

En hälsoekonomisk modellstudie av primärscreening mot livmoderhalscancer med cellprov- och HPV DNA-test

Peter Bistoletti

Karin Sennfält

En hälsoekonomisk modellstudie av primärscreening mot livmoderhals-cancer med cellprov- och HPV DNA-test

Peter Bistoletti

Karin Sennfält

CMT Rapport 2008:1

Omslag och layout: Sussanne A. Larsson 2002.
Tryckeri: LiU-Tryck, Linköpings universitet

LIU CMT RA/0801
ISSN 0283-1228
eISSN 1653-7556

Adress:

CMT
Institutionen för medicin och hälsa
Linköpings universitet
581 83 LINKÖPING

Besöksadress:

CMT
Hälsans hus, ing 15, pl 13
Vid Universitetssjukhuset
Linköping

Tel vxl: 013-22 2000

Hemsida: <http://www.cmt.liu.se/>

FÖRORD

Livmoderhalscancer är en ovanlig cancersjukdom i Sverige. Sjukdomen är ändå ett allvarligt hälsoproblem då den ofta drabbar relativt unga kvinnor och kan leda till döden. Inte minst tack vare införande av regelbundna hälsokontroller med tidigare upptäckt av sjukdomen som följd så har dödligheten minskat en lång period. Betydelsen av organiserad screening har dock ifrågasatts då programmet aldrig blev föremål för någon adekvat utvärdering innan det startade.

Nu står vi inför nya medicinska och sjukvårdpolitiska frågeställningar rörande åtgärder för att förebygga livmoderhalscancer. Det vetenskapligt fastställda sambandet mellan förekomst av HPV (Humant Papillomavirus) och livmoderhalscancer har bland annat inneburit framtagning av ett vaccin mot vissa typer av HPV med en livlig debatt rörande utformning av det nationella vaccinationsprogrammet. Vidare finns det nya tester för att upptäcka förekomst av HPV hos kvinnor som kan kombineras med och eventuellt ersätta nuvarande cellprov. Det är komplicerat att bestämma vilken strategi som är bäst då det i praktiken är empiriskt omöjligt att utvärdera alla tänkbara alternativ i traditionella kliniska studier. Förutsättningarna förändras också hela tiden när nya teknologier aktualiseras. Detta ställer krav på analyser som samlar bästa tillgängliga information på ett systematiskt sätt för att belysa olika konsekvenser med de data som finns idag.

Denna rapport presenterar en modellanalys som gjorts av docent Peter Bistoletti och fil dr Karin Sennfält. De har genomfört analysen tillsammans med flera av Sveriges ledande experter inom detta område. Vid tidpunkten för studien var Peter och Karin verksamma vid Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi (CMT), Institutionen för hälsa och samhälle (IHS), Linköpings Universitet.

Arbetet har finansierats av Landstinget i Östergötland, Cancerfonden, och från EU.

Linköping september 2007

Per Carlsson, professor

INNEHÅLL

SAMMANFATTNING	1
ABSTRACT	3
1. UPPDRAG OCH SYFTE	5
1.1 Sjukdomen	6
1.2 Gynekologisk cellprovskontroll/cellprov-screening.....	6
1.3 HPV och livmoderhalscancer.....	7
2. KUNSKAPSLÄGE OCH FRÅGESTÄLLNINGAR.....	9
3. METOD	10
3.1 Val av angreppssätt.....	10
3.2 De alternativa screeningsstrategierna.....	10
3.3 Modellstruktur	11
3.4 Datainsamling.....	12
3.4.1 Litteratursökning.....	12
3.4.2 Databaser	12
3.4.3 Kostnader	13
Övriga antaganden i modellen:	14
4. RESULTAT	16
4.1 Validering av modellen	16
4.2 Resultat av analysen.....	16
5. DISKUSSION	18
5.1 Slutsatser och rekommendationer	21
5.2 Framtida forskning	21
5.3 Deklaration av potentiella bindningar eller jävsförhållanden	21
REFERENSER.....	23
DEFINITIONER	28

SAMMANFATTNING

Livmoderhalscancer är en relativt ovanlig cancersjukdom i Sverige som oftast drabbar kvinnor i 40-50 års ålder. Incidensen har sedan början av 1960-talet, då gynekologisk cellprovskontroll successivt började införas i landet, sjunkit från omkring 800 fall till omkring 450 fall per år. Gynekologisk cellprovskontroll är ett preventivt screeningsprogram med provtagning av celler från livmoderhalsen i syfte att förhindra uppkomst av invasiv livmoderhalscancer. Innan screeningen infördes avled omkring 300 kvinnor i sjukdomen varje år. Under de senaste åren har incidensen och dödligheten stabiliserats kring 450 nyupptäckta fall och 150 dödsfall per år.

