- 1. Navn på laboratoriet
    - Avdeling for mikrobiologi og smittevern (MIKS), Akershus universitetssykehus HF (Ahus)
- 2. Oppgi hvilket agens det dreier seg om
    - Humant papillomavirus (HPV)
- 3. Innledning der smittestoffet kort omtales
    - HPV er et DNA-virus som tilhører familien Papillomaviridae (http://www.ictv.global/report/papillomaviridae). Av i overkant av 200 ulike HPV-genotyper identifisert til nå (https://www.hpvcenter.se/), infiserer ca. 40 slimhinner og smitter ved seksuell kontakt. HPV er den vanligste seksuelt overførbare infeksjonen i verden og kan i noen tilfeller forårsake kreft. Best studert er sammenhengen mellom HPV og utvikling av livmorhalskreft og man vet i dag at viruset er en nødvendig faktor for utvikling av kreftformen. HPV er også assosiert med andre kreftformer som kreft i vulva og vagina, endetarm, penis og munnhule/svelg. Av genotypene som smitter gjennom slimhinner, kan 14 forårsake kreft. Disse klassifiseres som høy-risiko HPV-typer (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68), der HPV 16 og 18 er de typene som oftest er assosiert med alvorlige celleforandringer og kreft. Disse utgjør til sammen ca. 70% av livmorhalskreft-tilfellene på verdensbasis. Lav-risiko HPV-typer er gjerne assosiert med kondylomer og der HPV 6 og 11 er de mest vanlige. I 2020 ble det registrert 341 831 dødsfall av livmorhalskreft på verdensbasis (Globocan 2020). I Norge har vi et velfungerende screeningsprogram mot livmorhalskreft som ledes av Kreftregisteret (Livmorhalsprogrammet). Gjennom dette oppdages forstadier til kreft som kan behandles. Hvert år behandles over 7000 kvinner for forstadier. Til tross for dette fikk 345 kvinner livmorhalskreft i Norge i 2021 og 79 døde av sykdommen (kreftregisteret.no). En stor andel av krefttilfellene oppstår hos kvinner som ikke følger Livmorhalsprogrammet. Som et tiltak for å øke dekningsgraden av programmet ble det av Kreftregisteret i 2022 definert et 3-årig prosjekt «Hjemmetest i Livmorhalsprogrammet» med mål å tilby hjemmetest (selvprøvetakning) til kvinner som er underscreenet. Prosjektet er delfinansiert over statsbudsjettet. Ahus ble tildelt oppgaven som ansvarshavende laboratorium i prosjektet etter definerte søknadskriterier. Som et forebyggende tiltak mot HPV-relatert kreft, ble HPV-vaksinering implementert i barnevaksinasjonsprogrammet i 2009. Referanselaboratoriet har, i samarbeid med Folkehelseinstituttet og Kreftregisteret, en sentral rolle i overvåkningen av HPV-vaksinens effekt. Som et tiltak for dette, ble HPV i 2014 meldingspliktig til Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS). Vaksineovervåkningen gjennom MSIS innebærer HPV-analyse av vevsmateriale for kartlegging av genotypedistribusjon i forstadier til kreft og kreft.
