

**Møde i den Nationale Styregruppe for  
Livmoderhalskræftscreening (NSLS),  
17. september 2019 kl. 11.00-14.00,  
DGI huset, Værkmestergade 17, 8000 Aarhus C**



Dato 04.08.2019  
Bettina Kjær Kristiansen  
AC fuldmægtig  
Tel. +45 7842 2084  
bettkr@rm.dk

**DAGSORDEN**

**Punkt 1: Godkendelse af dagsorden** v/Berit Andersen (BA)

**Punkt 2: Evt. Opfølgning på referat fra den 29. maj 2019** v/BA

./.. Bilag 1: Referat fra 5. NSLS møde 29. maj 2019

**Punkt 3: Differentieret implementering af HPV screening** v/ BA

Fagudvalget har udarbejdet et udkast til et notat om differentieret implementering af HPV screening hos kvinder i alderen 30-59 år (bilag 2). Det beskriver de overordnede rammer og til notatet skal knyttes en række bilag, som godkendes på kommende møder i NSLS, efterhånden som de er færdigudarbejdede.

Patobankens Indkalde- og Svarmodul har meddelt, at it-tilretninger i forbindelse med differentieret implementering kan være klar til ibrugtagning pr. 1. maj 2020, hvilket foreslås som national startdag på den differentierede implementering. På mødet gennemgås de planlagte bilag i det overordnede notat, og med input fra tovholdere på hver enkelt bilag, vurderes det, om det kan være færdigt pr. denne dato. Hver region bedes desuden forberede sig på at gøre rede for, om de kan være klar på dette tidspunkt.

Sekretariatet for NSLS fremlægger på mødet en mulig detaljeret tidsplan for differentieret implementering af HPV screening med henblik på opstart 1. maj 2020.

*Indstilling:*

- At NSLS tilslutter sig notat om differentieret implementering af HPV screening hos kvinder i alderen 30-59 år
- At administrative repræsentanter redegør for økonomiske overvejelser i relation til differentieret implementering af HPV screening
- At bilag nævnt i notatet gennemgås med henblik på, om de kan være klar pr. 1. maj 2020.

- At alle regioner fremlægger, om de forventer at kunne være klar til igangsætning pr. 1. maj 2020.
- At NSLS drøfter høringsproces for notat og tidspunkt for fremsendelse til regionernes hovedpostkasser
- At detaljeret tidsplan drøftes
- At NSLS endeligt beslutter opstartsdato

./.. Bilag 2: Udkast til notat om differentieret implementering af HPV screening hos kvinder i alderen 30-59 år

**Punkt 4: Kvalitetssikring af analyser** v/ Jesper Bonde

Fagudvalget har udarbejdet med notat der beskriver forhold vedr. kvalitetssikring af cytologi og HPV analyser, så eventuelt indkøb af apparatur kan påbegyndes. Enkelte spørgsmål afventer diskussion i fagudvalget. Når notatet opdateres, vil det igen komme til godkendelse i NSLS.

*Indstilling:*

- At NSLS godkender nuværende notat om kvalitetssikring af analyser

./.. Bilag 3: Udkast til notat om kvalitetsstandarder

**Punkt 5: Selvopsamlede prøver ifm. anden påmindelse** v/ Marianne Waldstrøm

På foregående NSLS møde blev det besluttet, at to alternative invitationsstrategier ved tilbud om selvopsamlede prøver sammen med anden påmindelse (tilvalgsmodel vs. fravalgsmodel) skal forelægges sundhedsdirektørerne til beslutning. Medlemmer af fagudvalget har dog ønsket, at der overfor sundhedsdirektørerne også skal fremlægges en tredje mulighed; at regionerne i en periode anvender forskellige strategier efter eget valg, som så evalueres før den endelige beslutning om en fælles national strategi træffes.

På den baggrund har fagudvalget udarbejdet et notat (bilag 4) med tilknyttede økonomiske beregninger af forskel mellem udgifter ved henholdsvis en tilvalg- og fravalgsmodel. Med henblik på den videre proces vil materialet overgives til Danske Regioner med henblik på forelæggelse for sundhedsdirektørkredsen snarest muligt.

*Indstillinger:*

- At NSLS godkender notatet og den videre proces

./.. Bilag 4: Udkast til notat om invitationsstrategi ved selvopsamlede prøver

**Punkt 6: Kontaktperson fra DSAM** v/ BA

Professor og praktiserende læge, John Brodersen, Forskningsenheden for Almen Praksis, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet og ph.d. og praktiserende læge Hanne Heje er udpeget som kontaktpersoner fra almen praksis til NSLS.

*Indstillinger:*

- At orientering tages til efterretning

## Afdeling for Folkeundersøgelser

Skovlyvej 1, 8930 Randers NØ

Indgang 11, 2. sal

[www.folkeundersogelser.rm.dk](http://www.folkeundersogelser.rm.dk) (fagfolk)

[www.kraeftscreening.rm.dk](http://www.kraeftscreening.rm.dk) (borger)

### **Punkt 7: Hjemmeside for NSLS v/ BA**

Danske Regioner (DR) og sekretariatet for NSLS har været i dialog om hjemmeside for NSLS. Hjemmesiden oprettes under danske regioner med DR som administrator. Hjemmesidens layout og opbygning tager derfor udgangspunkt i lignende sider hos DR. DR har mulighed for at påbegynde udvikling af hjemmesiden i efteråret. Bettina Kjær Kristiansen vil på mødet gennemgå udkast til layout.

#### *Indstillinger:*

- At NSLS drøfter layout, herunder logo

### **Punkt 8: Eventuelt v/BA**

### **Punkt 9: Næste møde**

DER SERVERES FROKOST TIL MØDET

**Referat fra 5. møde i den Nationale Styregruppe for  
Livmoderhalskræftscreening (NSLS),  
29. maj 2019 kl. 11.00-14.00,  
DGI huset, Værkmestergade 17, 8000 Aarhus C**



Dato 19.06.2019  
Bettina Kjær Kristiansen  
AC fuldmægtig  
Tel. +45 7842 2084  
bettkr@rm.dk

**Tilstede:**

Berit Andersen (BA), Ledende overlæge, Professor, Afdeling for Folkeundersøgelser (AF), Regionshospitalet Randers, Region Midtjylland (RM) (Formand og mødeleder).

Rikke Holst Andersen (RHA), Afdelingsbioanalytiker, Patologi, Regionshospitalet Randers, RM.

Susanne Nielsen (SN), Bioanalytiker, Patologiafdelingen Næstved, Region Sjælland.

Jesper Hansen Bonde (JHB), Molekylærbiolog, senior forsker, ph.d., Patologiafdelingen, Hvidovre Hospital, Region Hovedstaden.

Elsebeth Lynge (EL), Professor, Københavns Universitet og Nykøbing Falster Sygehus, Region Sjælland

Mari-Ann Munch (MAM), Chefkonsulent, Kvalitet og Udvikling, Region Sjælland

Holger Schildt Knudsen, AC-fuldmægtig, Sundhedsplanlægningen, RM

Jørgen Marinus Madsen, AC-fuldmægtig, Sagsbehandling, Praksis, Region Syddanmark

Christian Hedegaard Ranch, Konsulent, Center for Sundhed, Enhed for Det Nære Sundhedsvæsen, Region Hovedstaden

Søren Lunde (SL), Speciallæge, Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling, Aalborg

Universitetshospital, Region Nordjylland.

Bettina Kjær Kristiansen, AC fuldmægtig, AF, Regionshospitalet Randers, RM (Referent)

**Ikke til stede:**

Mona Buss Buksti AC-fuldmægtig, Sundhedsplanlægning, Region Nordjylland

Marianne Waldstrøm (MW), Ledende overlæge, MPM, Klinisk Patologi, Vejle, Sygehus Lillebælt, Region Syddanmark.

Jeppe Bennekou Schroll (JBS), Afdelingslæge, ph.d., Gynækologi og Obstetrik, Gynækologisk-Obstetrisk afdeling, Hvidovre Hospital, Region Hovedstaden

Rebecca Asbjørn Legarth, Læge, Ph.d, Sundhedsstyrelsen (SST) (Observatør)

Line Møller Rasmussen (LMR), Konsulent, Danske Regioner (Observatør)

**Punkt 1: Godkendelse af dagsorden**

Dagsordenen blev godkendt uden bemærkninger.

**Punkt 2: Evt. Opfølgning på referat fra den 27. marts 2019**

Følgende kommentarer blev knyttet til det seneste referat:

- Vedr. punkt 2: AF er i dialog med DR omkring opbygningen af hjemmeside. Senere skal det endeligt afklares hvilket indhold skal på hjemmesiden. Det vides endnu ikke hvornår hjemmesiden opstarter.
- Vedr. punkt 6: "National instruks for information, svarafgivelse og håndtering af manglende opfølgning ved selvopsamlede prøver i screeningsprogrammet for livmoderhalskræft" er fremsendt til SST med henblik på vurdering. Aktuelt er SST i samarbejde med Styrelsen for Patientsikkerhed ved at vurdere dokumentet.

**Punkt 3: Tilbud om selv-opsamlede prøver ved 2. reminder**

Fagudvalget præsenterede følgende punkter, som fagudvalget ønskede opbakning til fra NSLS.

