

Catch-HPV

Hva vet vi om HPV-relatert kreft i Norge og hva kan vi gjøre med det?
What is known about HPV-related cancers in Norway and how to act?

Special issue: Catch-HPV

Redaktør/Editor:
Mari Nygård

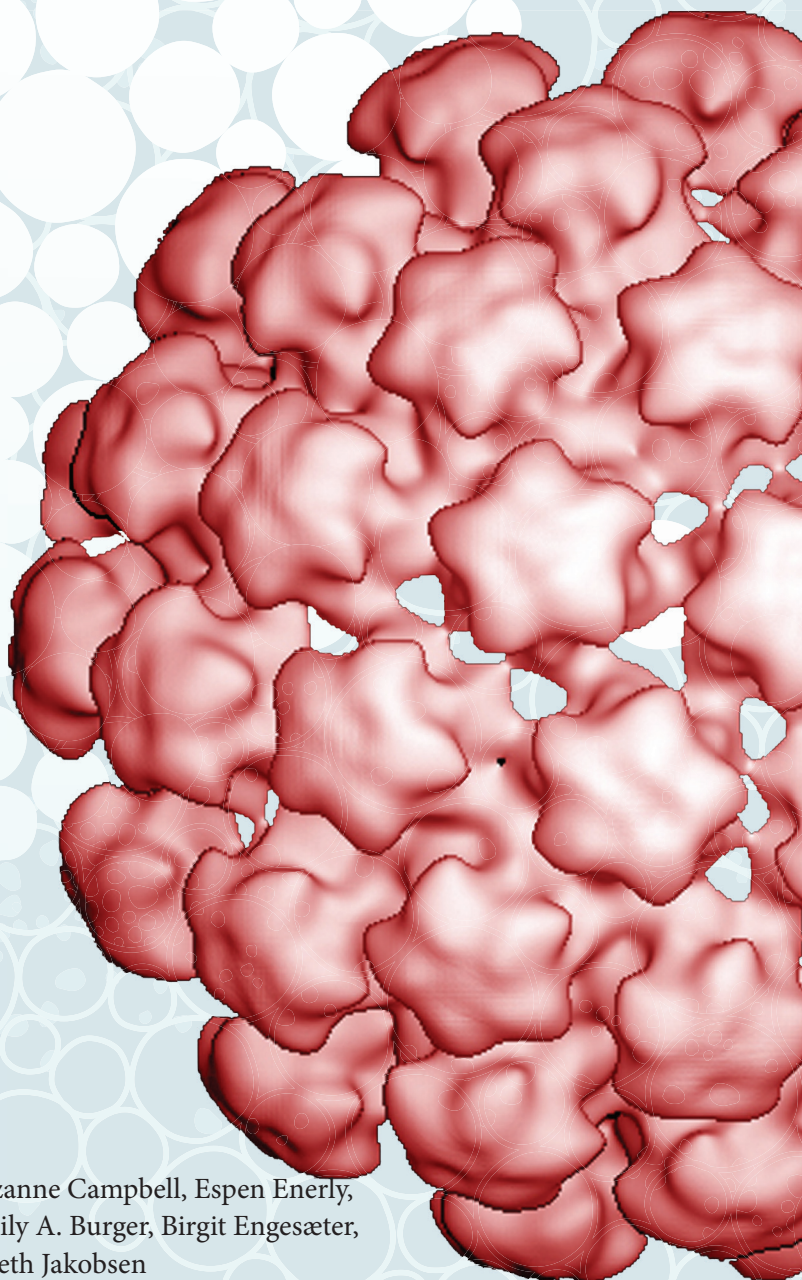
Skrivegruppe/Writing group:

Mari Nygård, Philip E. Castle, Bo Terning Hansen, Suzanne Campbell, Espen Enerly, Christian Munk, Madleen Orumaa, Susanne Kjær, Emily A. Burger, Birgit Engesæter, Stefan Lönnberg, Sagar Sen, Tomas Ruiz Lopez, Elisabeth Jakobsen

Oppsett og design/Layout and design:
Gunther Zerener

Image: Computerized reconstructions of HPV L1 capsids
By courtesy Dr. Benes Trus, NIH, Bethesda, MD USA, Buck et al, J Virology (2008)

HPV= humant papillomavirus



Forord

Kunnskap om rollen humant papillomavirus (HPV) spiller i utviklingen av alvorlige og mindre alvorlige sykdommer er i ferd å føre til et paradigmeskifte innen kreftforebygging. Kreft forårsaket av HPV kan unngås etter at forskningen de siste årene har kommet fram til effektive vaksiner mot HPV, i tillegg til teknologiske løsninger som gir oss mulighet til å oppdage viruset i en tidlig fase av sykdomsutviklingen. Sammenliknet med andre kreftformer, er “verktøykassen” vi har mot HPV-relaterte sykdommer variert og effektiv. Dette er positivt, siden sykdomsbyrden som HPV-smitte fører med seg, målt både i antall nye pasienter og i tapte leveår, er betydelig og øker i Norge.

Forståelsen om HPV, de helsemessige effektene virusene forårsaker, HPV-vaksiner og screening er sammen-satt. I denne utgaven av spesialnummer har vi samlet sentral og aktuell kunnskap rundt HPV-relaterte sykdommer, og vi har beskrevet mulige forebyggingsscenarier. Tittelen “Catch-HPV” ble valgt for å understreke behovet for inngående forståelse rundt beslutninger om HPV-testing i screening mot livmorhalskreft, samt HPV-vaksinering av jenter (og gutter). Målet er å presentere et faktagrunnlag for alle som ønsker å bidra til debatt om kreftforebygging, og som er nyttig både for den enkelte og for samfunnet.

I 2008 opprettet Kreftregisteret en gruppe som skal jobbe målrettet med problemstillinger relatert til HPV. Gruppen, som i starten besto av 2–3 personer, har blitt betraktelig større og har flere nasjonale og internasjonale samarbeidspartnere. Jeg takker medarbeiderene Sophie Berger, Kristina Schee, Ragnhild Flingtorp, Paul Anthony Frontéri, Madleen Orumaa, Kristina Stormo Gjøtterud, Suzanne Campbell, Soheil Mashayekhi, Maarit Leinonen, Tomas Ruiz Lopez, Bo Terning Hansen og Espen Enerly for innsats og entusiasme.

Catch-HPV!



dr.med Mari Nygård, overlege

Leder, gruppe for HPV-basert epidemiologisk forskning

Kreftregisteret har mottatt forskningsmidler fra MSD Norge til HPV-vaksineprosjekter. Kreftforeningen har bidratt med midler til forskning på bruk av HPV-test i screeningen, og Nordic Center of Excellence in Health Related eScience har bidratt med forskningsmidler til forskning på spillifisering av kunnskapen om HPV.

Cervical Cancer Prevention in 21st Century in Norway

Philip E. Castle, PhD, MPH^{1,2}

¹Department of Epidemiology and Population Health, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA

²Global Coalition Against Cervical Cancer, Arlington, VA, USA

Background: Natural History of HPV and Cervical Cancer

Since the discovery of human papillomavirus (HPV) in cervical cancer tissue by Harald Zur Hausen (2008 Nobel Laureate in Medicine) and colleagues more than 30 years ago [1], there have been rapid advances in our understanding of cervical cancer and its cause. We now know that persistent cervical infections by certain types of HPV, designated as high-risk, carcinogenic, or cancer-associated, cause virtually all cervical cancer everywhere in the world [2]. HPV meets all Hill's criteria for causation for cervical cancer [3]: Strength, Consistency, Specificity, Temporality, Biological Gradient, Plausibility, Coherence, Experiment, and Analogy.

The natural history of HPV and cervical carcinogenesis now can be represented by a simple, causal schema composed of four, reliably measured stages: 1) HPV acquisition, 2) HPV persistence (vs. clearance), 3) progression to cervical precancer, and 4) invasion [2]. This model replaces the older morphological, step-wise or lock-and-key model of normal, CIN1, CIN2, CIN3, and cancer. HPV infection is very common, perhaps universal, among sexually active populations. However, on a per event basis HPV infection is an uncommon cause of cancer. Most (~90%) HPV infections are benign and are cleared or controlled within two years; although there is now evidence that some infections may become quiescent (latent) or undetectable [4], the fraction of HPV infections that become latent is unknown. However, the clinical importance of their re-emergence in peri- and post-menopausal women for causing cervical cancer is uncertain. It is possible that these re-emerging infections are less likely to cause cancer due the absences of hormones thought to contribute to the carcinogenic process [5].

Thus, a key step in cervical carcinogenesis is overt, measurable high-risk HPV (hrHPV) persistence. After a year or two, HPV persistence strongly predicts the development of cervical precancer, surrogates of which are histopathologic diagnoses of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN3) or

adenocarcinoma in situ (AIS) [6–7]. Biologically, productive HPV infections, those that make more virus, can sometimes become transforming but the exact mechanism(s) by which that occurs is not well understood. Epidemiologically, the longer an infection persists, the greater the risk for development of precancerous cellular changes in the epithelium. At some unknown average duration, HPV persistence probably becomes synonymous with CIN3/AIS although it may go undetected and may even regress.

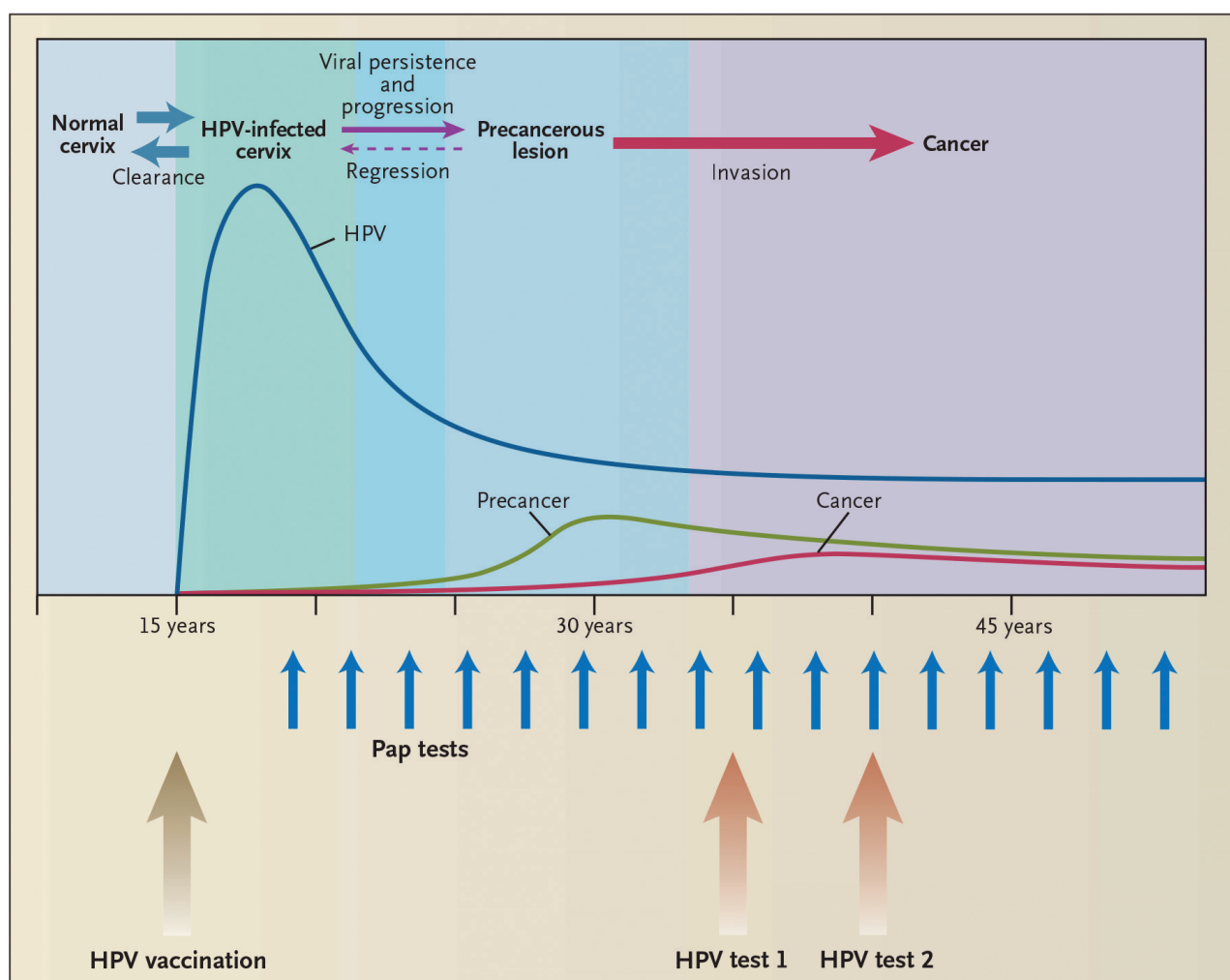
The transition between the precancer and micro-invasive cancer is imperfectly understood because of the imperfect sensitivity of colposcopy and biopsy to detect it. There are also errors in the pathological diagnosis of cervical precancer. These errors are probably most common for the earliest and smallest CIN3/AIS lesions with low malignant potential that must arise from the persisting infection [8]. If a small CIN3/AIS is undetected and/or untreated, it likely enlarges laterally and accumulate somatic genetic changes until finally it is truly precancerous i.e., it will at some time become invasive if not treated beforehand. For example, untreated CIN3/AIS lesions in older women (median age 38 years) - about 15 years after the earliest, smallest precancerous lesions can be found in the population by screening - have about a 30% risk of becoming invasive over the next 30 years [9–10]. Persistent CIN3/AIS in this same population had a 50% risk of becoming invasive cancer. The carcinogenic process for cancer to develop from incident HPV infection on average takes time - approximately 5–10 years at a minimum and 20–25 years on average. A recent statistical modelling analysis [11] estimated that the progression time from CIN2/3 to invasive cervical cancer was 23.5 years, an estimate that may have been affected by the inclusion of CIN2, which is known to be an equivocal diagnosis of precancer and may reflect diagnostic error in distinguishing between CIN1 and CIN3 [12], resulting in a longer time interval.

HPV also causes a significant number and proportion of vulvar, vaginal, anal, penile, and oropharyngeal cancers [13]. Approximately 5.2% of the human burden of cancer is caused by HPV [13]. HPV16 is the most important HPV genotype, responsible for

60% of cervical cancer [14]. HPV18 is the next most important HPV genotype, responsible for 10% of cervical cancer, including 30% of adenocarcinoma of the cervix [14], which is on the rise in Western Countries [15–16]. A greater proportion of HPV-related cancers at other anatomic sites are caused by HPV16 such that HPV16 alone is responsible for 3.0–3.5% of all cancer globally. Together, HPV16 and HPV18 account for approximately 70% of cervical cancer [14]. The same 12–15 HPV types cause 95%–99% of cervical cancer on all continents everywhere in the world [14]. Thus, the first important corollary of these findings is that HPV does not discriminate by race or ethnicity in causing cancer. In fact, there is no evidence of a significant genetic predisposition for cervical cancer. Thus, the two main causes of cervical cancer are persistent cervical infections by hrHPV genotypes AND a lack of access to preventive services.

Targeting HPV

The discovery of hrHPV as the necessary cause of cervical cancer has led to revolutionary advances in cervical cancer prevention by targeting its cause. These include 1) the development of prophylactic vaccines for primary prevention and 2) sensitive molecular hrHPV testing for cervical cancer screening (with diagnosis and treatment of precursor lesions) for secondary prevention (Figure 1). HPV vaccination and testing are highly efficacious ($\geq 90\%$) for preventing infection and detection of cervical precancer and early cancer. If used in an age-optimized manner that takes into account the natural history of HPV and cervical cancer, both interventions can be highly effective and cost-effective. A second important corollary (of the findings above) is that the HPV-targeted interventions likely will work equally well everywhere in the world.



The Natural History of HPV Infection and Cervical Cancer.

The peak prevalence of transient infections with carcinogenic types of HPV (blue line) occurs among women during their teens and 20s, after the initiation of sexual activity. The peak prevalence of cervical precancerous conditions occurs approximately 10 years later (green line) and the peak prevalence of invasive cancers at 40 to 50 years of age (red line). (The peaks of the curves are not drawn to scale.) The conventional model of cervical-cancer prevention is based on repeated rounds of cytologic examination, including Papanicolaou smears, and colposcopy (small blue arrows). Alternative strategies include HPV vaccination of adolescents (large beige arrow), one or two rounds of HPV screening at the peak ages of treatable precancerous conditions and early cancer (large reddish-brown arrows), or both.

Figure 1. From The New England Journal of Medicine. Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical-cancer prevention. Copyright © (2005) Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission.

Advances in HPV and Cervical Cancer Prevention in Norway

These are exciting times for cervical cancer prevention in Norway as the implementation of both of these technologies are underway. Following clinical trials for prophylactic HPV vaccination that included Norway as one of the participating countries, prophylactic HPV vaccination was introduced in 2009 and now approximately 80% of adolescent females age 12 years get vaccinated every year. In 2015, a large demonstration/implementation project to evaluate a switch from three-yearly Pap testing to five-yearly HPV testing was launched in four counties in Norway.

In the near future, adult women will be screened less often for the same cervical cancer prevention benefits and younger adult women will be less likely to have abnormal Paps, need colposcopy, and receive treatment. Over the next 20 years, HPV-related cancers will become less common, cervical cancer will be classified as a rare cancer, and adult women will need even fewer screens in their lifetime. If Norway introduces the next generation HPV vaccine [17], which is predicted to reduce cervical cancer by 90% (vs. ~70% reduction in cervical cancer achieved by best cervical cancer screening programs), cervical cancer screening may become obsolete or at most an once-in-a-lifetime event.

This Special Issue of Cancer in Norway

In this Special Issue of *Cancer in Norway*, these and other advances in HPV and cervical cancer prevention are discussed by some of the leading HPV researchers in Norway as well as the world. Dr. Bo Terning Hansen discusses the historical trends and current burden of HPV-related cancers. Dr. Espen Enerly presents the current evidence from clinical trials on the efficacy of first [18–20] and second generation [17] HPV vaccines. Drs. Mari Nygård and Suzanne Krüger Kjær (from the Danish Cancer Society) discuss the observed early impact on HPV-related outcomes and the adverse events following

the introduction of HPV vaccination into the general population [21]. Dr. Emily Burger discusses the cost-effectiveness, or the value proposition, of introducing HPV vaccination despite the already relatively low incidence of cervical cancer in Norway. Dr. Birgit Engesæter discusses the rationale and the roll-out of HPV testing-based cervical cancer screening. Finally, Dr. Sagar Sen presents new strategies for increasing the knowledge of HPV in the general population, with the eventual goal of increasing awareness and participation in cervical cancer prevention programs and reducing the unnecessary and unfortunate stigma that can be associated with HPV infection and related diseases.

It is with great admiration and envy that I observe the roll-out of these programs for cervical cancer prevention and control in Norway. In the U.S., younger women are under-vaccinated [22] and older women are over-screened [23–24], leading to missed opportunities for prevention and excessive expenditures, respectively, and resulting in an overall inefficient and cost-inefficient program. As a collaborator with the Cancer Registry of Norway, I look forward to learning from my Norwegian colleagues on how to provide better cervical cancer prevention and control services to women living in the U.S. populations.

