

White paper

Raskere eliminering av
HPV og livmorhalskreft i Norge

Kreftregisteret



Raskere eliminering av HPV og livmorhalskreft i Norge - tidsvinduet er åpent i 2023 og 2024

White paper. 27. mars 2023

Utarbeidet av forskere ved Forskningsavdelingen, Kreftregisteret
Mari Nygård, Ståle Nygård, Thea Falkenthal

Interessekonflikter: *Kreftregisteret administrerer Livmorhalsprogrammet i Norge og forsker også på effekten av HPV-vaksine i samarbeid med vaksineprodusenten MSD Norge*

Livmorhalskreft kan forebygges, og nærmest elimineres. Verdens helseorganisasjon har et mål om mindre enn fire tilfeller per 100 000 kvinner i året. Med dagens strategier for HPV-vaksinering og livmorhalscreening i Norge kan vi regne med å nå dette målet i 2039. Dette kan – og bør – imidlertid gjøres raskere – og her redegjør vi for hva vi mener er de beste tiltakene akkurat nå for å eliminere livmorhalskreft enda raskere.

Vi foreslår her en ekstra innsats med strategier hentet fra Covid19-pandemien.

Med samtidig vaksinering mot HPV og HPV-testing (HPV-screening med selvtest) kan vi fremskynde eliminering av livmorhalskreft flere år, samtidig som andre HPV-relaterte sykdommer forebygges. Mens vi venter på av effekten av HPV-vaksineringen gjennom barnevaksinasjonsprogrammet kan vi fremskynde eliminering av livmorhalskreft med mer HPV-testing, og mer intensiv oppfølging av HPV-positive blant unge kvinner – samtidig som vi tilbyr en bredspektret HPV-vaksine til både kvinner og menn i aldersgrupper hvor HPV-smitte skjer hyppigst. Når en person smitter færre enn én, vil viruset etter hvert forsvinne.

Vi foreslår at satsingen inneholder:

- **Tilbud om bredspektret vaksine som dekker flest HPV-typer**
 - Tilbud om gratis vaksine til alle menn og kvinner under 30 år
 - Tilbud om gratis vaksine til særlig utsatte grupper*
- **Utvidet screening-tilbud til kvinner under 30 år**
 - Tilbud om HPV-test til kvinner samtidig med vaksinasjonstilbudet
 - Bruk av selvtest/hjemmetest[†]
 - Tilpasset og tett oppfølging av HPV-positive kvinner

Satsingen bør settes i gang i 2023 for å:

- **redusere risikoen for HPV-relatert kreft hos unge voksne før de når alderen hvor kreft oftest utvikles.** Våre naboland distribuerte tidlig HPV-vaksine bredt, både til jenter på 12 år og jenter som var eldre. I Norge startet et opphengingsprogram for yngre kvinner flere år senere. Vi har derfor en større andel unge voksne som kan utvikle kreft siden de ikke er tilstrekkelig beskyttet mot HPV-virus. Vi foreslår å kompensere for dette ved å tilby en bredspektret HPV-vaksine til **norske gutter og jenter under 30 år i 2023, samtidig med at screening med hjemmetest og oppfølging intensiveres.**
- **fremskynde tidspunktet for eliminering av livmorhalskreft med flere år, og følgelig forebygge mange krefttilfeller.** For å eliminere livmorhalskreft, må vi stanse spredningen av HPV-infeksjon. Da er vi avhengige av HPV-vaksinering og at eksisterende HPV-infeksjoner blir oppdaget og fulgt opp, og at forstadier til kreft blir behandlet.
- **redusere antallet som trenger behandling av forstadier til livmorhalskreft.** Dette vil føre til mindre bekymring og overbehandling.
- **forebygge andre HPV-relaterte krefttyper som rammer både kvinner og menn.** HPV-vaksinen beskytter også mot annen kreft forårsaket av HPV, dvs kreft i vagina, vulva, endetarm, penis, munn og svelg.
- **utrydde kjønnsvorter hos kvinner og menn.** Dette kan være en plagsom og tilbakevendende tilstand som rammer ca én av ti personer i Norge. Land som i flere år har benyttet HPV-vaksine som beskytter mot HPV6 og HPV11, som forårsaker kjønnsvorter, er på god vei mot utryddelse av kjønnsvorter.
- **dra nytte av kunnskap, rutiner og infrastruktur fra Covid-pandemien** til å vaksinere og teste mange på kort tid

* Utsatte grupper, uavhengig av alder: Kvinner behandlet for celleforandringer, immunsupprimerte kvinner og menn og menn som har sex med menn.

† Bruk av selvtest/hjemmetest: Alle kvinnene som får vaksinen tilbys å ta HPV-prøve selv med en såkalt hjemmetest eller selvtest, uten at de må gjennomgå gynekologisk undersøkelse. Testen sendes til et laboratorium for HPV-analyse.