Fagudvalget opfordrer til, at målgruppen skal være kvinder i alderen 23-64 år. Argumentet for at inkludere yngre kvinder er den forholdsvis lave deltagelse. Omvendt kan det være et problem med den forholdsvis høje HPV prævalens, hvor den efterfølgende cytologiske prøve er normal. Ingen har dog kendskab til evidens, der kan bekræfte at fremtidig screeningdeltagelse påvirkes negativt. Der var samlet set enighed om at inkludere hele målgruppen af 23-64 årige i tilbud om selvopsamlet prøve.

Fagudvalget opfordrer til, at en HPV-negativ selvopsamlet prøve fra kvinder mellem 60-64 år skal efterfølges af endnu et tilbud om selvopsamlet prøve efter 12 måneder, hvis kvinden ikke har deltaget regelmæssigt i screeningsprogrammet. Dette defineres som at kvinden sidst er undersøgt for mere en 6 år siden. Der var enighed om, at selvopsamlede prøver og lægeopsamlede prøver er ligeværdige til undersøgelse for HPV, men det nye tilbud forventes at få kvinder til at deltage, som ikke tidligere har deltaget. Da høj sensitivitet er afhængig af regelmæssig deltagelse, var der enighed om at afprøve denne strategi i en opstartsperiode, hvorefter resultaterne opgøres, og der kan tages stilling til det videre. Det er et opmærksomhedspunkt, at visitationsalgoritmen til modtagelse af prøver på patologiafdelingerne herved måske skal opdateres.

Fagudvalget opfordrer til, at endelig invitationsstrategi beslattes af sundhedsdirektørkredsen. NSLS bakker op om, at der præsenteres to muligheder for sundhedsdirektørerne, dvs. en strategi hvori kvinden via link i invitation får mulighed for at framelde sig at prøvekit tilsendes (opt-out), og en strategi hvor kvinden via link i invitationen aktivt skal bestille prøvekittet (opt-in).

NSLS bakker endvidere op om, at prøvekittet er af mærket Evalyn Brush, og at denne skal påsættes både chip og label, for at sikre dobbeltidentifikation.

Det forventes, at implementering af selvopsamlede prøver vil få en væsentlig betydning for effekten af screeningsprogrammet, da det vil øge deltagelsen blandt kvinder, som ellers ikke

deltager. På den baggrund var der enighed om, at arbejde på implementering af tilbud om selvopsamlede prøver hurtigst muligt - gerne i 2020.

Grundet en stram tidsplan i fagudvalget har ovenstående punkter ikke været beskrevet i dagsordenen til nærværende møde. På trods heraf bakker NSLS op om ovenstående beslutninger.

I forhold til den videre proces vil de administrative repræsentanter fra regionerne nu beregne omkostninger til implementering og drift, således sundhedsdirektørerne i første omgang kan beslutte valg af invitationsstrategi. Til dette arbejde vil JHB og BA klargøre en simpel tabel med forventet antal udsendte prøvekit og forventet deltagelsesprocent ved hver invitationsstrategi. Da tallene vil være anslåede, kan antal prøvekit og deltagelse anføres som intervaller. MAM vil drøfte den videre tidsplan med LMR.

#### **Punkt 4: Differentieret implementering af HPV baseret screening**

Aktuelt arbejder fagudvalget på plan for monitorering af effekt samt en national retningslinje for implementeringen. Fagudvalget forventer at fremlægge dette på kommende NSLS møde.

De administrative repræsentanter arbejder videre på at klargøre omkostninger til økonomiforhandlinger med deadline i juni 2019.

#### **Punkt 5: Forskelsbehandling af kvinder med samme diagnose**

Det blev drøftet, at kvinder med samme kombinationer af diagnoser (fx ASCUS og HPV positiv) ikke anbefales samme type af opfølgning i de forskellige flowcharts, som skal følges i forbindelse med differentieret implementering af HPV-screening. NSLS er bekendt med denne forskel og der var enighed om, at forskellene er berettigede. Det er i implementeringsperioden vigtigt med tæt monitorering, så det løbende sikres, at der er balance i antal af overbehandlede og underbehandlede tilfælde.

#### **Punkt 6: Flowcharts og screeningsalgoritmer for cytologi-arm**

Flowcharts og screeningsalgoritmer for cytologi-armen har været i høring, og der er indkommet høringskommentarer fra Region Nordjylland og Region Syddanmark. Høringsvar har blandt andet drejet sig om anvendelsen af HPV mRNA test. EL orienterede om, at der kan være præliminære data klar vedr. dette til næste NSLS møde, forudsat at der opnås den forventede finansiering. På baggrund af data vil det blive endelig afklaret, om mRNA kan udgå af flowcharts.

#### **Punkt 7: National SNOMED-kodevejledning**

Patobankens Indkalde- og Svarmodul varetager fremadrettet opgaven med opdatering af den nationale SNOMED-kodevejledning, men NSLS finder ikke, at fagudvalg i NSLS for national endnu kan nedlægges. Det skyldes, at fagudvalget med fordel kan præcisere hvilke SNOMED-koder der skal benyttes hvornår. Således skal fagudvalget definere samle-koder, der skal sikre ens kodepraksis i Danmark. Undervejs i dette arbejde skal EL inddrages for at sikre, at der er gensidigt uafhængige koder, som forenkler dataudtræk til forskning. Til næste møde i NSLS forventes samle-koder at kunne blive godkendt af NSLS. Samle-koder skal på sigt offentliggøres på NSLS hjemmeside.

**Punkt 8: National audit ved tilfælde af livmoderhalskræft og tilfælde af manglende opfølgning af kvinder med svære celleforandringer**

NSLS besluttede at konstituere et nyt fagudvalg til at se på ensretning af de regionale audits der laves ved tilfælde af livmoderhalskræft og tilfælde af manglende opfølgning af kvinder med svære celleforandringer. NSLS besluttede, at BKK bliver tovholder på opgaven. På mødet angav RHA, JHB og SL enten selv gerne at ville deltage eller være behjælpelig med at finde en regional repræsentant. Fagudvalget vil til næste møde vil præsentere et overblik over, hvorledes der i dag laves audit. Hvis andre ønsker at deltage er de velkommen til at kontakte BKK.

**Punkt 9: Eventuelt**

BKK arbejder aktuelt på en ordbog, som kan ensrette terminologi benyttet af NSLS. BKK vil i den kommende tid rundsende denne, således ord kan tilføjes og betydninger af ord kan tilrettes. Det bliver en løbende proces.

JHB orienterede om en ny biobank, hvori HPV prøver skal gemmes. Formålet er, at kunne verificere tidligere resultater af prøvesvar og at kunne benytte prøver til forskning og kvalitetsudvikling. Der er lavet beregninger om økonomi baseret på erfaringer fra Region Syddanmark. Sundhedsdirektørkredsen er orienteret om status.

Det blev slået fast, at flowcharts der er endelig godkendt af NSLS gerne må fremvises til udenforstående.

JHB forventer at kvalitetsstandarder for cytologi HPV test og p16/Ki-67 kan fremlægges med henblik på godkendelse til næste NSLS møde. *Efter mødet er det aftalt, at der stræbes mod at kvalitetsstandarderne bliver rundsendt pr mail til NSLS medlemmer til endelig godkendelse ultimo august 2019.*

**Punkt 10: Næste møde**

Der er skemalagt to møder mere i indeværende år. Disse aflyses, og i stedet aftales at holde møde den 4. november 2019 i Vejle. Endvidere aftales at afholde tre møder i 2020. BKK vil invitere hertil.

## Notat:

# Differentieret implementering af HPV screening hos kvinder i alderen 30-59 år.

### Baggrund

Sundhedsstyrelsen anbefaler i nyeste retningslinjer fra maj 2018, at regionerne påbegynder differentieret implementering af HPV screening til kvinder i alderen 30-59, der undersøges i det danske screeningsprogram for livmoderhalskræft. Rammerne for differentieret implementering af HPV-screening er således udstukket af Sundhedsstyrelsen. Sundhedsstyrelsen er desuden observatør i National Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening (NSLS), som har tilrettelagt forløbet.

Formålet med differentieret implementering er at vurdere fordele og ulemper ved at implementere HPV screening til danske kvinder i alderen 30-59. Randomiserede studier har vist, at HPV screening fører til højere sensitivitet af svære celleforandringer, og dermed forventes forebyggelse af flere tilfælde af livmoderhalskræft. HPV screening fører samtidigt til en lavere specificitet, og dermed vil flere kvinder skulle undersøges yderligere, komme i kontrolprogram og flere vil få udført keglesnit. Ulemperne forventes dog delvist at kunne afhjælpes ved yderligere håndtering af prøver i patologiafdelingerne (triagering), men det er uklart, hvilken metode, der vil være den bedste til dette. Den nationale differentierede implementering leverer data til vurdering af balancen mellem fordele og ulemper, så der indenfor kortest muligt tid kan træffes endelig beslutning om den fremtidige retning for det danske screeningsprogram for livmoderhalskræft.

Dette notat beskriver det samlede initiativ, herunder hvordan differentieret implementering iværksættes og evalueres.