Dr. Castle has received commercial HPV tests for research at a reduced or no cost from Roche, Qiagen, Norchip, Arbor Vita Corporation, BD, and mtm. He has been compensated financially as a member of a Merck Data and Safety Monitoring Board for HPV vaccines. Dr. Castle has been paid as consultant for BD, Gen-Probe/Hologic, Roche, Cepheid, ClearPath, Guided Therapeutics, Teva Pharmaceuticals, Gentcel, Inovio, and GE Healthcare. Dr. Castle has received honoraria as a speaker for Roche and Cepheid.

References

1. Durst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur HH. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983;80:3812-3815.
2. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007;370:890-907.
3. Hill ab. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965;58:295-300:295-300.
4. Rositch AF, Burke AE, Viscidi RP, Silver MI, Chang K, Gravitt PE. Contributions of recent and past sexual partnerships on incident human papillomavirus detection: acquisition and reactivation in older women. *Cancer Res* 2012;72:6183-6190.
5. Plummer M, Peto J, Franceschi S. Time since first sexual intercourse and the risk of cervical cancer. *Int J Cancer* 2012;130:2638-2644.
6. Castle PE, Rodriguez AC, Burk RD et al. Short term persistence of human papillomavirus and risk of cervical precancer and cancer: population based cohort study. *BMJ* 2009;339:b2569.
7. Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1478-1488.
8. Schiffman M, Rodriguez AC. Heterogeneity in CIN3 diagnosis. *Lancet Oncol* 2008;9:404-406.
9. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9:425-434.
10. Cervical Cancer Inquiry. *N Z Nurs Forum* 1988;16:5-6.
11. Vink MA, Bogaards JA, van Kemenade FJ, de Melker HE, Meijer CJ, Berkhof J. Clinical progression of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: estimating the time to preclinical cervical cancer from doubly censored national registry data. *Am J Epidemiol* 2013;178:1161-1169.
12. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis* 2012;16:205-242.
13. Forman D, de MC, Lacey CJ et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5:F12-23.
14. de SS, Quint WG, Alemany L et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;11:1048-1056.
15. Bray F, Carstensen B, Moller H et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2191-2199.
16. Adegoke O, Kulasingam S, Virnig B. Cervical cancer trends in the United States: a 35-year population-based analysis. *J Womens Health (Larchmt)* 2012;21:1031-1037.
17. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015;372:711-723.

18. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928-1943.
19. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-1927.
20. Paavonen J, Naud P, Salmeron J et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374:301-314.
21. Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Munk C, Kjaer SK. Early impact of human papillomavirus vaccination on cervical neoplasia--nationwide follow-up of young Danish women. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:djt460.
22. Reagan-Steiner S, Yankey D, Jeyarajah J, Elam-Evans LD, Singleton JA, Curtis CR, MacNeil J, Markowitz LE, Stokley S. 2015. National, Regional, State, and Selected Local Area Vaccination Coverage Among Adolescents Aged 13-17 Years--United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 64:784-792.
23. Kim JJ, Campos NG, Sy S, Burger EA, Cuzick J, Castle PE, Hunt WC, Waxman A, Wheeler CM, New Mexico HPVPRSC. 2015. Inefficiencies and High-Value Improvements in U.S. Cervical Cancer Screening Practice: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med* 163:589-597.
24. Habbema D, De Kok IM, Brown ML. 2012. Cervical cancer screening in the United States and the Netherlands: a tale of two countries. *Milbank Q* 90:5-37.

HPV-relatert kreft i Norge

Bo Terning Hansen, PhD¹, Suzanne Campbell¹, Mari Nygård, MD, PhD¹

¹Forskningsavdelingen, Kreftregisteret

Humant papillomavirus (HPV) kan forårsake kreft i flere organer i underlivet og svelget, blant både kvinner og menn. I denne artikkelen viser vi at det i Norge årlig forekommer cirka 371 krefttilfeller som sannsynligvis er assosiert med HPV-typer som det i dag vaksineres mot. Av disse forekommer 210 tilfeller i livmorhalsen og 161 tilfeller i andre organer. Tallene antyder potensialet for kreftforebygging ved HPV-vaksinering i Norge. Vi viser også at forekomsten av HPV-relatert kreft har økt i flere organer i perioden 1953 til 2014.

Innledning

Oppfinnelsen av HPV-vaksinen har gjort det mer allment kjent at humant papillomavirus kan forårsake livmorhalskreft. Mindre kjent er det at HPV også kan forårsake kreft i andre organer i det anogenitale området, det vil si i vulva, vagina, anus og penis. Viruset kan i tillegg forårsake kreft i visse deler av svelget, nærmere bestemt i oropharynx, mandler og tungebasis. Felles for organene som kan rammes av HPV-relatert kreft er at de kan bli eksponert for smitte ved seksuell kontakt, og at de består av en vevstype som er sårbar for viruset.

En høy andel HPV-relatert kreft, uansett i hvilket organ det forekommer, kan sannsynligvis forhindres ved vaksinering. For å anslå det kreftforebyggende potensialet ved HPV-vaksinering i Norge er det derfor viktig å vurdere kreft i alle organer hvor HPV kan forårsake kreft. I dagens vaksineprogram i Norge brukes en vaksine som beskytter mot to av de farligste HPV-typene, kalt HPV16 og HPV18.

Forekomsten av HPV-relatert kreft påvirkes av flere faktorer som kan endre seg over tid. Derfor er det interessant å undersøke tidstrender i forekomst av HPV-relatert kreft. Siden HPV er seksuelt overførbart vil endringer i befolkningens seksualatferd kunne påvirke kreftinsidensen. En annen faktor som kan påvirke forekomst av HPV-relatert kreft er endringer i helsetjenesten. Dette er spesielt relevant for livmorhalskreft, som det lenge har vært mulig å forebygge ved celleprøve og påfølgende behandling av forstadier til kreft.

Metode

Vi presenterer data på primært tilfeller av kreft i de følgende organer (Den internasjonale statistiske klassifikasjon av sykdommer ICD-10 kode i parentes): Vulva (C51), vagina (C52), anus (C21), penis (C60), livmorhals (C53) og svelg (oropharynx (C10), tungebase (C01) og tonsiller (C09) kombinert). For alle organer presenterer vi data for kreft i plateepitelceller, fordi det er kreft i denne celletypen som er mest relevant for HPV-relatert kreft. Unntaket er livmorhalskreft, hvor vi presenterer data for kreft både i kjertelepitel og i plateepitel. I livmorhalsen forårsaker HPV kreft i begge celletyper, men det er hovedsakelig kreft i plateepitel som oppdages ved screening. For organer som finnes hos begge kjønn, presenterer vi data samlet for menn og kvinner. Vi presenterer årlig insidens for hele perioden hvor Kreftregisteret har komplette data, altså fra og med 1953 til og med 2014. Ratene er aldersjusterte etter verdensstandarden [1].

Kreftinsidensen varierer tilfeldig mellom ulike år, og for sjeldne typer kreft kan denne variasjonen gi store relative forskjeller mellom år. For å gi et mer robust grunnlag for estimeringen av HPV-vaksinens forebyggende potensiale, bruker vi derfor gjennomsnittlig antall tilfeller i siste femårsperiode.

Siden Kreftregisteret ikke har data om hvorvidt hvert krefttilfelle inneholder HPV, bruker vi estimerer for andel krefttilfeller som tilskrives HPV for hvert organ. Estimatenes er tatt fra studier som har testet et stort antall kreftsvulster for innhold av HPV. Alle estimerer er tatt fra meta-analyser som har sammenstilt data fra flere ulike studier, og vi har brukt de mest oppdaterte og presumptivt mest presise estimerer som per i dag finnes. For å anslå årlig antall tilfeller som kan tilskrives HPV, multipliserer vi andelen krefttilfeller som tilskrives HPV i et gitt organ med antallet årlige tilfeller av kreft i dette organet. Samme prosedyre følges for antall årlige tilfeller tilskrevet HPV16/18, som det i dag vaksineres mot.

Resultater

Trender i insidens av HPV-relatert kreft i Norge

Analkreft viser en gradvis økning over perioden 1953-2014 (Figur 1). Selv om analkreft fremdeles er relativt sjeldent er forekomsten mangedoblet fra 50-tallet til i dag. Kreft i svelget øker også, især i siste halvdel av perioden (Figur 1). En trend med økende forekomst i løpet av perioden ser vi også for livmorhalskreft i kjertelepitel (Figur 2) – en kreftform som i liten grad påvirkes av screening. Et fellestrekk for kreft i de organene som viser en økende forekomst, er at økningen starter eller blir noe brattere i løpet av 1970-tallet.

For livmorhalskreft i plateepitel ser vi en økning til midten av 70-tallet, og deretter en betydelig nedgang (Figur 3). Legg merke til at y-aksen her er forskjellig fra de øvrige figurene, grunnet en langt høyere forekomst av livmorhalskreft i plateepitel.

Trendene for vulva, vagina og penis viser ikke store endringer for perioden 1953-2014. Det store bildet for krefttrender i disse organene er at insidensen har holdt seg omtrent på samme nivå gjennom hele perioden (Figur 4 og 5).

Antall tilfeller tilskrevet HPV

Årlig oppstår tilsammen 669 nye tilfeller av kreft i organer hvor HPV-relatert kreft oppstår (antall nye tilfeller årlig, basert på gjennomsnittet for perioden 2010-2014: 308 i livmorhals, 76 i vulva, 17 i vagina, 73 i anus, 39 i penis og 156 i svelg). Kun en andel av disse tilfellene skyldes HPV, og andelen varierer mellom de ulike organene. Det er først og fremst krefttilfeller i plateepitelceller som er relatert til HPV, og disse utgjør sammen med kreft i kjertelceller i livmorhalsen (som også er assosiert med HPV) 619 nye krefttilfeller årlig (Tabell 1). Vi anslår at det blant disse 619 årlige krefttilfellene er 480 tilfeller (78 %) som kan tilskrives HPV, hvorav 371 (60 %) kan tilskrives HPV-typene 16 eller 18 som det i dag vaksineres mot. Cirka 210 årlige tilfeller i livmorhalsen og 161 årlige tilfeller i andre organer kan tilskrives HPV16 eller 18, hvorav 87 tilfeller forekommer blant menn (Tabell 1).

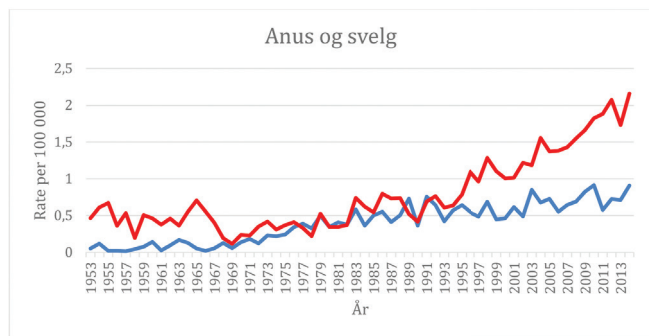
Tabell 1. Årlig antall krefttilfeller i organer som rammes av HPV-relatert kreft, og årlig antall tilfeller tilskrevet HPV i Norge

Organ (celletype)	Årlig antall tilfeller i Norge ¹	Andel tilskrevet HPV (%)	Andel tilskrevet HPV 16/18 ³ (%)	Årlig antall tilfeller i Norge tilskrevet HPV	Årlig antall tilfeller i Norge tilskrevet HPV 16/18 ³	Kilde for andel tilskrevet HPV
Livmorhals (plateepitel)	223	100	73	223	163	Walboomers et al. 1999[10]; Li et al. 2011[11]
Livmorhals (kjertelepitel)	65	100	73	65	47	Walboomers et al. 1999 [10]; Li et al. 2011[11]
Vulva (plateepitel)	65	29	21	19	14	de Sanjosé et al. 2013[18]; Serrano et al. 2015[19]
Vagina (plateepitel)	13	81	51	11	7	Aleman et al. 2014[20]
Anus (plateepitel), kvinner	45	90	76	41	34	Aleman et al. 2015[21]
Anus (plateepitel), menn	21	90	76	19	16	Aleman et al. 2015[21]
Penis (plateepitel)	37	47	35	17	13	Miralles-Guri et al. 2009 [22]
Svelg ² (plateepitel), kvinner	37	57	51	21	19	Ndiaye et al. 2014 [23]
Svelg ² (plateepitel), menn	113	57	51	64	58	Ndiaye et al. 2014 [23]
Totalt	619			480	371	

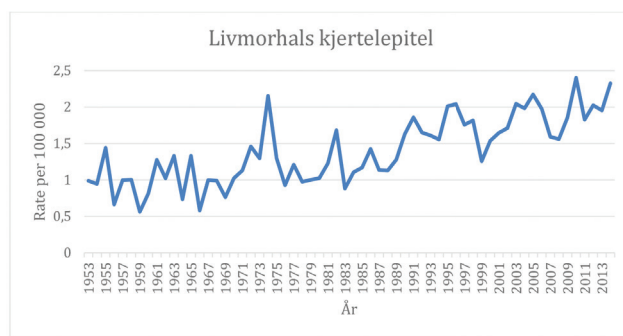
¹ Årlig gjennomsnitt for perioden 2010-2014

² Svelg = tungebasis, mandler og oropharynx

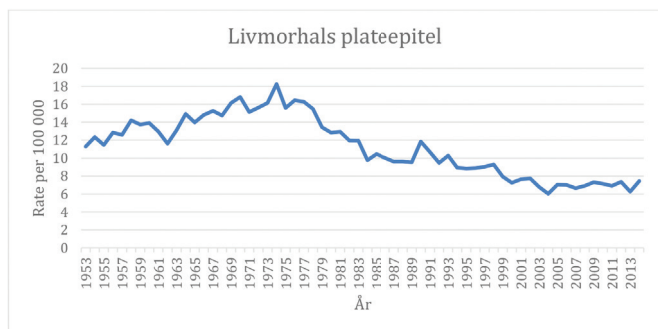
³ HPV 16 og HPV 18 er kreftfremkallende HPV-typer som det vaksineres mot i Barnevaksinasjonsprogrammet



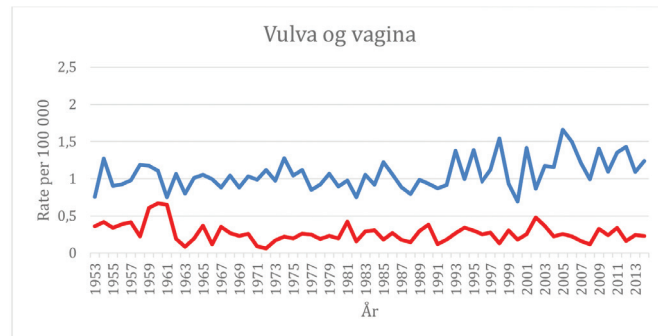
Figur 1. Aldersjustert insidens av plateepitelkreft i svelg (rødt) og anus (blått) blant menn og kvinner for perioden 1953-2014. Svelg omfatter oropharynx, mandler og tungebasis



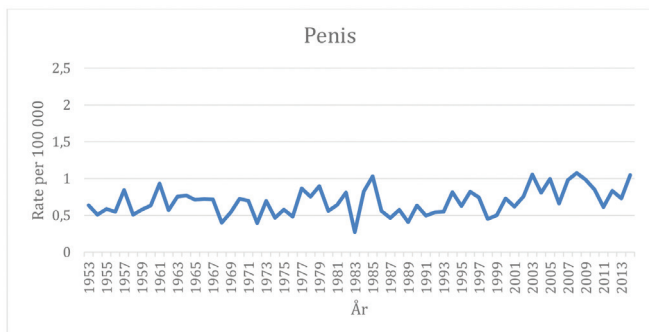
Figur 2. Aldersjustert insidens av kjertelepitel reft i livmorhals for perioden 1953-2014



Figur 3. Aldersjustert insidens av plateepitelkreft i livmorhals for perioden 1953-2014



Figur 4. Aldersjustert insidens av plateepitelkreft i vulva (blått) og vagina (rødt) for perioden 1953-2014



Figur 5. Aldersjustert insidens av plateepitelkreft i penis for perioden 1953-2014

Diskusjon

Kreft i anus, svelg og kjertelepitel i livmorhals viser en økende forekomst over tid i den norske befolkningen. Dette er kreft som i hovedsak forårsakes av HPV, og som det ikke finnes effektiv screening mot. Et lignende mønster observeres også i andre land [2–3]. Vi vet ikke årsaken til dette, men en sannsynlig forklaring er at eksponeringen for HPV har vært økende i befolkningen i nyere tid. HPV er seksuelt overførbart, og studier av befolkningens seksualatferd har blant annet vist at alder for seksuell debut har gått ned, mens gjennomsnittlig antall seksualpartnere, samt erfaring med oral- og analsex, har økt [4–7]. Den økende trenden av flere typer HPV-relatert kreft gjør forebyggende tiltak enda viktigere.

Det viktigste unntaket fra den økende trenden gjelder livmorhalskreft i plateepitel, som har blitt kraftig redusert siden celleprøven ble utbredt i den kvinnelige befolkningen. Celleprøven kan påvise forstadier til livmorhalskreft som kan behandles slik at kreft ikke oppstår. Vi har tidligere estimert at forekomsten av livmorhalskreft i dag ville vært cirka 29 per 100 000 kvinner dersom vi ikke hadde hatt screening mot denne kreftformen, mens den faktiske forekomsten er rundt 7 per 100 000. Det tilsvarer en reduksjon på 74 % [8]. Screening mot livmorhalskreft har vært og kommer fortsatt til å være et viktig bidrag til forbedret kvinnehelse.

Forekomst av kreft i vulva, vagina og penis ser heller ikke ut til å øke, men har holdt seg på omtrent samme nivå siden 50-tallet. Vi vet ikke hvorfor HPV-relatert kreft i disse organene eventuelt skulle påvirkes på en annen måte enn for eksempel kreft i anus eller svelg. Merk imidlertid at kreft i disse organene forekommer relativt sjelden, og at andelen tilfeller tilskrevet HPV er lavere enn ellers, særlig for penis og vulva. Tallene blir derfor mer variable, og en eventuell økning i den HPV-relaterte andelen kan lettere maskeres av endringer i den relativt store andelen krefttilfeller som ikke er relatert til HPV. Forstadier til kreft i vulva og vagina kan også ha blitt oppdaget og behandlet i forbindelse med screening mot livmorhalskreft, slik at kreft har blitt unngått. Cellulære forskjeller mellom organer som rammes av HPV-relatert kreft [9] kan også tenkes å være av betydning for ulike mønstre i forekomst.

Selv om screening har redusert forekomsten av livmorhalskreft betraktelig, forekommer fremdeles de fleste tilfeller av HPV-relatert kreft i livmorhalsen. Samlet sett er det likevel et betydelig antall HPV-relaterte krefttilfeller i andre organer, også blant menn.

Kreft som kan tilskrives HPV-typer som det i dag vaksineres mot (HPV16/18) anslås å utgjøre 210 årlige tilfeller av livmorhalskreft pluss 161 årlige tilfeller tilsammen i vulva, vagina, anus, penis og svelg.