- 4. Anvendt referansediagnostikk og analysemetoder (redegjør for eventuelle endringer)
    - Hjemmeside referanselaboratoriet: https://www.ahus.no/hpv-reflab Her ligger informasjon om analyser som tilbys, samt rekvisisjonsskjema. Laboratoriet har utstyr og kompetanse for HPV-analyse med følgende kommersielle og in-house HPV deteksjonsmetoder: - BD Onclarity HPV, Viper LT - Påvisning av 14 høyrisiko HPV-typer, utvidet genotyping (Avd. for patologi) - akkreditert etter NS-EN ISO 15189:2012 - BD Onclarity HPV, COR system - Påvisning av 14 høyrisiko HPV-typer, utvidet genotyping – Kjøres i rutinediagnostikk ved Avd. for patologi - akkreditert etter NS-EN ISO 15189:2012 - Anyplex II HPV28, Seegene - Påvisning og genotyping

av 28 HPV-typer - Luminexteknologi for genotyping, in-house - 37 HPV-typer - HPV E6/E7 type-spesifikk PCR, in-house - 14 høyrisiko-typer og et utvalg andre typer - HPV L1-sekvensering, in-house - HPV 16 - Neste generasjons sekvensering (NGS), in-house HPV-genotyping – optimalisering pågår - HPV helgenomsekvensering, in-house (egenutviklet metode) - HPV 16, 18, 31, 33, 45, 51, 52, 59 Diagnostikk, kvalitetssikring, validering – analyser 2022 Rutinediagnostikk, BD Onclarity HPV – ved Avd. for patologi: Oppstart HPV-primærscreening: 6. april 2021 Rapportering for 2022: - I januar 2022 gikk alle rekvirenter som tidligere sendte livmorhalsprøver til Sykehuset Innlandet over til å sende prøver til Ahus. Samlet økning av HPV-analyser fra 2021 til 2022 var på ca. 90%, også forklart med HPV-analyse som primærscreening gjennom hele året i 2022, sammenliknet med fra april i 2021. I 2022 ble 51000 prøver analysert på BD Onclarity i Livmorhalsprogrammet (mot 26904 i 2021). - BD COR er den mest kostnadseffektive maskinen og er i daglig drift. Viper LT kjøres i gjennomsnitt en gang i uken, for vedlikeholdelse av drift med tanke på backup-løsning for BD COR. Referansediagnostikk og kvalitetssikring: Ved ønske og behov for presis diagnosesetting, oppfølging og kvalitetssikring, bistår referanselaboratoriet landets laboratorier med HPV-analyser. I løpet av 2022 er 64 prøver vurdert og rapportert. Av disse er 59 prøver analysert, mens 5 er avvist etter konsultasjon med medisinskfaglig ansvarlig lege. Dette er en økning fra foregående år og som blant annet forklares med innføringen av HPV-analyse av adenokarsinomer, som i henhold til WHO klassifikasjon 2020 skal klassifiseres som HPV-assosiert eller ikke HPV-assosiert. Kvalitetspaneler, deltakelse ekstern kvalitetsvurdering QCMD (Quality Control for Molecular Diagnostics): I 2022 deltok Avd. for patologi i ekstern kvalitetsvurdering for BD Onclarity Viper LT og for BD Onclarity COR, på SurePath konserveringsvæske, og med resultatet «highly satisfactory» for alle kjerneprøver i panelet. Global HPV DNA genotyping proficiency study (programkode 456) 2022 - Ekstern kvalitetsvurdering i regi av Equalis (World Health Organization HPV Laboratory Network, LabNet): Utført november 2022 for Luminex-analysen og Anyplex II HPV28, Seegene. Resultater foreligger foreløpig ikke. Global HPV DNA screening proficiency study (programkode 597) 2022 – Som en del av kvalitetssikringen av HPV-screening i Livmorhalsprogrammet, ble det i 2022 sendt ut et panel nytt av året. Panelet er en del av HPV DNA proficiency programmene (via Equalis) arrangert av International HPV Reference Center, Karolinska Institutet, Sverige og er tiltenkt laboratorier som utfører HPV-screening. Panelene ble distribuert kostnadsfritt via HPV-referanselaboratoriet til de 10 laboratoriene i Norge som skal fortsette å utføre HPV-primærscreening i 2023. På Ahus ble panelet utført for BD Onclarity Viper LT og BD Onclarity COR. Alle analysene ved de 10 laboratoriene, inkludert Ahus, fikk resultat «proficient for detection of HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68a and 68b». Forsetter under punkt 7

- 5. Epidemiologiske data, bistand til overvåking, beredskap og respons ved utbrudd av smittsomme sykdommer
    - Nasjonal oppfølging av HPV-vaksinens effekt gjennom MSIS: Med bakgrunn i krav fra Helse- og omsorgsdepartementet om langtidsoppfølging av HPV-vaksinens effekt ved innføring av vaksinen, ble HPV-infeksjon som årsak til kreft eller forstadier til kreft tilføyd listen over