### Målgruppe

Målgruppen er kvinder i alderen 30-59 år, som får taget en cervixcytologisk prøve hos egen læge eller gynækolog. Opfølgingsprøver fra kvinder i kontrolprogram inkluderes ikke.

### Allokering

Prøver fra cirka halvdelen af kvinder i målgruppen vil først blive analyseret for tilstedeværelse af HPV ved molekylære metoder (HPV screening). Den anden halvdel undersøges som hidtil med cytologi, dvs. mikroskopi for celleforandringer (cytologi screening).

Allokeringen sker ud fra kvindens fødselsdato, således at prøver fra kvinder født på ulige datoer screenes for HPV, mens prøver fra kvinder født på lige datoer undersøges med cytologi screening. Undtaget fra allokeringen er en lukket kohorte fra optageområdet for Patologiafdelingen, Vejle Sygehus, Sygehus Lillebælt, som i forvejen indgår i et projekt med implementering af HPV-screening, og som vil fortsætte den oprindelige tildelte geografiske allokering i den fastlagte implementeringsperiode.



Allokeringen gælder ikke for kvinder i kontrolprogram, eller kvinder der undersøges med en selvopsamlet prøve.

### **Kvindens perspektiv**

Kvinder i målgruppen vil som hidtil modtage en invitation til screening for livmoderhalskræft, og invitationsudsendelsen styres gennem Patobankens invitationsmodul. Kvinden skal fortsat selv bestille tid for at få taget prøven. Der er udarbejdet særlige invitationer, som er forskellige afhængigt af hvilken gruppe, kvinden er allokeret til (bilag a). Kvinderne bliver dermed på invitationstidspunktet orienteret om, med hvilken analyse hendes prøve vil blive undersøgt, hvis hun vælger at blive screenet.

Svar på prøven fremsendes til kvinden via digital post fra det offentlige, medmindre kvinden i samråd med prøvetagende læge har frasagt sig dette. For kvinder der ikke er tilmeldt digital post, fremsendes svar med fysisk post. Der er udarbejdet svarbreve (bilag a).

### **Håndtering i almen praksis**

I almen praksis er procedurerne uændret, dvs. kvinden bestiller tid til undersøgelse, og den praktiserende læge tager prøven og indsender den på samme måde, uanset om prøven undersøges for HPV eller ved cytologi.

Egen læge får svar på prøven, hvoraf det fremgår, om kvindens prøve er undersøgt ved HPV screening eller cytologi screening. Desuden fremgår anbefalinger for opfølgning.

Prøvetagende læge modtager som vanligt EDI-besked, hvis en anbefalet opfølgning ikke har fundet sted indenfor det anbefalede tidsrum.

### **Håndtering i patologiafdelingerne**

Der udvikles en algoritme i Patologisystemet, så det ved modtagelsen og registrering af prøve på patologiafdelingen umiddelbart er klart, hvordan prøven er allokeret (HPV screening eller cytologi screening), uanset hvilken region prøven registreres i. Algoritmen vil også hjælpe patologiafdelingen med at vurdere, om prøven er fra en kvinde i et kontrolprogram.

Hvis prøven er allokeret til HPV screening, skal der i alle regioner udføres cytologi som triagering ved HPV-positiv prøve. Hver region afprøver desuden en af tre følgende forskellige supplerende triageringsmetoder: HPV 16/18 genotypning, udvidet genotypning eller dobbeltfarvning for p16/Ki-67. Videre håndtering af prøver er defineret i flow-chart (bilag b). Region Sjælland og Region Nordjylland benytter HPV 16/18 genotypning, Region Hovedstaden benytter udvidet genotypning, og Region Syddanmark og Region Midtjylland benytter dobbeltfarvning for p16/Ki-67.

Hvis prøven er allokeret til cytologi screening følges flow-chart (bilag c), der er opdateret i 2019 i forhold til Sundhedsstyrelsens anbefalinger fra 2012.

For kvinder der undersøges med selv-opsamlet prøve foretages ingen allokering.

Patologiafdelingerne registrerer og koder alle fund i Patologisystemet jf. 2019 opdateret National SNOMED kodevejledning for cervixcytologi (bilag d). Patologiafdelingerne har desuden ansvar for at følge kvalitetsprocedurer som beskrevet i bilag e.

## **Gynækologi**

Ved henvisning til gynækologisk undersøgelse med kolposkopi følges gældende retningslinjer fra Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik (bilag f (link)).

## **Evaluering**

Der er udarbejdet en plan for monitorering af differentieret implementering (bilag g). Der laves en aftale med DKLS/RKKP om at lave udtrækkene. Fortolkning af data vil blive udført i samarbejde mellem NSLS-fagudvalget vedr. differentieret HPV screening og DKLS. Sammenfatning med henblik på beslutning om videre forløb i Sundhedsstyrelsen og sundhedsdirektørkredsen udformes på baggrund af dette arbejde i regi af NSLS. Publicering/afrapportering, jf. bilag g, udformes som udgangspunkt i regi af NSLS-fagudvalget.

DKLS fastlægger i samarbejde med NSLS desuden supplerende indikatorer, som løbende monitoreres af DKLS.

## **Tidsplan**

Den differentierede implementering starter synkront i hele landet pr. xxxxx 2020 og forløber indtil det vurderes, at der er indsamlet tilstrækkeligt med data til evaluering af den fremtidige retning for screeningsprogrammet for livmoderhalskræft og der herefter er truffet beslutning om det videre. Dette forventes at være indenfor 2-3 år efter opstart.

## **Bilag (links til supplerende dokumenter)**

Bilag a:

Patientinformationer (invitationer og svarbreve) (første udkast udarbejdes af Afdeling for Folkeundersøgelser)

Bilag b:

Flow-charts for HPV screening (3 stk. – udarbejdet af Fagudvalg for Differentieret implementering af HPV screening)

Bilag c:

Flow-charts for cytologi screening (1 stk. udarbejdes af Fagudvalg for Flowcharts og screeningsalgoritmer ved cytologi screening)

Bilag d:

National SNOMED kodevejledning (udarbejdes af Fagudvalg for National kodevejledning i samarbejde med Patobankens Indkalde- og svarmodul)

Bilag e:

Kvalitetsprocedurer i laboratorierne (udarbejdes af Fagudvalg for Kvalitetsstandarder)

Bilag f (link):

Udredning, behandling og kontrol af cervikal dysplasi

<http://gynobsguideline.dk/hindsgavl/Cervixdysplasi2012.pdf>

Bilag g:

Plan for monitorering af indsatsen (udarbejdes af Fagudvalg for Differentieret implementering af HPV screening)

UDKAST

UDKAST

## UDKAST til Klinisk retningslinje for kvalitetsstandarder i screeningsprogrammet for livmoderhalskræft - Version 5

Sundhedsstyrelsen (SST) anbefaler i *Screening for livmoderhalskræft - anbefalinger 2018*, at livmoderhalskræftscreeningen i en periode benytter både cytologi- og HPV-baseret screening som primær screeningsmetode. Med hvilken metode en kvinde tilbydes screening er aldersspecifik:

- Kvinder, 23-29 år, cytologi baseret screening
- Kvinder, 30-59 år, en faset implementering bestående af to arme:
  - 50% allokert til en HPV-baseret screeningsarm
  - 50% allokert til en cytologibaseret screeningsarm
- Kvinder, 60-64 år, HPV-baseret screening.
- Derudover indføres mulighed for selv-opsamlede prøve med HPV-baseret screening for alle aldersklasser 23-64 år som tilbud til kvinder der modtager 2. screenings-påmindelse.

### 1. Formål

Denne kliniske retningslinje for kvalitetsstandarder beskriver prøvematerialer, analysemetoder, kvalitetskriterier og ønskelige valideringsniveauer for materialer og metoder benyttet i livmoderhalskræftscreeningen.

Arbejdet med faglige kvalitetsstandarder er opdelt i tre grupper:

- Kvalitetsstandarder for væskebaseret cytologi, herunder cytologitriage med dobbelt farvning for p16/ki67
- Kvalitetsstandarder for HPV-analyser, herunder HPV-triage med genotypning
- Kvalitetsstandarder til triage, herunder HPV eller cytologi som triageringsværktøj
- Kvalitetsstandarder for analyse af selv-opsamlede prøver

### 2. Væskebaseret cytologi screening

Landsdækkende benyttes i dag væskebaseret cytologi (VBC) til cytologi med eventuel HPV-triage. I Danmark benyttes to VBC-produkter; ThinPrep (Hologic) og SurePath (BD Diagnostics). VBC med de to prøveindsamlingsmedier er veletableret og dokumenteret<sup>1-3</sup> til såvel cytologibaseret screening som HPV-baseret screening.