Bakgrunn

HPV og kreft

Humant papillomavirus (HPV) er et vanlig, seksuelt overførbart virus. Åtte av ti personer blir eksponert på et eller annet tidspunkt i løpet av livet [1]. De fleste bekjemper infeksjonen selv og uten symptomer eller plager.

Det finnes hundrevis av HPV-typer [2]. Noen typer smitter genitalier, munn og hals. Det finnes 13 ulike høyrisiko HPV-typer, og vedvarende smitte med en av disse kan føre til kreft. Årsaken til kreft i livmorhalsen er langvarig infeksjon med HPV i om lag 99 prosent av tilfellene [2]. Andre HPV-typer kan fremkalle kjønnsvorter, og sykdommer i hud og slimhinner [3].

Til sammen diagnostiseres årlig over 600 nye tilfeller av HPV-relatert kreft i Norge. Drøyt halvparten av disse er livmorhalskreft. HPV-smitte forårsaker også en betydelig andel tilfeller av kreft i vagina, vulva, endetarm, penis samt ulike typer hode- og halskreft [4]. Antall tilfeller av spesielt hode- og halskreft har vært stigende de siste årene [5, 6]. Livmorhalsprogrammet forebygger de fleste livmorhalskrefttilfeller, men for de andre kreftformene finnes det ingen screening.

Gjennom Livmorhalsprogrammet oppdager man og behandler usynlige og lite plagsomme forstadier til livmorhalskreft hos tilsynelatende friske og ellers symptomfrie kvinner. Uten screening ville livmorhalskreft forekommet minst tre ganger så hyppig i de Nordiske land [7]. Livmorhalscreening i Norge har ført til et markert fall i forekomsten av denne kreftformen fra midten av 70-tallet og frem til i dag [8].

Om lag 400 000 kvinner tar screeningprøve, og i 2021 ble over 8000 kvinner diagnostisert med alvorlige celleforandringer i Norge [9]. De fleste behandles og noen kontrolleres tett av spesialisthelsetjenesten. Konisering er den vanligste behandlingsmetoden, der man kirurgisk fjerner delen av livmorhalsen med unormalt vev. En slik behandling har dessverre, hos noen, medført sen-effekter som forhøyet risiko for prematur fødsel [10].

Fra midt på 2000-tallet har forekomst av livmorhalskreft økt i Norge, og i aldersgruppen 35 til 49 år [11]. Fra 2013 har vi også sett en økning i aldersgruppen 25 til 34 år. Det er særlig to faktorer som påvirker forekomsten av livmorhalskreft; screening-deltagelse og eksponering for HPV.

Manglende screeningdeltakelse, samt økt eksponering for kreftfremkallende varianter av HPV er mulige forklaringer på den økningen vi ser i de to aktuelle aldersgruppene.

Antall kvinner som behandles for HPV-relaterte forstadier øker

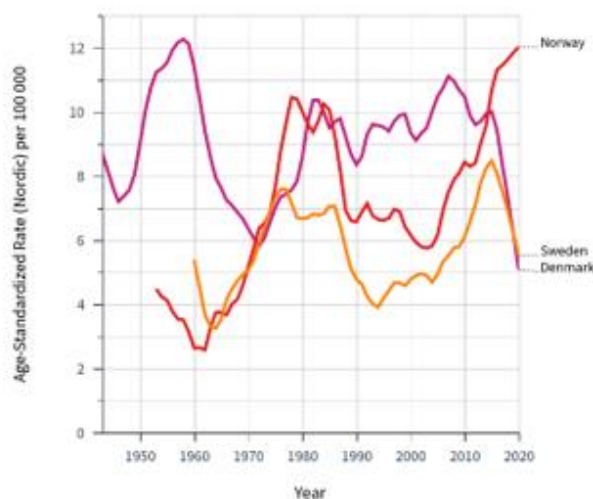
I Norge ble HPV-vaksinering av 12 år gamle jenter innført i 2009, og i dag er deltakelsen i vaksinasjonsprogrammet over 90 prosent, som er høyere enn noe annet land i den vestlige verden [12].

På tross av dette oppdages og behandles flere av de *uvaksinerte* unge kvinnene i Norge for forstadier til livmorhalskreft i dag enn for 10 år siden. Antall behandlingstrengende forstadier steg fra rundt 3500 i 2010 til over 8000 i 2021 [13, 14].

Etter hvert som de første vaksinerte kohortene når alder for forstadier til livmorhalskreft, forventer vi å se færre forstadier og påfølgende nedgang i tilfeller av livmorhalskreft. I Sverige og Danmark ser vi allerede denne nedgangen.

Figur 1 viser en kraftig nedgang i livmorhalskreft hos kvinner 20-29 år fra rundt 2014 i Sverige og Danmark. Norge har derimot hatt en økning i tilsvarende periode. Årsaken til nedgangen i våre naboland er at de utnyttet et tidsvindu i 2008-15, hvor de distribuerte HPV-vaksine bredt, både til jenter på 12 år og jenter som var eldre.