meldingspliktige sykdommer til MSIS fra 1. juli 2014. Folkehelseinstituttet (FHI) er databehandlingsansvarlig for HPV i MSIS. Ahus er databehandler for personopplysninger, HPV-data og reservasjonsrett tilknyttet klinisk materiale som skal lagres i biobank. Arbeidet deles opp i kvartaler og starter med at alle tilfeller av kreft eller forstadier til kreft i livmorhalsen for en definert periode rapporteres til FHI fra Kreftregisteret. Dette for å unngå økt rapporteringsbyrde for klinikere. Første vaksinerte kohort i barnevaksinasjonsprogrammet (vaksinert i 2009) fylte 25 år i 2022 og fikk sin første innkalling til deltakelse i Livmorhalsprogrammet (v/Kreftregisteret). Data er foreløpig ikke koblet opp mot vaksinasjonsregisteret. Oppstart av overvåkning av HPV-vaksinens effekt gjennom MSIS var september 2017 og har fortsatt som en del av driften ved referanselaboratoriet, i tett samarbeid med Avd. for patologi. Blokker kalles inn kvartalsvis fra alle patologiavdelingene i landet. Overvåkningen innbefatter alle nasjonale tilfeller av kreft og et utvalg av forstadier (CIN 2/3 og ACIS). Utvalget gjøres ved FHI. Fra oppstart og til og med siste innkalling i 2022, er 7117 preparater innkalt for analyse. Blokkene snittes hos Avd. for patologi og DNA ekstraheres og analyseres for HPV ved MIKS. For å sikre påvisning av HPV i materialet, kjøres tre ulike påvisningsmetoder sekvensielt. Antall analyser blir dermed betydelig høyere, gitt at tilleggsmetoder kjøres på de prøvene som blir negative med første analyse, i tillegg til omkjøringer ved uklare resultater. Prøvene analyseres for 38 HPV genotyper. I tillegg til rapportering av HPV-positive (med genotype) og HPV-negative, genereres en oversikt over preparater som av ulike årsaker ekskluderes, som blant annet preparater ikke mottatt og prøver som av ulike årsaker ikke kan konkluderes. Etter siste rapport til FHI 11.01.2023, har Ahus rapportert resultat og konklusjon for 6500 prøver. Analyse av prøver fra innkalling november 2022 fortsetter inn i 2023 (kvartal nov-des-jan). En oversikt over HPV genotypedistribusjon er vedlagt under punkt 6. Rapport over genotyper fordelt på diagnose, alder og år, vil bli offentliggjort gjennom samarbeid med FHI. For utfyllende informasjon: https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/msis/msis-biobank/hpv-i-msis/

- 6. Har du funn og epidemiologiske data med aktuelle trender (over år) i tabells form, last opp fil her (filen må være i word - maks 1MB størrelse)
    - Vedlegg_Årsrapport_HPV_2022.docx
- 7. Samling av stammer og annet referansemateriale, eventuelle biobanker med tilhørende tillatelser
    - Plasmid-banker - Plasmider med HPV L1-sekvens - Plasmider med helgenom HPV-sekvens - Plasmider med HPV E6/E7-sekvens Biobanker Forskningsbiobank etablert i 2005: “Tverrfaglig humant papillomavirus prosjekt, Ahus”, REK ref. nr.: 2010/849. I forbindelse med vaksineovervåkingen gjennom MSIS, er det opprettet biobank ved Ahus med DNA isolert fra blokkene som er påvist HPV-positive, samt kontrollsnitt. FHI er databehandlingsansvarlig for biobanken. Ahus er databehandler for personopplysninger, HPV-data og reservasjonsrett tilknyttet materialet. Ansvar er regulert i avtale. Cellelinjer SiHa (squamous carcinoma, cervix; contains HPV16) CaSki (epidermoid carcinoma, cervix; contains HPV16) MS751 (epidermoid carcinoma, cervix; contains a partial HPV45 genome) HeLa (adenocarcinoma, cervix; contains HPV18) Forts. fra Punkt 4: Inter-laboratorie evaluering Hvert andre år gjennomføres en inter-laboratorie evaulering av HPV-testing i regi av Kreftregisteret og referanselaboratoriet, med

formål å se på reprodusertbarhet mellom laboratoriene som utfører HPV-analyse som del av Livmorhalsprogrammet. Ahus hadde i 2021 ansvaret for oppsamling og distribuering av materiale for evaluering i Helse Sør-Øst, inkludert Sykehuset Østfold, OUS og Ahus, som alle bruker SurePath og BD Onclarity HPV-analyse. Nordlandssykehuset hadde i 2021 ansvaret for oppsamling og distribusjon til resten av landet som bruker ThinPrep/PreservCyt og Roche Cobas HPV-analyse. Design og prosjektprotokoll ble utarbeidet ved referanselaboratoriet og forankret ved Personvernombudet som kvalitetsprosjekt. Avd. for patologi var ansvarlig for oppsamling av materiale innenfor definerte kategorier, samt prosessering og distribusjon. Analysene ble utført desember 2021 og med datanalyse ved Kreftregisteret i 2022. Samsvar mellom laboratoriene var tilfredsstillende og det var ikke behov for tiltak som et resultat av evalueringen. Resultatene viste 96.1 % overall agreement,93.6 % positive agreement og en kappaverdi på 0.919 (95% CI 0.841-0.984).