Cytologibaseret screening med brug af væskebaseret cytologi fortsætter som screeningsmetode for kvinder 23-29 år, samt for halvdelen af kvinder 30-59 år. For kvinder 30-59 år allokert til HPV-screening, samt for kvinder 60-64 år vil cytologi fungere som triageringsmetode. I bilag XX findes afsnit fra Sundhedsstyrelsens retningslinjer for livmoderhalskræftscreening 2012 omkring kvalitetssikring af cytologitest. I forhold til kvalitetsstandarder skelnes der ikke mellem brug af væskebaseret cytologi til screening eller som triage af HPV positive prøver. For at reflektere de ændringer i dansk livmoderhalskræft screening som vil ske qua

den fasede implementering anbefales kvalitetsstandarder for cytologibaseret screening fra 2012 (bilag XX) udvidet med følgende:

- At fastholde de to implementerede prøvetagningsmedierne uden ændringer
- At cytoscreenerne bør se mindst 60 screeningsprøver med cytologiske forandringer per kvartal for at fastholde kompetencen som screener. Det er afdelingens kvalitetssikring der skal sikre tilstrækkelig dokumentation heraf.
- At arkiveringsperioden af cytologiglas fremadrettet ændres fra 5 ½ år til 6 år for at reflektere forlængede intervaller med HPV-screening og tilhørende cytologi triage
- At de afdelinger der ønsker at benytte dobbeltfavnin g for p16/ki67 udarbejder kvalitetsstandarder for sikring af korrekt farveintensitet samt monitorering af den løbende kvalitet.
- At den nuværende 2012 definerede kvalitetsstandard omkring cytologi prøvevolumen per udførende afdeling suspenderes indtil afslutning af den fasede implementering, hvorefter emnet i NLS regi kan behandles med udgangspunkt i erfaringerne fra implementeringsperioden.
- At kvalitetsstandarder for cytologibaseret screening revideres ved afslutningen af den fasede implementeringsperiode.

### 3. HPV-baseret screening

HPV baseret screening fortsættes for aldersgruppen 60-64 år, og indføres samtidig for halvdelen af alle 30-59 årige kvinder i den fasede implementeringsperiode. I Sundhedsstyrelsens 2018 retningslinjer for livmoderhalskræftscreening defineres valget af HPV screeningsmetoder til alene at omhandle DNA baserede test, samt at valgte metoder skal være validerede. Der findes ingen veldefinerede internationale standarder for kvalitetssikring af HPV-screening, og der er kun ganske lidt international litteratur til rådighed for vurdering bl.a. de europæiske guidelines for kvalitetsudvikling af livmoderhalskræftscreening<sup>4</sup>, samt Carozzi *et al* 2016<sup>5</sup>.

Idet HPV baseret screening tager udgangspunkt i bestemmelse af høj risiko HPV-genotyper, anbefales det at HPV positive screeningsfund alene afgives som svar såfremt en eller flere af WHO/IARC gruppe 1 carcinogen klassificerede HPV genotyper påvises i en prøve (Monografi 100B, Juni, 2018, International Agency on Cancer Research, Lyon, France). HPV-genotyper defineret som IARC/WHO klasse 1 carcinogen er i numerisk rækkefølge:

HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58, 59, 56, 66

Idet et antal kommercielle analyser inkluderer bestemmelse af HPV68, accepteres det, at HPV 68 indgår besvarelsesmæssigt på lige fod med høj-risiko HPV-genotypegruppen, såfremt det teknisk ikke er muligt at adskille et HPV68 fund fra de øvrige høj-risiko genotyper. IARC nedklassificerede HPV68 per 2018.

Uafhængige valideringsdata for HPV-test er essentielle, idet de sikrer, at en HPV-analyse giver en balanceret sensitivitet og specificitet svarende til mindst den der blev opnået i de Europæiske randomiserede studier<sup>6</sup>. Der er for nuværende to internationalt anerkendte metoder til validering af HPV-test til livmoderhalskræft-screening; Den internationale valideringsmetode for HPV-test til brug i screening<sup>7</sup> (også kaldet "Meijer validering"), samt VALGENT validering<sup>8</sup>. Såvel det Internationale valideringskriterie som Valgent metoden kræver adgang til en statistisk veldefineret kohorte af prøver med

histologiopfølgning. Begge valideringsmetoder tager udgangspunkt i en vurdering af analysens HPV-bestemmelse i forhold til klinisk sensitivitet for bestemmelse af  $\geq$ CIN2, samt klinisk specificitet for  $\leq$ CIN2 i forhold til en veldefineret komparativ-analyse.

En oversigt over validerede HPV-analyser til brug i screening findes i tabel 1 (per maj, 2019).

*Tabel 1 Kommercielle HPV screeningsmetoder baseret på detektion af høj risiko HPV*

Analyse navn	VBC	Metode	Svar type	Reference
GP5+/6+	ThinPrep	PCR, DNA	HPV pos/neg	Meijer et al, 2009 <sup>9</sup>
Roche cobas4800 HPV-test	ThinPrep	PCR, DNA	HPV16, HPV18, HPV andre typer	Heideman et al, 2011 <sup>10</sup>
Abbott <i>real-time</i> HR HPV test	ThinPrep	PCR, DNA	HPV16, HPV18, HPV andre typer	Hesselink et al, 2013 <sup>11</sup>
Hologic Cervista HPV-test	ThinPrep	Signal amplifikation, DNA	HPV pos/neg	Boers et al, 2014 <sup>12</sup>
Hologic APTIMA RNA HPV test	ThinPrep	Signal amplifikation, RNA	HPV pos/neg	Ratnam et al 2011 <sup>13</sup>
BD Onclarity HPV Test	ThinPrep	PCR, DNA	HPV16, 18, 31, 45, 51, 52, 33/58, 35/39/68 og 56/59/66	Bottari et al, 2015 <sup>14</sup>
BD Onclarity HPV Test	SurePath	PCR, DNA	HPV16, 18, 31, 45, 51, 52, 33/58, 35/39/68 og 56/59/66	Ejegod et al, 2016 <sup>15, 16</sup>

Foruden de i Tabel 1 nævnte analyser har følgende HPV-analyser til screeningsbrug opnået validering i henhold til internationale kriterier; SeeGene Anyplex HPV test (HPV pos/neg, PCR, DNA)<sup>17</sup>, samt REALQUALITY RQ HPV assay<sup>18</sup>. Gene XPert HPV-test<sup>19</sup> er kun valideret i forhold til reproducerbarhed.

Det noteres at analyseplatformen Roche Cobas 4800 ikke har opnået International validering jf. Meijer kriteriet til brug med SurePath indsamlede prøver. Platformen har opnået VALGET validering i 2019 til brug ved SurePath indsamlede prøver. Det noteres yderligere at platformen Roche Cobas 6800 alene er krydsvalideret mod cobas4800 platformen og alene til brug ved ThinPrep indsamlede prøver<sup>20</sup>.

#### 4. Kvalitetsstandarder for HPV-analyser

Kvalitetsstandarder for HPV-analyser skelner mellem om der er tale om HPV-analyse til screening, triage af positivt fund ved cytologi eller til selv-opsamlede prøver.

##### A. Til HPV-screening anbefales:

- At kun EU CE-IVD mærkede analyser baseret på detektion af høj-risiko HPV genotyper benyttes.
- At valgte analyse er valideret for det prøve tagningsmedie der benyttes i forhold til enten det Internationale valideringskriterie eller VALGENT.
- At der i analysen er inkluderet en prøve specifik (intern) kontrol for humant materiale med henblik på validering af prøvens egnethed til molekylær analyse.
- At prøver der findes negative for intern kontrol, gen-analyses én gang. Såfremt prøven stadig er insufficient besvares denne som uegnet til vurdering.
- At udførende afdelinger monitorerer HPV positivitetsraten blandt undersøgte prøver som løbende undersøgelse af kvaliteten.
- At udførende afdelinger monitorerer antallet af prøver med manglende positiv intern kontrol, som løbende undersøgelse af kvaliteten.

### C. Til HPV-screening af selv-opsamlede prøver anbefales:

Til selv-opsamlede prøver anbefaler NSLS, at der landsdækkende benyttes en tør børste, dvs. en børste der ikke kræver at kvinden aktivt opløser børstehovedet i et medie før fremsending til undersøgelse på patologiafdeling. Dette kriterie indføres idet internationale studier har vist at det returnerede volume hvor kvinder selv resuspendere en børste er af varierende kvalitet og volume<sup>21</sup>, samt ud fra en general betragtning omkring sikkerhedsrisiko ved distribution af klinisk diagnostiske væsker til private hjem.

- At kun EU CE-IVD mærkede HPV-analyser benyttes til undersøgelse af selv-opsamlede prøver.
- At der alene benyttes PCR baserede analysemetoder, jf. Arbyn et al (2018).<sup>22</sup>
- At der inkluderet i analysen skal være en prøve specifik (intern) kontrol for humant materiale med henblik på validering af prøvens egnethed til molekylær analyse.

Idet velbeskrevne præ-analytiske protokoller til resuspension af selv-opsamlede prøver forudgående analyse er relativt få<sup>21, 23-25</sup>, anbefales det, at de enkelte afdelinger udarbejder kvalitetssikrede protokoller til analyse af selv-opsamlede prøver. Dette indebærer:

- At der findes beskrivelse af den præ-analytiske processering af selv-opsamlede prøver i forhold til det valgte resuspensionsmedie og volume
- At der findes proces teknisk dokumentation for analysens kliniske sensitivitet på selv-opsamlede prøver
- At opfølgingsprøver efter en HPV-positiv selv-opsamlet prøve behandles i henhold til kvalitetsstandarder for HPV-screening

## 6. Monitorering

Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreening (DKLS) og NSLS udarbejder i fællesskab indikatorer der tillader monitorering af disse kvalitetsstandarder.