I Norge startet et opphøringsprogram for yngre kvinner i 2016, altså flere år senere. Tabell 1 gir en historisk oversikt over all HPV-vaksinering i de nordiske landene.



Lines are smoothed by the LOESS regression algorithm (bandwidth: 0.2)
 NORDCAN | IARC - All Rights Reserved 2023 - Data version: 9.2 - 23.06.2022

NORDCAN International Agency for Research on Cancer
 Association of Nordic Cancer Registries World Health Organization

Figur 1: Alders-standardiserte årlige insidensrater for livmorhalskreft blant kvinner 20-29 år i perioden 2000 til 2020 i Norge, Sverige og Danmark. <https://nordcan.iarc.fr/en>

Antall menn som rammes av HPV-relatert kreft øker

Hos menn kan HPV forårsake kreft i anus, penis, munn og svelg. Forekomsten av hode- og hals-kreft har økt betydelig i Norge de siste ti årene (fra 96 tilfeller i 2010 til 178 tilfeller i 2020) [6]. Tilsvarende økning er observert i andre land [15].

Utviklingen er forventet å fortsette fordi det fortsatt vil være mange år før vi ser effekten av HPV-vaksinering. Dette skyldes at gutter ble inkludert i barnevaksinasjonsprogrammet først i 2018, samt at tiden fra HPV-eksponering til kreft i munn og svelg er lang, og antas lengre enn for livmorhalskreft.

Menn som har sex med menn (MSM) er en spesielt utsatt gruppe som har høyere forekomst av anal og oral HPV-infeksjon enn menn som har sex med kvinner. MSM har i praksis heller ingen flokkimmunitet fra vaksinerte jenter. I noen land, som Canada og Storbritannia, tilbys MSM allerede gratis vaksiner til unge voksne [16-18]. HPV-relatert kreft hos menn er stigmatiserende og behandlingen kan være forbundet med betydelige senskader.

HPV forårsaker kjønnsvorter og papillomer i halsen

Kjønnsvorter er en sykdom som rammer ca en av ti av personer i Norge [19]. Kjønnsvorter er forårsaket av HPV-typer som sjelden eller aldri forårsaker kreft. Hos noen individer er kjønnsvorter en tilbakevendende sykdom som ikke er enkel å behandle, og som krever betydelige ressurser fra spesialisthelsetjenesten. Midler for å behandle kjønnsvorter skal utskrives av lege, og er dekket av blåreseptordning.

Papillomer i halsen (laryngeal papillomatose) er en sjelden og tilbakevendende tilstand som påvirker stemmebånd og luftrør. Dette er en alvorlig tilstand som rammer ca 20-30 barn og voksne hvert år i Norge [20], og barn smittes som regel ved fødselen. Tilbakevendende vekst av papillomer hindrer luftveiene og krever ofte akutt kirurgisk behandling. Tilstanden er forårsaket av de samme HPV-typer som forårsaker kjønnsvorter. Med riktig behandling og oppfølging kan mange pasienter leve et normalt liv med god kvalitet slik at alvorlige komplikasjoner som luftveisproblemer, hørselstap og kosmetiske bekymringer kan forebygges. Selv om tilstanden gjelder få pasienter, krever også denne behandlingen betydelige ressurser av spesialisthelsetjenesten.

Noen HPV-vaksiner forebygger i tillegg til kreft også kjønnsvorter og papillomer i halsen. Både Sverige, og Danmark benytter en vaksine som beskytter bredt mot HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 [21]. I England falt forekomsten av kjønnsvorter med 91 prosent etter at man byttet fra vaksiner som kun dekker to kreftfremkallende HPV-typer, til en vaksine som også dekker HPV6 og 11 [22].

Eliminering av livmorhalskreft er høyt på agendaen i andre land

Internasjonalt

WHO har lagt fram en global strategi for perioden 2020-2023 om å fremskynde eliminering av livmorhalskreft, med mål om å redusere den årlige forekomsten av tilfeller til under fire per 100 000 kvinner [23].

EUs kreftplan, Europe's Beating Cancer Plan, har et mål om å utrydde livmorhalskreft [24]. Det er ønskelig å implementere tiltak for å nå målet om å vaksinere 90 prosent av jentene innen 2030 [25]. For å oppnå dette målet fremmer fagmiljøet i Europa et ønske om en helhetlig tilnærming hvor både vaksinering og screening er integrert i forebygging av livmorhalskreft [25].

Sverige vil eliminere livmorhalskreft innen 5 år

Sverige har satt seg som mål å være et av de landene som klarer WHO's målsetting først. Sveriges riksdag besluttet i 2021 å starte et program for en *raskere* eliminering av livmorhalskreft. Helsemyndighetene bruker erfaringene fra bekjempelse av Covid19; og har satt som mål å utrydde livmorhalskreft i løpet av fem år [26, 27].