Inga randomiserade studier har utförts för att utvärdera kostnader och effekter av gynekologisk cellprovskontroll. När screeningen startade var orsaken till uppkomst av livmoderhalscancer okänd. Ett av de viktigaste framstegen inom cancerforskningen de senaste decennierna har varit upptäckten av att det finns ett samband mellan HPV (Humant Papillomavirus) och livmoderhalscancer. Nu finns en stor enighet bland forskare att vissa cancerframkallande typer av HPV anses vara en förutsättning för utveckling av livmoderhalscancer. I USA har FDA (Food and Drug Administration) godkänt ett HPV-test (Hybrid Capture 2-test) enbart och som komplement till cellprov för primärscreening av kvinnor efter 30 års ålder. I Sverige har man övervägt att införa HPV-testning i den kliniska rutinverksamheten. Screeningsprogrammet skulle möjligen kunna effektiviseras genom införandet av HPV-testning. Det är dock oklart hur detta skall genomföras på bästa sätt – vid vilka åldrar och med vilka intervall cellprov respektive HPV-test bör tas, samt vilket HPV-test som är lämpligast att använda. Att förbättra diagnostik och behandling av allvarliga förstadier till livmoderhalscancer och samtidigt optimera utformningen av screeningsprogrammet är nödvändiga förutsättningar för en förbättrad cancerprevention. Svenska kostnads-effektanalyser av gynekologisk cellprovskontroll och HPV-testning saknas.

Syftet med denna studie var att skatta kostnader och effekter av alternativa screeningsstrategier. Detta har utförts med hjälp av en probabilistisk Markov-modell. Cykellängden var tre till fem år och i modellen analyserades en tänkt grupp kvinnor från 32 års ålder tills alla avlidit. Fyra strategier jämfördes: 1) Konventionell cellprovscreening i 32, 35, 38, 41, 44, 47, 50, 55 och 60 års ålder jämfördes med 2) Samma strategi med tillägg av ett eller två HPV DNA-test i 32 års ålder för diagnos av kvarstående HPV-infektion, 3) Kombinerat cellprov med HPV DNA-test i åldrarna 32, 41 och 50, och 4) Ingen screening. Tillgängliga primärdata från en populationsbaserad randomiserad svensk studie användes i modellen. Dessutom användes data från regionala databaser, registerdata från Socialstyrelsen samt en systematisk genomgång av aktuell

litteratur. Vissa antaganden avseende frekvenser och risker gjordes baserade på uppgifter i litteraturen och efter samråd med nationella experter.

Deltagarfrekvensen i screeningprogrammet antogs vara 75 procent. Fördelningen av organiserad och opportunistisk screening antogs vara 50/50. Behandling av cellförändring i stadium CIN2-3 i vävnadsprover antogs vara effektiv i 90 procent av behandlade fall. Stadium CIN1 i vävnadsprov behandlades inte utan följdes upp med cellprov efter tre år. Ingen hänsyn togs till prevalensen av kvinnor med borttagen livmoder i screeningpopulationen. Följsamhet med utredning och behandling efter positiva testresultat antogs vara 100 procent. Enbart direkta kostnader inkluderades och både kostnader och effekter diskonterades med 3 procent årligen. Resultatet från analysen visar att genomsnittlig återstående livslängd vid olika alternativ är: 29,67 år med gynekologisk cellprovskontroll, 29,67 år med tillägg av ett eller två HPV DNA-test, 29,69 år med cellprovskontroll och HPV DNA-test i åldrarna 32, 41 och 50 år samt 29,28 år utan screening. Genomsnittskostnader för screening och behandling per kvinna under återstående livstid var: 1 850 kr med gynekologisk cellprovskontroll, 2 130 kr med tillägg av ett eller två HPV DNA-test, 1 570 kr med cellprov och HPV DNA-test i åldrarna 32, 41 och 50 år samt 4 000 kr utan screening.

Screening med enbart cellprov vart tredje till vart femte år i åldrarna 32-60 år är kostnadsbesparande jämfört med att inte screena alls. Testning med ett eller två HPV DNA-test vid 32 års ålder som ett komplement till cellprovstrategin innebär ökade kostnader, utan att överlevnaden förlängs. En strategi med kombinerad cellprov- och HPV DNA-screening med nio års mellanrum vid tre tillfällen i livet i åldrarna 32, 41 och 50 år ger 15 procent lägre kostnader med väsentligen oförändrad överlevnad jämfört med cellprovscreening.

ABSTRACT

Title: A modelling study of the cost-effectiveness of primary cytology and HPV DNA cervical cancer screening (En hälsoekonomisk modellstudie av primärscreening mot livmoderhalscancer med cellprov och HPV DNA-test)

Organisation: Center for Medical Technology Assessment, Department of Medical and Health Sciences, Linköping university, S- 581 83 Linköping, Sweden.

Contact person: Peter Bistoletti, peterbistoletti@yahoo.com.

Language: Swedish

Publication type: Health Technology Assessment report

Technology type: Screening

Objectives: The general objective of this report was to assess the cost-effectiveness of different cervical cytology screening strategies with and without HPV DNA-testing in primary cervical cancer screening. Four strategies were compared: 1) cervical cytology screening at age 32, 35, 38, 41, 44, 47, 50, 55 and 60, 2) same strategy with addition of testing for HPV DNA persistence at age 32, 3) screening with combined cytology and HPV DNA-testing at age 32, 41 and 50, 4) no screening

Methods: Input data were derived from a population-based HPV screening trial, from population-based screening registries and health service costs. A probabilistic Markov model was used to estimate life expectancy and health-care costs per woman during the remaining lifetime.