### Revision og godkendelse

Notatet er udarbejdet af fagudvalg for kvalitetsstandarder under NSLS bestående af:

Preben Sandahl, bioanalytiker, Ålborg Universitetssygehus, Region Nordjylland.

Dorthe Ørnkov, Molekylærbiolog, Vejle Sygehus, Region Syddanmark.

Susanne Nielsen, bioanalytiker, Næstved Sygehus, Region Sjælland.

Rikke Holst Andersen, bioanalytiker, Randers Sygehus, Region Midtjylland.

Marianne Waldstrøm, Ledende overlæge, MPM, Klinisk Patologi, Vejle, Sygehus Lillebælt, Region Syddanmark.

Jesper Bonde, Molekylærbiolog, seniorforsker, ph.d., Patologi afdelingen, Hvidovre Hospital, Region Hovedstaden.

Dette notat er godkendt af NSLS den XX.XX.XXXX

Dette notat er gældende fra XX.XX.XXXX



## 1. Bilag XX

### 1.1. Kvalitetssikring af cytologitest

Kvaliteten af cytologitesten sikres ved, at de medarbejdere, som undersøger celleprøven, har de rette kompetencer. Den enkelte medarbejder skal have den rette uddannelse og skal samtidig mikroskopere et tilstrækkeligt stort antal celleprøver, hvilket igen stiller krav til de enkelte patologiafdelingers volumen.

### 1.2. Krav til patologiafdelingerne

I Danmark bliver celleprøver fra livmoderhalsen udelukkende undersøgt på patologiafdelinger. For at sikre den diagnostiske kompetence hos bioanalytikere og patologer bør patologiafdelingen have adgang til et tilstrækkeligt antal celleprøver. Den fasede implementering betyder en reduktion af prøvevolumen på cytologidelen. Idet den fasede implementering er tidsbegrænset, anbefales det at en endelig vurdering af størrelsen af cytologivolume per udførende afdeling udskydes indtil afslutningen af den fasede implementering.

### 1.3. Krav til cytobioanalytikere

Bioanalytikerstuderende får i løbet af deres uddannelse kendskab til basale teoretiske og praktiske færdigheder i klinisk cytologi. I de fleste vestlige lande får bioanalytikere 1-2 års formel uddannelse for at blive cytobioanalytikere. Uddannelseskrav for cytobioanalytikere og patologer er angivet af Dansk Patologiselskab (DPAS), men er fortsat ikke formelt indført i Danmark. Dansk Cytologiforening (DC) har udarbejdet et uddannelsesprogram for bioanalytikere og patologer til praktisk oplæring på den enkelte patologiafdeling. Der opfordres til, at patologiafdelingerne følger dette program. De fleste cytobioanalytikere i Danmark har dog den europæiske cytologiekamen 'Quality Assurance Training and Education' (QUATE) eller den internationale cytologiekamen 'International Academy of Cytology' (IAC).

### 1.4. Krav til patologer

I speciallægeuddannelsens målbeskrivelse, som er en beskrivelse af minimumskompetencerne for en nyuddannet speciallæge, indgår diagnostik af celleprøver fra livmoderhalsen. Dette bør bibeholdes i fremtidige målbeskrivelser. Der findes derimod ikke en formelt beskrevet uddannelse inden for området efter opnået speciallægeautorisation. For at sikre kvaliteten af patologernes diagnostiske arbejde vedrørende diagnostik af celleprøver bør der arbejdes på at beskrive kompetencekrav og indhold i efteruddannelse inden for cytologi fra livmoderhalsen. Kompetencen kan for eksempel opnås ved at deltage i nationale og internationale cytologikurser og kongresser.

### 1.5. Kvalitetssikring af mikroskopi

Ifølge europæiske retningslinjer for kvalitetssikring af screening for livmoderhalskræft (11) er der tre 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.

### 1.6. Genbedømmelse af celleprøver fra livmoderhalsen

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 med monitorering af screeningsens sensitivitet og specificitet ved sammenhold af resultater fra primærscreeningen.

#### 1.7. Genbedømmelse før svarudgivelse

- Hurtig genbedømmelse (re-screening) af normale eller uegnede celleprøver kan gennemføres på 30-120 sekunder af celleprøver primært bedømt som normale eller uegnede ved manuel mikroskopi eller automatisk og guidet mikroskopi. Hvis der ved den hurtige genbedømmelse findes abnorme celler mikroskoperes hele celleprøven. Metodens effektivitet til kvalitetssikring overgår den i USA anvendte metode med fuld genbedømmelse af 10% af alle negative og uegnede celleprøver (15-19)
- Hurtig bedømmelse (præ-screening) af alle celleprøver er en undersøgelse af 45–120 sekunders varighed før den egentlige mikroskopi og registrering af resultat. Bedømmelsen foretages af alle prøver inden manuel mikroskopi eller automatisk og guidet mikroskopi (20). Bedømmelsen reducerer screeningsfejl ligeså effektivt som genbedømmelse ved hjælp af automatiseret og guidet screening (21). Hurtig bedømmelse (præ-screening) har den samme effektivitet til kvalitetssikring som hurtig genbedømmelse (re-screening) (15)
- Hurtig genbedømmelse kan også ske af udvalgte celleprøver eller af celleprøver fra udvalgte risikogrupper fx ved uegnede celleprøver samt hos kvinder med abnormt blødningsmønster, tilbagevendende infektioner, tidligere abnorme celleprøver eller klinisk suspekte fund

#### 1.8. Genbedømmelse efter svarafgivelse

Genbedømmelse af en celleprøve ved efterfølgende uventet histologisk eller cytologisk fund er den hyppigst anvendte metode til genbedømmelse efter svarafgivelse. Det anbefales, at genbedømmelsen foretages dels af de(n) person(er), der foretog den primære bedømmelse, og dels af en patolog med særlig viden inden for gynækologisk patologi, som ikke tidligere har deltaget i den primære bedømmelse. Råder afdelingen over computerassisteret screeningsudstyr kan dette inddrages i genbedømmelsen.

#### 1.9. Falsk negative celleprøver

Ved cytologisk fund af HSIL, AIS eller maligne celler og/eller histologisk fund af CIN2, CIN3, adenocarcinoma in situ eller karcinom bør der foretages genbedømmelse af tidligere normale eller uegnede celleprøver taget inden for de sidste seks (6) år. Finder man ved genbedømmelsen celler, som opfylder diagnostiske kriterier for HSIL, AIS eller maligne celler, og er disse til stede i flere områder i præparatet, må den genbedømte celleprøve betragtes som falsk negativ. Celleprøven anses ikke for falsk negativ ved fund af celler repræsenterende ASCUS, ASC-H, AGC eller LSIL, da disse diagnoser er forbundet med stor variation fra gang til gang og mellem de enkelte bedømmere (inter- og intraobservatørvarians), og da diagnoserne er udtryk for uklare celleforandringer eller tegn på HPV-infektion (10,22,23).

Hvis man finder en falsk negativ celleprøve, og den udløsende histologidiagnose for genbedømmelsen er nydiagnosticeret livmoderhalskræft, skal kvinden informeres om fundet. Informationen formidles via den læge, som behandler livmoderhalskræften. Lægen skal journalføre oplysningen om genbedømmelsen og den information, der er givet til kvinden.

#### 1.10. Falsk positive celleprøver

Ved primært cytologisk fund af HSIL, AIS eller maligne celler og normalt fund ved en efterfølgende histologisk prøve bør der foretages genbedømmelse af den primære celleprøve. Hvis genbedømmelsen ændrer den primære diagnose fra HSIL, AIS eller maligne celler til normal, må undersøgelsesresultatet af den primære celleprøve betragtes som falsk positiv.

#### 1.11. Monitorering af diagnosefordeling

Kvaliteten af cytologitest kan også monitoreres ved opgørelse af procentvis fordeling af diagnoser (Karcinom, HSIL, LSIL, ASC-H, ASCUS, AIS, AGC, negative og uegnede) såvel individuelt for den enkelte cytobioanalytiker som for den enkelte patologi afdeling. Statistikker på afdelingsniveau kan søges via Patobankens udtræksmodul (Cyres).

Monitorering af den procentvise diagnosefordeling af screeningsprøverne fordelt på regionerne og patologi afdelinger bør indgå i den landsdækkende monitorering

#### 1.12. Sammenligning af diagnoser på celleprøver med evt. efterfølgende vævsprøve

Sammenligning af diagnoser på celleprøver med en senere diagnose på efterfølgende vævsprøve og det kliniske forløb er en del af den landsdækkende monitorering (se kapitel 6), men er også en vigtig del af kvalitetssikringen af både den histologiske og cytologiske diagnostik, ligesom den er en vigtig del af uddannelse og kompetenceudviklingen internt i en afdeling. Det anbefales, at man på patologi afdelingerne sammenholder de cytologiske diagnoser med evt. efterfølgende vævsprøver (histologi) og søger at afklare årsager til evt. forskelle. Statistikker på afdelingsniveau kan trækkes via Patobankens udtræksmodul (Cyres).