De tilbyr nå alle kvinner født 1994-1999 en bredspektret HPV-vaksine som beskytter mot ni HPV-typer. Kvinnene får samtidig en HPV-test, slik at en eventuell pågående infeksjon kan følges opp. Vaksinering skjer uavhengig av om de er vaksinert tidligere eller ei.

Denne aldersgruppen er valgt fordi R-tallet her er høyere enn 1 [28].

Nederland har startet å vaksinere gutter og jenter

Nederland tilbyr i 2023 alle gutter og jenter mellom 18 og 27 år gratis HPV-vaksine som en ekstra innsats mot HPV relatert sykdom [29].

Vi foreslår en ekstra innsats med samtidig vaksinerings mot HPV og HPV-testing med selv/hjemmetest

Vaksinering mot HPV: HPV-relatert kreft og annen HPV-relatert sykdom kan elimineres raskere – også i Norge – ved å få ned R-tallet.

Covid19-pandemien lærte oss hvor viktig det er for folkehelsen å stoppe virusspredningen raskt blant hele befolkningen, og å slå ned smitten. Det såkalte «R-tallet» ble lavere når hele befolkningen jobbet hjemme og unngikk store samlinger, men kun vaksineringen gjorde det mulig å bringe R-tallet under 1.

De samme prinsippene gjelder også når vi diskuterer elimineringsstrategier for HPV:
Når hver person smitter færre enn én annen person, vil viruset etter hvert forsvinne [28].

I pandemien ble vaksinering og testing iverksatt i hele den norske befolkningen effektivt og raskt. Kunnskap og infrastruktur fra pandemien bør nå benyttes for å utrydde kreftfremkallende HPV-typer og eliminere livmorhalskreft raskt.

Livmorhalskreft forårsakes av humant papillomavirus (HPV) som spres av kvinner og menn, og mest i aldersgruppen 20-30 år [30-32]. HPV er et seksuelt overførbart virus, og risiko for infeksjon har sammenheng med antall partnere og seksualvaner. I Norge ser man nå at også andre seksuelt overførbare infeksjoner øker betydelig [33].

Blant norske jenter i alderskohorter som har fått HPV-vaksine før seksuell debut ser man et kraftig fall i HPV-infeksjoner [34, 35]. Man kan anta at det samme gjelder for gutter vaksinert i barnealder. Med den vaksinedekningen vi har i Norge, kan vi regne med en kraftig reduksjon av kreft-tilfeller når de barnevaksinerte kohortene når alderen hvor kreft typisk inntreffer. Typisk kreft-alder varierer mellom de ulike kreft-typene, men livmorhalskreft er blant kreftformene der pasientene typisk er forholdsvis unge. De fleste livmorhalskrefttilfeller inntreffer i 30-40-årsalderen.

De første vaksinerte fødselskohortene er i dag i midten av 20-årene, og vi forventer derfor å se reduksjon i antall livmorhalskrefttilfeller hos yngre kvinner allerede i løpet av det nærmeste ti-året.

For andre HPV-relaterte krefttyper inntreffer kreft vanligvis mye senere i livet, slik at det for disse kan ta nye ti-år før vi ser effekt av vaksinen på disse insidens-tallene.

Norge kan fremskynde eliminering av livmorhalskreft og annen HPV-relatert kreft ved å ikke bare støtte oss på barnevaksinasjonsprogrammet, men også tilby vaksine til unge voksne (18-30 år) hvor HPV-forekomsten er størst [30-32] gjennom en nasjonal satsing.

Blant 18-30-åringene vil ca 30 prosent av kvinnene, og så godt som alle mennene, være uvaksinerte.

Hos unge voksne som tidligere ikke er HPV-smittet vil vaksinen være omtrent like effektiv som hos barn [36, 37], men en relativt stor andel uvaksinerte unge voksne vil allerede være HPV-positive. En vaksine behandler ikke en pågående HPV-infeksjonen hos disse, men vil beskytte mot senere infeksjoner, det være seg med samme HPV-type eller med en annen [38].

En annen grunn til å vaksinere HPV-positive unge voksne er at studier har vist at HPV-positive har større risiko for senere HPV-smitte, og dermed større risiko for å smitte andre. Vaksinering av HPV-positive vil derfor være særlig effektivt med tanke på å få R-tallet raskere ned.

Alle HPV vaksiner på markedet har godt dokumentert effekt for HPV-relaterte forstadier til livmorhalskreft
De vaksinerte kvinnene i Norge har i hovedsak fått bivalent vaksine (Cervarix), som beskytter mot HPV16 og 18, eller quadrivalent vaksine (Gardasil), som i tillegg beskytter mot HPV6 og 11.