Results: Cytology screening between 32-60 years of age in 3-5 year intervals increased life expectancy and life time costs were reduced from 533 to 248 US Dollars per women compared with no screening. Addition of HPV DNA-testing at age 32 increased costs from 248 to 284 US Dollars without benefit on life expectancy. Screening with both cytology and HPV DNA testing at ages 32, 41 and 50 reduced costs from 248 to 210 US Dollars with slightly increased life expectancy.

Recommendations: Population-based, organized cervical cytology screening between age 32 to 60 in this setting is an effective health care policy which both prevents cervical cancer and can produce overall health care cost savings. If screening intervals are increased to nine years, combined cytology and HPV DNA screening appeared to be at least equally effective and less costly.

1. UPPDRAG OCH SYFTE

Syftet med denna studie var att skapa bättre underlag för beslut inom hälso- och sjukvården huruvida Humant Papillomavirus (HPV)-test bör införas vid primär-screening som komplement till den gynekologiska cellprovskontrollen. FDA (Food and Drug Administration) i USA, American Cancer Society (ACS) och American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) har godkänt HPV-test som komplement till gynekologisk cellprovskontroll hos kvinnor som uppnått 30 års ålder. Syftet med HPV-testning är att upptäcka långvarig förekomst av HPV-infektion av sådan HPV typ som antas kunna orsaka livmoderhalscancer eller något av dess förstadier, d.v.s Cervikal Intraepitelial Neoplasi (CIN). Screeningprogram med cellprov pågår sedan drygt trettio år i Sverige. Dessa programs kostnader och kliniska effekter har dock aldrig utvärderats i en randomiserad studie. Årligen tas för närvarande över 700 000 cellprover i Sverige. Mellan 2,5-5 procent av dessa prover klassificeras som positiva, vilket i detta fallet innebär ej normala. De flesta av dessa positiva prov följs upp med ytterligare undersökningar, vilket innebär stora arbets- och resursinsatser. Sannolikt förekommer en betydande överdiagnostik och överbehandling eftersom över 80 procent av kvinnor med förstadier till cancer aldrig utvecklar invasiv livmoderhalscancer (Raffle 2003).

Det cytologiska screeningsprogrammets effektivitet skulle hypotetiskt kunna höjas genom att införa HPV test som ett komplement till cellprov eftersom HPV testen har en högre känslighet (sensitivitet) för att upptäcka förstadier jämfört med enbart cellprov. HPV-testet har bättre känslighet att upptäcka den farliga adenocarcinomen jämfört med cellprov. Dock resulterar HPV-testet i något fler falskt positiva testresultat (det vill säga en minskad specificitet). Tidigare undersökningsresultat har visat att HPV-testning skulle kunna leda till både ökade hälsovinster och minskade kostnader genom att tillåta längre screeningintervall utan att man ökar risken att missa någon cancer. Screeningintervall upp till 10 år har föreslagits när både cellprov och HPV-test samtidigt är negativa (van Ballegooijen 1997).

Införandet av HPV-test i screeningprogrammet kan påverka både kostnader och strukturer inom sjukvården. Det skulle kräva investeringar i ny utrustning samt utbildning och information till både personal och allmänheten.

År 2000 gjorde SBU i en Alertrapport bedömningen att det då ännu inte fanns tillräcklig evidensbaserad dokumentation för att införa HPV-test för primär-screening i Sverige. Arbetsgruppen för cervix-cancerprevention (C-ARG) inom Svensk Förening för Obsterik och Gynekologi (SFOG) kom till samma slutsats i september 2006. Förväntade kostnader och effekter av HPV-testning i Sverige är fortfarande oklara och det kan ta flera decennier att utvärdera dessa faktorer

genom sedvanliga uppföljande kliniska studier. Därför kan modellstudier erbjuda ett lämpligt komplement för bedömning av dylika kostnader och effekter. Syftet med denna studie är att skatta kostnader och effekter av primärscreening mot livmoderhalscancer med cellprov och HPV DNA-test för svenska förhållanden. Detta görs med hjälp av en simuleringsmodell.

1.1 Sjukdomen

År 2004 utgjorde livmoderhalscancer 2 procent av alla nydiagnostiserade cancerfall hos kvinnor i Sverige (Socialstyrelsen 2004). Livmoderhalscancer drabbar, i motsats till andra gynekologiska tumörsjukdomar, yngre kvinnor. Incidensen är högst omkring 45 års ålder. Livmoderhalscancer tillhör de få cancerformer som har minskat i Sverige under de senaste trettio åren. Den årliga incidensen av invasiv livmoderhalscancer har i Sverige sjunkit från omkring 800 fall i början av 1960-talet till omkring 450 fall idag. Den årliga åldersstandardiserade incidensen har planat ut under 1990-talet och är nu omkring 10 per 100 000 kvinnor och år. Under år 2004 diagnostiserades 436 kvinnor med livmoderhalscancer och 137 avled i sjukdomen. Den relativa 5- och 10-års överlevnaden är 65 respektive 70 procent beroende på patientens ålder och i vilket stadium sjukdomen upptäckts (Talbäck 2003).