#### 1.13. Audit af patientforløb

Ved nydiagnosticeret livmoderhalskræft skal der foretages audit af hele patientforløbet inkl. genbedømmelse af evt. tidligere celle- og vævsprøver.

#### 1.14. Konklusion vedrørende kvalitetssikring af mikroskopi

De enkelte patologi afdelinger er ansvarlige for tiltag til intern kvalitetssikring og monitorering af den diagnostiske kvalitet. Af ovenstående metoder til kvalitetssikring opfordres patologi afdelingerne til som minimum - udover registrering og monitorering af falsk negative og falsk positive undersøgelsesresultater som anbefalet tidligere - at foretage audit, monitorering af screeningens diagnosefordeling og korrelation af cytologi med histologi.

## Referencer

1. Rebolj M, Rask J, van Ballegooijen M, Kirschner B, Rozemeijer K, Bonde J, Rygaard C, Lynge E. Cervical histology after routine ThinPrep or SurePath liquid-based cytology and computer-assisted reading in Denmark. *Br J Cancer* 2015;**113**: 1259-74.
2. Rozemeijer K, Naber SK, Penning C, Overbeek LI, Looman CW, de Kok IM, Matthijsse SM, Rebolj M, van Kemenade FJ, van Ballegooijen M. Cervical cancer incidence after normal cytological sample in routine screening using SurePath, ThinPrep, and conventional cytology: population based study. *BMJ* 2017;**356**: j504.
3. Rozemeijer K, Penning C, Siebers AG, Naber SK, Matthijsse SM, van Ballegooijen M, van Kemenade FJ, de Kok IM. Comparing SurePath, ThinPrep, and conventional cytology as primary test method: SurePath is associated with increased CIN II+ detection rates. *Cancer Causes Control* 2016;**27**: 15-25.
4. Anttila A, Arbyn M, Vuyst HD, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S, Karsa Lv. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. *European Commission* 2015.
5. Carozzi FM, Del Mistro A, Cuschieri K, Frayle H, Sani C, Burrioni E. HPV testing for primary cervical screening: Laboratory issues and evolving requirements for robust quality assurance. *J Clin Virol* 2016;**76 Suppl 1**: S22-S8.
6. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, Kitchener H, Segnan N, Gilham C, Giorgi-Rossi P, Berkhof J, Peto J, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014;**383**: 524-32.
7. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, Arbyn M, Bosch FX, Cuzick J, Dillner J, Heideman DA, Snijders PJ. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2009;**124**: 516-20.
8. Arbyn M, Depuydt C, Benoy I, Bogers J, Cuschieri K, Schmitt M, Pawlita M, Geraets D, Heard I, Gheit T, Tommasino M, Poljak M, et al. VALGENT: A protocol for clinical validation of human papillomavirus assays. *J Clin Virol* 2016;**76 Suppl 1**: S14-S21.
9. Meijer CJ, Berkhof H, Heideman DA, Hesselink AT, Snijders PJ. Validation of high-risk HPV tests for primary cervical screening. *J Clin Virol* 2009;**46 Suppl 3**: S1-4.
10. Heideman DA, Hesselink AT, Berkhof J, van Kemenade F, Melchers WJ, Daalmeijer NF, Verkuijden M, Meijer CJ, Snijders PJ. Clinical validation of the cobas 4800 HPV test for cervical screening purposes. *Journal of clinical microbiology* 2011;**49**: 3983-5.
11. Hesselink AT, Meijer CJ, Poljak M, Berkhof J, van Kemenade FJ, van der Salm ML, Bogaarts M, Snijders PJ, Heideman DA. Clinical validation of the Abbott RealTime High Risk HPV assay according to the guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for cervical screening. *Journal of clinical microbiology* 2013;**51**: 2409-10.
12. Boers A, Wang R, Slagter-Menkema L, van Hemel BM, Ghysaert H, van der Zee AG, Wisman GB, Schuurin E. Clinical validation of the Cervista HPV HR test according to the international guidelines for human papillomavirus test requirements for cervical cancer screening. *Journal of clinical microbiology* 2014;**52**: 4391-3.
13. Ratnam S, Coutlee F, Fontaine D, Bentley J, Escott N, Ghatage P, Gadag V, Holloway G, Bartellas E, Kum N, Giede C, Lear A. Aptima HPV E6/E7 mRNA test is as sensitive as Hybrid Capture 2 Assay but more specific at detecting cervical precancer and cancer. *Journal of clinical microbiology* 2011;**49**: 557-64.
14. Bottari F, Sideri M, Gulmini C, Igidbashian S, Tricca A, Casadio C, Carinelli S, Boveri S, Ejegod D, Bonde J, Sandri MT. Comparison of Ondarity Human Papillomavirus (HPV) Assay with Hybrid Capture II HPV DNA Assay for Detection of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 and 3 Lesions. *Journal of clinical microbiology* 2015;**53**: 2109-14.

15. Ejegod D, Bottari F, Pedersen H, Sandri MT, Bonde J. The BD Onclarity HPV Assay on Samples Collected in SurePath Medium Meets the International Guidelines for Human Papillomavirus Test Requirements for Cervical Screening. *Journal of clinical microbiology* 2016;**54**: 2267-72.
16. Ejegod DM, Junge J, Franzmann M, Kirschner B, Bottari F, Sideri M, Sandri MT, Bonde J. Clinical and analytical performance of the BD Ondarity HPV assay for detection of CIN2+ lesions on SurePath samples. *Papillomavirus Res* 2016;**2**: 31-7.
17. Hesselink AT, Sahli R, Berkhof J, Snijders PJ, van der Salm ML, Agard D, Bleeker MC, Heideman DA. Clinical validation of Anyplex II HPV HR Detection according to the guidelines for HPV test requirements for cervical cancer screening. *J Clin Virol* 2016;**76**: 36-9.
18. Iacobellis M, Violante C, Notarachille G, Simone A, Scarfi R, Giuffre G. Clinical validation of REALQUALITY RQ-HPV Screen according to the international guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for cervical screening. *ViroJ* 2018;**15**: 48.
19. Akbari A, Vanden Broeck D, Benoy I, Padalko E, Bogers J, Arbyn M. Validation of intra- and inter-laboratory reproducibility of the Xpert HPV assay according to the international guidelines for cervical cancer screening. *ViroJ* 2018;**15**: 166.
20. Saville M, Sultana F, Malloy MJ, Velentzis LS, Caruana M, Ip ELO, Keung MHT, Canfell K, Brotherton JML, Hawkes D. Clinical Validation of the cobas HPV Test on the cobas 6800 System for the Purpose of Cervical Screening. *Journal of clinical microbiology* 2019;**57**.
21. Enerly E, Bonde J, Schee K, Pedersen H, Lonnberg S, Nygard M. Self-Sampling for Human Papillomavirus Testing among Non-Attenders Increases Attendance to the Norwegian Cervical Cancer Screening Programme. *PLoS One* 2016;**11**: e0151978.
22. Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P, Collaboration on S-S, Testing HPV. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. *BMJ* 2018;**363**: k4823.
23. Lam JUH, Elfstrom KM, Ejegod DM, Pedersen H, Rygaard C, Rebolj M, Lynge E, Juul KE, Kjaer SK, Dillner J, Bonde J. High-grade cervical intraepithelial neoplasia in human papillomavirus self-sampling of screening non-attenders. *Br J Cancer* 2018;**118**: 138-44.
24. Lam JUH, Rebolj M, Ejegod DM, Pedersen H, Rygaard C, Lynge E, Harder E, Thomsen LT, Kjaer SK, Bonde J. Prevalence of Human Papillomavirus in Self-Taken Samples from Screening Nonattenders. *Journal of clinical microbiology* 2017;**55**: 2913-23.
25. Ejegod DM, Pedersen H, Alzua GP, Pedersen C, Bonde J. Time and temperature dependent analytical stability of dry-collected Evalyn HPV self-sampling brush for cervical cancer screening. *Papillomavirus Res* 2018;**5**: 192-200.

## Notat vedrørende invitationsstrategi til tilbud om selvopsamlede prøver i screeningsprogrammet for livmoderhalskræft

Knap halvdelen af ny-diagnosticerede livmoderhalskræfttilfælde opstår hos kvinder, der ikke er screenet[1]. Deltagelsen i screeningsprogrammet afrapporteres i DKLS som deltagelsesgrad og dækningsgrad og begge er langt fra målopfyldelse: Den fastlagte standard for deltagelsen er 75% og i seneste DKLS årsrapport fra 2017 var deltagelsen 63,5% med et fald i forhold til sidste periode (i 2014: 66,0%)[2]. Dækningsgrad på 73,5% var ligeledes langt under den fastsatte standard på > 85% og med samme faldende tendens. Herudover har undersøgelser peget på særlig lav deltagelse i visse grupper som kvinder med lav socioøkonomisk status og etniske minoriteter[3;4]. Undersøgelser har vist at manglende deltagelse langt fra altid skyldes et bevidst fravalg og har identificeret en række barrierer[5]. Kvinder kan opleve ubehag ved den gynækologisk undersøgelse hvor screeningsprøven tages. Andre årsager kan være praktiske forhold som travlhed og forglemmelse af tidsbestilling hos egen læge.