HPV16 og 18 er de to mest kreftfremkallende HPV-typene, og forårsaker ca 70 prosent av alle livmorhalskreft-tilfeller og ca 50 prosent av alle forstadier til livmorhalskreft [39].

Vaksinene har vist delvis kryssbeskyttelse mot andre kreftfremkallende HPV-typer. Dette gjelder særlig Cervarix, med 94 prosent beskyttelse mot HPV31, 79 prosent mot HPV33 og 83 prosent mot HPV45 [40].

Mot øvrige kreftfremkallende HPV-typer er det ikke påvist signifikant kryssbeskyttelse [41]. En nyere HPV-vaksine, Gardasil9, beskytter mot sju kreftfremkallende HPV-typer (16,18,31,33,45,52,58), samt HPV6 og 11 (som forårsaker kjønnsvorter).

Valg av vaksine-type vil være avgjørende for utryddelse av HPV og HPV-forårsaket kreft. Utryddelse oppnås ikke uten at R-tallet er under 1 for alle kreftfremkallende HPV-typer.

Med den høye vaksinedekningen vi har i Norge oppnås $R < 1$ etter all sannsynlighet for de HPV-typene som vaksinen gir direkte beskyttelse mot. For andre HPV-typer vil dette bare skje under forutsetning av at vaksinen gir høy kryssbeskyttelse.

For å sikre utryddelse av flest mulig kreftfremkallende HPV-typer er det derfor vesentlig å bruke en bredspektret HPV-vaksine. En vesentlig ekstragevinst ved den bredspektret vaksinen er at den også beskytter mot to HPV-typer som ikke er kreftfremkallende, men som fører til store plager og kostnader knyttet til behandling av kjønnsvorter.

HPV testing med selvtest: primær HPV-test som unge kvinner tar selv

Livmorhalsprogrammet inkluderer kvinner i alderen 25-69 år, og hensikten er å oppdage kreftforstadier på et tidlig tidspunkt, slik at forstadiene kan fjernes med konisering før utvikling av kreft. Screeningprogrammet undersøker tilsynelatende friske kvinner som ikke har symptomer.

Livmorhalsprogrammet reduserer forekomst og dødelighet av livmorhalskreft, men kan samtidig påføre kvinner unødvendig bekymring, overbehandling og senefekter relatert til behandling.

HPV-tester som brukes i Norge i primærscreening, påviser tilstedeværelse av HPV DNA ved PCR-analyse, mens cytologi er en mikroskopi-undersøkelse for å påvise celleforandringer. Siden 2015 har det vært en gradvis innføring av HPV-test for norske kvinner i alderen 34 til 69 år. Yngre kvinner er frem til nå screenet med cytologi.

Randomiserte kontrollerte studier har vist at HPV-screening avdekker flere kreftforstadier enn cytologi (høyere diagnostisk sensitivitet), men medfører at flere får en positiv screeningprøve uten at de får bekreftet alvorlige celleforandringer (lavere diagnostisk spesifisitet og lavere positiv prediktiv verdi), og de må dermed følges opp videre [42].

Den høye forekomsten av forbigående kreftfremkallende HPV-typer blant unge kvinner og manglende kunnskap om hvordan HPV-positive kvinner bør følges opp har vært årsaken til at HPV-testing for kvinner under 34 år ikke er blitt innført tidligere. Man ønsket å unngå overbehandling i aldersgruppen hvor en høy andel av smitte går over spontant.

Ettersom tiden går, vil flere og flere i screeningpopulasjonen være vaksinert mot HPV gjennom barnevaksinasjonsprogrammet. HPV-test anbefales som primærscreening for vaksinerte kvinner [43]. I løpet av 2023 innføres HPV-test som primærscreening i Livmorhalsprogrammet for alle kvinner i Norge, uavhengig av alder.

Økt deltakelse er det viktigste kreftforebyggende tiltaket i Livmorhalsprogrammet da rundt 60 prosent av krefttilfellene diagnostiseres blant kvinner som ikke har deltatt i screeningprogrammet som anbefalt. Bruk av HPV-

testing for alle kvinner åpner en kostnadseffektiv mulighet for å øke dekningsgraden gjennom HPV-hjemmetesting [44, 45].

Lav deltakelse i screeningprogrammet er knyttet til motvilje til undersøkelsen av ulike årsaker, praktiske barrierer, manglende kunnskap om Livmorhalsprogrammet, samt lav sosioøkonomisk bakgrunn og utenlandsk opprinnelse [46, 47]. Hjemmetest gir kvinner mulighet til å ta prøven selv når det passer for den enkelte kvinne, uten at det gjennomføres en gynekologisk undersøkelse utført av lege. Studier viser at de fleste norske kvinner, hele 81 prosent foretrekker hjemmetest fremfor legetatt prøve [48]. Kvaliteten på resultater fra hjemmetesting er tilnærmet lik kvaliteten på tilsvarende legetatt prøve med hensyn til å påvise høygradige celleforandringer – dette viser både internasjonale og norske studier [48, 49].