- 8. Vitenskapelig råd og støtte
    - Representasjon i fag- og arbeidsgrupper MIKS: • Faggruppe for vurdering av HPV-tester opp mot kravene stilt i Livmorhalsprogrammet https://helsedirektoratet.no/kreft/screening-for-kreft#vurdering-av-nye-hpv-tester • Arbeidsgruppe nedsatt av Helsedirektoratet, for vurdering av screeningsalgoritme for vaksinert populasjon • International HPV Laboratory Network • Arbeidsgruppe i HPV Laboratory Network: Samarbeid om utarbeidelse av retningslinjer for kvalitetssikring av HPV-negative høygradige lesjoner og kreft MIKS og Avd. for patologi: • Faglig rådgivningsgruppe for Livmorhalsprogrammet https://www.kreftregisteret.no/screening/livmorhalsprogrammet/Helsepersonell/Faglig-Radgivningsgruppe/ • Faglig panel for implementering av primær HPV-screening for kvinner 34-69 år Avd. for patologi: • Regional arbeidsgruppe for implementering av HPV-primærscreening i Helse Sør-Øst • Prosjektstyret for HPV-hjemmetest • Den Norske Patologforening (DNP) • EACC (European advisory committee of cytotechnology) Deltakelse på årsmøter, seminarer, konferanser, brukermøter MIKS: • Nettverksmøte - European HPV Reference Laboratory Network; digitalt halvdagsmøte 25. mars 2022 MIKS og Avd. for patologi: • EUROGIN 2022, 10-12. april 2022, Düsseldorf, Germany Avd. for patologi: • 21st International Congress of Cytology (ICC) - I samarbeid med 70th Scientific Meeting, American Society of Cytopathology (ASC), Baltimore, 16-21. november 2022 • Årsmøte i Norsk forening for klinisk cytologi, Sundvolden Hotell 8-9. mai 2022
- 9. Samarbeid og forskning
    - Tverrfaglig samarbeid, internt Referanselaboratoriet har løpende samarbeid med Avd. for patologi; i 2022 spesielt knyttet til søknad om laboratoriefunksjon i prosjektet «Hjemmetest i Livmorhalsprogrammet», samt vaksineovervåkningen gjennom MSIS. Avdeling for klinisk molekylærbiologi (EpiGen): Løpende samarbeid om ulike laboratorieanalyser, med spesiell fokus på neste generasjon sekvensering. Forskningsgruppe – Infeksjonsmedisin og mikrobiologi, Ahus Forskningsgruppen består av 20 medarbeidere fra MIKS, Avdeling for infeksjonsmedisin og Epigen. HPV (v/referanselaboratoriet) er et av forskningsfeltene i gruppen og med 9 medlemmer i 2022 som aktivt jobber ved, eller er tilknyttet, referanselaboratoriet ved Ahus. Nasjonalt Helse

Sør-Øst Ahus ble i 2017 valgt som et av tre regionale sykehus i Helse Sør-Øst til å utføre HPV-analyse i primærscreening mot livmorhalskreft. To representanter fra Avd. for patologi deltar i regional arbeidsgruppe i Helse Sør-Øst. Fokus i 2022 har i hovedsak vært på driftsutfordringer knyttet til utstyr, leveranser og laboratoriedatasystemet LVMS. HPV-hjemmetest Som et tiltak for å øke dekningsgraden av Livmorhalsprogrammet