Tilbud om selvopsamlede prøver forventes at kunne øge deltagelsen i screeningsprogrammet og Sundhedsstyrelsen anbefaler derfor i *Screening for livmoderhalskræft - anbefalinger 2018*, at mulighed for selvopsamlet prøve til HPV-analyse bør indføres i Danmark sammen med 2. screeningspåmindelse. I 2017 modtog i alt 152.900 kvinder en 2. screeningspåmindelse. Efter 90 dage var 25.111 (16,4%) af disse kvinder screenet og efter 180 dage yderligere 18.809 kvinder (28,7%)[2].

Der findes forskellige strategier til at invitere kvinder til selvopsamlet prøve. Måden hvor på kvinder inviteres til deltagelse med en selvopsamlet prøve betinger den forventede deltagelse. NSLS har besluttet at vurdere to invitationsstrategier;

- En fravalgsmodel (Opt-out) hvor kvinder inviteres med besked om, at medmindre de *aktivt fravælger* tilbuddet indenfor en defineret periode, så vil de modtage et kit til selvopsamlet prøve.
- En tilvalgsmodel (Opt-in) hvor kvinder inviteres og *aktivt skal tilvælge* at modtage et kit til selvopsamlet prøve.

Tilvalgsmodellen tilbydes i dag til kvinder i Region Hovedstaden, der ikke har deltaget i screeningen i en længere periode[6;7]. I Region Midtjylland er tilvalgsmodellen afprøvet i et randomiseret studie og sammenlignet med en direct mail strategi hvor prøvekit udsendes samtidig med 2 påmindelse[8]. Studiet viste, at signifikant flere kvinder blev screenet ved en direct mail strategi end ved tilvalgsmodel og sammenlignet med en kontrolgruppe. NSLS finder, at det er væsentligt, at kvinderne får mulighed for aktivt kunne fravælge tilbuddet, da det understøtter kvindernes autonomi, hvorfor NSLS ikke peger på direct mail strategien. Der findes ingen danske erfaringer med fravalgsmodellen, men udenlandske studier peger på, at 15% vil fravælge at modtage et testkit, når de får muligheden[9] .

Valget mellem de to modeller har betydning for omkostninger til prøvekit, forsendelse, udgifter til forebyggelse og behandling. Samtidig skal etiske overvejelser om social ulighed i sundhed

og respekt for kvinders mulighed for at til- og fravælge screeningstilbuddet indgå i overvejelserne om valg af invitationsstrategi.

## Fordele og ulemper ved fravalgs- og tilvalgsmodellerne:

### Forventet effekt på deltagelse og på antal udsendte prøvekits ved de to modeller

Den forventede effekt på deltagelsen er i nedenstående tabel estimeret på baggrund af data fra det randomiserede studie fra Region Midt[8]. Antal af udsendte kit er estimeret ud fra udenlandske erfaringer, hvor 15% fravalgte kit ved fravalgsmodellen.

	Tilvalgsmodel	Fravalgsmodel
Antal tilbudt selvopsamlet prøve/år	153.000(100%)	153.000(100%)
Antal udsendte testkit/år	19.125(12,5%)	130.050(85%)
Forventet øget deltagelse i alt/år	8.721(5,7%)	19.584(12,8%)
Testet ved selvopsamlet prøve	12.699(8,3%)	29.682(19,4%)
Testet ved egen læge	34.578(22,6%)	28.458(18,6%)

Ovenstående data er benyttet ved beregning af de økonomiske konsekvenser sammen med tal for omkostninger (indkøb af kit, udsendelse, administration og håndtering og efterfølgende analyse på selvopsamlede prøver etc.), der er baseret på Region Hovedstadens erfaringer. Der henvises til bilag YY for nærmere beskrivelse af beregninger og forudsætninger for beregninger.

For fravalgsmodellen og ud fra de givne forudsætninger anslås de samlede omkostninger til drift på patologisk afdeling til 11.640.424 kr. Der vil være en besparelse i almen praksis på 1.763.815 kr., og dermed bliver de samlede omkostninger på **9.876.609 kr.**

Ved tilvalgsmodellen er de tilsvarende samlede omkostninger til drift på patologisk afdeling 3.843.194 kr. Der vil være en besparelse i almen praksis på 659.000 kr., og dermed bliver de samlede omkostninger på **3.184.194 kr.**

Den forventede deltagelse ved fravalgsmodellen er 7 % højere end forventet deltagelse ved tilvalgsmodellen og fravalgsmodellen er knap ca. 6,7 mio. kr. dyrere. Omsættes dette til udgift per ekstra deltager svare det til **616 kr.** per ekstra deltager ved at benytte en fravalgsmodel.

Erfaringer fra Region Hovedstaden er imidlertid ikke helt samstemmende med Region Midtjyllands data for effekt på deltagelsen. Regions Hovedstadens tal fra perioden 2017-2019 viser at 27% af de 60.000 inviterede kvinder aktivt tilmeldte sig til at modtage et prøvekit til selvopsamlet prøve efter invitation. Heraf returnerede 18% af alle inviterede kvinder en selvopsamlet prøve til analyse. Som det ses af ovenstående tabel er både antal udsendte kit og deltagelsen væsentligt lavere i Region Midtjyllands studie (hhv. 12,5% og 8,3%).

Tallene fra de to regioner kan ikke direkte sammenlignes, da der er forskelle på opfølgingsperiode, målgruppe og påmindelses strategi. Data for den samlede effekt på deltagelsen haves ikke fra Region Hovedstaden da her ikke er foretaget direkte sammenligning med kontrolgruppe eller andre invitationsstrategier. I Region Midtjylland blev den forventede effekt af tilbuddet om selvopsamlede prøver på den totale screeningsdeltagelse (målt et år

efter invitation) blandt 30-64 årige inviterede kvinder estimeret til 71 % ved tilvalgsmodellen, og til 74 % ved direkte tilsendelse af testkittet sammenholdt med kontrolgruppen (8).

### **Lighed i sundhed**

Tilbud om selvopsamlet prøve i forbindelse med 2. screeningspåmindelse vil uanset valg af invitationsstrategi gøre screening lettere tilgængelig for store grupper af kvinder, der i dag ikke deltager i screeningen.

Ved fravalgsmodellen tilgodeser man kvinders ret til ikke at modtage et test-kit, hvis de ikke ønsker det, samtidigt med at flere ressourcetsvage kvinder vil deltage, end hvis de selv skal bestille test-kittet. Studiet fra Region Midtjylland viste øget deltagelsen blandt kvinder med vestlig indvandrerbaggrund og kvinder på overførselsindkomst, hvis kvinden får tilsendt testkittet direkte i forhold til hvis hun selv skal bestille det [10]. Selvom direkte tilsendelse af testkit erstattes af en fravalgsmodel, så forventes dette ikke at ændre sig. Samme effekt på den sociale ulighed kunne ikke påvises ved brug af tilvalgsmodellen (10). Studiet fra Region Hovedstaden viste at tilvalgs tilbuddet om en selv-opsamlet prøve nåede bredt ud til alle grupper af kvinder, men at kvinder med ikke-vestlig indvandrerbaggrund og kvinder med lav uddannelse og/eller indkomst udgjorde de grupper der i mindst omfang responderede på tilvalgstilbuddet[4].

Uanset valg af model bør der udarbejdes informationsmateriale på flere sprog. Desuden bør der overvejes supplerende tiltag for at øge deltagelse blandt kvinder med færrest resurser.

### **Opsummering**

For at øge deltagelse i screeningsprogrammet for livmoderhalskræft samt lette tilgængeligheden anbefaler Sundhedsstyrelsen i de seneste screeningsanbefalinger fra 2018 at der indføres tilbud med mulighed for selvopsamlet prøve sammen med 2. påmindelse. NSLS har til opgave at udarbejde national retningslinje, der konkretiserer anbefalingen.

NSLS har i den forbindelse vurderet to invitationsstrategier; en tilvalgsmodel og en fravalgsmodel der som det fremgår af ovenstående samt bilag 1 har forskellige fordele og ulemper. Hertil kommer at der er usikkerhed og forskellige data og erfaringer vedr. effekten på deltagelse, på fordelingen af prøver taget ved egen læge og ved selvopsamlet prøve samt af en evt. effekt af forskellige understøttende oplysnings- og informationsstrategier.

Idet der i NSLS-regi ikke er opnået enighed omkring hvilken invitationsmodel der betragtes som den optimale balance mellem øget deltagelse (herunder særligt i social udsatte grupper), og et total omkostningsperspektiv, henstiller NSLS til Sundhedsdirektørkredsen at tage beslutning om hvilken af følgende invitationsstrategier skal benyttes i national udrulning af tilbuddet.