1.2 Gynekologisk cellprovskontroll/cellprov-screening

Invasiv livmoderhalscancer utvecklas som regel långsamt och befinner sig i genomsnitt under 10-15 år i ett preinvasivt förstadium (Crum 2002). Den gynekologiska cellprovskontrollen syftar till att tidigt upptäcka och behandla förstadier till livmoderhalscancer och därmed förhindra uppkomst av invasiv cancer. Det kan antingen ske genom organiserad screening eller genom opportunistisk provtagning. Vid organiserad screening inbjuds ett definierat befolkningsurval till provtagning, medan opportunistisk screening bedrivs genom att man erbjuder screeningstestet till kvinnor som sökt vård av annan orsak. Den opportunistiska screeningen kan utgöra ett kostnadseffektivt komplement till organiserad screening (Gustafsson 1995).

Gynekologisk cellprovskontroll infördes och spreds snabbt i Sverige under 1960-talet trots avsaknad av vetenskapligt underlag. Screeningsprogrammet var fullt utbyggt i början av 1970-talet. Screening rekommenderas idag i Socialstyrelsens anvisningar mellan 23-50 års ålder med tre års intervall och mellan 51-60 års ålder med fem års intervall.

Den initiala effekten av gynekologisk cellprovskontroll var en ökning av antalet diagnostiserade fall av cancer in situ och invasiv cancer. Därefter har incidensen av invasiv cancer i Sverige sjunkit med mellan 2-3 procent per år, medan incidensen av cancer in situ har varit relativt konstant. En minskning av incidens och dödlighet i skivepitelcancer har observerats i åldersgrupperna 30-60 år, medan incidensen i åldersgrupperna under 30 och över 60 år inte nämnvärt har påverkats (Pettersson 2000). Under de senaste 10-20 åren har incidensen och dödligheten i livmoderhalscancer i Sverige stabiliserats med omkring 450 nyupptäckta fall och 150 dödsfall per år. Screeningsprogrammet har vissa brister, vilket förklarar varför kvinnor fortfarande insjuknar i livmoderhalscancer trots omfattande screening. Ett enstaka gynekologiskt cellprov har låg sensitivitet för upptäckt av förstadier (CIN2-3) respektive invasiv cancer. Frekvensen falskt negativa testresultat anses ligga mellan 15-55 procent för invasiv cancer och 20-70 procent för CIN2-3 (Nanda 2000, Kitchener 2006). Bland kvinnor som diagnostiseras med invasiv cancer har 70 procent tagit ett cellprov inom tre år innan diagnosen ställdes, där testresultatet har rapporterats som normalt (Andersson-Ellström 2000). Fel provtagningsteknik är den viktigaste orsaken till falskt negativa testresultat. En annan felkälla är felaktig tolkning vid den mikroskopiska analysen. Kvinnor som tidigare har behandlats för CIN2-3 anses ha ökad risk att utveckla invasiv cancer (Pettersson 1989).

I Sverige klassificeras i dag mellan 2,5 till 5 procent av alla cellprover vid screening som positiva (ej normala) och omkring 1 procent som otillräckliga för bedömning med stor variation över landet. Den mikroskopiska bedömningen av cellprov är komplicerad och i motsats till HPV-testen saknas det distinkta kriterier för att sätta en tydlig gräns mellan ett negativt och ett positivt testresultat.

1.3 HPV och livmoderhalscancer

Ett av de viktigaste framstegen inom cancerforskningen de senaste årtiondena har varit upptäckten att persisterande infektion med ett cancerframkallande HPV är en förutsättning för uppkomst av livmoderhalscancer (Böhmer 2003, Zur Hausen 2006). HPV DNA av framförallt HPV-typ 16, 18, 33, 45 hittas i nästan samtliga skivepitelcancerfall och i över 95 procent av alla fall av körtelcellcancer (Zur Hausen 2006, Böhmer 2003, Dillner 2000). Efter sexuell överföring av HPV uppstår en infektion på livmoderhalsen som hos de flesta kvinnor läker inom ett till två år. Tre till fem procent av kvinnorna blir kroniska bärare av viruset och utgör en högriskgrupp för att utveckla livmoderhalscancer. Risken för utveckling av livmoderhalscancer är väsentligen högre än till exempel risken för en storrökare att utveckla lungcancer och är över 20 gånger

ökad jämfört med kvinnor som inte är exponerade för HPV (Dillner 2000, Moscicki 2006).

HPV-testen är mera objektiva test, jämfört med mikroskopisk cellprovundersökning, med en tydligare gräns mellan positivt och negativt testresultat. HPV-test tas på samma sätt som cellprov, men är mindre känsligt för felaktig provtagning. FDA har godkänt ett HPV-test (Hybrid Capture 2) i kombination med traditionellt cellprov för primär livmoderhalsscreening av kvinnor efter 30 års ålder (Lörincz 2003, Franco 2003, Petry 2003). FDA's motivering för att godkänna testet är att det ger färre falskt negativa testresultat och har visat sig vara ett bättre test jämfört med cellprov för att upptäcka förstadier med risk för cancerutveckling. Inom Europa hade ännu år 2006 inget land tagit ställning för primärscreening med HPV-test (Arbyn 2006).