ble det i 2022 av Kreftregisteret definert et 3-årig prosjekt «Hjemmetest i Livmorhalsprogrammet» med mål å tilby hjemmetest til kvinner som er underscreenet. Prosjektet er delfinansiert over statsbudsjettet. Ahus ble etter søknadsprosess tildelt oppgaven som ansvarshavende laboratorium i prosjektet, jmf. beslutningsbrev av 15.09.2022. Ahus har et tett samarbeid med Kreftregisteret om prosjektet. Det er internt ved Ahus etablert prosjektgruppe med arbeidsgrupper, samt styringsgruppe. Forskningsgruppe – HPVseq Referanselaboratoriet har et tett samarbeid med Kreftregisteret, OsloMet Storbyuniversitetet og Institute for Molecular Medicine Finland (FIMM) om forskning og metodeutvikling. For mer informasjon, se https://www.kreftregisteret.no/en/Research/Projects/hpv-sequencing/ Masterprosjekter: Liana Gukasyan, NMBU Rolle referanselaboratoriet v/Irene Kraus Christiansen: Medveileder Tittel: Whole genome sequencing of HPV58: specific primer design and performance. Oppgave levert og eksamen gjennomført juni 2022. PhD-prosjekter: PhD-stipendiat Alexander H. Løvestad, OsloMet, 3-årig prosjekt med oppstart desember 2018 - tilknyttet HPV-referanselaboratoriet gjennom samarbeid for veiledning og HPV-analyser. Hovedveileder: Ole Herman Ambur, OsloMet. Medveiledere Tringe Rounge, Kreftregisteret og Irene Kraus Christiansen, Ahus. Avhandling levert august 2022. Tittel: Viral genomics by next-generation sequencing – investigating intra-host genomic events in human papillomavirus and improving intra-hospital outbreak investigations of SARS-CoV-2. Disputas gjennomført 20. januar 2023. PhD-stipendiat Milan Stosic, OsloMet, 3-årig prosjekt med oppstart desember 2020 - tilknyttet HPV-referanselaboratoriet gjennom samarbeid for veiledning og HPV-analyser. Prosjekttittel: Intra-patient HPV genomic variation – a biomarker for the stratification of cancer risk and triage of HPV infections. Hovedveileder: Ole Herman Ambur, OsloMet. Medveiledere: Tringe Rounge, Kreftregisteret og Irene Kraus Christiansen, Ahus Postdoc-prosjekter: Jean-Marc Costanzi ble november 2020 ansatt ved HPV-referanselaboratoriet/Ahus, på forskningsmidler fra Helse Sør-Øst, 3-årig postdoc-prosjekt. Prosjekttittel: Human papillomavirus mutation and integration profiles for specific cervical cancer diagnostics Inven2 Sluttrapport for innovasjonssamarbeid relatert til metode for HPV helgenomsekvensering ble sendt til Helse Sør-Øst i 2022. Det var enighet i samarbeidet om at patentsøknad, innlevert i USA i 2021, frafalles. Metoden er imidlertid i bruk i flere forskingsprosjekter og med et mål om økt kunnskap rundt årsakssammenheng mellom særskilte forandringer og kreftutvikling, som igjen kan vurderes implementert i helsetjenesten på et senere tidspunkt....

