

Det kongelige helse- og omsorgsdepartement  
PB 8011 Dep  
0030 OSLO

---

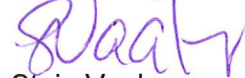
Deres ref.: 13/3664	Vår ref.: 05/01831-7	Saksbehandler: Sissel Steffensen	Telefon: 67960654 e-post: sissel.steffensen@ahus.no	Dato: 11.11.2013
------------------------	-------------------------	-------------------------------------	--	---------------------

**Forslag til endringer i MSIS forskriften for å overvåke effekt av HPV-vaksinen, høringsuttalelse.**

Det vises til tilsendte høringsdokumenter, deres ref 13/3664.

Høringsdokumentene er sendt ut til aktuelle fagmiljøer i sykehuset. Uttalelse fra avdeling for patologi, avdeling for mikrobiologi og smittevern og leder for HPV referanselaboratoriet følger vedlagt.

Med vennlig hilsen



Stein Vaaler  
Fung. adm. direktør



Janne Pedersen  
Konst. direktør  
Divisjon for  
diagnostikk og teknologi

## Høringsuttalelse

### Overvåking av HPV-vaksinens effekt. Forslag til endringer i MSIS-forskriften.

Høring utsendt fra Helse- og omsorgsdepartementet, 3. september 2013. Høringsfrist 12. november 2013.

**Bakgrunnen** for forslaget er overvåkingsprogrammets behov for å kunne HPV-teste vevsprøver fra norske kvinner uten å måtte innhente samtykke. Behovet for HPV-testing er grunnet i det nasjonale overvåkingsprogrammet av HPV-vaksinen. Vev som skal testes er spesifisert i departementets brev av 27.08.2009, under punkt 2 om overvåking av vaksineeffekt: «Det bør etableres et system for obligatorisk HPV-testing og genotyping av histologisk materiale fra livmorhalsen, som er tatt i forbindelse med utredning og behandling av forstadier hos kvinner yngre enn 25 år, og histologisk materiale fra livmorhalsen hos kvinner eldre enn 25 år, diagnostisert med behandlingstrengende forstadier til livmorhalskreft og livmorhalskreft.» Et slikt obligatorisk system lar seg bare etablere hvis utvalget av prøver skjer planmessig og uten den skjevfordeling som oppstår hvis det må kreves samtykke.

Referanselaboratoriet for HPV på Akershus universitetssykehus er glad for at departementet nå søker å forankre den obligatoriske testingen juridisk. Vi er enig i at dette best kan imøtekommes gjennom MSIS-forskriften, på linje med andre agens som inngår i barnevaksineringsprogrammet. Bare gjennom MSIS-forskriften vil man få mulighet til å innkalle smittestoff og prøvemateriale og å gi referanselaboratoriet for HPV en reell mulighet til å oppfylle sitt mandat om vaksineoppfølging og øvrige plikter som referanselaboratorium.

Vi finner grunn til å spesifisere følgende:

#### **Meldeplikten må inkludere alle typer virusinfeksjon.**

Sykdommer som forårsakes av HPV skiller seg i vesentlig grad fra de andre sykdommene i gruppe A. Meldeplikten for virus og dets sykdommer må derfor håndteres annerledes. Den lange latenstiden fra infeksjon til utvikling av forstadier til kreft og kreft gjør det nødvendig at både virusinfeksjonen som sådan og tidlige sykdommer som kondylomer og papillomatose blir meldepliktige. En meldeplikt for agens og tidlige sykdomsmanifestasjoner er viktig for å kunne avdekke en vaksinesvikt på et tidlig stadium.

Vi er derfor ikke enig i høringsforslagets avgrensning av meldepliktige HPV-assosierte tilstander til bare å omfatte forstadier til kreft og kreft. Hvis den nasjonale vaksineovervåkingen skal være effektiv, er en meldeplikt for virus og tidlige manifestasjoner helt nødvendig.