Infektion med HPV och sjukdomens karaktär är korrelerad till ålder. Den är vanligtvis övergående hos kvinnor under 30 år. HPV-test i kombination med cellprov efter 30 års ålder kan vara ett lämpligt kombinationstest på grund av högre sensitivitet för upptäckt av CIN 2-3 och därtill dess högre negativa prediktionsvärde jämfört med enbart cellprov. Ett högt negativt prediktionsvärde innebär en hög sannolikhet för att en patient med ett negativt testresultat inte heller har cancer eller några förstadier till cancer. Därmed borde screeningsintervallen kunna glesas ut till 8-10 år och betydande resurser sparas (van Ballegooijen 1997).

2. KUNSKAPSLÄGE OCH FRÅGESTÄLLNINGAR

Det finns inga publicerade studier som har påvisat en minskad förekomst av invasiv cancer eller förlängd överlevnad till följd av HPV-testning. Sådana långtidsundersökningar kommer förmodligen aldrig kunna genomföras på grund av de relativt få fall av invasiv cancer och den långa uppföljningstid som krävs (Adam 2003, Lörincz 2003, Franco 2003, Petry 2003, van den Akken 2002, Brown 2001). Ett flertal hälsoekonomiska modellstudier har dock utvärderat förväntade effekter och kostnader för olika program med cellprov respektive HPV-testning. Dessa modellstudier visar att den mest kostnadseffektiva strategin sannolikt är att använda HPV-test efter 30 års ålder och i kombination med cellprov med långa tidsintervall mellan screeningsomgångarna (5-10 år) utan att det totala antalet cancerfall riskerar att öka i befolkningen (Brown 2001, Sherlaw-Johnson 2004, Goldie 2006). Tidigare undersökningar från USA har visat att gynekologisk cellprovscreening innebär kostnadsökningar jämfört med att inte screena (Goldie 2003, 2006, Maxwell 2002, Meyers 2000, Eddy 1990). Detta pekar på behovet av att utvärdera förväntade kostnader och effekter som en del av ett underlag för beslut om HPV-testning bör införas som ett komplement till eller substitut för existerande screeningprogram.

3. METOD

3.1 Val av angreppssätt

Användning av modeller i hälsoekonomiska utvärderingar kan vara ett värdefullt komplement till kliniska studier. Modellanalyser kan ge vägledning i flera kliniskt viktiga frågor såsom att bestämma optimal screeningsfrekvens; i vilken ålder man bör starta och avsluta screeningen samt vilka test och testkombinationer som är mest lämpliga. Med modeller går det att beräkna hälsovinster och kostnader för olika screeningsstrategier. Fördelar med modellanalytisk teknik är att den är en mindre kostsam och snabbare utvärderingsmetod än kliniska studier. Olika behandlingsalternativ kan också utvärderas utan att etiska ställningstaganden blir nödvändiga. Vidare kan parametrar som sannolikheter för att olika händelser ska inträffa samt kostnader varieras för att skatta deras betydelse för slutresultaten. Begränsningar med modeller är till största delen relaterade till uppbyggnaden av strukturen samt tillförlitligheten hos de data som används. Viktiga faktorer kan saknas eller vara felaktiga, till exempel betydelsefulla hälsotillstånd, behandlingsalternativ eller kostnader (Goldie 2006).

3.2 De alternativa screeningsstrategierna

Vi har jämfört fyra olika strategier med avseende på återstående förväntad livslängd samt förväntade kostnader under återstående levnadstid:

1. Upprepad screening med enbart cellprov i åldrarna 32, 35, 38, 41, 44, 47, 50, 55 och 60. Denna strategi motsvarar nuvarande screeningpraxis, men med senarelagd start till 32 års ålder.
2. Upprepad screening med cellprov som under punkt 1 med tillägg av ett HPV DNA-test vid 32 års ålder. Om cellprovet är negativt men HPV DNA-testet är positivt tas ytterligare ett HPV DNA-test efter 1 år i syfte att identifiera en persisterande HPV-infektion med samma cancerframkallande HPV-typ som upptäcktes vid första screeningstillfället.
3. Screening med cellprov och tillägg av ett HPV DNA-test vart nionde år. Provtagning genomförs vid 32, 41 och 50 års ålder om alla testresultat är negativa, annars handläggning enligt punkt 1.
4. Ingen screening.

3.3 Modellstruktur

En probabilistisk modell utvecklades av oss för att jämföra kostnader och effekter av olika screeningsstrategier för att förebygga livmoderhalscancer. Modellstrukturen för de alternativa strategierna är likartad och skiljer sig endast avseende provtagningsrutiner. I samtliga undersökta strategier fördelas kvinnorna initialt antingen till deltagande i screeningsundersökningen eller inte. Ett positivt utfall av screeningsundersökningen definieras antingen som ett positivt cellprov eller som två positiva HPV DNA-test med samma cancerframkallande HPV-typ med ett års intervall trots negativt cellprov. Vid ett positivt testresultat utförs ytterligare undersökning med vävnadsprovtagning från livmoderhalsen. Resultatet av vävnadsprovtagningen klassificeras antingen som negativt (normalt eller CIN1) eller positivt, dvs CIN2-3 eller cancer in situ eller invasiv livmoderhalscancer. Efter behandling för CIN2-3 eller cancer in situ överförs kvinnan i modellen till ett utökat uppföljningsprogram med upprepade cellprov under nio år. Efter behandling för invasiv cancer överförs kvinnan på motsvarande sätt till ett utökat uppföljningsprogram under sin återstående livstid. Samma behandlings- och uppföljningsstrategier samt 100 procent följsamhet med behandling och uppföljning förutsätts vid samtliga screeningsstrategier. Kvinnor med negativt cellprov inbjuds att delta i en ny screeningsomgång.