Hjemmetest planlegges nå innført som en del av Livmorhalsprogrammet for å øke screeningsdeltagelse, og samtidig redusere forskjellene for kvinner som ikke har deltatt i screening de siste åtte årene eller lengre, og for grupper med spesielle behov.

I en modelleringsstudie har vi sett at Livmorhalsprogrammets modernisering med overgang til HPV-test som screeningverktøy spiller en viktig rolle for å fremskynde elimineringstidspunkt- fordi langt flere kvinner med forstadier til livmorhalskreft kan avdekkes og dermed behandles [50]. Ved å gjennomføre testing av mange alderskohorter på én gang gjennom en kampanje, istedet for at HPV-testen utføres med 5 års mellomrom for hver kohort, vil vi fremskynde effekten av innføring av HPV-test i screeningen. Videre tett oppfølging kan konsentreres rundt kvinner som er positive for kreftfremkallende HPV-typer og screeningprogrammet kan på sikt bli kraftig redusert.

OPPSUMMERING

Norge har høyest forekomst av livmorhalskreft i Norden. Dette kan relateres til mindre aggressiv catch-up med HPV-vaksinering, mer konservativ innføring av HPV-screening, høyere alder ved screeningstart, samt noe lavere screeningdekningsgrad i Norge sammenlignet med andre nordiske land.

Vi foreslår at en nasjonal satsning settes inn så raskt som mulig for å ta igjen noe av denne forsinkelsen.

Kampanjen har tre viktige deler:

- En omfattende nasjonal HPV-vaksinering med bredspektret vaksine. Vaksinen tilbys menn og kvinner under 30 år, samt særlig utsatte grupper
- HPV-test av alle kvinner i forbindelse med vaksineringen
- Bruk av hjemmetest bidrar til at de fleste kvinner vil akseptere tilbud om HPV-testing

Målet for kampanjen er å slå hurtig ned smittetallet, R-tallet, ved å **HPV-vaksinere** med en **bredspektret** vaksine og **samtidig HPV-teste** mange på kort tid.

Når kvinner møter til HPV-vaksinering får de utdelt utstyr for hjemmetest for HPV-testing. Slik identifiserer vi kvinner som allerede har HPV smitte. Disse kvinnene blir fulgt opp etter retningslinjer til Livmorhalsprogrammet. På denne måten sikres høy screeningdeltakelse uten å overbelaste helsetjenesten.

Tabell 1: Oversikt over HPV-vaksinering, HPV-basert screening, samt nye satsinger for raskere utryddelse av HPV/livmorhalskreft i Norge, Danmark og Sverige.

	Norge	Danmark	Sverige
Barne-vaksine jenter (rutine)	Fra 2009: Gardasil (12 år) Fra 2017: Cervarix (12 år)	Fra 2009: Gardasil (12 år) Fra 2016: Cervarix (12 år) Fra 2017: Gardasil9 (12 år) [51]	Fra 2012: Gardasil (10 år) Fra 2020: Gardasil9 (10 år)
Barne-vaksine gutter (rutine)	Fra 2018: Cervarix (12 år)	Fra 2019 Gardasil9 (12 år)	Fra 2020: Gardasil9 (10 år)
Innhentingsvaksine jenter/kvinner	2016-2018: Cervarix (19-26 år)	Fra 2008: Gardasil (13-15 år) Fra 2012: Gardasil (13-27 år)	2012: Gardasil (alle: 13-18 år, i to regioner: 13-26 år)
Innhentingsvaksine gutter/menn	Ingen	2019: Gardasil9 (fra 12 år) 2020-2021: Gardasil9 (alle gutter: 12-14 år, menn som er tiltrukket av menn: 18-26 år) [52]	Ingen
HPV-basert screening (prøvetaking hos helsepersonell)	Fra 2015: Gradvis innføring av HPV screening (34-69 år). Fra 2023 ned til 25 år.	Fra 2018: Pilot: kvinner 30-59 år. Halvparten får tilbud om primær HPV-screening, halvparten får tilbud om cytologi. [53, 54]	Fra 2017: Regionsbasert innføring [55]
HPV hjemmetest	Fra 2024: Hjemmetest til suboptimalt screenede	Hjemmetest ved andre påminnelse i program fra 2022 i to regioner [56]	Hjemmetest til alle kvinner med livmorhalskreftrisiko større enn 0.03 prosent
Nyere satsinger for raskere utryddelse av HPV /livmorhalskreft	Forslag i dette White paper: Kampanje med samtidig HPV-vaksinering og screening med HPV hjemmetest for unge kvinner og HPV-vaksinering av unge menn. Oppstart helst i 2023.		Kvinner 23-28 år tilbys samtidig HPV-vaksinering og HPV-screening. Oppstart 2021, pågår fortsatt.