I tillegg kommer at høringsforslagets avgrensning til «forstadier til kreft og kreft» er uklar og vanskelige å praktisere. Mener man her bare grove atypiske forandringer, eller vil man også inkludere for eksempel cervikal interepitelial neoplasi grad 1 (CIN 1) og kondylom? Å skille benigne virusforandringer fra forstadier til kreft i celle- eller vevsprøver kan være svært vanskelig og mange av disse preparatene registreres derfor som irregulære eller «usikker benign/malign». Melding av alle typer virusinfeksjoner er derfor hensiktsmessig.

Meldeplikten for HPV-infeksjon bør gjelde for alle lokalisasjoner og for begge kjønn.



### ***En utvidelse av meldeplikten til å omfatte alle typer virusinfeksjon vil ikke bety noen vesentlig utvidelse av registrering av persondata.***

I følge Forskrift 2000-12-21-1369 om meldeplikt fra patologilaboratorier til sentralenheten for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft (Patologilaboratorieforskriften) skal resultatene av all cervixcytologisk prøvetaking meldes fra patologiavdelingene til Masseundersøkelsen (Kreftregisteret). Dette gjelder uansett resultat av prøvetakingen og er uavhengig av om prøven er ledd i screening. I praksis oppfattes denne meldeplikten også som dekkende for HPV-testresultater. Kreftregisteret får altså tilsendt alle HPV testresultater fra cervixprøver (uansett refusjonsstatus) fra kvinner over 15 år. Det tas få HPV-prøver fra lokalisasjoner utenfor cervix. En meldeplikt for kondylomer vil medføre registrering også av noen menn, men økningen vil neppe være vesentlig og antallet forventes å falle raskt som følge av vaksinen. At en generell og effektiv HPV-overvåking vil medføre en betydelig økt registrering av befolkningen, er derfor ikke riktig.

### ***Kvaliteten på overvåkingen av HPV vil bedres ved meldeplikt for alle typer HPV-infeksjon.***

I dag overvåkes HPV-prevalensen i befolkningen på prosjektbasis ved samtykkebasert testing av urin fra unge kvinner. Det er godt dokumentert at urin er egnet til monitorering av HPV-prevalens, men HPV-testing på væskebasert cytologimateriale vil kunne gi et riktigere bilde med hensyn på klinisk spesifisitet. Væskebasert cytologisk prøvetaking benyttes i dag til HPV-testing både i klinisk praksis og i screeningprogrammet. Kondylomer er en tidlig og benign manifestasjon av HPV-sykdom og de aller fleste tilfeller forårsakes av HPV 6 og 11 som er lavrisiko HPV-typer som også inngår i vaksinen. En manglende nedgang av antall kondylomer vil derfor være en tidlig indikasjon på vaksinesvikt. Virus kan også forårsake papillomer i munnslimhinne. Begge disse tilstandene er lette å diagnostisere klinisk, også uten biopsi.

Høringsforslaget tar ikke stilling til hvordan overvåkingen av vevsprøver fra kvinner <25 år skal foregå, noe som er et eget punkt i mandatet for overvåkingsprogrammet. De fleste av disse vevsprøvene viser ikke forstadier til kreft eller kreft, men godartede forandringer. Fordi prøvene som regel er tatt på bakgrunn av mistanke om alvorlig patologi (forstadium til kreft) som følge av HPV-infeksjon, er det for overvåkingen viktig ikke å miste dette materialet. Her vil man også tidligst kunne registrere en eventuell endring av virusgenotyper i befolkningen.

### ***Dobbel meldeplikt må unngås***

Forankringen av HPV i MSIS er nødvendig av hensyn til muligheten for innkalling av smittestoff og prøvemateriale. Forstadier til kreft og kreft er imidlertid i dag allerede meldepliktige til Kreftregisteret, og HPV-infeksjoner registreres via Masseundersøkelsen. Det vil være sløsing med ressurser med parallelle melderutiner og dobbel registrering av HPV-infeksjoner og assosierte sykdommer. Lov og forskrifter gir hjemmel for kobling av helseopplysninger mellom Kreftregisteret og MSIS. Meldeplikten i MSIS kan derfor praktiseres gjennom endring av de aktuelle forskrifter som vedrører Kreftregister og evt Masseundersøkelsen.