Det er knyttet en viss usikkerhet til anslagene for antall krefttilfeller tilskrevet HPV. For de organer hvor HPV-relatert kreft sjeldent oppstår er estimatene av andel tilfeller tilskrevet HPV basert på færre prøver, og er derfor mer usikre. De organer som i tillegg har en relativt høy andel tilfeller som ikke er relatert til HPV er også ekstra sårbare for skjevheter i utvalget av svulsttyper, hvilket er med på å øke usikkerheten for disse estimatene.

Påvisningen av HPV i svulster har blitt bedre over tid [10–11], og siden de fleste estimatene av andel tilfeller tilskrevet HPV også bruker eldre data kan det medføre en viss underestimering av HPV-relaterte krefttilfeller. Videre er det også mulig at HPV er relatert til en liten andel kreft i flere områder i hode-hals regionen enn de som her er definert til svelget [12], hvilket også kan medføre en viss underestimering av den HPV-relaterte kreftbyrden.

Med hensyn til potensialet for forebygging av kreft ved HPV-vaksine er et annet usikkerhetsmoment samtidige infeksjoner av andre kreftfremkallende HPV-typer enn 16 og 18. Vi vet ikke i hvilken grad eliminering av HPV16/18 fra en svulst som i tillegg inneholder ytterligere kreftfremkallende HPV-typer vil forhindre kreft.

Det er nylig utviklet en HPV-vaksine som beskytter mot ni ulike typer HPV. Den vil sannsynligvis beskytte mot enda flere krefttilfeller enn det som her er tilskrevet HPV16 eller HPV18, og nærme seg anslagene for HPV-relatert kreft uavhengig av HPV-type.

Til nå er det bevis for at HPV-vaksinen effektivt forhindrer forstadier til kreft i livmorhals, vagina, vulva og anus [13–17], mens dette ennå ikke er tilstrekkelig undersøkt for svelg og penis. Siden HPV-relatert kreft tar mange år å utvikle, har ikke vaksinen vært i bruk lenge nok til å påvise effekter på kreft i noen organer. Antallet HPV16/18-relaterte krefttilfeller som presenteres her angir derfor potensialet for vaksinen som brukes i dagens vaksineprogram, sannsynliggjort ved virustypenes anerkjente rolle som nødvendig for kreftutvikling i hvert organ. Tallene viser at det er et betydelig kreftforebyggende potensial for HPV-vaksinen i Norge.

Mari Nygård har mottatt finansiell støtte fra MSD Norge til forskningsprosjekter gjennom sin tilknyttede institusjon. Prosjektene ledes av Nygård, med Bo Terning Hansen og Suzanne Campbell som prosjektmedarbeidere.

Referanser

1. Doll R, Payne P, Waterhouse JAH. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. I. Geneva: Union Internationale Contre le Cancer, 1966.
2. Chaturvedi AK. Beyond cervical cancer: burden of other HPV-related cancers among men and women. *J Adolesc Health* 2010;46:S20-26.
3. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5:F12-23.
4. Jaeger AB, Gramkow A, Sorensen P, et al. Correlates of heterosexual behavior among 23-87 year olds in Denmark and Sweden, 1992-1998. *Arch Sex Behav* 2000;29:91-106.
5. Pedersen W, Samuelsen SO. Nye mønstre av seksualatferd blant ungdom. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2003;123:3006-09.
6. Stigum H, Samuelsen SO, Traeen B. Analysis of first coitus. *Arch Sex Behav* 2010;39:907-914.
7. Tyden T, Palmqvist M, Larsson M. A repeated survey of sexual behavior among female university students in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:215-219.
8. Lonnberg S, Hansen BT, Haldorsen T, et al. Cervical cancer prevented by screening: Long-term incidence trends by morphology in Norway. *Int J Cancer* 2015;137:1758-1764.
9. Herfs M, Yamamoto Y, Laury A, et al. A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:10516-10521.
10. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-19.
11. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, et al. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 2011;128:927-935.
12. Gillison ML, Alemany L, Snijders PJF, et al. Human papillomavirus and diseases of the upper airway: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5:F34-54.
13. FUTURE I/II Study Group. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c3493.
14. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012;13:89-99.
15. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *NEJM* 2011;364:401-411.
16. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *NEJM* 2011;365:1576-1585.
17. Schiller JT, Castellsague X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5:F123-138.

18. de Sanjose S, Alemany L, Ordi J, et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer* 2013;49:3450-3461.
19. Serrano B, de Sanjose S, Tous S, et al. Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. *Eur J Cancer* 2015;51:1732-1741.
20. Alemany L, Saunier M, Tinoco L, et al. Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples. *Eur J Cancer* 2014;50:2846-2854.
21. Alemany L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I, et al. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *Int J Cancer* 2015;136:98-107.
22. Miralles-Guri C, Bruni L, Cubilla AL, et al. Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. *J Clin Pathol* 2009;62:870-878.
23. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014;15:1319-1331.

Utvikling av HPV-vaksiner: Fra kliniske studier til vaksineringsprogrammer

Espen Enerly, PhD¹, Mari Nygård, MD, PhD¹

¹Forskningsavdelingen, Kreftregisteret

Siden HPV-vaksinen ble tilgjengelig har et stort antall kliniske studier levert gode data på dens evne til å beskytte mot HPV-infeksjoner. Dette har videre blitt fulgt opp med studier i den generelle befolkningen, hvor vaksinen til syvende og sist har mulighet til å gjøre en forskjell på kreftstatistikken og i folks liv.

HPV = humant papillomavirus. Svært utbredt, seksuelt overførbart virusgruppe.

HPV-smitte er en forutsetning for å utvikle livmorhalskreft, og smitten kan også forårsake andre former for kreft, samt plager som kjønnsvorter

Oppbygning av vaksinene

Alle humant papillomavirus (HPV) vaksiner består av ikke-infeksiøse kunstig fremstilt partikler, kalt viruslignende partikler (VLP), som lages ved at det produseres proteiner som tilsvarer overflaten til viruset og som på egenhånd setter seg sammen til partikler [1]. Partiklene inneholder derfor ikke noe arvestoff fra viruset og er ikke smittefarlige. Når personen vaksineres med disse partiklene produserer immunforsvaret nøytraliserende antistoffer mot det HPV-et som samsvarer med overflaten på partiklene. De nøytraliserende antistoffene dekker til viktige områder av HPV-et og hemmer således at det kommer inn i cellene som finnes i livmorhalsen [2]. I tillegg inneholder vaksinene andre virkestoffer som forsterker immunreaksjonen, såkalte adjuvanter [3].

Denne teknologien er benyttet til å lage de tre vaksinene som per dags dato er godkjent i EU for å beskytte mot forstadier til kreft og kreft forårsaket av humant papillomavirus (HPV) infeksjoner [4–5]. De tre er Cervarix® fra GlaxoSmithKline (GSK), Gardasil® og Gardasil-9® fra Merck & Co (Tabell 1). Vaksinene er rettet mot de HPV-typene som i størst

grad forårsaker livmorhalskreft [6]. Både Cervarix og Gardasil inneholder partikler basert på HPV16 og HPV18 og kan beskytte mot infeksjon fra disse to HPV-typene. Disse er valgt fordi de forårsaker ~70 prosent av alle livmorhalskrefttilfeller. Gardasil 9 inneholder i tillegg partikler basert på fem andre HPV-typer (31/33/45/52/58) som sammen med 16 og 18 forårsaker ~90 prosent av livmorhalskrefttilfellene [7]. En positiv overraskelse fra de tidlige forsøkene var at vaksinene i tillegg hadde noe beskyttelse mot enkelte andre HPV-typer enn de som i utgangspunktet er inkludert i vaksinen. Det gjenstår derimot å se langtidsbetydningen av dette i den generelle populasjonen.

Enkelte HPV-typer kan forårsake kjønnsvorter, noe som rammer omtrent 10 prosent av befolkningen i løpet av livet og er den vanligste virusutløste kjønnssykdommen i Norge. Gardasil og Gardasil 9 er utviklet for også å gi beskyttelse mot HPV6 og HPV11, to typer som forårsaker ~90 prosent av alle tilfeller av kjønnsvorter [8].

Vaksine	Adjuvans	Viruslignende partikler	
Cervarix®	AS04		
Gardasil®	AAHS		
Gardasil 9®	AAHS		
		Forårsaker ~90% av kjønnsvortetilfeller Forårsaker ~70% av livmorhalskrefttilfellene Forårsaker ~90% av livmorhalskrefttilfellene	

Tabell 1: Virkestoffer i vaksinene er HPV L1 overflateprotein i angitte konsentrasjoner med enten AS04, 3-O-desacyl-4'-monofosforyl lipid A (MPL) adsorbert til aluminiumhydroksid, hydrert (Al(OH)₃) (Cervarix) eller HPV L1 protein adsorbert på amorft aluminium hydroksyfosfatsulfat-adjuvans (AAHS) (Gardasil og Gardasil 9).

Tidlige resultater

De mest sentrale studiene som lå til grunn for godkjennelse av Cervarix og Gardasil var henholdsvis PATRICIA-studien [9], FUTURE I og II [10 11]. Fra infeksjon med HPV til utvikling av livmorhalskreft tar det som regel mer enn ti år. Det var derfor uhen-siktsmessig av både praktiske og etiske grunner at liv-morhalskreft skulle være endemålet i disse studiene. Isteden målte studiene først og fremst vaksinenes evne til å forebygge behandlingstrengende forstadier til kreft i livmorhalsen, kalt cervikal intraepitelial neoplasi grad 2 (CIN2) og grad 3 (CIN3), og sam-menlignet vaksinerte med en placebogruppe. Kvin-nene som ble inkludert var 15-26 år, da det var her man raskest kunne måle en effekt. Andre endemål for å måle vaksinenes effekt er blant annet tilstedeværelse av kjønnsvorter og vedvarende HPV-infeksjon samt forstadier til kreft i vulva, vagina og anus.

Tolkningen av resultatene fra disse studiene kan være forvirrende da de involverer analyser av ulike grup-per deltakere [12]. En gruppe består av deltakere som gjennomførte studiene helt i henhold til protokoll og dermed representerer en «ideell» situasjon, hvor alle fikk tre doser av vaksinen og ingen hadde tegn på at de var smittet på forhånd (*Per-Protokoll popu-lasjon*). En annen gruppe består i tillegg av kvinner som kunne ha tegn på HPV-smitte ved inngang til eller umiddelbart etter vaksinering og fikk minst én dose (*Intention-to-treat populasjon*). Denne grup-pen tilsvarende til en viss grad vaksinering av en vanlig populasjon av seksuelt aktive unge kvinner (15-26 år).

De mest sentrale fase 3-studiene viste at etter ~4 år hadde vaksinen opp mot full beskyttelse mot HPV16/18 behandlingstrengende forstadier i grup-pen som ikke hadde noen tegn på tidligere HPV-smitte (Tabell 2). I populasjonene som også inkluderte

deltakere som hadde tegn på tidligere smitte var beskyttelsen generelt redusert, men fortsatt markant. Dette understreker hvor viktig det er å vaksinere før man debuterer seksuelt og kan bli eksponert for HPV-viruset. Har personen først fått en infeksjon kan ikke vaksinen fjerne infeksjonen.

Det er en stor fordel at denne beskyttelsen holder seg så lenge som mulig slik at det ikke blir behov for noen oppfriskningsvaksiner. Foreløpige data viser at beskyttelsen er opprettholdt i minst 8-9 år [13]. Kreftregisteret i Norge med samarbeidspartnere fra Danmark, Island og Sverige bidrar her med langtidsoppfølging av de nordiske deltakerne fra FUTURE II (Gardasil)-studiene. Dette foregår ved passiv oppfølging via ulike registre for å fange opp HPV-relaterte sykdomshendelser og bivirkninger, samt aktiv oppfølging hvor det samles inn blodprøver av deltakerne for å måle mengden av HPV-spesifikke antistoffer [14]. Foreløpig vet man ikke hvor grensen går på at mengden av HPV-spesifikke-antistoffer ikke lenger gir noen beskyttelse. Måling av HPV-spesifikke antistoffer har også blitt brukt til å vise at barn i 9-12 års-alderen har minst like god immunrespons etter vaksinering som personer i alderen 15-26 år.

Basert på den kunnskapen man allerede hadde om effekten av den første Gardasil-vaksinen, var det for Gardasil 9 ikke etisk forsvarlig å benytte en placebo-gruppe i de kliniske forsøkene. Kontrollgruppen er isteden deltakere som fikk den opprinnelige Gardasil-vaksinen. De første resultatene fra Gardasil 9 studien kom ut i 2015 og viste en 97 % beskyt-telse mot forstadier til kreft i livmorhalsen, vulva og vagina forårsaket av de fem kreftfremkallende HPV-typene som kommer i tillegg til HPV16/18 [15]. For HPV16/18 viste den tilsvarende immunologisk respons som Gardasil.

	Per-Protokoll populasjon	Intention-to-treat populasjon
	Effektivitet % (95% CI)	Effektivitet % (95% CI)
Kjønnsvorter		
Garland [11]	100 (92-100)	76 (61-86)
CIN2+		
Paavonen [9]	93 (80-98)	95 (86-98)
FUTURE II [10]	100 (86-100)	57 (38-71)
Garland [11]	100 (81-100)	30 (<0-56)
CIN3+		
Paavonen [9]	80 (30-98)	91 (61-99)
FUTURE II [10]	97 (79-100)	45 (23-61)
Garland [11]	100 (76-100)	12 (<0-44)

Tabell 2: Utvalgte sentrale studier på effekt av HPV-vaksinene på forebygging av kjønnsvorter, CIN2+ og CIN3+. (CIN2+ = CIN grad 2 eller mer alvorlig) forårsaket av HPV-typene i vaksinene. Studiene er gjen-nomført i ulike populasjoner og med noe forskjellig design som gjør at resultatene ikke er direkte sammen-lignbare. (CI=konfidensintervaller)

Fra kliniske forsøk til den virkelige verden

Selv om effekten av vaksinene i de kliniske forsøkene har vist seg å være særdeles bra, så er det avgjørende at vaksinene har god effekt også når de benyttes i et massevaksineringsprogram. I andre land som var tidlig ute med HPV-vaksinering og som i tillegg tilbød opphentingsvaksine har man allerede begynt å se de første tegnene. I Australia så man de første tegn på en vaksineeffekt allerede i 2011 [16], og det er siden vist at hos jenter i vaksinealder er det en nedgang i forekomst av HPV16/18 infeksjoner og av kjønnsvorter [17]. En meta-analyse som dekker 20 studier fra ni forskjellige land (USA, Australia, England, Skottland, New Zealand, Sverige, Danmark, Canada og Tyskland) viser at dette også gjelder andre land [18]. I Australia har man i tillegg også sett nedgang i behandlingstrengende forstadier til livmorhalskreft.

I Norge ble organisert HPV-vaksinering en del av barnevaksinasjonsprogrammet fra skoleåret 2009/2010. Fra og med 2016 kan norske jenter opp til 26 år få tilbud om opphentingsvaksine [19]. Dette gir en ny mulighet for vaksinering for norske jenter som enten var for gamle i 2009 eller som av ulike grunner ikke tok vaksinen. I flere andre land, deriblant Danmark og Australia har dette vært mulig helt fra de startet med vaksineringen. At Norge først setter i gang dette nå, har ført til at vi så langt ikke har noen målbare effekter av vaksineringen. De første effektene forventes å kunne måles på endringer i forekomst av HPV-infeksjoner og kjønnsvorter. Når kvinnene blir 25 år og begynner å gå til screening mot livmorhalskreft vil vaksineeffekt på forekomst av forstadier til kreft og etter hvert kreft bli mulig å måle.

HPV-vaksinenes effekt må veies opp mot alvorlighetsgraden av bivirkninger. De vanligste bivirkningene av vaksinene er hevelse og ømhet i armen der vaksinen er satt, feber, hodepine, kvalme, oppkast, diaré og magesmerter [20]. I Norge er det Statens Legemiddelverk i samarbeid med Folkehelseinstituttet som overvåker alle bivirkningsmeldinger. Frem til nå har ca. 150 000 jenter blitt vaksinert i Norge og det er meldt om få alvorlige bivirkninger, opplyser Statens Legemiddelverk [20]. Rapporterte alvorlige bivirkninger som potensielt kan være forårsaket av HPV-vaksine undersøkes av Statens Legemiddelverk i nærmere i samarbeid med andre Europeiske legemiddelmyndigheter. Fordelen med et slik samarbeid er at man vil være bedre i stand til å avdekke alvorlige bivirkninger som forekommer svært sjeldent da grunnlaget (antall vaksinerte) for å vurdere eventuelle årsakssammenhenger er bedre. Så selv om de tidlige kliniske vaksine-studiene [21] og foreløpige data fra massevaksinering fra mange land viser at vaksinen generelt er trygg [22] er det viktig med fortsatt kontinuerlig langtidsoppfølging.

Noen kreftfremkallende HPV-typer er ikke dekket av vaksinene. Bør vi bekymre oss for at disse blir mer vanlig når vi reduserer forekomsten av dagens vanligste kreftfremkallende HPV-typer? Det er ingen trend som tyder på at dette er i ferd med å skje, og en observasjon som taler mot at dette vil skje er at HPV-typene som finnes i dag allerede er side om side, tilsynelatende uten å konkurrere med hverandre [23]. Likevel må dette følges opp for å se hva som skjer på lengre sikt.

Hva er vaksinen godkjent for?

Vaksinene er godkjent for beskyttelse mot følgende sykdommer forårsaket av de aktuelle HPV-typene:

Cervarix (HPV-typer 16/18) [4]

- forstadier til kreft i kvinnelig kjønnsorganer: livmorhalsen, ytre kjønnsorganer (vulva og vagina)
- livmorhalskreft

Gardasil (HPV-typer 6/11/16/18) [5]

- forstadier til kreft i kvinnelig kjønnsorganer: livmorhalsen, ytre kjønnsorganer (vulva og vagina)
- forstadier til kreft i anus
- kjønnsvorter hos menn og kvinner
- livmorhals- og analkreft

Gardasil 9 (HPV-typer 6/11/16/18/31/33/45/52/58)

- Gardasil 9 er under behandling for godkjenning i Norge, men har fått europeisk godkjenning for beskyttelse mot tilsvarende sykdommer som Gardasil

Vaksinering av gutter og to-dose alternativet

Gutter rammes også av HPV-relatert kreft, blant annet i anus, penis og halsregionen. Gardasil er godkjent for bruk hos gutter mot analkreft og dets forstadier. Likevel debatteres det både i Norge og andre land om det er riktig å tilby organisert vaksinering til gutter. Problemstillingen er innfløkt. En viktig faktor er at guttene til dels blir beskyttet via flokkimmunitet, noe som oppstår når en høy andel av jentene er vaksinert. Fra et kostnadsperspektiv konkluderte Kunnskaps-senteret i en rapport at det sannsynligvis ikke er kostnadseffektivt å vaksinere gutter i Norge [24]. Andre forskere derimot mente at det kan være kostnadseffektivt å vaksinere gutter [25]. Begge rapportene påpekte at vaksineprisen var den viktigste faktoren som påvirker kostnadseffektiviteten. Vaksineprisen var en av de viktigste faktorene som påvirket om vaksinering av gutter ble kostnadseffektivt eller ikke. I tillegg til kostnader er det også andre vurderinger, blant annet hensynet til at homofile gutter trolig ikke vil være beskyttet i samme grad via flokkimmuniteten og om det er riktig at kun det ene kjønn i en smittekjede, her jentene, skal ha oppgaven med å vaksineres mot et seksuelt overførbart virus. En ekspertgruppe gjennomgår nå i 2015 grunnlaget for å gi et råd til helsemyndighetene om HPV-vaksinering av gutter bør inngå i barnevaksinasjonsprogrammet [26].