1. Tilvalgsmodel
2. Fravalgsmodel
3. At Regionerne afprøver enten tilvalg- eller fravalgsmodel i afgrænset periode hvorefter data opgøres mhp. endeligt valg af invitationsstrategi



## Reference List

- 1 Kirschner B, Poll S, Rygaard C, Wahlin A, Junge J: Screening history in women with cervical cancer in a Danish population-based screening program. *Gynecol Oncol* 2011;120(1):68-72.
- 2 DKLS R: Dansk kvalitetsdatabase for livmoderhalskræft årsrapport 2017; 2018.
- 3 Kristensson JH, Sander BB, von Euler-Chelpin M, Lyng E: Predictors of non-participation in cervical screening in Denmark. *Cancer Epidemiol* 2014;38:174-180.
- 4 Harder E, Thomsen LT, Hertzum-Larsen R, Albieri V, Hessner MV, Juul KE, Bonde J, Frederiksen K, Kjaer SK: Determinants for Participation in Human Papillomavirus Self-Sampling among Nonattenders to Cervical Cancer Screening in Denmark. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018;27:1342-1351.
- 5 Kvernørd AB, Hansen, K: Barrierer for screening for livmoderhalskræft for kvinder i aldersgruppen 30-50 år.
- 6 Lam JUH, Rebolj M, Ejegod DM, Pedersen H, Rygaard C, Lyng E, Harder E, Thomsen LT, Kjaer SK, Bonde J: Prevalence of Human Papillomavirus in Self-Taken Samples from Screening Nonattenders. *J Clin Microbiol* 2017;55:2913-2923.
- 7 Lam JUH, Elfstrom KM, Ejegod DM, Pedersen H, Rygaard C, Rebolj M, Lyng E, Juul KE, Kjaer SK, Dillner J, Bonde J: High-grade cervical intraepithelial neoplasia in human papillomavirus self-sampling of screening non-attenders. *Br J Cancer* 2018;118:138-144.
- 8 Tranberg M, Bech BH, Blaakaer J, Jensen JS, Svanholm H, Andersen B: Preventing cervical cancer using HPV self-sampling: direct mailing of test-kits increases screening participation more than timely opt-in procedures - a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2018;18:273.
- 9 Bosgraaf RP, Verhoef VM, Massuger LF, Siebers AG, Bulten J, de Kuyper-de Ridder GM, Meijer CJ, Snijders PJ, Heideman DA, Int'Hout J, van Kemenade FJ, Melchers WJ, Bekkers RL: Comparative performance of novel self-sampling methods in detecting high-risk human papillomavirus in 30,130 women not attending cervical screening. *Int J Cancer* 2015;136:646-655.
- 10 Tranberg M, Bech BH, Blaakaer J, Jensen JS, Svanholm H, Andersen B: HPV self-sampling in cervical cancer screening: the effect of different invitation strategies in various socioeconomic groups - a randomized controlled trial. *Clin Epidemiol* 2018;10:1027-1036.

## Bilag YY

### **Omkostninger ved national indførelse af tilbud om selvopsamlet prøve i screeningsprogrammet for livmoderhalskræft.**

#### **Anlæg**

Anlægsudgifter er ikke beregnet, idet apparatur til analyse af HPV-test forventes at være dækket ved det ekstra apparatur, der er behov for at indkøbe til implementeringen af differentieret HVP baseret screening.

#### **Udgifter til IT**

Kan ikke beskrives før valg af model for invitation

#### **Informationsmateriale**

Er endnu ikke beskrevet

#### **Udgifter til drift**

Økonomien er beregnet i forhold til en fravalgsmodel og en tilvalgsmodel for modtagelse af kit til selvtest.

I begge modeller er der taget udgangspunkt i antallet af kvinder, der modtager 2. påmindelse i screeningsprogrammet - i alt 152.900 (153.000) kvinder, Årsrapport 2017.

Driftsudgifter er beregnet i forhold til de forventede omkostninger på de patologiske afdelinger, dvs. udgifter til kit, pakning og udsendelse samt de afledte aktiviteter i forhold til analyse, produktion og løn.

Betydning for aktiviteten i almen praksis er beregnet i forhold til fald af prøvetagning hos egen læge for de kvinder, der returnerer en selvopsamlende prøve og den opfølgning, der skal foregå på baggrund af en positiv selvopsamlet prøve.

Afledte udgifter til generel opfølgning i almen praksis og hos gynækolog på baggrund af den øgede deltagelse er ikke beregnet. Dels vil omkostninger være relativt små, dels er formålet med beregningerne primært at vurdere omkostningerne ved indførelse af selvopsamlende prøver i forhold til de to forskellige invitationsmodeller.

Omkostningerne bygger på nuværende erfaringer fra Region Hovedstaden. De estimerede omkostninger til børster (kit), pakning og forsendelse kan være sat for højt, da det må forventes, at såvel børster som forsendelse kan fås billigere ved fælles indkøb/udbud.

Antagelse i forhold til forventet effekt på deltagelsen i screeningsprogrammet efter 2. påmindelse bygger på et randomiseret studie fra Region Midtjylland, jf. notat.

#### Omkostninger ved de to invitationsstrategier

1. Fravalgsmodel (Opt-out), hvor kvinder inviteres med besked om, at med mindre de aktivt fravælger tilbuddet indenfor en defineret periode, så vil de modtage et kit til selvopsamlet prøve.

Der er taget udgangspunkt i følgende forudsætninger/antagelser:

- 15 % vil aktivt framelde sig at få tilsendt et kit til selvtest

- 85 % vil få tilsendt et kit – 22,8 % af disse vil returnere kittet
- 19,4 % af de 153.000 vil blive screenet ved selvopsamlet prøve – af disse vil 15 % skulle følges op i almen praksis, og det antages, at 85 % vil følge op
- 22,6 % vil deltage med test fra egen læge

Den samlede deltagelse øges med **12,8 %** i forhold til kontrolgruppen i Region Midtjyllands studie (25,2 %).

De samlede omkostninger til drift på patologisk afdeling bliver 11.640.424 kr. Der vil være en besparelse i almen praksis på 1.763.815 kr., og dermed bliver de samlede omkostninger på **9.876.609 kr.**

Forventet deltagelse ved fravalgsmodellen er 7 % højere end forventet deltagelse ved tilvalgsmodellen og fravalgsmodellen er knap ca. 6,7 mio. kr. dyrere.

2. Tilvalgsmodel (Opt-in), hvor kvinder inviteres og aktivt skal tilvælge at modtage et kit til selvopsamlet prøve.

Der er taget udgangspunkt i følgende forudsætninger/antagelser:

- 12,5 % vil aktivt vælge at modtage et kit - 66,4 % af disse vil returnere kittet
- 8,3 % af de 153.000 vil blive screenet ved selvopsamlet prøve – af disse vil 15 % skulle følges op i almen praksis, og det antages, at 85 % vil følge op
- 18,6 % vil deltage med test fra egen læge

Den samlede deltagelse øges med **5,7 %** i forhold til kontrolgruppen i Region Midtjyllands studie (25,2 %).

De samlede omkostninger til drift på patologisk afdeling bliver 3.843.194 kr. Der vil være en besparelse i almen praksis på 659.000 kr., og dermed bliver de samlede omkostninger på **3.184.194 kr.**

For de konkrete beregning se tabel 1 og 2 på side næste side.

Tabel 1 viser forskellen i deltagelse og omkostninger på de to modeller. Der er taget udgangspunkt i den reelle effekt på deltagelsen og dermed i den meraktivitet, der vil være på patologifdelingene i forhold til analyse og produktion. Nedsatte udgifter til prøvetagning i almen praksis er fratrukket udgifterne til drift på patologisk afdeling, se også tabel 2.

**Tabel 1. Udgifter ved henholdsvis fravalgsmodel og tilvalgsmodel**

Fravalg	Påmindelser	15 % fravalg	Prøvekit	19,4 % returnerer	Øget deltagelse	Effekt på deltagelse	Omkostninger
	153.000	22.950	130.050	29.682	19.584	<b>12,8 %</b>	<b>11.640.424 kr.</b>
Fald i udgift til almen praksis							1.763.815 kr.
<b>Samlet udgift</b>							<b>9.876.609 kr.</b>
Tilvalg	Påmindelser	12,5 % tilvalg	Prøvekit	8,3 % returnerer		Effekt på deltagelse	Omkostninger
	153.000	19.125	19.125	12.699	8.721	<b>5,7 %</b>	<b>3.843.194 kr.</b>
Fald i udgift til almen praksis							659.000 kr.
<b>Samlet udgift</b>							<b>3.184.194 kr.</b>
<b>Øget deltagelse/omkostning ved fravalgsmodel:</b>					<b>10.863</b>	<b>7 %</b>	<b>6.692.415 kr.</b>
<b>Pris pr. ekstra deltager ved fravalgsmodel:</b>							<b>616 kr.</b>

**Tabel 2. Besparelse til prøvetagning i almen praksis.**

	Tilvalgsmodel	Fravalgsmodel	Kontrolgruppe
<b>2. påmindelse</b>	<b>22,6%</b>	<b>18,6%</b>	<b>25,2%</b>
Testet ved egen læge	34.578	28.458	38.556
Udgift	9.660.056	7.950.311	10.771.390
<b>Besparelse i forhold til kontrolgruppe</b>	<b>1.111.334</b>	<b>2.821.078</b>	
Opfølgning	452.334	1.057.263	
<b>Reel besparelse</b>	<b>659.000</b>	<b>1.763.815</b>	