De fyra olika screeningstrategierna analyserades med hjälp av modellen genom att skatta förväntad återstående livslängd samt kostnader för att undersöka kvinnor i olika åldrar. Värderna för sannolikheter skapas enligt betafördelningar, medan kostnaderna antogs fördelas enligt gammalfördelningar (tabell 1). Betafördelningar är lämpliga att använda för att illustrera sannolikheter eftersom de endast antar värden mellan 0 och 1. Gammalfördelningar är lämpliga att använda för att illustrera kostnader eftersom de endast antar positiva värden. Fördelningar skapades genom ett intervall omfattande 10 procent över och 10 procent under medelvärdet. Förväntad återstående livslängd samt förväntade kostnader presenteras odiskonterade samt med 3 och 5 procents årlig diskontering.

Simuleringar och analyser utfördes i Decision Analysis by TreeAge (DATA TM) Professional for Windows.

3.4 Datainsamling

3.4.1 Litteratursökning

Analysen av kostnader och effekter av de alternativa screeningsstrategierna baserades på publicerade data funna vid sökning i PubMed som täcker perioden från 1960-talet fram till 2006. Följande MeSH (Medical Subjects Headings) termer användes: "papillomavirus, human", "cervical neoplasms", "cost-benefit analysis", "cytology", "mass screening", "costs and cost analysis", "models, theoretical", "vaginal smears", "cervical intraepithelial neoplasia". PubMed-databasen har också genom söktermer: "cost-effectiveness", "HPV", "cervical cancer". Urval av artiklarna för närmare analys genomfördes av författarna. Vi avgränsade vårt urval till studier publicerade på engelska eller svenska.

3.4.2 Databaser

Regionala svenska databaser med information om cellprovresultat och histologi användes. En av databaserna omfattar tolv landsting och har över sex miljoner cellprov registrerade. Där finns 33 348 registrerade fall av livmoderhalscancer in situ och 3 751 fall av invasiv skivepitelcancer. Databasen är länkad till tre andra register; ett befolkningsregister, det nationella cancerregistret och det nationella dödsorsaksregistret. Socialstyrelsens Epidemiologiska Centrum har databaser som uppdateras årligen och som baseras på cancerregistret. Socialstyrelsens statistiska uppgifter om cancer från 1960-talet och fram till de senast publicerade "Cancer Incidence in Sweden 2005" har använts liksom "Dödsorsaker 2003". Uppgifter om deltagarfrekvens i screeningen har hämtats från Socialstyrelsens nationella kvalitetsregister för screening mot livmoderhalscancer.

Data från en randomiserad populationsbaserad multicenterstudie från Sverige användes också för analysen. Denna studie omfattar 12 527 kvinnor i åldrarna 32-38 år, boende i Västerbotten, Stockholm, region Skåne och Uppsala län, som kallats till gynekologisk cellprovskontroll och erbjudits kompletterande HPV DNA-test. Studien och testet har beskrivits i tidigare publikationer (Forslund 2002, Elfgrén 2005). Resultaten av cellprovsanalyserna har klassificerats i tre kategorier som: benigt (negativ testresultat), otillräckligt för bedömning eller positivt testresultat (ej benign). Analysresultaten av den histopatologiska undersökningen 'Godartat prov' och 'CIN1' bedömdes som negativt testresultat, medan analysresultaten CIN2-3, cancer in situ eller invasiv cancer klassificerades som positivt testresultat.

Modellarbetet har skett i samarbete med Arbetsgruppen för Gynekologisk Hälsokontroll inom Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi och med medlemmarna i styrgruppen för det nationella kvalitetsregistret för screening mot livmoderhalscancer. Fyra konsensusmöten arrangerades av författarna och diskussioner fördes i syfte att nå en samstämmig uppfattning kring data som var osäkra eller saknades.

3.4.3 Kostnader

Endast direkta medicinska kostnader för administration, provtagning, uppföljning samt behandling har inkluderats (tabell 1). Varken produktionsbortfall eller framtida sjukvårdskostnader, ej förknippade med livmoderhalscancer, har tagits med. Data över kostnad per patient (KPP) eller kostnader för olika undersökningar och behandlingar hämtades från Sveriges kommuner och landstings KPP-databas, från Karolinska Universitetssjukhus Huddinge, från Universitetssjukhusen i Linköping och Lund samt från en mikrokostnadsanalys utförd av Landstinget Gävleborg 2003. Kostnaden för opportunistisk screening omfattar enbart laboratoriekostnader och administration. För att operationellt definiera vad som avses med ”klinisk praxis i Sverige” och därmed ta fram kostnader för varje åtgärd har dessutom en expertpanel konsulterats. Med utgångspunkt från ovan nämnda kostnadskällor försökte vi fastställa det mest troliga värdet från de kostnadsdata som hämtades från de olika källorna. Konsensus nåddes inom panelen och medelkostnader har kunnat fastställas (tabell 1). Kostnadseffektiviteten hos de alternativa screeningstrategierna skattades genom beräkning av de totala kostnaderna per kvinna under återstående livstid efter screeningsstart. En årlig diskonteringsränta om 3 respektive 5 procent användes för både kostnader och effekter enligt gängse praxis för hälsoekonomiska modellstudier (Goldie 2003).