Helsemyndighetene i Australia har vedtatt å vaksinere gutter i tillegg til jenter. I Australia startet HPV vaksinering av gutter i skolevaksinasjonsprogrammet i 2013 og gutter i alderen 14–15 år fikk i tillegg tilbud om opphenningsvaksine [27]. I USA anbefaler det offentlige via Centers for Disease Control and Prevention (CDC) HPV-vaksinering for gutter i 11–12 års alderen, men der er ikke kostnadene dekket av det offentlige.

Etter gjennomgang av nyere studier konkluderte Verdens helseorganisasjon (WHO) at to doser av HPV-vaksinen (Cervarix og Gardasil) er like effektiv som tre doser. Det europeiske legemiddelverket (EMA) har også godkjent et alternativt behandlingsregime med to doser til jenter i alderen 9–13 år, men fortsatt tre doser for jenter fra 14 år. I Norge er fortsatt anbefalingen at jenter i 7. klasse skal tilbys tre doser. Dette er begrunnet i at det finnes begrensede langtidsdata på effekten av to-doser [27].

I hvilken grad to-dose- og gutte-vaksinering blir en del av skolevaksinasjonsprogrammet i fremtiden gjenstår å se. Dette er noe politikere og helsemyndighetene må avgjøre på bakgrunn av blant annet råd fra Folkehelseinstituttet og deres nedsatte ekspertgrupper.

Mari Nygård har mottatt finansiell støtte fra MSD Norge til forskningsprosjekter gjennom sin tilknyttede institusjon. Prosjektene ledes av Nygård, med Espen Enerly som prosjektmedarbeider.

Referanser

1. Kirnbauer R, Booy F, Cheng N, et al. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;24:12180-12184.
2. Schiller JT, Day PM, Kines RC. Current understanding of the mechanism of HPV infection. *Gynecol Oncol* 2010;1 Suppl:S12-17.
3. Buonaguro FM, Tornesello ML, Buonaguro L. Virus-like particle vaccines and adjuvants: the HPV paradigm. *Expert Rev Vaccines* 2009;10:1379-1398.
4. Cervarix. (Besøkt: 01.09.2015). <http://www.felleskatalogen.no/medisin/pasienter/pil-cervarix-glaxosmith-kline-547411>.
5. Gardasil. (Besøkt: 01.09.2015). <http://www.felleskatalogen.no/medisin/pasienter/pil-gardasil-sanofi-pasteur-msd-559566>.
6. Bruni L, Diaz M, Castellsague X, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010;12:1789-1799.
7. Serrano B, Alemany L, Ruiz PA, et al. Potential impact of a 9-valent HPV vaccine in HPV-related cervical disease in 4 emerging countries (Brazil, Mexico, India and China). *Cancer Epidemiol* 2014;6:748-756.
8. Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. *Vaccine* 2008;K17-28.
9. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;9686:301-314.
10. The FUTURE II Study group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;19:1915-1927.
11. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;19:1928-1943.
12. Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A Review of Clinical Trials of Human Papillomavirus Prophylactic Vaccines. *Vaccine* 2012:F123-F38.
13. De Vincenzo R, Conte C, Ricci C, et al. Long-term efficacy and safety of human papillomavirus vaccination. *Int J Womens Health* 2014;999-1010.
14. Nygard M, Saah A, Munk C, et al. Evaluation of the Long-Term Anti-Human Papillomavirus 6 (HPV6), 11, 16, and 18 Immune Responses Generated by the Quadrivalent HPV Vaccine. *Clin Vaccine Immunol* 2015;8:943-948.
15. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015;8:711-723.
16. Brotherton JM, Fridman M, May CL, et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet* 2011;9783:2085-2092.
17. Garland SM. The Australian experience with the human papillomavirus vaccine. *Clin Ther* 2014;1:17-23.

18. Drolet M, Benard E, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015;5:565-580.
19. Nilsen L. Jubler over gratis HPV-opphentningsvaksine. (Besøkt: 01.10.2015). <http://www.dagensmedisin.no/artikler/2015/09/07/jubler-over-hpv-opphentningsvaksine/>.
20. Legemiddelverk S. Bivirkningsmeldinger for HPV-vaksinen Gardasil - oppdaterte tall per 23. juli 2015. (Besøkt: 01.10.2015). <http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Bivirkningsmeldinger-for-HPV-vaksinen-Gardasil---oppdaterte-tall-per-23.-juni-2015.aspx>.
21. Lu BB, Kumar A, Castellsague X, et al. Efficacy and Safety of Prophylactic Vaccines against Cervical HPV Infection and Diseases among Women: A Systematic Review & Meta-Analysis. *Bmc Infectious Diseases* 2011;11:13.
22. Macartney KK, Chiu C, Georgousakis M, et al. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Drug Saf* 2013;6:393-412.
23. Safaeian M, Rodriguez AC. Invited Commentary: Multiple Human Papillomavirus Infections and Type Replacement—Anticipating the Future After Human Papillomavirus Vaccination. *American Journal of Epidemiology* 2014;11:1076-1081.
24. Jiménez E, Torkilseng EB, Klemp M. Økonomisk evaluering av HPV-vaksinasjon for 12-årige gutter . Rapport fra Kunnskapssenteret nr. 2 – 2015. ISBN 978-82-8121-938-0 ISSN 1890-1298.
25. Burger EA, Sy S, Nygard M, et al. Prevention of HPV-Related Cancers in Norway: Cost-Effectiveness of Expanding the HPV Vaccination Program to Include Pre-Adolescent Boys. *PLoS One* 2014;9:3:e89974.
26. Folkehelseinstituttet, HPV-vaksine til gutter? (Besøkt 01.09.2015). <http://www.fhi.no/artikler/?id=113711>.
27. Garland SM, Molesworth EG, Machalek DA, et al. How to best measure the effectiveness of male human papillomavirus vaccine programmes? *Clin Microbiol Infect* 2015;(9):834-841.
28. Folkehelseinstituttet. Anbefalt regime for HPV-vaksinasjon i barnevaksinasjonsprogrammet. (Besøkt: 01.09.2015 2015). <http://www.fhi.no/artikler/?id=114829>.

Early impact of quadrivalent HPV vaccination catch-up program: comparing Denmark and Norway

Mari Nygård, MD, PhD¹, Christian Munk, MD, PhD², Madleen Orumaq, MPH¹, Bo Terner Hansen, PhD¹, Susanne Kjær, MD, PhD^{2,3}

¹ Research Department, Cancer Registry of Norway

² Unit of Virus, Lifestyle and Genes, Danish Cancer Society Research Center, Copenhagen, Denmark

³ Department of Gynecology, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

In 2009, Denmark and Norway launched similar routine vaccination programs against HPV that causes genital warts and cervical cancer, with 11-12 year old girls as the target group for vaccination. Only Denmark launched additional catch-up vaccination of older girls. Here, we show that the HPV vaccination rates during the first four years of the vaccination programs were much higher in Denmark than in Norway, and that the concurrent incidence of genital warts was markedly reduced in Denmark, but was not reduced in Norway. We conclude that the difference in national HPV vaccination strategies was likely the main reason behind the observed differences in vaccine uptake and incidence of genital warts.

Introduction

Genital warts (GW) are caused mostly by HPV type 6 and 11 and is the earliest clinical manifestation of genital HPV infection, with an incubation period of three months [1]. Genital warts manifests in about 64% of those who are exposed to incident HPV6/11 infection [1] and is a common condition in the Nordic countries, affecting about 10% of Danish and Norwegian women [2]. The first episode of GW is on average diagnosed at age 23 years in Denmark and 22 years in Norway [2]. In most cases, genital warts regress spontaneously, but the use of imidazoquinolone compounds, such as imiquimod, can accelerate the clearance through inducing directly Th1-type cytokines from activated macrophages [3]. The quadrivalent and the nine-valent HPV vaccines provide protection against infection with HPV types 6, 11, and has been shown to be highly effective against GW in clinical trials [4–5] if administered before exposure to the infection. Countries that introduced mass-vaccination with the quadrivalent HPV vaccine including a catch-up for older girls and young women, such as Australia, Denmark and Sweden, were able to demonstrate a reduction in the overall GW incidence shortly after the start of vaccination [6–8]. Australia and Denmark even demonstrated a reduction among non-vaccinated men, indicating herd immunity, i.e. an indirect protection of sexual partners against HPV infection if one partner has been vaccinated [6–9].

GW are sexually transmitted, and the risk of GW is thus strongly associated with sexual behavior. Smoking seems to be an additional risk factor for GW [10]. We have previously described sexual behavior and smoking habits among women in Denmark and Norway [11–14] and found small differences only, suggesting similar background risk for genital warts in these two neighboring Scandinavian countries. The countries are also comparable with respect to age-structure and size.

The quadrivalent HPV vaccine (qHPV) was licensed in 2006 in both countries, and in 2009, both countries initiated a free-of-charge routine HPV vaccination program, targeting 11-12 year old girls with the qHPV. The first cohort of girls to be routinely vaccinated was born in 1996 and 1997 in Denmark and Norway, respectively. In Norway, catch-up vaccination of older cohorts was not initiated, and only non-subsidized qHPV vaccine at market prize (approximately NOK 3 400 for full vaccination) has been available to girls and women born before 1997. In contrast, Denmark provided free-of-charge qHPV vaccination also for women born in 1985–1995 through catch-up vaccination programs.

The aim of the present study was to describe the qHPV vaccine coverage in Denmark and Norway by 2013, and to describe the concurrent incidence trends of genital warts in each country.

Methods

Data source

In Norway, GW cases are registered in the Norwegian Patient Registry. Since 2007, this information has been personalized. Two parallel reporting systems are used – one that collects data from hospitals and one that receives additional information from specialized physicians (avtalespesialister somatikk). The latter was initiated in 2008, and was considered more complete and suitable for our analyses. The hospital data was only used for quality assurance in this study. Information on HPV vaccination coverage was obtained from the Norwegian Immunization Registry, and population data was obtained from the Population Registry.

In Denmark, GW cases are registered in the Danish National Patient Register since 1977, but registration was expanded in 1995 to include also out-patients and emergency room contacts. Danish HPV vaccination data was obtained from the National Health Service Registry and from the Danish National Prescription Registry. Information about the population was obtained from Statistics Denmark.

Subjects and Statistical analysis

From the relevant National Registries we extracted all records of GW, coded as A63.0 according to the International Classification of Diseases, 10th Revision [15], for the period from January 2008 to December 2013 in Norway, and from January 2007 to December 2013 in Denmark. An episode of GW was defined as “incident” if it was preceded by at least one year without any contact with a hospital or outpatient clinic for the same diagnose. Hence, for the Norwegian data, 2008 served to exclude prevalent cases, and incidence was assessed from 2009 onward.

We stratified by gender and year and calculated GW incidence rates per 100 000 person-years. For the analyses we used Stata14 software.

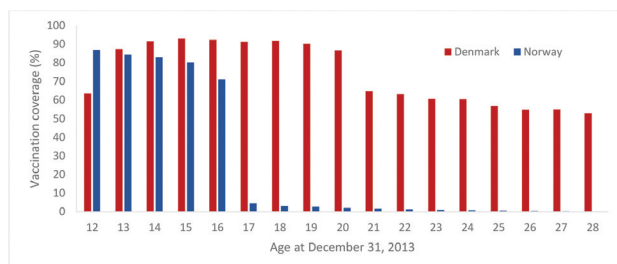


Figure 1. HPV vaccine uptake (at least one dose) by age in Denmark (red) and in Norway (blue), December 31st, 2013.

Results

By the end of 2013 in Denmark, nearly 432 000 girls had received at least one dose of the qHPV vaccine as compared to about 157 300 girls in Norway (Figure 1). Among girls aged 14–17 in 2013, i.e. the cohorts covered by the routine vaccination program, the vaccination rates ranged from 80% to 93% in Denmark, and from 71% to 85% in Norway (Figure 1). However, a much larger difference between the countries was observed among the older birth cohorts. In 2013, HPV vaccination rates were negligible and always less than 5% for Norwegian women aged 17 or older (Figure 1). In contrast, Danish women aged 17–21 in 2013 had vaccination rates close to 90%, and women aged 22–28 had vaccination rates ranging from 53% to 65% (Figure 1).

In 2013, 1 435 and 3 420 new cases of GW were diagnosed in Denmark and Norway, respectively. In both countries, GW was more common in women compared to men. In 2008 the GW incidence rate among Danish women was 85/10⁵ (Figure 2). It decreased markedly during the following five years, to 36/10⁵. A less prominent decrease in GW incidence among Danish men was also observed. In contrast, the incidence of GW remained stable in Norway over the period 2010–2013, ranging from 76/10⁵ to 82/10⁵ in women, and 58/10⁵ to 65/10⁵ in men.

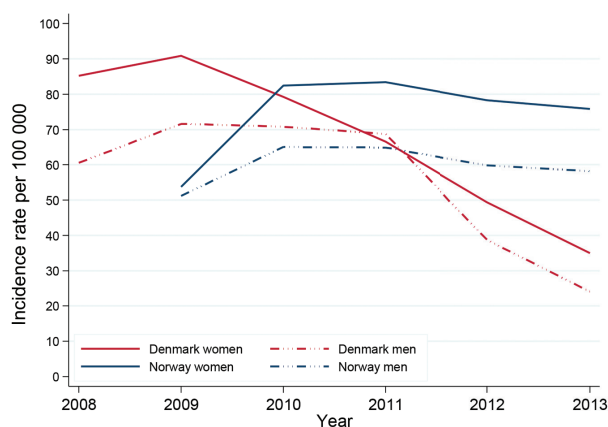


Figure 2. Incidence rates of GW per 100 000 person-years in Denmark (red) and in Norway (blue), during 2008–2013

Discussion

In the current paper we compared the qHPV vaccination coverage and the GW incidence in two neighboring countries with similar cultures and demography. In both countries, free-of-charge routine HPV vaccination of 11–12 year olds was introduced

in 2009. However, only Denmark introduced a free of-charge catch-up program, which has resulted in a significantly higher vaccination rate among young females in Denmark than in Norway. Concurrently, we show that the incidence of GW has gone down in Denmark, but has remained stable in Norway.

Evidence from clinical HPV trials suggest that vaccine efficacy is highest when the vaccine is administered before exposure to HPV, implying that cost effective mass-vaccination programs should target girls at age 11–13 years, i.e. before sexual debut [4–5 16–17]. Furthermore, cost-effectiveness analyses suggest that vaccination of girls after their early twenties leads to “less value for money”, as the risk of being exposed to infection increases abruptly after sexual debut [18]. In Norway and Denmark, it was decided to routinely provide the HPV vaccine for girls 11–12 years of age. In 2013, these girls were probably still too young to demonstrate clinical effectiveness of the vaccine at the population level, since most of them would still have been virgins. Hence, it is the effectiveness of the catch-up program, present in Denmark and absent in Norway, which probably is observable in the present study. High proportions of eleven Danish female birth cohorts received the HPV vaccine, which likely induced immunity against HPV types 6/11/16/18 among individuals who received the vaccine.

In Norway, we observed an increase in the GW incidence from 2009 to 2010, both in men and women. The increase might reflect a real increase in incidence, as observed in e.g. Australia and Denmark before licensure of the HPV vaccine [6–7]. However, since 2008 was the first year when information from specialized physicians was registered in the Patient Registry, it may also be an artifact of registration, which may have been incomplete during the first years of individual registration. We observed minor changes in the incidence of GW in Norwegian women and men for the period 2009–2013. This was as expected, given the low HPV vaccination coverage in women aged 18–29 years in Norway (Figure 1).

In Denmark, a marked decrease in the incidence of GW among Danish women in the period 2010–2013 was observed, likely caused by the free-of-charge catch-up vaccination. The observed effect was striking, although many of the women vaccinated through the catch-up program probably were sexually active and hence exposed to genital HPV before vaccination. A slight decrease in GW was also seen in Danish men, for whom HPV vaccination has not been implemented. The decrease in men was first observed in 2012, two years later than among women. Data from Australia suggests that unvaccinated heterosexual men may have been protected against GW through

herd immunity [9]. Of interest, no decrease in genital warts was seen among homosexual men in Australia, confirming that indirect protection against HPV infection cannot be extended beyond heterosexual contacts in a vaccination program covering females only. More detailed analyses are needed to address whether the pattern of male GW incidence observed in the present study can be attributed to herd immunity.

Core indicators of sexual behavior, such as age at sexual debut and average number of sexual partners, is similar in Denmark and Norway [13]. Moreover, we have previously shown that HPV vaccination in itself is not associated with subsequent changes in sexual behavior [19]. Hence, national differences in sexual behavior are not likely to explain the differences in GW rates observed here.

Both in Denmark and in Norway we observed higher GW rates in women compared to men, which was somewhat surprising since previous studies have reported similar rates between the sexes [20], or even higher rates among males [21–23]. The observed difference most likely reflects limitation of the data source used, which includes information about hospitalizations and outpatient consultations only, and excludes information on GW treated by general practitioners. As the treatment of warts in male genitalia can be more easily performed at home, men are more likely to receive consultation and treatment from general practitioners. In comparison, women are more likely to visit a specialist for pelvic examination and to receive treatment at outpatient clinics. However, women may also be treated for GW by general practitioners, and our data thus underestimates the true GW burden in both sexes and in both countries.

Our study provides a strong indication for a population-level protective effect of catch-up HPV vaccination. Because of the short incubation period of GW, a reduction in the incidence of GW is one of the first markers of the effectiveness of a national HPV vaccination program. The observed difference can probably be extrapolated to the manifestation of pre-cancerous cervical lesions and cervical cancer, indicating that the protective effect of the HPV vaccine against cervical cancer will probably be observed earlier in Denmark than in Norway. Implementation of catch-up HPV vaccination of Norwegian women is needed in the near future to rapidly reduce the burden of HPV related diseases in women and men.

Mari Nygård has received funding from MSD Norway to research projects through her affiliated institution. Nygård is the Principal Investigator for the research projects, and Bo Terning Hansen and Madleen Orumaa are involved in the projects as research associates. Christian Munk has received lecture fees and support for conference participation from Sanofi Pasteur MSD. Susanne Kjær has received fees for participation in advisory board as well as research funding from Sanofi Pasteur MSD through her affiliated institution.