Vi forstår det slik at høringsforslaget gjennom tilføyelsen av et nytt annet ledd i §2-1 åpner for å modifisere meldeplikten til MSIS («*Databehandlingsansvarlig kan for enkelte sykdommer unnta leger for meldeplikt.*»), mulig på grunn av denne problemstillingen.

Ved flere kreftsykdommer meldes også benigne forandringer til Kreftregisteret fordi erfaringen viser at kreftforstadier i slike lesjoner kan være vanskelig å identifisere sikkert. Eksempler på dette er papillomer i urinveier eller mola-sykdommer (partiell type).



Introduksjon av meldeplikt for kondylomer og papillomer i slimhinner vil derfor være i tråd med etablert praksis for andre tumortyper med lignende problemstilling.

Departementet bør avklare med Kreftregisteret hvilke forskriftsendringer som er nødvendige for at meldeplikt for HPV-infeksjon kan gjennomføres uten for store endringer i laboratoriene og legenes praksis.

### ***Referanselaboratoriet for HPV må gis en reell mulighet til å oppfylle overvåkingsoppgaven.***

Gjennom å inkludere ikke bare forstadier til kreft og kreft, men også HPV infeksjon i MSIS-forskriften, vil referanselaboratoriet for HPV få den nødvendige hjemmel til å kunne innkalle smittestoff og prøvemateriale, for eksempel cellepellet etter væskebasert cytologi, etter nærmere angivelser. Slik vil referanselaboratoriet kunne oppfylle sine plikter både i hht bestemmelsene i dagens MSIS-forskrift, § 2-4 og 2-4a, og i vaksineoppfølgingsmandatet fra Helse- og omsorgsdepartementet av 27.08.2009.

Overvåking av vaksine-effekt innbefatter, i tillegg til å kartlegge HPV-typer i forstadier og kreft, å avdekke eventuelle endringer i forekomsten av de ulike HPV-typene over tid på generell basis (kryssbeskyttelse og utbytting (replacement)). For dette formål er det hensiktsmessig at også cytologisk materiale testes slik at man vil kunne avdekke om andre typer vil blomstre opp når noen fjernes. Testing på denne type materiale kan muliggjøres ved å inkludere HPV-infeksjon som meldepliktig.

### ***Disposisjonsrettigheter mht diagnostikk og forskning må avklares.***

Celler og vev er biologisk materiale som oppbevares i diagnostiske biobanker på patologavdelingene. Særlig vevsblokkene kan bli brukt opp («nedskåret») under den diagnostiske prosessen. Det er viktig at MSIS forskriften, med mulighet for innkalling av prøvemateriale, ikke skaper usikkerhet med hensyn til den primære disposisjonsretten eller interferer med den diagnostiske prosessen. I tillegg ville det være svært uheldig hvis en generell utleveringsplikt skulle båndlegge materialet for annen type forskning. Dette bør spesifiseres i den foreslåtte MSIS forskriften §2-4a, for eksempel gjennom å føye til utleveringsplikt etter «særskilt oppfordring».

Fordi prøvematerialet ofte vil være parafinblokker der bare lite vev fjernes til DNA-isolering for HPV-analyse, må det spesifiseres at patologavdelingene beholder disposisjonsretten til restmaterialet, som skal returneres. Dette punktet vil utløse en del usikkerhet med hensyn til blant annet muligheten for videre diagnostikk på materialet, og det er viktig at disposisjonsretten etter uttak av nødvendig mengde til DNA-isolering, hjemles i forskrift.

### ***Hva MSIS-forskriften skal gi hjemmel til å innkalle og for å oppbevare i biobank må avklares.***

Det nevnes i 4.3 i høringsnotatet, siste punkt, at forskriften skal gi hjemmel for lagring av biologisk materiale for eventuell senere testing av dette. Vi går ut fra at det her er snakk om DNA som er isolert fra celler eller vev, ikke cellene og vevet i seg selv. En vanlig prosedyre ved innkalling til testing av HPV vil være at patologilaboratoriet sender en representativ blokk til referanselaboratoriet, som skjærer 4x5 µm snitt fra blokken, isolerer DNA og returnerer blokken med restmaterialet til patologilaboratoriet. Dette er vanlig praksis og sikrer at vevet også er tilgjengelig for senere diagnostikk (sammenligning med evt senere prøver) og for annen type forskning, forutsatt at det er noe igjen. Biobanken det er snakk om må altså være DNA-biobanken. Fordi dette er noe uklart i høringsnotatet, må dette spesifiseres i forskrift eller kommentarer til forskriften. At DNA-biobanken disponeres av

referanselaboratoriet for HPV og kun skal benyttes til vaksineovervåkingsformål, er en selvfølge, men bør spesifiseres.