Referanser

1. Chesson, H.W., et al., *The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States*. Sex Transm Dis, 2014. **41**(11): p. 660-4.
2. Okunade, K.S., *Human papillomavirus and cervical cancer*. J Obstet Gynaecol, 2020. **40**(5): p. 602-608.
3. Bouvard, V., et al., *A review of human carcinogens--Part B: biological agents*. Lancet Oncol, 2009. **10**(4): p. 321-2.
4. de Martel, C., et al., *Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type*. Int J Cancer, 2017. **141**(4): p. 664-670.
5. Hansen, B.T., S. Campbell, and M. Nygard, *Long-term incidence trends of HPV-related cancers, and cases preventable by HPV vaccination: a registry-based study in Norway*. BMJ Open, 2018. **8**(2): p. e019005.
6. Cancer Registry of Norway, *Cancer in Norway 2020 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway*. 2021.
7. Vaccarella, S., et al., *50 years of screening in the Nordic countries: quantifying the effects on cervical cancer incidence*. Br J Cancer, 2014. **111**(5): p. 965-9.
8. Nygard, J.F., G.B. Skare, and S.O. Thoresen, *The cervical cancer screening programme in Norway, 1992-2000: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer*. J Med Screen, 2002. **9**(2): p. 86-91.
9. Cancer Registry of Norway, *Screeningaktivitet og resultater fra Livmorhalsprogrammet*. 2021.
10. Albrechtsen, S., et al., *Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: population based cohort study*. BMJ, 2008. **337**: p. a1343.
11. Lønnberg, S.a.S., G., *Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Årsrapport 2009-2011*. 2013.
12. Bruni, L., et al., *HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010-2019*. Prev Med, 2021. **144**: p. 106399.
13. Lønnberg, S. and G. Skare, *Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Årsrapport 2009-2011*. 2013, Krefregisteret. Institutt for populasjonsbasert kreftforskning.: Oslo.
14. Orumaa, M., et al., *Recent increase in incidence of cervical precancerous lesions in Norway: Nationwide study from 1992 to 2016*. Int J Cancer, 2019. **145**(10): p. 2629-2638.
15. Chaturvedi, A.K., et al., *Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States*. J Clin Oncol, 2011. **29**(32): p. 4294-301.
16. Chambers, C., et al., *Anal Human Papillomavirus Prevalence Among Vaccinated and Unvaccinated Gay, Bisexual, and Other Men Who Have Sex With Men in Canada*. Sex Transm Dis, 2022. **49**(2): p. 123-132.
17. Chambers, C., et al., *Increases in human papillomavirus vaccine coverage over 12 months among a community-recruited cohort of gay, bisexual, and other men who have sex with men in Canada*. Vaccine, 2022. **40**(26): p. 3690-3700.
18. Rollo, F., et al., *Prevalence and determinants of oral infection by Human Papillomavirus in HIV-infected and uninfected men who have sex with men*. PLoS One, 2017. **12**(9): p. e0184623.
19. Kjaer, S.K., et al., *The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries*. J Infect Dis, 2007. **196**(10): p. 1447-54.
20. Omland, T., et al., *Epidemiological aspects of recurrent respiratory papillomatosis: a population-based study*. Laryngoscope, 2012. **122**(7): p. 1595-9.
21. Drolet, M., et al., *Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis*. Lancet, 2019. **394**(10197): p. 497-509.
22. Public Health England, *Sexually transmitted infections and screening for chlamydia in England: 2020 report*. 2020.
23. Das, M., *WHO launches strategy to accelerate elimination of cervical cancer*. Lancet Oncol, 2021. **22**(1): p. 20-21.
24. European Commission, *European's Beating Cancer Plan*. 2021.
25. Arbyn, M., et al., *The European response to the WHO call to eliminate cervical cancer as a public health problem*. Int J Cancer, 2021. **148**(2): p. 277-284.