References

1. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis* 2005;191:731-738.
2. Kjaer SK, Tran TN, Sparen P, 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;196:1447-1454.
3. Stanley MA. Imiquimod and the imidazoquinolones: mechanism of action and therapeutic potential. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:571-577.
4. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015;372:711-723.
5. Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:325-339.
6. Baandrup L, Blomberg M, Dehlendorff C, et al. Significant decrease in the incidence of genital warts in young danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program. *Sex Transm Dis* 2013;40:130-135.
7. Donovan B, Franklin N, Guy R, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis* 2011;11:39-44.
8. Leval A, Herweijer E, Ploner A, et al. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness: A Swedish National Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:469-474.
9. Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013;346:f2032.
10. Hansen BT, Hagerup-Jenssen M, Kjaer SK, et al. Association between smoking and genital warts: longitudinal analysis. *Sex Transm Infect* 2010;86:258-262.
11. Eliassen M, Kaer SK, Munk C, et al. The relationship between age at drinking onset and subsequent binge drinking among women. *Eur J Public Health* 2009;19:378-382.
12. Hansen BT, Kjaer SK, Munk C, et al. Early smoking initiation, sexual behavior and reproductive health - a large population-based study of Nordic women. *Prev Med* 2010;51:68-72.
13. Jensen KE, Munk C, Sparen P, et al. Women's sexual behavior. Population-based study among 65,000 women from four Nordic countries before introduction of human papillomavirus vaccination. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:459-467.
14. Olesen TB, Jensen KE, Nygard M, et al. Young age at first intercourse and risk-taking behaviours--a study of nearly 65 000 women in four Nordic countries. *Eur J Public Health* 2012;22:220-224.
15. WHO. ICD-10 Version:2010. Secondary ICD-10, 2010.
16. Joste NE, Ronnett BM, Hunt WC, et al. Human papillomavirus genotype-specific prevalence across the continuum of cervical neoplasia and cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24:230-240.
17. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374:301-314.

18. Burger EA, Sy S, Nygard M, et al. Too late to vaccinate? The incremental benefits and cost-effectiveness of a delayed catch-up program using the 4-valent human papillomavirus vaccine in Norway. *J Infect Dis* 2015;211:206-215.
19. Hansen BT, Kjaer SK, Arnheim-Dahlstrom L, et al. Human papillomavirus (HPV) vaccination and subsequent sexual behaviour: Evidence from a large survey of Nordic women. *Vaccine* 2014;32:4945-4953.
20. Hoy T, Singhal PK, Willey VJ, et al. Assessing incidence and economic burden of genital warts with data from a US commercially insured population. *Current medical research and opinion* 2009;25:2343-2351.
21. Cassell JA, Mercer CH, Sutcliffe L, et al. Trends in sexually transmitted infections in general practice 1990-2000: population based study using data from the UK general practice research database. *BMJ* 2006;332:332-334.
22. Castellsague X, Cohet C, Puig-Tintore LM, et al. Epidemiology and cost of treatment of genital warts in Spain. *Eur J Public Health* 2009;19:106-110.
23. Marra F, Ogilvie G, Colley L, et al. Epidemiology and costs associated with genital warts in Canada. *Sex Transm Infect* 2009;85:111-115.

The cost-effectiveness of introducing HPV prevention and detection technologies in Norway

Emily A Burger, PhD^{1,2}

¹ Center for Health Decision Science, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Harvard University

² Department of Health Management and Health Economics, Institute of Health and Society, University of Oslo

Several opportunities involving new human papillomavirus (HPV) infection prevention (i.e., HPV vaccination) and detection (i.e., primary HPV-based screening) approaches exist that may simultaneously improve the effectiveness of ongoing HPV-related disease prevention policies in Norway while remaining cost-effective. However, analyses, particularly those that evaluate expanding the current Norwegian HPV vaccination program to include boys, demonstrate the critical role of negotiating a lower HPV vaccine tender price.

Cost-effectiveness: What it is and why it matters

The rapid accumulation of the medical knowledge and the increasing number of medical technologies increases the availability of multiple competing technologies for management of the same condition, complicating decision making in medicine. All countries face economic (e.g., monetary) and physical (e.g., time, number of medical specialists) constraints that may restrict the ability to adopt every single new intervention that could improve population health; therefore, prioritizing the provision of new and often more expensive health services requires difficult, but necessary decisions. In Norway, the cost of providing healthcare has increased [1], that has, inter alia, motivated Norway (and other countries worldwide), to specify efficiency (maximizing output for a given input) or cost-effectiveness as one of the factors to consider when deciding whether or not to implement, and publicly fund, a new health intervention [2]. Information on the health benefits and costs of completing health interventions can be assessed alongside other important factors that contribute to health policy decision making, such as distributional and ethical implications, which are particularly relevant and are explicitly mentioned in health policy guidelines in Norway [3].

Cost-effectiveness analyses quantify the tradeoffs between the additional health benefit achieved (often measured in life years saved [LYS] or quality-adjusted life years [QALY] gained) and the additional resources (e.g., Norwegian Krone (NOK)) required for a new intervention compared with the status quo approach or the next most costly intervention [4]. Quantifying the health benefit and resource tradeoffs can help to identify health interventions that provide “value for money”, i.e., the health benefits achieved by an intervention are “worth” the amount of resources

expended, and facilitates comparison between health interventions across diseases within the health sector.

The incremental cost-effectiveness ratio (ICER), an efficiency indicator metric most commonly reported in cost-effectiveness analyses, is calculated by taking the difference in costs between one strategy, e.g., Strategy A, compared to the next less costly strategy, e.g., Strategy B, divided by the difference in health benefit between the two strategies.

$$\text{ICER} = \frac{\text{Cost}_A - \text{Cost}_B}{\text{Health benefit}_A - \text{Health benefit}_B}$$

In economic evaluations, the willingness-to-pay (WTP) threshold indicates the acceptable amount society is willing-to-pay for a unit of health benefit. Health interventions with an ICER just below the WTP threshold are considered “good value for money”; however, in Norway, there is no universal criterion that explicitly defines the WTP threshold value. In addition, defining a single threshold value across all health interventions is controversial; nevertheless, NOK500 000 per QALY gained (≈\$83 000 (2011 USD)) has been commonly cited and can be used as a benchmark for cost-effectiveness in Norway.

For human papillomavirus (HPV)-based screening and vaccination, the cancer- and mortality-related health benefits will take decades to observe (e.g., after immunizing young girls at age 12). Calculating the long-term consequences (e.g., health benefit and cost) for a given health intervention or strategy requires synthesizing setting-specific data on epidemiologic and economic outcomes. No single clinical trial or observational study can capture all components necessary to inform complex policy decisions, such as allocating scarce resources today to immunize and prevent ill-health several decades in the future [5]. Decision-analytic modeling, or disease simulation modeling, is often used to assist in projecting long-term costs and health benefits.

Decision-analytic modeling

Decision-analytic models often reflect the underlying natural history of a disease and provide a formal framework to incorporate available epidemiological, clinical and economic data. Several decision-analytic approaches can be applied to answer health policy questions, where the type of model, methods, and technologies considered influence the estimates of the impact of an intervention (and can partially explain differences between model projections). An increasing number of national agencies are using decision-analytic methods to help guide drug and technology reimbursement decisions. In 2012, the Norwegian Directorate of Health acknowledged the necessity of model-based analyses in their guidelines for economic evaluation [3].

Several typologies exist to classify disease simulation models. A broad classification of models is whether or not they capture interaction between individuals, which is particularly relevant when modeling the spread of infectious diseases. To evaluate the impact of a vaccination program on preventing an infectious agent in the population, accounting for interaction between individuals allows for inclusion of herd immunity benefits, which is an important population-level health benefit of mass vaccination. Simulation models that ignore individual interaction may be at risk of underestimating the population-level health benefit of vaccination. All model projections inherently reflect the model input parameters; subsequently, several methods, such as uncertainty analysis, calibration, validation, and transparent reporting, help to legitimize the model upon which outcomes are generated and decisions are informed. Importantly, comparing the results across multiple models that evaluate the same policy or intervention within the same setting can identify reasons why two simulation models may come to different conclusions, isolating key parameter values.

The development and execution of model-based analyses is a complex and a timely process. For example, the model used to project the cost-effectiveness of primary HPV testing in Norway [6] involved a simulation model that was originally developed in 1999 at the Harvard T.H. Chan School of Public Health. The model has been continuously updated for nearly two decades to reflect current understanding of HPV and cervical cancer epidemiology to evaluate novel preventive interventions that have informed HPV prevention policy in both developed and less-developed countries around the world. The Norwegian-specific analysis simultaneously evaluated 96 alternative

screening algorithms and accounted for uncertainty in the underlying natural history of cervical cancer, requiring 640 hours of computer simulation time to project the base case results. This does not include the simulation time required to adapt the model to the Norwegian context or the time required to test the robustness of base case model projections in sensitivity analysis.

Cost-effectiveness of HPV vaccination in Norway

The majority of cost-effectiveness analyses that have evaluated bivalent and quadrivalent HPV (qHPV) vaccination policy have been aimed at assessing vaccination of a preadolescent girls-only [7]. However, more recently, HPV vaccine prices have been declining and emerging evidence suggests the HPV vaccines may provide health benefits to non-cervical HPV-associated malignant (i.e., vaginal, vulvar, anal, penile, and oropharyngeal) and non-malignant (i.e., genital warts and recurrent respiratory papillomatosis) conditions. These factors, inter alia, have prompted Norwegian Health Authorities to revisit existing HPV-related health policy and evaluate whether the current qHPV vaccination program should be expanded to include preadolescent boys, as well as a temporary catch-up program that targets women older than 12 when the qHPV vaccine was introduced in Norway in 2009. Several key factors such as the cost per vaccine dose and the number of required doses will influence the cost-effectiveness, or value, of expanding the current vaccination program.

Should we vaccinate females, males or both genders?

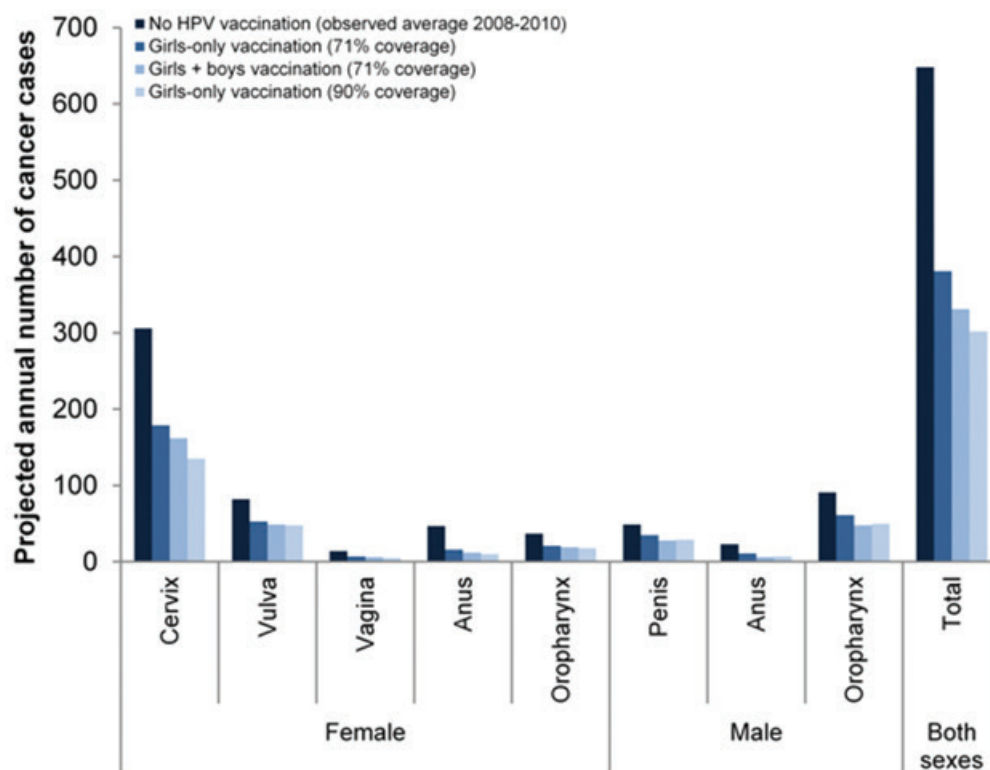
Cost-effectiveness analyses evaluating vaccinating pre-adolescent girls against HPV6/11/16/18 have shown that a girls-only vaccination policy compared with no qHPV vaccination is likely to be very cost-effective [7]. This finding is generally robust to plausible variations across salient parameters (e.g., vaccine price). Cost-effectiveness analyses assessing an expanded, gender-neutral qHPV vaccination program targeting pre-adolescent boys are less consistent [7], where study findings are most sensitive to: vaccine price, the number of required vaccine doses, the current coverage rate among girls, and burden of HPV-associated cancers among men. In Norway, two cost-effectiveness analyses evaluating a gender-neutral qHPV vaccination policy compared with a girls-only program have been performed: one

study by Burger and Colleagues [8] published in an international peer-reviewed journal, and one health technology assessment report [9] published by the Norwegian Knowledge Centre for Health Services. Given common benchmarks for cost-effectiveness in Norway, both analyses found that for certain combinations of vaccine price, inclusion of non-cervical HPV related conditions, study perspective and society's willingness-to-pay, a gender-neutral HPV vaccination program may be cost-effective; however, in the base case analyses, the studies differed with respect to their main conclusions. One study excluded vaccine benefit to certain non-cervical HPV-associated conditions (e.g., oropharyngeal cancer), assumed the market price (versus negotiated price) of the qHPV vaccine, and a more limited scope of the type of costs considered in the analysis. Although these assumptions were reasonable, less attractive cost-effectiveness ratios were estimated as compared

to the simulation which accounted for these factors. Components of the simulations models are of major importance for the outcome and help explain why the base case conclusions in the analyses differed.

Several studies have also explored whether to invest in increasing HPV vaccination coverage within a girls-only HPV vaccination program, or to add boys. These studies [8–10] find that the reduction in disease burden is most efficient under a single-sex vaccination program. For example, one Norwegian study [8] found that greater health benefit (i.e., fewer cancer cases) is yielded by increasing girls-only coverage by 20% compared with achieving equal coverage among girls and boys in a gender-neutral program. [Figure 1] This analysis, however, did not account for the small proportion of men who have sex with men.

Figure 1. Projected annual number of cases comparing expanding the current girls-only human papillomavirus (HPV) vaccination program to include 12 year-old boys versus increasing vaccine coverage in the girls-only program.



Legend: Projections reflect the expected number of cases per year using projected cancer reductions of the lifetime for the last 12-year-old cohort included Burger et al 2014. The reduction in non-cervical HPV related cancers due to vaccination are assumed to be proportional to the reduction in cumulative risk of acquiring HPV prior to age 50 and multiplied by the disease-specific HPV 16/18 attributable fractions. Projected reduction in risk of cervical cancer is estimated from the stochastic disease model and in the context of current cervical cancer screening compliance.

Adapted from Burger et al 2014 [8]

Optimal age to vaccinate women

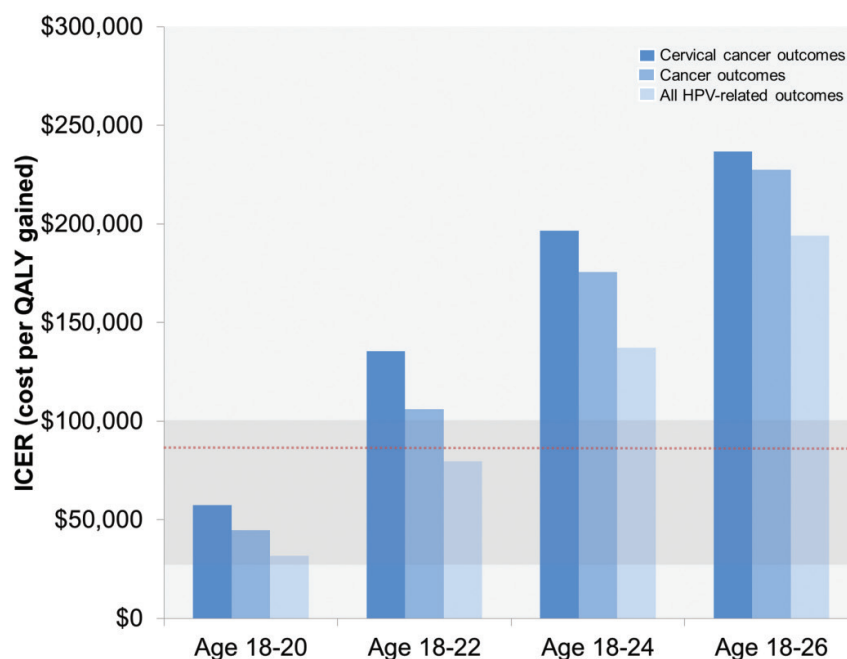
Two studies published in international peer-reviewed journals [11–12], and one health technology assessment report [13] have evaluated the cost-effectiveness of vaccinating females older than 12 in Norway. Similar to expanding the HPV vaccination program to include boys, vaccinating females older than 12 years was found to be likely cost-effective, but depended on several factors such as vaccine price and the upper age limit of the proposed HPV vaccination program. For example, as the HPV vaccine effectiveness decreases as women age increase; exploring the upper age to vaccinate is important, but not assessed in two of the three studies. When HPV vaccination age was disaggregated, Burger and Colleagues [11]

found that vaccinating beyond age 22 was only cost-effective given common benchmarks of cost-effectiveness in Norway when the vaccine price was very low (i.e., <NOK200 per dose) and comprehensive, high vaccine efficacy was assumed [Figure 2].

HPV vaccine cost and the number of doses

Another approach to reducing the cost of an HPV vaccination program is to reduce the number of doses. A recent cost-effectiveness analysis [14] found that a two dose HPV vaccine schedule is more cost-effective than a three dose schedule, provided that the protection from a 2-dose vaccine schedule lasts at least 20 years.

Figure 2. Cost-effectiveness results assuming NOK450 (\$75) per HPV vaccine dose and 50% uptake among women older than 12 years



Legend: Shaded area represents the broad range of willingness-to-pay thresholds accepted across developed countries (i.e., \$30,000–100,000) and the dotted red line represents the threshold commonly cited in Norway (NOK500 000≈\$83,000). All HPV-related outcomes include: Cervical, vulvar, vaginal, anal, penile, oropharyngeal cancers, as well as genital warts and recurrent respiratory papillomatosis. ICER: Incremental cost-effectiveness ratio, HPV: Human papillomavirus, QALY: Quality-adjusted life years.

Adapted from Burger et al 2014 [11]

Cost-effectiveness of primary HPV-based screening in Norway

Only one cost-effectiveness analysis has assessed the value of replacing primary cytology-based screening with HPV DNA testing within the Norwegian context [6]. Given common benchmarks for cost-effectiveness in Norway, this study found that primary HPV DNA testing is likely to be a cost-effective screening approach; however, the optimal screening algorithm was dependent on the length of the screening interval, the age at which to switch from cytology-based screening to HPV-based screening, and the management of HPV-positive women. In addition, the analysis found that the preferred screening strategy varied by vaccination status (i.e., those who had or had not been vaccinated against HPV16 and -18 infections during adolescence). A recent systematic review found that 12 out of 15 cost-effectiveness analyses conducted in other developed settings concluded similar findings [15]. In addition, applying reflex HPV DNA testing in a triage setting for women with minor cervical lesions may also improve existing screening practice, particularly among younger women who may not be eligible for primary HPV DNA testing [16].

Screening interval

In the primary analysis, which explored switching women to primary HPV-based screening at age 34 years, Burger and colleagues [6] found that the most cost-effective screening strategy given the commonly-cited threshold for cost-effectiveness in Norway involved HPV-based screening every four years for unvaccinated women. For lower willingness-to-pay thresholds (i.e., NOK180 000 per life-year saved), screening every six years with primary HPV testing was preferred.