Tabell 1. Medelkostnader för olika åtgärder vid screening, diagnostisering och behandling av livmoderhalscancer (SEK 2006).

Händelse/ hälsotillstånd	Kostnadslag	Medel- kostnad	Antal
Kallelse, besök, lab	CYT-test enbart	328	1
Kallelse, besök, lab	CYT och HPV DNA-test	703	1
Positiv CYT/HPV	Specialistläkarbesök, PAD	1 700	1
Behandling CIN2-3	Specialistläkarbesök	5 000	1
Uppföljning (år 1-3)	Specialistläkarbesök	1 250	3
Uppföljning (år 4-9)	Barnmorska	328	2
Uppföljning (år 4-9)	Specialistläkare	1 250	2
Cancerstadium IA	Behandling	13 500	1
Cancerstadium IB eller högre	Behandling	115 000	1
Uppföljning efter cancerbehandling	Specialistläkarbesök	1 250	x)
Återfall/ terminalvård	Sjukvård	135 000	1

x) antalet är variabelt, beroende av överlevnadstid efter cancerbehandling.

Övriga antaganden i modellen:

Antaganden beträffande modellstrukturen:

- Deltagarfrekvensen förutsattes vara 75 procent bland de som kallas till screening.
- Cykellängden var tre år fram till 50 års ålder därefter fem år.
- De som inte deltog i screening flyttades vidare till nästa cellprovscykel.

Antaganden beträffande parametrarna i modellen:

- Efter positivt cellprov antas risken vara sex gånger högre för ett nytt positivt cellprov vid nästa screeningstillfälle.
- Behandling av CIN2-3 är effektiv i 90 procent av fallen.
- Ett biopsiresultat motsvarande CIN1 klassificerades som normalt och behandlades inte men det följs upp med nytt cellprov efter tre år.
- Deltagandefrekvensen i screening efter behandling är 100 procent.
- Lika många kvinnor i befolkningen deltar i organiserad screening som opportunistisk screening.
- Livstidsrisken för att insjukna i livmoderhalscancer utan screening antas vara 2 procent.

Tabell 2. Beräknade sannolikheter för olika händelser vid screening för livmoderhalscancer och relevanta för vår analys.

Händelse	Hälsotillstånd	Sannolikhet	Referens
Deltar i screening		0,75	a)
Deltar inte	Invasiv cancer	0,0006	Stenkvist 1984
CYT screening enbart			
Positivt CYT test		0,024	Elfgren 2005
Positivt CYT test	Om tidigare positiv CYT test	0,06	Näslund 1985, Stenkvist 1984
Positivt CYT test	Invasiv cancer	0,0017	Pettersson 1989, Stenkvist 1984
Positivt CYT test	CIN2-3	0,20	Elfgren 2005, Lörincz 2003
Negativt CYT test	Invasiv cancer	0,0001	Pettersson 1989
CYT och HPV screening			
Besök 1: positivt CYT test	HPV-infektion	0,055	Elfgren 2005
Besök 2: positivt HPV test	Typ specifik, HPV-infektion	0,48	Elfgren 2005
CYT och HPV positiva	Invasiv cancer	0,0017	Pettersson 1989, Stenkvist 1984
CYT och HPV positiva	CIN2-3	0,18	Elfgren 2005, Lörincz 2003
CYT och HPV dubbelt negativa	Invasiv cancer	0,00008	Moscicki 2006
Sannolikhet för att överleva	Invasiv cancer	0,80	Hemminki 2001

a) Sammanställning av data från det nationella kvalitetsregistret för screening mot livmoderhalscancer presenterad av Pär Sparen avseende år 2002.

4. RESULTAT

4.1 Validering av modellen

Modellen förutsäger en relativ minskning av risken att insjukna i livmoderhalscancer efter deltagande i screeningsprogram. Minskningen uppgår till 88 procent vid en antagen livstidsrisk uppgående till 2 procent för att insjukna i livmoderhalscancer. Denna minskning är i överens-stämmelse med modellstudier från Sverige, USA, Holland och England (van den Akken 2002, Eddy 1990, Sawaya 2003, Gustafsson 1992, Canfell 2004, Goldie 2006).

4.2 Resultat av analysen

Diskonterad återstående genomsnittlig livstid är för strategi 1 med gynekologisk cellprovskontroll 29,67 år, 29,67 år för strategi 2 med tillägg av ett eller två HPV DNA-test, 29,69 år för strategi 3 med cellprov- och HPV DNA-test i åldrarna 32, 41 och 50 år samt 29,28 år för strategi 4 utan screening (tabell 3).

Med 3 procents diskonteringsränta är genomsnittskostnaden för screening och behandling av livmoderhalscancer per kvinna under återstående livstid 1 850 kr med gynekologisk cellprovskontroll, 2 130 kr med tillägg av ett eller två HPV DNA-test, 1 570 kr med cellprov och HPV DNA-test i åldrarna 32, 41 och 50 år samt 4 000 kr utan screening (tabell 3).

