingrid, et al. "Self-sampling and HPV testing or ordinary Pap-smear in women not regularly attending screening: a randomised study." *British journal of cancer* (2011): 105.3; 337-339.

Yabroff, K. Robin, Patricia Mangan, and Jeanne Mandelblatt. "Effectiveness of interventions to increase Papanicolaou smear use." *The Journal of the American Board of Family Practice* (2003): 16.3; 188-203.