Age to start primary HPV-based screening

For the secondary analysis, which explored switching women to primary HPV-based screening at an earlier age (i.e., age 31 compared with age 34 years), the Norwegian analysis estimated that switching to HPV-based strategies at age 31 provided more health benefit for less cost and was always preferred over switching at age 34. The pooled analysis of several European randomized controlled trials concluded that improving the screening sensitivity was especially meaningful for women aged 30-35 years [17].

Follow-up of HPV-positive women

The majority of strategies identified as cost-efficient (i.e., on the efficiency frontier) involved repeated follow-up (i.e., with HPV testing 6 or 12 months later) for women HPV-positive and cytology-negative to confirm persistence of HPV infection, prior to prompting referral to diagnostic colposcopy-directed biopsy[6]. This finding remained consistent in sensitivity analysis, unless women were assumed to be unlikely to comply with follow-up recommendations.

Vaccinated cohorts

As girls vaccinated against HPV infections approach the recommended screening age (i.e., 25 years), they are expected to face a reduced risk of developing cervical cancer, necessitating the reassessment of screening algorithms for these cohorts, potentially adding complexity to existing screening programs. In a systematic review, 10 out of 12 studies concluded that screening should be continued for women vaccinated during adolescence; furthermore, 5 out of 5 studies concluded that, for vaccinated women, HPV DNA primary screening is preferred over primary cytology [15]. Within the Norwegian context, Burger and colleagues found that primary HPV-based screening was cost-effective for women aged 31 and older, but the screening interval should be extended (i.e., every six years).

Conclusions

Several opportunities involving new HPV infection prevention (i.e., HPV vaccination) and detection (i.e., primary HPV-based screening) approaches exist that may simultaneously improve the effectiveness of ongoing HPV-related disease prevention policies in Norway while remaining cost-effective. However, analyses, particularly those that evaluate expanding the current Norwegian HPV vaccination program to include boys, demonstrate the critical role of negotiating a lower HPV vaccine tender price. In general,

cost-effectiveness analyses are a decision-support tool providing decision makers with information on the projected health benefit, economic consequences and efficiency of an intervention. These analyses can help inform an important component of decision-making, but should be set within the context of national priority-setting criteria based on wider societal values.

Dr. Burger has no conflicts to declare.

References

1. OECD. Health at a Glance 2013: OECD Indicators. OECD Publishing. Available at: http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2013-en.
2. Sabik L, Lie R. Priority setting in health care: Lessons from the experiences of eight countries. *International Journal for Equity in Health* 2008;7:4.
3. Norwegian Directorate of Health. [Economic Evaluation of Healthcare - A Guide]. Available at: <http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/okonomisk-evaluering-av-helsetiltak--en-veileder/Sider/default.aspx>.
4. Gold, MR, Siegel, JE, Russell, LB, and Weinstein, MC (1996) Cost-effectiveness in Health and Medicine. Oxford University Press.
5. Goldie SJ, Goldhaber-Fiebert JD, Garnett GP. Chapter 18: Public health policy for cervical cancer prevention: The role of decision science, economic evaluation, and mathematical modeling. *Vaccine HPV Vaccines and Screening in the Prevention of Cervical Cancer*, 2006:S155-S63.
6. Burger EA, Ortendahl JD, Sy S, Kristiansen IS, Kim JJ. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with primary human papillomavirus testing in Norway. *British Journal of Cancer* 2012;106:1571-1578.
7. Canfell K, Chesson H, Kulasingam SL, Berkhof J, Diaz M, Kim JJ. Modeling Preventative Strategies against HPV-Related Disease in Developed Countries. *Vaccine* 2012;30:F157-F167.
8. Burger EA, Sy S, Nygard M, et al. Prevention of HPV-Related Cancers in Norway: Cost-Effectiveness of Expanding the HPV Vaccination Program to Include Pre-Adolescent Boys. *PLoS One* 2014;9:3:e89974.
9. Jiménez E, Torkilseng E, Klemp M. Cost-effectiveness of HPV vaccination of boys aged 12 in a Norwegian setting. In: 2–2015 RfKN, ed. Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services, 2015.
10. Bogaards JA, Kretzschmar M, Xiridou M, Meijer CJLM, Berkhof J, Wallinga J. Sex-Specific Immunization for Sexually Transmitted Infections Such as Human Papillomavirus: Insights from Mathematical Models. *Plos Medicine* 2011;8:e1001147.
11. Burger EA, Sy S, Nygård M, Kristiansen IS, Kim JJ. Too Late to Vaccinate? The Incremental Benefits and Cost-effectiveness of a Delayed Catch-up Program Using the 4-Valent Human Papillomavirus Vaccine in Norway. *Journal of Infectious Diseases* 2015;211:206-215.
12. Dasbach EJ, Largeron N, Elbasha EH. Assessment of the cost-effectiveness of a quadrivalent HPV vaccine in Norway using a dynamic transmission model. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 2008;8:491-500.
13. Jimenez E, Wisløff T, Klemp M. Cost-effectiveness of a HPV-vaccination catch-up program for females aged 26 years or younger in a Norwegian setting. . Report from Kunnskapssenteret no. 5-2014: Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services. 2014.
14. Jit M, Brisson M, Laprise J-F, Choi YH. Comparison of two dose and three dose human papillomavirus vaccine schedules: cost effectiveness analysis based on transmission model. *BMJ* 2015;350:g7584.
15. Mendes D, Bains I, Vanni T, Jit M. Systematic review of model-based cervical screening evaluations. *BMC Cancer* 2015;15:334.
16. Pedersen K, Sørbye SW, Burger EA, Lönnberg S, Kristiansen IS. Using Decision-Analytic Modeling to Isolate Interventions That Are Feasible, Efficient and Optimal: An Application from the Norwegian Cervical Cancer Screening Program. *Value in Health* doi: 10.1016/j.jval.2015.08.003 [published Online ahead of date].
17. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *The Lancet* 2014;383:524-532.

HPV-test bidrar til bedre livmorhalskreft screening

Birgit Engesæter, PhD¹, Mari Nygård, MD, PhD², Stefan Lönnberg, MD, PhD¹

¹Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft, Kreftregisteret; ²Forskningsavdelingen, Kreftregisteret

Vedvarende infeksjon med høyrisiko humant papillomavirus (hrHPV) er en forutsetning for utvikling av livmorhalskreft, og HPV-test har blitt en viktig del av screeningprogrammet. HPV-test har en sentral rolle som tilleggstest for kvinner med lavgradige celleforandringer, og det vurderes om HPV-test skal erstatte celleprøven som screeningprøve. Samlet sett bidrar HPV-test til et styrket screeningprogram bedre rustet til effektiv forebygging av livmorhalskreft.

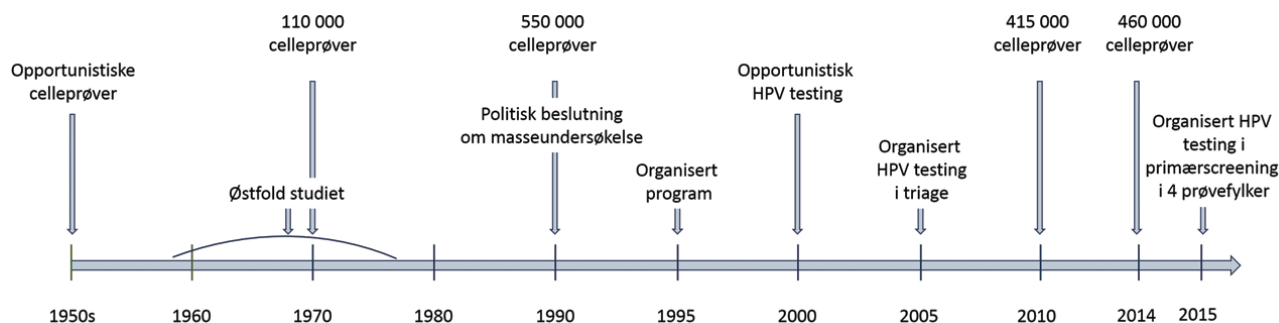
Oppstart av screeningprogram mot livmorhalskreft i Norge

I de siste tiårene er det blitt anerkjent at vedvarende infeksjoner i livmorhalsen med høyrisiko humant papillomavirus (hrHPV) er årsaken til 99 % av alle tilfeller av livmorhalskreft [1]. Progresjon fra benigne til maligne celler er i de fleste tilfellene en langvarig prosess, og fra smitte med hrHPV til utvikling av kreft tar det stort sett minimum 10–15 år og 20–25 år i gjennomsnitt [2–3]. Denne langsomme utviklingen, gjennom flere pre-maligne trinn, gjør livmorhalskreft til en krefttype som kan forebygges gjennom screening.

På 50-tallet utviklet den greske legen Dr. Georgios Papanicolaou en cytologisk test for å påvise forstadier til livmorhalskreft [4]. Fra 1950-tallet frem til 1995 ble det i Norge tatt prøver etter initiativ fra kvinnen selv eller hennes lege, og prøveantallet økte fra 110 000 i 1970 til 550 000 prøver i 1990 (Figur 1). Noen kvinner fikk tatt celleprøver ofte, mens andre aldri fikk tatt prøver. Variasjonen på antall prøver var stor, både geografisk og i sosiale lag, og den forebyggende effekten mot forekomst av livmorhalskreft og dødelighet var begrenset sammenlignet med andre land som hadde et organisert prøvetakingsystem [5]. I

perioden 1959–1977 ble det satt i gang et pilotprosjekt i Østfold der effekten av regelmessig prøvetaking og oppfølging av kvinner med positive celleprøver ble studert. Det ble påvist en betydelig reduksjon i insidens og dødelighet av livmorhalskreft [6], men likevel var det først i 1995 at et organisert screeningprogram mot livmorhalskreft ble etablert i Norge [7]. Viktige milepæler for Livmorhalsprogrammet er vist i Figur 1.

I 2014 fikk 338 kvinner livmorhalskreft og 63 kvinner døde av sykdommen [8]. Estimerer anslår at screeningprogrammet har redusert antall tilfeller av livmorhalskreft i Norge med ca. 70 prosent [9]. Kreftregisteret sine data viser at omtrent 50 prosent av krefttilfellene oppstår hos kvinner som ikke har fulgt anbefalt tidsintervall på screeningprøvene [10], og økt deltakelse i screeningprogrammet er derfor viktig for å øke effekten av programmet. Den andre halvparten av krefttilfellene oppstår hos kvinner som har deltatt i screeningprogrammet, og omtrent 50 prosent av disse kvinnene har hatt normal celleprøve siste 3,5 år [10]. Bedre sensitivitet på screeningtesten kan bidra til å oppdage flere med forstadier til kreft og dermed forhindre utvikling av kreft.

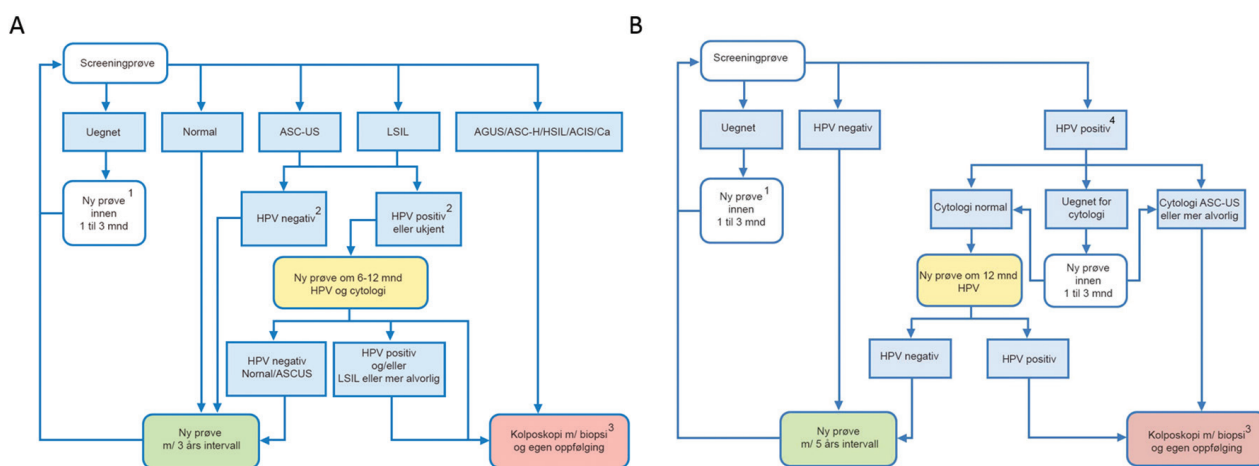


Figur 1: Viktige milepæler i Norge sin utvikling av screening mot livmorhalskreft.

Bruk av HPV-test i oppfølging av unormale celleprøver

I dag baserer Livmorhalsprogrammet seg på morfologisk evaluering av celleprøver tatt fra livmorhalsen hos kvinner, og forebygger utvikling av livmorhalskreft ved å oppdage behandlingstrengende forstadier, cervikal intraepitelial neoplasia grad 2 (CIN2) og grad 3 (CIN3). Kvinner informeres om screeningprogrammet det året de fyller 25 år. Ved normale celleprøver oppfordres de til å ta en celleprøve fra livmorhalsen hvert tredje år frem til de fyller 69 år. Kvinner med unormal celleprøve, høygradige eller lavgradige celleforandringer, får nærmere oppfølging. Ved høygradige celleforandringer henvises kvinnen til utredning med kolposkopi og biopsi umiddelbart, mens kvinner med lavgradige celleforandringer blir HPV-testet (se Figur 2A for en skjematisk fremstilling av oppfølgingsalgoritme). En HPV-test detekterer viralt DNA (ev mRNA) tilstede i cellene fra livmorhalsen, og gir en bedre risikostratifisering for utvikling av behandlingstrengende forstadier enn bare cytologisk evaluering [11].

Nygård et al. undersøker i en analyse, som inkluderte 19 065 kvinner med lavgradige celleforandringer, risikoen for behandlingstrengende forstadier (den kumulative insidensen for CIN3 og mer alvorlige forandringer, CIN3+) [12]. Ved oppfølgingsprøven (tatt seks til tolv måneder etter unormal screeningtest) hadde 5 392 kvinner fortsatt lavgradige celleforandringer og 13 673 kvinner hadde normale celleprøver. Alle kvinnene ble testet for hrHPV. For kvinner med normale celleprøver og negativ HPV-test var risiko for CIN3+ kun 0.3 % (95 % CI: 0.1–0.5), mens ved en positiv HPV-test økte risikoen for CIN3+ til 17.7 % (95 % CI: 15.7–19.6). Med lavgradige celleforandringer, men uten hrHPV tilstede, var risiko for behandlingstrengende forstadier 3.0 % (95 % CI: 1.6–4.5), mens de som både hadde positiv HPV-test og lavgradige celleforandringer hadde 3-års risiko for CIN3+ på 31.2 % (95 % CI: 28.7–33.6). Resultatene referert her og andre studier indikerer tydelig at HPV-test, sammenlignet med bare morfologisk analyse, bedre identifiserer kvinner med økt risiko for å utvikle behandlings-trengende forstadier [11–13]. Dette gir mulighet for tettere oppfølging av disse kvinnene.



Figur 2: Gjeldende algoritmer for screening i Norge (A) Primær cytologitest (B) Primær HPV-test.

(1) Når repeterte celleprøver er uegnet for cytologisk analyse, anbefales henvisning til gynekolog. (2) HPV-analyse gjøres på væskebasert primærprøve (refleks-testing). Hvis primærprøven er et konvensjonelt utstryk eller av annen grunn ikke egner seg for HPV-analyse, skal ny prøve for HPV-test og cytologi tas etter 6-12 måneder. (3) Diagnostisk kolposkopi med portobiopsier og endocervikal abrasio utføres etter retningslinjer i "Veileder i gynekologisk onkologi". (4) Cytologi gjøres på væskebasert primærprøve (refleks-testing). Flytskjemaet dekker ikke alle kliniske situasjoner. I enkelte tilfeller er det nødvendig at patolog og gynekolog diskuterer det enkelte kasus og vurderer en annen oppfølgingsalgoritme. Det er satt spesifikke krav til HPV-tester for bruk i Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft, og Helsedirektoratet avgjør hvilke HPV-tester som oppfyller kravene.

ASC-US – irregulære plateepitelceller med forandringer av usikker betydning; LSIL – lavgradig skvamøs intraepitel lesjon; ASC-H – irregulære plateepitelceller med forandringer som kan gi mistanke om høygradig lesjon, men som ikke fyller alle kriteriene til diagnosen HSIL; HSIL – høygradig skvamøs intraepitel lesjon; AGUS – irregulært sylindrer/kjertelepitel av usikker opprinnelse og/eller signifikans. Enten endocervicale celler eller endometrie celler som viser kjerneforandringer utover det som sees ved reaktive eller reparative forandringer, men mangler trekkene til ACIS og infiltrerende karsinom ("atypical glandular cells of undetermined significance" i original Bethesda 2001); ACIS – adenokarsinoma in situ; Ca – alle typer cancer.

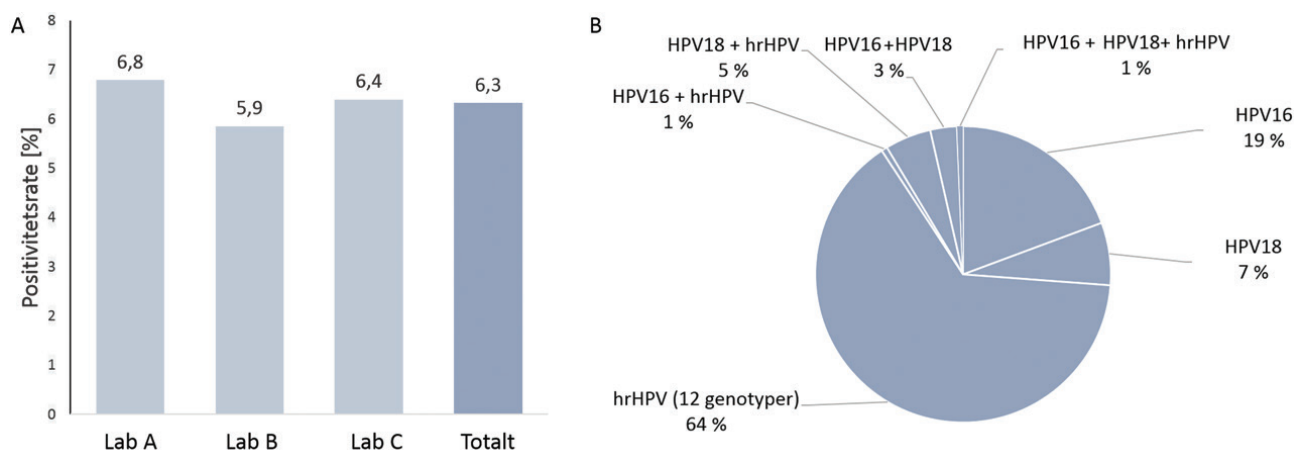
HPV-test i primærscreening

Internasjonale studier viser at HPV-basert screening har 23–27 prosent høyere sensitivitet for forstadier til livmorhalskreft i forhold til cytologibasert screening [11]. I tillegg fanger HPV-basert screening opp kvinner med forstadier tidligere i sykdomsforløpet, og screeningintervallet etter en negativ HPV-test kan være lengre enn ved en negativ cytologi test med samme sikkerhet. Studier indikerer at blant kvinner over 30–35 år er HPV-test et fullgodt eller foretrukket alternativ til cytologi som primærttest i screening mot livmorhalskreft, og det anbefales at cytologi brukes kun som sekundærttest i de tilfeller der HPV-testen er positiv [14]. Estimater viser at HPV-basert screening kan gi opptil 60–70 prosent bedre beskyttelse mot livmorhalskreft i forhold til cytologibasert screening, og effekten står i rimelig forhold til kostnadene [15–16]. Ettersom den økte sensitiviteten også sannsynligvis vil lede til en oppgang i diagnostiske og terapeutiske intervensjoner, er det særlig viktig at HPV-basert screening kun implementeres i organiserte screeningprogram. Overvåking og kvalitetssikring av programmet gjør det mulig å opprettholde en akseptabel balanse mellom fordeler (kreftforebygging) og ulemper (unødvendige diagnostiske utredninger og overbehandlinger).