26. Karolinska Institutet and the International HPV Reference Center. *Utrotning av HPV och livmoderhalscancer*. Available from: hpcvcenter.se.
27. World Health Organization. *HPV self-sampling in Sweden leading to faster elimination of cervical cancer*. 2022; Available from: who.int/europe/news/item/08-09-2022-hpv-self-sampling-in-sweden-leading-to-faster-elimination-of-cervical-cancer.
28. Dillner, J., K.M. Elfstrom, and I. Baussano, *Prospects for accelerated elimination of cervical cancer*. *Prev Med*, 2021. **153**: p. 106827.
29. National Institute for Public Health and the Environment. *HPV vaccination*. 2023; Available from: rivm.nl/en/hpv-vaccination.
30. Nygard, M., et al., *Human papillomavirus genotype-specific risks for cervical intraepithelial lesions*. *Hum Vaccin Immunother*, 2021. **17**(4): p. 972-981.
31. Wheeler, C.M., et al., *Human papillomavirus genotype distributions: implications for vaccination and cancer screening in the United States*. *J Natl Cancer Inst*, 2009. **101**(7): p. 475-87.
32. Clifford, G.M., et al., *Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis*. *Lancet*, 2005. **366**(9490): p. 991-8.
33. Folkehelseinstituttet, *Overvåkning av seksuelt overførbare sykdommer. Årsrapport 2022*. 2023.
34. Enerly, E., et al., *An observational study comparing HPV prevalence and type distribution between HPV-vaccinated and -unvaccinated girls after introduction of school-based HPV vaccination in Norway*. *PLoS One*, 2019. **14**(10): p. e0223612.
35. Feiring, B., et al., *Substantial Decline in Prevalence of Vaccine-Type and Nonvaccine-Type Human Papillomavirus (HPV) in Vaccinated and Unvaccinated Girls 5 Years After Implementing HPV Vaccine in Norway*. *J Infect Dis*, 2018. **218**(12): p. 1900-1910.
36. Castellsague, X., et al., *End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age*. *Br J Cancer*, 2011. **105**(1): p. 28-37.
37. Skinner, S.R., et al., *Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study*. *Lancet*, 2014. **384**(9961): p. 2213-27.
38. Mac Eochagain, C., et al., *HPV vaccination among seropositive, DNA negative cohorts: a systematic review & meta-analysis*. *J Gynecol Oncol*, 2022. **33**(3): p. e24.
39. Joura, E.A., et al., *Attribution of 12 high-risk human papillomavirus genotypes to infection and cervical disease*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. **23**(10): p. 1997-2008.
40. Kavanagh, K., et al., *Introduction and sustained high coverage of the HPV bivalent vaccine leads to a reduction in prevalence of HPV 16/18 and closely related HPV types*. *Br J Cancer*, 2014. **110**(11): p. 2804-11.
41. World Health Organization, *Human papillomavirus vaccines: WHO position paper (2022 update)*. 2022.
42. Ronco, G., et al., *Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials*. *Lancet*, 2014. **383**(9916): p. 524-32.
43. Algoritmegruppen, L., *HPV-screening av kvinner i alderen 25-33 år*. 2022.
44. Pedersen, K., et al., *Switching clinic-based cervical cancer screening programs to human papillomavirus self-sampling: A cost-effectiveness analysis of vaccinated and unvaccinated Norwegian women*. *Int J Cancer*, 2022. **150**(3): p. 491-501.
45. Aasbo, G., et al., *HPV self-sampling among long-term non-attenders to cervical cancer screening in Norway: a pragmatic randomised controlled trial*. *Br J Cancer*, 2022. **127**(10): p. 1816-1826.
46. Leinonen, M.K., et al., *Personal and provider level factors influence participation to cervical cancer screening: A retrospective register-based study of 1.3 million women in Norway*. *Prev Med*, 2017. **94**: p. 31-39.
47. Aasbo, G., et al., *Perspectives of non-attenders for cervical cancer screening in Norway: a qualitative focus group study*. *BMJ Open*, 2019. **9**(8): p. e029505.
48. Leinonen, M.K., et al., *Safety and acceptability of human papillomavirus testing of self-collected specimens: A methodologic study of the impact of collection devices and HPV assays on sensitivity for cervical cancer and high-grade lesions*. *J Clin Virol*, 2018. **99-100**: p. 22-30.
49. Arbyn, M., et al., *Meta-analysis of agreement/concordance statistics in studies comparing self- vs clinician-collected samples for HPV testing in cervical cancer screening*. *Int J Cancer*, 2022. **151**(2): p. 308-312.
50. Portnoy, A., et al., *Impact and cost-effectiveness of strategies to accelerate cervical cancer elimination: A model-based analysis*. *Prev Med*, 2021. **144**: p. 106276.

51. Lynge, E., et al., *HPV-vaccination impact in Denmark: is the vaccine working?* Expert Rev Vaccines, 2018. **17**(9): p. 765-767.
52. Statens Serum Institut. *The Danish Minister of Health initiates HPV catch-up programmes for boys and men.* 2020; Available from: en.ssi.dk/news/news/2020/hpv-catch-up-programmes.
53. Bonde, J., et al., [*Phased implementation of HPV-based cervical cancer screening in Denmark*]. Ugeskr Laeger, 2022. **184**(9).
54. Lynge, E., et al., *Cervical cancer screening at crossroads.* APMIS, 2014. **122**(8): p. 667-73.
55. Bergengren, L., et al., *Effectiveness and costs of an implemented primary HPV cervical screening programme in Sweden - A population based cohort study.* Prev Med Rep, 2022. **25**: p. 101675.
56. Ejegod, D.M., et al., *Operational experiences from the general implementation of HPV self-sampling to Danish screening non-attenders.* Prev Med, 2022. **160**: p. 107096.