- 10. Organisatoriske-, administrative- og ressursmessige forhold knyttet til referansefunksjonen samt forutsetninger for videre drift
    - Ahus legger stor vekt på å opprettholde og videreutvikle god faglig kvalitet. Aktiviteten ved referanselaboratoriet foregår i nært samarbeid med øvrig aktivitet internt i avdelingen, med andre

avdelinger ved sykehuset, samt med nasjonale og internasjonale samarbeidspartnere. Referanselaboratoriet har tre dedikerte fulltidsansatte, en tilknyttet medisinskfaglig ansvarlig mikrobiolog, samt 50% merkantil stilling. Forts. fra Punkt 10: Oslo universitetssykehus HF Forskningsprosjekt v/Rita Steen, Regional kompetansetjeneste for smerte, Avdeling for smertebehandling, Akuttklinikken, OUS: Second primary cancer in survivors of cervical cancer – effects of HPV infection and irradiation. Samarbeidet fortsetter i 2023. Stavanger universitetssykehus HF Forskningsprosjekt v/ Irene Tveiterås Øvestad, Avdeling for patologi, Helse Stavanger HF: «Påvisning av nye biomarkører til bruk i screening for livmorhalskreft». Referanselaboratoriet har bidratt med HPV-genotyping av pasientprøver. Samarbeidet fortsetter i 2023. Kreftregisteret Referanselaboratoriet har i samarbeid med Kreftregisteret jobbet med å utarbeide et kvalitetssikringsprosjekt for Livmorhalsprogrammet: «Kartlegging og kategorisering av HPV-negative krefttilfeller i Norge». Samarbeidet fortsetter i 2023. Internasjonalt FIMM Sequencing unit, med lang erfaring med NGS, samt ekspertise innen nyeste teknologi for DNA-sekvensering, er en sentral samarbeidspartner for metodeutvikling for påvisning, genotyping og karakterisering av HPV. The National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Nederland. University of Zimbabwe, Faculty of Medicine and Health Sciences, Department of Laboratory Diagnostics and Investigative Sciences, Medical Microbiology Unit, Harare, Zimbabwe - and Moffitt Cancer Institute, Center for Immunization and Infection Research in Cancer, Florida. Internasjonalt multisenterstudie; VALGENT4 - Clinical validation of HPV genotyping tests (med prosjektledelse ved Hvidovre Hospital, Danmark). The Scottish HPV Reference Laboratory in NHS Lothian. Samarbeid etablert i 2022 rundt prosjektet “Identification and characterization of HPV 16 integration and genomic variability by deep sequencing of anal cancer samples”. International HPV Laboratory Network – Løpende samarbeid - I 2022 ble det i nettverket startet et arbeid med å skrive en oppdatert online HPV-manual for HPV-testing. Arbeidet fortsetter i 2023. - Arbeidsgruppe opprettet i 2022 – samarbeid med Sverige, Frankrike, Belgia, Slovenia, Tyskland, Argentina, Australia og USA. Samarbeidet opprettet i 2022 om utarbeidelse av retningslinjer for kvalitetssikring av HPV-negative høygradige lesjoner og kreft. Fortsetter i 2023. Publikasjoner m/ peer review, 2022 Løvestad AH, Repesa A, Costanzi JM, Lagström S, Christiansen IK, Rounge TB, Ambur OH. Differences in integration frequencies and APOBEC3 profiles of five high-risk HPV-types adheres to phylogeny. Submitted to: Tumour Virus Res 2022 Dec;14:200247 Aasbø G, Tropè A, Nygård M, Christiansen IK, Baasland I, Iversen GA, Munk AC, Christiansen MH, Presthus GK, Undem K, Bjørge T, Castle PE and Hansen BT. HPV self-sampling among long-term non-attenders to cervical cancer screening in Norway: A pragmatic randomized controlled trial. Br J Cancer 2022 Nov;127(10):1816-1826. Nygård M, Engesæter B, Castle PE, Berland J, Eide ML, Iversen OE, Jonassen CM, Christiansen IK, Vintermyr OK, Tropé A. Randomized implementation of a primary human papillomavirus testing-based cervical cancer screening protocol for women 34 to 69 years of age in Norway. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2022 Sep 2;31(9):1812-1822. Poster presentasjoner m/ peer review, 2022 EUROGIN 2022, 10-12 April 2022, Düsseldorf, Germany. Gro Kummeneje Presthus, Milan S. Stosic, Sonja

Lagström, Adriana Magalhães Santos Andresen, Jean-Marc Costanzi, Trine Ballestad Rounge, Ole Herman Ambur, Irene Kraus Christiansen. Optimization of an NGS-ba...