I Norge ble det våren 2015 satt i gang et randomisert implementeringsprosjekt i fire prøvetylker (Rogaland, Hordaland, Sør- og Nord-Trøndelag).

Kvinner født på partallsdager får tilbud om HPV-test som primær screening (følger algoritmen vist i figur 2B), mens kvinner født på oddetallsdager får vanlig morfologisk undersøkelse av celleprøven sin (følger algoritmen vist i figur 2A). Kreftregisteret, i samarbeid med sine støttespillere i de ulike fagmiljøene, brukte mye tid på å forberede og formidle informasjon om HPV i forkant av prosjektoppstart, og de foreløpige tilbakemeldingene indikerer stor aksept for HPV-test blant norske leger og kvinner. Det er kun et fåtall av kvinnene som heller vil ha en cytologisk vurdering av celleprøven istedenfor HPV-test.

Resultatene fra fem til syv måneder med bruk av HPV-test i primærscreening viser at andel hrHPV-positive varierer lite mellom de tre involverte laboratoriene og er i snitt på 6,3 prosent (Figur 3A). Den HPV-testen som benyttes i implementeringsprosjektet, Cobas 4800 HPV Detection Kit (Roche Molecular Diagnostics), identifiserer HPV16 og 18, i tillegg til at den identifiserer 12 andre høyrisiko genotyper felles. Dette gir mulighet til å vurdere genotypeprofilen i befolkningen i de fire prøvetylkene (Figur 3B), og viser at 19 prosent av kvinnene med positiv HPV-test er infisert med HPV16, 7 prosent med HPV18, mens brorparten har en infeksjon av en eller flere av de 12 genotypene som identifiseres samlet. Det er også en del av kvinnene (10 prosent) som er infisert med multiple genotyper (positive for to eller tre av HPV16, HPV18 eller hrHPV (12 genotyper)).



Figur 3: (A) hrHPV-positivitetsraten totalt og for de tre analyserende laboratoriene som deltar i implementeringen av HPV-test i primærscreening. (B) Genotypefordeling blant kvinnene med positiv HPV-test.

Randomisert og gradvis innføring av HPV-test i primærscreening

I Norge skjer implementeringen av HPV-test i primærscreening i kontrollerte former der halvparten av kvinnene i alderen 34–69 år i de fire prøvefylkene inkluderes i første omgang. Dette sikrer at eventuelle endringer i endepunkter og prosessindikatorer kan relateres til den nye screeningalgoritmen, og ikke endringer i samfunnet. En individuell randomisering ble valgt framfor f.eks. cluster randomisering for å sikre at kjente regionale forskjeller i forekomst av forstadier til livmorhalskreft ikke skulle påvirke evalueringen.

Overgang til HPV-test i primærscreening medfører en betydelig omlegging av laboratorievirksomheten i Norge og er en stor endring for fagmiljøet. Både fastleger, gynekologer og laboratorieansatte trenger informasjon og kursing for å kunne bidra på et faglig høyt nivå. Tilbakemeldingene fra de involverte partene er at informasjonsflyt, IT-infrastruktur, logistikk og instrumentpark nå fungerer nesten problemfritt etter noen utfordringer i oppstartsperioden. Implementeringen medfører at behovet for cytologivirksomheten reduseres betraktelig. Antall cytologiske prøver er estimert til å reduseres fra 400 000 til rundt 100 000 ved en landsdekkende innføring, mens antall HPV-tester vil økes fra 10 000 i dag til rundt 200 000 [17]. Dette gir nye arbeidsoppgaver til laboratoriene, og det er en sterk anbefaling om at antall laboratorier reduseres kraftig fra de 18 laboratoriene som i dag analyserer celleprøver og HPV-tester tatt som ledd i livmorhalsprogrammet.

Samlet sett vil en gradvis implementering bidra til at man kan evaluere at HPV-test i primærscreening fungerer slik det skal, samtidig som infrastrukturen

og informasjonsutleveringen kan etableres og kvalitetssikres og laboratorievirksomheten får tid til å omstille og reorganisere seg. Videre vil det være mulig å gjøre protokolljusteringer ved behov før nasjonal innføring.

Hjemmeprøvetaking og HPV-test

Økt sensitivitet og økt objektivitet i analysevurderingen er fordeler med HPV-test. En tredje fordel med analysemetoden er muligheten for å kunne bruke celleprøver tatt av kvinnen selv i eget hjem. I Norge er det i de senere år registrert et synkende oppmøte til Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft, spesielt blant yngre kvinner. Dekningsgraden for 2012–2014 var på 67 prosent [10], mens det er ønskelig at den er over 80 prosent da lavt oppmøte begrenser effektiviteten av screeningprogrammet. Årsakene til at kvinner ikke deltar i screeningprogram er mange og komplekse, og løsningen for å øke deltagelsen vil være forskjellig fra person til person. Et tiltak som er testet ut i flere land innebærer at kvinnene selv tar en screeningprøve hjemme uten hjelp av helsepersonell og sender den til et laboratorium per post for videre undersøkelser. Denne celleprøve kan ikke vurderes cytologisk, men er velegnet for HPV-test. Ved en positiv HPV-prøve får kvinnen en sterk oppfordring til videre oppfølging hos lege. Hjemmeprøvetaking sparer kvinnen for tid og penger, kjente barrierer for screeningframsmøte [18–20], samt psykologiske faktorer som en gynekologisk undersøkelse kan innebære. I flere internasjonale studier har hjemmeprøvetaking vist å gi økt oppslutning i land med organisert screeningprogram [21–23], og et pilotprosjekt i Oslo viste en økning i oppslutning fra 23 prosent i kontrollgruppen til 36 prosent i hjemmeprøvetakinggruppen [24]. I fremtiden kan det være aktuelt å tilby hjemmeprøvetaking for å øke deltakelsen i programmet, noe som vil gi bedre kreftforebygging.

Fremtidsperspektiver

Screening mot livmorhalskreft er i en spennende utvikling der HPV-testing ser ut til å få en sentral rolle. Primær HPV-test i screening har potensiale til å forebygge flere livmorhalskrefttilfeller og redusere dødeligheten av sykdommen sammenlignet med konvensjonell cytologi. Videre er forlenget tidsperiode mellom hver screeningprøve en av de antatte fordelene med primær HPV-testing, noe som reduserer antall legebesøk for kvinnene og kostnader for samfunnet. Primær HPV-testing er også fremtidsrettet med tanke på screening av HPV-vaksinerte kvinner. Fra 2022 vil jentene som har fått HPV-vaksinasjon som en del av barnevaksinasjonsprogrammet nå screeningalder. Antall kvinner med celleforandringer og forstadier av kreft er da forventet å bli redusert med minst 50 prosent i den vaksinerte kohorten [26]. Det er fortsatt uklart hvilken screeningstrategi som da er mest hensiktsmessig å bruke. For å høste fordelene av primær HPV-testing må

involverte parter (fastleger, gynekologer, laboratoriene og Kreftregisteret med samarbeidspartnere) tilpasse seg og ta stilling til flere utfordringer: hvilken HPV-test skal brukes; bør screeningalder og/eller intervall endres; hvordan følge opp HPV-positive kvinner; hvordan få riktig og tilstrekkelig informasjon om HPV ut til involverte parter og hvordan sikres kvalitet og tilslutning i alle ledd av prosessen. Innsamling av erfaringer og viktig kunnskap er godt i gang gjennom implementeringen av primær HPV-test i fire prøvefylker, og resultatene vil være med å danne en grunnpilar for videre screeningarbeid i Norge med primær HPV-test i førersetet.

Mari Nygård og Stefan Lönnberg har deltatt i ekspertgrupper for utforming av nye rutiner for livmorhalskreftscreening. Stefan Lönnberg har hatt en aktiv rolle i de offentlige programmene for livmorhalsscreening både i Norge og Finland siden 2009. Birgit Engesæter har ikke meldt om særlige interessekonflikter i tilknytning til prosjektene.

Referanser

1. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-19.
2. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5:F24-33.
3. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007;370:890-907.
4. Papanicolaou GN. Cytological evaluation of smears prepared by the tampon method for the detection of carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1954;7:1185-1190.
5. Laara E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet* 1987;1:1247-1249.
6. Magnus K, Langmark F, Andersen A. Mass screening for cervical cancer in Ostfold county of Norway 1959-77. *Int J Cancer* 1987;39(3):311-6.
7. Bjorge T, Gunbjørud AB, Haugen OA, et al. Mass screening for cervical cancer in Norway: evaluation of the pilot project. *Cancer causes & control* 1995;6:477-484.
8. Cancer in Norway 2014. Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Cancer Registry of Norway. 2015.
9. Lonnberg S, Hansen BT, Haldorsen T, et al. Cervical cancer prevented by screening: Long-term incidence trends by morphology in Norway. *Int J Cancer* 2015;137:1758-1764.
10. Skare GB, Lonnberg S. Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Årsrapport 2013-2014. 2015.
11. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5:F88-99.
12. Nygard M, Roysland K, Campbell S, et al. Comparative effectiveness study on human papillomavirus detection methods used in the cervical cancer screening programme. *BMJ open* 2014;4:e003460.
13. Haldorsen T, Skare GB, Ursin G, et al. Results of delayed triage by HPV testing and cytology in the Norwegian Cervical Cancer Screening Programme. *Acta oncologica* 2015;54:200-209.
14. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. In: Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, et al., eds., 2015.
15. Burger EA, Ortendahl JD, Sy S, et al. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with primary human papillomavirus testing in Norway. *Br J Cancer* 2012;106:1571-1578.
16. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014;383:524-532.
17. Vogt C, Eide ML, Hagmar B, et al. Fremtidig organisering av celleprøver i laboratorier. 2013.
18. Doescher MP, Jackson JE. Trends in cervical and breast cancer screening practices among women in rural and urban areas of the United States. *Journal of public health management and practice : JPHMP* 2009;15:200-209.

19. Eaker S, Adami HO, Sparen P. Reasons women do not attend screening for cervical cancer: a population-based study in Sweden. *Prev Med* 2001;32:482-491.
20. Harlan LC, Bernstein AB, Kessler LG. Cervical cancer screening: who is not screened and why? *American journal of public health* 1991;81:885-890.
21. Bais AG, van Kemenade FJ, Berkhof J, et al. Human papillomavirus testing on self-sampled cervicovaginal brushes: an effective alternative to protect nonresponders in cervical screening programs. *Int J Cancer* 2007;120:1505-1510.
22. Virtanen A, Nieminen P, Luostarinen T, et al. Self-sample HPV tests as an intervention for nonattendees of cervical cancer screening in Finland: a randomized trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:1960-1969.
23. Wikstrom I, Lindell M, Sanner K, et al. Self-sampling and HPV testing or ordinary Pap-smear in women not regularly attending screening: a randomised study. *Br J Cancer* 2011;105:337-339.
24. Enerly E, Bonde J, Schee K, et al. Self-sampling for human papillomavirus testing among non-attenders to the Norwegian Cervical Cancer Screening Programme. (*Submitted*).
25. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007;121:621-632.

FightHPV: Et spill som skal øke bevisstheten rundt HPV, og «dulte» folk til å forebygge livmorhalskreft



Sagar Sen, PhD¹, Tomas Ruiz Lopez, PhD², Elisabeth Jakobsen, MSc³, Mari Nygård, MD, PhD²

¹ Software Engineering Department, Simula Research Laboratory

² Forskningsavdelingen, Kreftregisteret

³ Administrasjonsavdeling, Kreftregisteret

«Gjennom spill og lek blir mennesker trygge nok til å forsøke nye ting»

Kreftregisteret og Simula har utviklet mobilspillet FightHPV i et forsøk på å øke bevissthet og kunnskap om humant papillomavirus (HPV) og følgene av det, særlig livmorhalskreft. Økningen i smarttelefonbruk gjør det mulig å bruke spilltenkning for å øke bevisstheten om screening og HPV, men foreløpig dette en tilnærming som i liten grad er utforsket vitenskapelig. Det ønsker vi nå å endre på.

Innledning

Den nederlandske kulturhistorikeren Johan Huizinga mente at trangen til lek og spill er et av menneskets grunnleggende trekk. Slik har det vært gjennom alle tider i kulturhistorien, skriver han i sin bok *Homo Ludens* [1] (Det lekende menneske) fra 1938. Han skriver at selv dyrene leker, og de venter ikke på at menneskene skal lære dem det.

Selv om fenomenet med spill er tidløst av natur, har spillkulturen utviklet seg kontinuerlig, og de ulike tidsepokene har satt sine særpreg på spillene vi spiller. Gjennom de siste årene har dataspillet blitt et kulturfenomen, samtidig som digitale medier har blitt den nærmeste kulturarena for mange. Påvirkningskraften som dataspill har øker stadig etter hvert som teknologisk utvikling gir enklere tilgang til spill gjennom smarttelefoner og kobling opp mot internett. Slik utvikling har utvilsomt påvirket og fortsetter å påvirke populærkulturen i vår samtid [2]. Det er verdt å merke seg at på verdensbasis ligger antallet mobilspillere på rundt 1,5 milliarder mennesker [3]. I 2013 brukte 68 prosent av befolkningen i Norge smarttelefon, og 67 prosent har brukt telefonen til å spille spill [4].

Den dramatiske økningen i smarttelefonbruk gjør det mulig å bruke engasjerende spilltenkning og -metoder for å øke bevisstheten rundt ulike temaer innen folkehelse. Dette kan bli en viktig kommunikasjonskanal, som ikke er fullt utnyttet ennå [5].

Livmorhalskreft, for eksempel, er en sykdom som teoretisk sett kan forebygges. Denne forebyggingen blir enklere dersom flest mulig skjønner hvordan sykdommen oppstår. I hvor stor grad er folk klar over at humant papillomavirus (HPV) er en forutsetning for å utvikle livmorhalskreft? Er alle i befolkningen klar over at HPV-smitte er veldig vanlig, men for de fleste ufarlig? Har vi samtidig en felles forståelse av at hos noen få utvikler viruset seg til den dødelige sykdommen livmorhalskreft? Vet alle at det er avgjørende å delta regelmessig i screening for å unngå kreft?

Denne innsikten er avgjørende for at befolkningen skal godta brede folkehelseiltak som masseundersøkelser, eller screening, og i siste årene vaksinasjon mot HPV. Det å formidle helseinformasjon og kompleks medisinsk kunnskap bør være et viktig mål for helsesektoren i arbeidet med å fremme god helse i befolkningen.

Vi har utviklet en mobil app, mobilspillet FightHPV, for å øke bevissthet og kunnskap om HPV, de forskjellige virustypene og sykdommer som kan oppstå etter smitte, da spesielt livmorhalskreft. (Figur 1)

I løpet av seks episoder introduserer vi karakterene i spillet. De har navn løst basert på medisinske begreper, som den kvinnelige karakteren som heter Epithel, etter epitelvev – cellelaget som kler en utvendig eller innvendig kroppsoverflate. I spillet finner vi også lavrisiko HPV, høyrisiko HPV, kjønnsvorter, kreftceller, konisering, vaksinasjon og screening (Figur 2).

Reglene i spillet gjenspeiler hvordan karakterene påvirker hverandre i den virkelige verden. Når en epitelcelle blir angrepet av høyrisiko HPV, for eksempel, dukker en ny karakter opp, kreftcellen.

Spillerne kan publisere resultatene sine i nettsamfunnet gjennom plassering på et scoreboard. Å dele egen utvikling med hverandre trigger konkurranseinstinktene og fører til nye mål og ny kunnskap. Derfor er FightHPV ikke bare et spill, men også et nyttig verktøy som skal oppfordre folk til å ta vare på seg selv, og til og med redde liv ved å påvirke andre i sin sosiale sirkel. Vi håper FightHPV skal finne veien til mange smarttelefoner, spre budskapet om HPV, og gi oss nyttig kunnskap om hvordan vi kan utnytte spillifisering i folkehelseperspektivet. Det er nemlig ikke påvist at bruk av sosiale medier i helserettede

kampanjer eller spill fører til bedre helse. Derfor er det viktig å evaluere påvirkningskraften i FightHPV i en vitenskapelig studie.

I den første utgaven av spillet har vi inkludert en funksjon som oppmuntrer spillerne å delta i en studie. Ved hjelp av BankID og kobling til personnummer indentifiserer spilleren seg selv og får fullstending informasjon om studien. Spørsmålene er lagt opp slik at de ikke skal være tidkrevende eller kompliserte å svare på. Ved å takke ja, gir spilleren også tillatelse til at forskerne kan hente inn informasjon om dem fra ulike registre som Statistisk Sentralbyrå og Kreftregisteret. På den måten får vi vite mer om spillerne, og vi kan karakterisere den typiske spiller; kjønn, alder, utdanning og så videre.

Vi skal også se på deltagelse i livmorhalsprogrammet både før og etter bruk av spillet. Ingen data er identifiserbare etter koblingene og vi håper på at så mange som mulig takker ja, og deltar i denne studien.