For øvrig er avgrensingen av type materiale i biobanken, slik det er foreslått i nytt vedlegg II, uheldig. Vi foreslår en videre formulering uten avgrensing utelukkende til livmorhalsen, se siste avsnitt.

### ***Oppbevaringsplikten for diagnostiske biobanker må tidfestes og nedfelles i lov.***

Det er ikke regulert i lov hvor lenge biologisk materiale skal oppbevares i de diagnostiske biobankene. Celleprøver er i følge interne retningslinjer for patologene anbefalt oppbevart i minst 10 år, men for prøver fra vev eksisterer ingen interne retningslinjer. Intet er spesifisert i biobankloven, som tvert i mot åpner for destruksjon av biobankinnhold etter forvarsel til departementet. Vaksineovervåkingen av HPV er et eksempel på at langtidsoppbevaring av diagnostiske biobanker er en nasjonal, statlig oppgave.

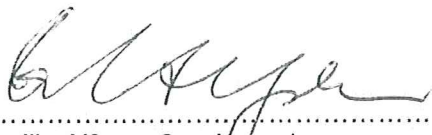
### ***Konklusjon:***

- Meldeplikt bør innføres for alle typer HPV-infeksjon og HPV-assosierte sykdommer.
- Dobbel meldeplikt og registrering må unngås. Meldeplikten bør kunne praktiseres gjennom en modifisering av dagens meldesystemer i Kreftregisteret og gjennom kopling av helseregistere.
- Utleveringsplikten må ikke være absolutt, men knyttes til overvåkingsprosjektet, og på forespørsel. Båndlegging av materialet slik at diagnostikk og annen forskning forhindres, må unngås.
- Referanselaboratoriet må gis hjemler for å kunne oppfylle sin lovpålagte funksjon, noe som kan gjøres ved å inkludere HPV-infeksjon som meldepliktig i MSIS.
- Det må klargjøres at biobanken er isolat (DNA) fra celler eller vev, og at vevsprøvene etter uttak tilbakeføres til opprinnelig diagnostisk biobank.
- Biobankloven må endres slik at diagnostisk materiale i patologiavdelinger pålegges langvarig oppbevaring .

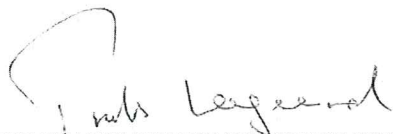
### ***Konkrete endringsforslag i høringsnotatets forslag***

- Foreslår ny formulering i §2.4a: « Patologilaboratorier som undersøker prøver av human opprinnelse, skal *etter særskilt oppfordring* sende smittestoff eller prøvemateriale til relevant laboratorium med nasjonal referansefunksjon i medisinsk mikrobiologi etter dets nærmere angivelser.»
- Foreslår ny formulering på A-listen: *HPV-infeksjon og HPV-assosiert sykdom (kondylomer, papillomer i munn og svelg, forstadier til kreft og kreft).*


- Nytt vedlegg II, 2. setning. Foreslår endring til: « -Prøvemateriale og DNA isolert fra prøvemateriale med mistenkt HPV-infeksjon eller HPV-assosiert sykdom».
- Merknader til forskriftsendringen må inneholde spesifikasjon med hensyn til DNA-biobank og håndtering av materiale med retur av blokker og lignende.
- Biobankloven må gis en forskrift som omhandler krav om lengde på oppbevaring i diagnostiske biobanker.



.....  
G. Cecilie Alfsen, Overlege, 1 amanuensis, Avd. for patologi



.....  
Truls Leegaard, Avd. overlege og 1 amanuensis, Avd. for mikrobiologi og smittevern



.....  
Ole Herman Ambur for Irene K. Christiansen, leder HPV referanselaboratoriet