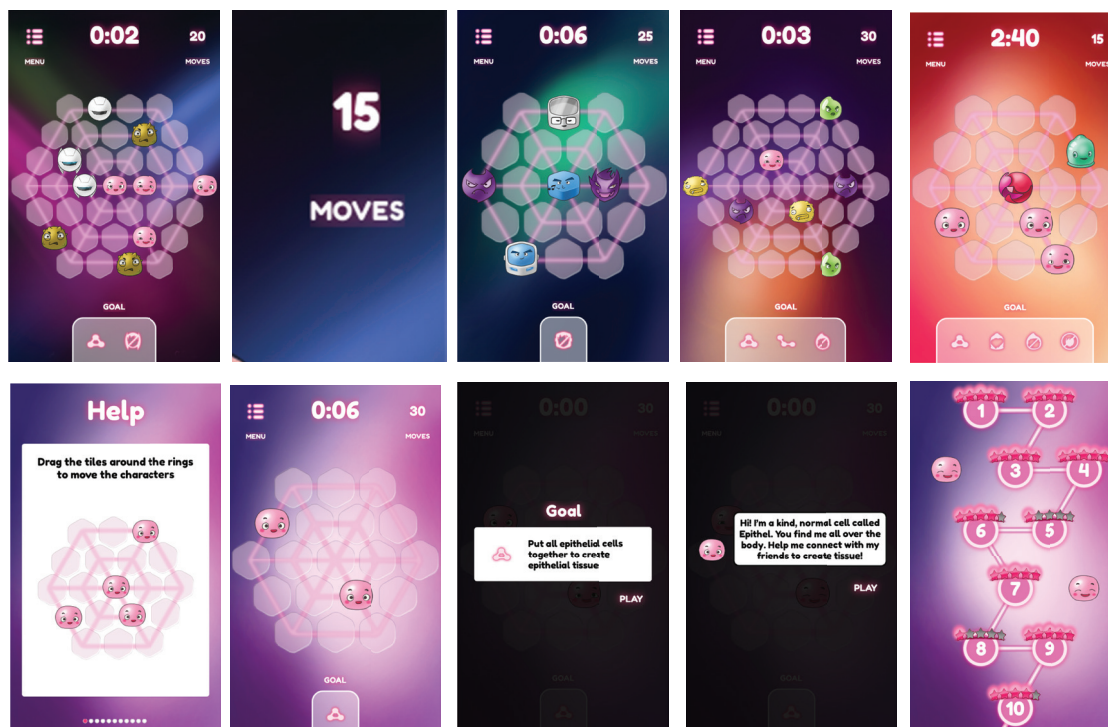


Figure 1. Skjermbilder av FightHPV

Kommunikasjon om livmorhalskreft i Norge

Livmorhalskreft er en kreftform som det er mulig å forebygge, men kun dersom kvinner velger å delta regelmessig i screening. I så å si alle land med et effektivt screeningprogram, deriblant Norge og Island, er det en del av befolkningen, gjerne om lag 20 prosent, som velger å stå utenfor programmet. Vi vet at kvinner som aldri har blitt screenet, må ta en høyere del av belastningen med livmorhalskreft enn de som deltar i screeningen.

I en undersøkelse med 12 000 kvinner mellom 25 og 45 år, bosatt i Norge, viste det seg at den sterkeste indikatoren for om en kvinne deltok i screeningprogrammet, var hvor bevisst hun var på hvorfor det var nødvendig å ta celleprøve hvert tredje år [6]. I en annen studie med 3 800 kvinner mellom 25 og 69 år, skjønte færre enn halvparten informasjonen i et brev som skulle informere kvinnene om konsekvensene av en positiv screeningprøve [7]. Kampanjer med presseoppslag, der målet er å øke oppmøtet i et screeningprogram er viktige, men har vist seg kun å ha midlertidig effekt [8]. Selv om disse funnene viser at bevissthet i befolkningen rundt livmorhalskreft og screening er viktig for å øke oppmøtet, er det også tydelig at vi trenger enda mer effektive og varige former for kommunikasjon rundt helserelaterte spørsmål.

De tradisjonelle strategiene for å øke screeningdeltakelsen, som for eksempel personlige invitasjonsbrev, har ikke vært nok til å motivere ikke-screenede kvinner til å delta. Av de som ikke har møtt opp til screening i løpet av de siste fire årene og har fått påminnelse nummer to fra Kreftregisteret, er det fortsatt bare 18 prosent som møter opp i løpet av et halvt år [9]. Dette viser at det er et sterkt behov for en alternativ framgangsmåte, tilpasset og skreddersydd dem som ellers velger å ikke delta.

Ved siden av screening er det nå mulig å vaksinere seg mot HPV, og i Norge får alle jenter på 7. trinn tilbud om vaksinen gjennom barnevaksinasjonsprogrammet. Etter hvert som flere blir vaksinert, kommer også dette til å føre til at færre får livmorhalskreft. Igjen er bevissthet og kunnskap rundt virusene og sammenhengen med kreft viktig for at vaksinasjonsdekningen skal bli best mulig [10]. I Norge har dekningen av vaksinen økt fra 68 prosent for de første kullene som fikk tilbud om vaksinen i 2009 til over 80 prosent i 2014 [11]. Forskere har studert sammenhengen mellom hvilke jenter som får vaksinen og demografiske og sosioøkonomiske trekk hos foreldrene. Studien viser en sammenheng mellom vaksinasjonsdekning og foreldrenes alder, inntekt, utdanning og sysselsetting [11]. Dekningen av HPV-vaksinen er imidlertid lavere enn for vaksinen som beskytter mot meslinger, krusma, røde hunder (MMR) – noe som skulle tilsi at det fortsatt er stort potensial for å bedre dekningen for HPV-vaksinen.

Spillifisering og sosial dulting

En rekke publikasjoner viser at spillifisering kan øke brukernes vilje til å utføre oppgaver som ellers oppleves som kjedelige ved at oppgaven framstår som mer interessant. For eksempel har Meder et al [12] vist at spillifisering kan påvirke brukere til å bidra til en dokumentasjons-wiki for et foretak. Noe av grunnen til at spill fungerer slik, er at mennesker liker å konkurrere og dele spillopplevelsen eller resultatene sine med venner eller andre spillere [13–14]. Forskere har også diskutert hvilke muligheter det er for å bruke mekanismene i spillifisering i helserelaterte applikasjoner for å bedre pasienters medvirkning [5–15].

Det er lek som gjør at folk ikke er redde for å feile, men blir trygge nok til å prøve seg på nye ting. Det er lek som hjelper oss til å gjøre de viktige tingene bedre - fordi vi liker det, og opplever gleden ved mestring.
– Jake Orlowitz, leder for Wikipedia-biblioteket, Wikimedia Foundation.

FightHPV kombinerer formidlingen av kunnskap om HPV, spillifisering og sosial dulting. Gjennom dulting skapes en sterkere ramme rundt den enkeltes valg når det gjelder forebygging av livmorhalskreft.

Å skape en sosial holdning rundt det personlige valget om å ta HPV-vaksine eller delta i screening, er ingen lett oppgave, men verdt å prøve ettersom en slik norm er en viktig påvirkningskraft for at en person skal ta det valget som er framstilt som “riktig”.

Sosial dulting er en del av menneskets grunnleggende natur, ettersom vi alle er aktivt tilstede i livene til våre venner og slektninger, og deltar i diskusjoner med hverandre rundt blant annet helse og livsstil. FightHPV er bygget opp slik at insentivene i spillet, basert på spillerens meritter, gjør spilleren i stand til å dele kvalitetssikret informasjon, dulte andre i retning av screening ved hjelp av sosiale nettverk som Facebook, Google+ og til og med sms. FightHPV kan bli en del av denne dultingen, ved å bidra med kunnskap og vitenskap som i sin tur blir en del av utviklingen i overordnet, samfunnsmessig helse, forbedrede legebesøk og bedre livsstilvalg.

Så vidt vi vet har effekten av sosial nudging og spillifisering aldri før blitt prøvd ut som en metode for å øke deltakelsen for den under-screenede/underbehandlede delen av kvinner i forbindelse med livmorhalskreft.

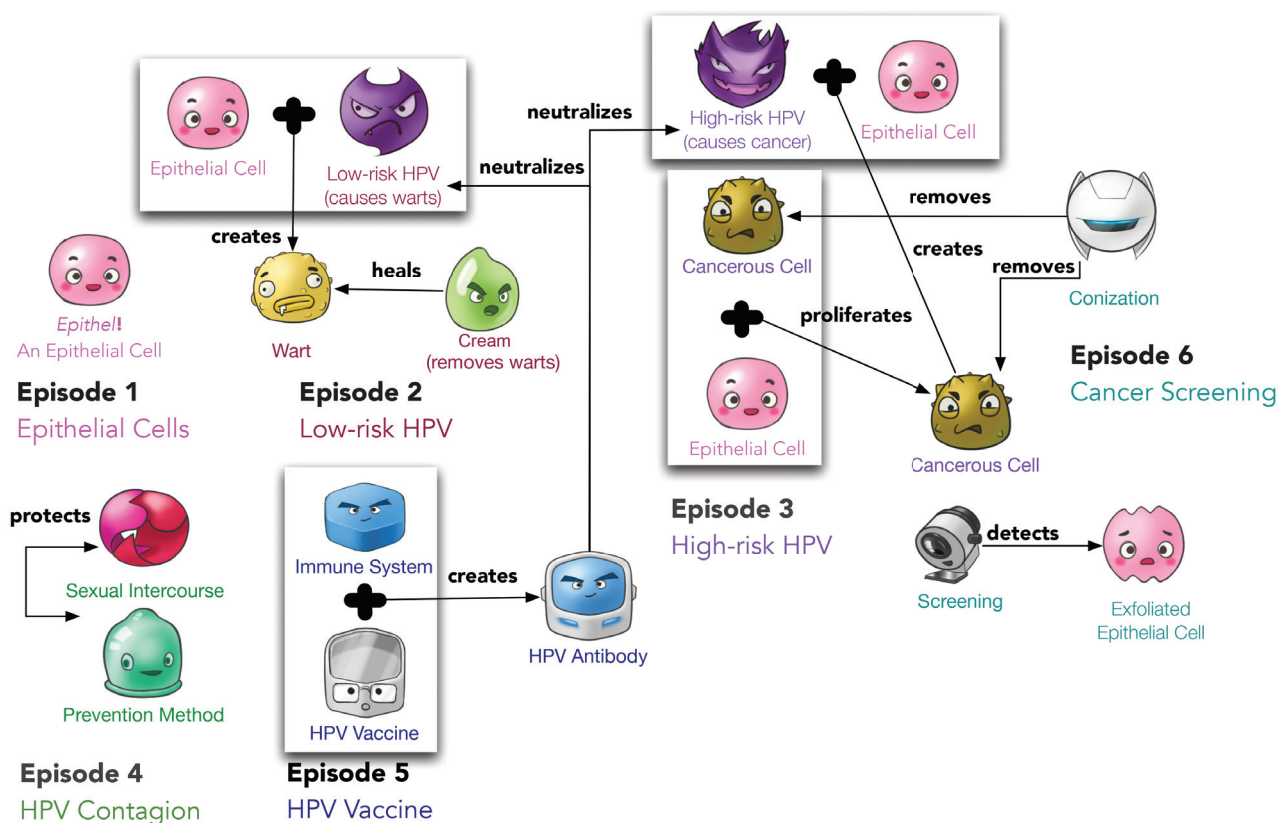


Figure 2. Karakterene i mobilspillet FightHPV

Konklusjon

FightHPV bidrar med utfyllende informasjon om personlig helse, HPV, screening og vaksinasjon – kunnskap som er nyttig også utenom spill sammenheng.

Innebygget i FightHPV ligger det teknologi som gjør at vi kan hente inn informert samtykke på en sikker måte, og gjennomføre epidemiologiske studier. FightHPV skal etter planen lette tilgjengeligheten til offentlige og private helsetjenester, ved å tilby et kart over steder i nærheten der det finnes muligheter for å få vaksine, ta celleprøve og få tak i kondomer eller annen prevensjon.

Spillet FightHPV slippes i desember 2015 i Google Play Store (Android) og senere i Apple Store (iOS). Spillet finnes i startfasen på engelsk og norsk, men kan enkelt oversettes til flere språk.

Spillet tilpasses i så fall til de ulike landene, og kultur, adferd og folkehelseforskning legger grunnlag for lokale justeringer.

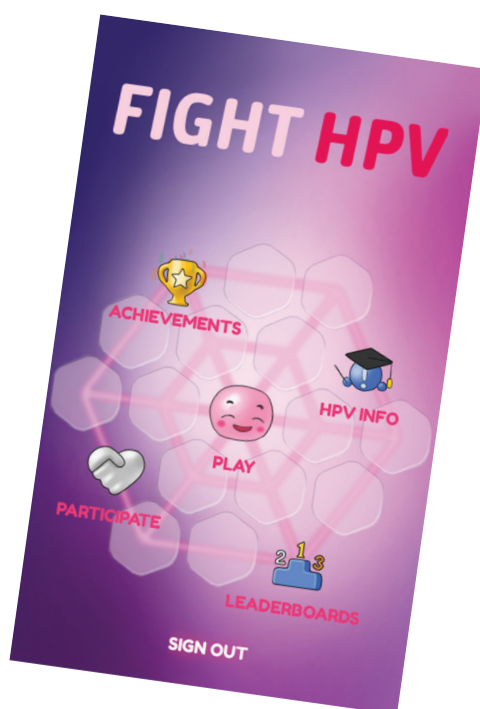
Vi håper å se at spillet skal utvikle seg videre etter at vi har publisert det, at det kommer regelmessige oppdateringer i Play/App store, og at oppdateringene gjenspeiler tilbakemeldinger fra spillere.

Kreftregisteret i Norge skal evaluere effekten av spillet, og følge med på hvilken innvirkning det har på screeningadferden blant spillerne i en periode på tre år etter lanseringen.

Takk til:

Vi er takknemlige for at NIASC-konsortiet av kreft-registre har bidratt med finansiering av dette prosjektet. Vi vil takke Yuanrui Li fra Oslo for designet av karakterene, animasjonene og bakgrunnene i FightHPV. Vi takker Kristina Schee, Maarit Leinonen, Ragnhild Flington, Ameli Tropé, Michael Riegler, Philip E. Castle og Mathias Lux for nyttige kommentarer og innspill. Takk til Madleen Orumaa for hjelp med referansene.

Mari Nygård har mottatt finansiell støtte fra MSD Norge til forskningsprosjekter gjennom sin tilknyttede forskningsinstitusjon. Prosjektene ledes av Nygård som også leder ekspertgrupper for utforming av nye rutiner for livmorhalskreftscreening. Sagar Sen, Tomas Ruiz Lopez og Elisabeth Jakobsen har ikke meldt om interessekonflikter.



GOD SPILLOPPLEVELSE!

Referanser

1. Huizinga J. *Homo Ludens* 86. Routledge 2014.
2. Castells M, Fernandez-Ardevol M, Qiu JL, et al. *Mobile Communication and Society: A Global Perspective*. The MIT Press 2009.
3. Mobile gamers world-wide. Date accessed: 26.10.2015. <http://www.statista.com/statistics/297874/number-mobile-gamers-region/>.
4. Google. *Our Mobile Planet Report*. Date accessed: 26.10.2015. <http://think.withgoogle.com/mobileplanet/en/>.
5. Papastergiou M. Exploring the potential of computer and video games for health and physical education: A literature review. *Computers & Education* 2009;53:603-622.
6. Hansen BT, Hukkelberg SS, Haldorsen T, et al. Factors associated with non-attendance, opportunistic attendance and reminded attendance to cervical screening in an organized screening program: a cross-sectional study of 12,058 Norwegian women. *BMC Public Health* 2011;11:264.
7. Burger EA, Nygard M, Gyrð-Hansen D, et al. Does the primary screening test influence women's anxiety and intention to screen for cervical cancer? A randomized survey of Norwegian women. *BMC Public Health* 2014;14:360.
8. Anderson JO, Mullins RM, Siahpush M, et al. Mass media campaign improves cervical screening across all socio-economic groups. *Health Educ Res* 2009;24:867-875.
9. Lönnberg S, Skare G. *Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Årsrapport 2012*. Kreftregisteret 2014.
10. Dahlstrom LA, Tran TN, Lundholm C, et al. Attitudes to HPV vaccination among parents of children aged 12-15 years-a population-based survey in Sweden. *Int J Cancer* 2010;126:500-507.
11. Hansen BT, Campbell S, Burger E, et al. Correlates of HPV vaccine uptake in school-based routine vaccination of preadolescent girls in Norway: A register-based study of 90,000 girls and their parents. *Prev Med* 2015;77:4-10.
12. Meder, M., Plumbaum, T., and Hopfgartner, F., DAIknow: A Gamified Enterprise Bookmarking System. *Advances in Information Retrieval*. 2014.
13. Eickhoff C, Harris CG, Vries APd, et al. Quality through flow and immersion: gamifying crowdsourced relevance assessments. *International ACM SIGIR conference on Research and development in Information Retrieval*, 2012.
14. Riegler M, Eg R, Lux M, et al. A Crowdsourced Serious Game for Simulating Human Perception. 3rd Workshop on Social Media for Crowdsourcing and Human Computation ad SocInfo, 2014.
15. Lister C, West JH, Cannon B, et al. Just a fad? Gamification in health and fitness apps. *JMIR Serious Games* 2014;2:e9.

FightHPV – spilldesign og hvordan man spiller

FightHPV foregår på et sekskantet brett på mobiltelefonen, som vist på skjermdumpen i Figur 1 (Side 138). Spillet består av seks episoder, med ti nivåer i hver episode. Spillet blir stadig mer komplekst, og underveis øker spillerens kunnskap, etter hvert som nye karakterer og regler kommer til. Figurene og reglene informerer spilleren om biologi, karaktertrekk ved ulike organismer og medisinske hjelpemidler mot HPV-smitte og –risiko, se Figur 2 (Side 140).

Episode 1: Epitelcellene presenterer karakteren Epithel, en epitelcelle. Poenget med brettene i Episode 1 er å koble sammen epitelceller, enten ved å rotere lagene i hexagonen, eller flytte felter langs diagonalen, som vist i Figur 1. Spilleren må legge en strategi for å klare brettet på færrest mulig trekk, og samtidig få mest mulig poeng. Vanskelighetsgraden øker fra nivå 1 til nivå 10.

Episode 2: Lavrisiko HPV presenterer en karakter som representerer typer av HPV med lav risiko, for eksempel HPV-typene 6/11, som forårsaker kjønnsvorter. Hvis et lav-risiko HPV havner ved siden av en epitelcelle, forvandler cellen seg til en vorte, og spillet er over. Senere i spillet dukker imidlertid den nye karakteren Cream opp. Denne kan fjerne vorter og reversere effekten av infeksjonen.

Episode 3: Høyrisiko HPV presenterer høy-risiko HPV-typer; for eksempel HPV 16/18 – en karakter som omformer nærliggende epitelceller til kreftceller. Kreftcellene kan i sin tur påvirke friske epitelceller andre steder. Spilleren må koble sammen celler uten at de kommer i kontakt med høy-risikotype HPV.

Episode 4: HPV-smitte illustrerer spredning av virus blant ubeskyttede epitelceller, for å poengtere hvordan ubeskyttet seksuell kontakt kan føre til spredning av både lav-risiko og høy-risiko HPV. Spilleren må koble sammen epitelceller for å unngå at infeksjoner sprer seg på brettet på grunn av virusene. Prevensjonsmidler som kondom dukker opp som karakterer i et av brettene for å visualisere at kondom beskytter ved samleie. Spilleren får imidlertid beskjed om at kondomer ikke er fullgod beskyttelse, men at risikoen for infeksjon blir betydelig redusert.

Episode 5: HPV-vaksine har som mål å forklare på en enkel måte hvordan HPV-vaksinen fungerer. Vaksinasjonen presenteres som en virus-liknende partikkel som ikke inneholder noe arvestoff fra viruset og derfor ikke er smittefarlig. Denne karakteren påvirker immunsystemet til å danne antistoffer som så kan nøytralisere både lav-risiko HPV, som danner vorter, og høy-risiko HPV, som danner kreftceller. Tilleggsinformasjon i spillet viser enkle forklaringer og illustrasjoner om viruset og den DNA-løse vaksinen.

Episode 6: Livmorhalskreft screening spillifiserer forståelsen av screening mot livmorhalskreft for spilleren. Karakteren som representerer screening hjelper til med å finne og fjerne syke celler, og koniserings-karakteren fjerner kreftceller, dersom de blir oppdaget i tide.