När vi kombinerar effekt och kostnader kan vi diskutera de olika strategiernas kostnadseffektivitet. Strategi 1, gynekologisk cellprovskontroll, är kostnadsbesparande jämfört med att inte screena under förutsättning att cellprovsscreening startas vid 32 års ålder (i stället för vid rekommenderad 23 års ålder) och att kvinnor med CIN1 i biopsi inte behandlas utan följs upp efter tre år med nytt cellprov.

Den förväntade genomsnittskostnaden per kvinna med kombinerat cellprov och HPV DNA-test i åldrarna 32, 41 och 50 år var lägre jämfört med konventionell cellprovsscreening från 32 års ålder och den förväntade återstående medellivslängden var väsentligen oförändrad.

Tabell 3. Återstående förväntad överlevnadstid (år) samt förväntade kostnader per kvinna (SEK) för fyra olika screeningstrategier (0, 3, 5 procent diskontering, SEK 2006).

Diskontering	Strategi 1	Strategi 2	Strategi 3	Strategi 4
	År / SEK	År / SEK	År / SEK	År / SEK
0%	51,00 / 2384	51,00 / 2683	51,04 / 1960	50,28 / 4126
3%	29,67 / 1850	29,67 / 2130	29,69 / 1570	29,28 / 4000
5%	22,35 / 1587	22,35 / 1883	22,37 / 1408	22,07 / 3814

Strategi 1: cyt-test i åldrar 32, 35, 38, 41, 44, 47, 50, 55 och 60.

Strategi 2: cyt-test som strategi 1 och HPV DNA-test i åldrar 32 och ev 33.

Strategi 3: kombinerad cyt och HPV DNA-test i åldrar 32, 41 och 50.

Strategi 4: ingen screening.

5. DISKUSSION

Utvärdering av nya teknologier, där den mätbara effekten av en insats dröjer i många år, försvåras av ett ”moving target”-problem. I tidiga faser av en teknologisk livscykel saknas oftast information om långsiktiga konsekvenser med avseende på kostnader och effekter. Ett sätt att underlätta utvärderingen är att använda modellanalytisk teknik. I modeller kan variabelvärden hämtade från olika datakällor kombineras och dessutom kan modellen uppdateras så snart ny information finns tillgänglig och på så sätt ta hänsyn till att teknologin förändras. Den information som finns tillgänglig i olika databaser karakteriseras ofta av osäkerhet. Modellering kan i sådana fall vara ett användbart verktyg för att systematiskt ta hänsyn till osäkerhet i variabelvärden med hjälp av en probabilistisk modellansats. Med hjälp av modellen har vi således kunnat analysera långtidseffekter av olika screeningsstrategier på ett billigare och snabbare sätt än vad som är möjligt med en randomiserad klinisk långtidsundersökning.

Resultaten från den aktuella modellstudien visar att gynekologisk cellprovskontroll från 32 till 60 års ålder med tre till fem års intervall ökar överlevnadstiden och minskar kostnaderna jämfört med att inte screena. I olika studier har man funnit att screening från 25-30 års ålder till 55-60 års ålder vart femte år resulterar i de mest kostnadseffektiva screeningprogrammen (Gustafsson 1992, van Ballegooijen 1997, Brown 2001, van den Akken 2002, Raffle 2003, Canfell 2004, Sherlaw-Johnsson 2004, Goldie 2006). Tillägg av ett eller två HPV DNA-test i 32 års ålder med oförändrad policy för cellprovscreening, ökar kostnaderna med 15 procent utan påvisbara hälsovinster. En screeningstrategi med kombinerat cellprov- och HPV-testning enbart vid tre tillfällen under livstiden med nio års intervall vid 32, 41 och 50 års ålder skulle minska kostnaderna med 15 procent med motsvarande hälsovinster jämfört med konventionell cellprovskontroll. Denna strategi förefaller vara mest kostnadseffektiv.

Tillägg av HPV DNA-test till cellprovscreening ökar livstidskostnaderna sannolikt genom att fler kvinnor med positiva test upptäcks och behandlas. Däremot ökar inte den förväntade återstående medellivslängden. En modellstudie från Nederländerna har jämfört enbart cellprovscreening vart tredje år mellan 30 och 60 års ålder med cellprovscreening med tillägg av HPV-test. Undersökningen visade att screening med cellprov och HPV-test ökar kostnaderna med 60 procent utan hälsovinster, vilket överensstämmer med våra resultat (van Ballegooijen 1997). Resultaten från vår modellsimulering visade däremot att kombinerad cellprov- och HPV-screening vid enbart tre tillfällen i åldrarna 32, 41 och 50 år endast påverkade den förväntade återstående medellivslängden marginellt. Den diskonterade genomsnittskostnaden var däremot lägre än alla andra screeningsstrategier i modellen. Intervallen mellan

screeningstillfällena bör således kunna förlängas till 9–10 år utan att säkerheten minskar, vilket också är i överensstämmelse med en tidigare undersökning (van Ballegooijen 1997). Vi fann med denna strategi en kostnadsreduktion med 15 procent jämfört med konventionellt cellprovscreening från 32 till 60 års ålder. Med kombinerad cellprov- och HPV-screening i 30, 40, 50 och 60 års ålder fann man i samma modellstudie från Nederländerna en minskning av dödlighet i livmoderhalscancer med 91 procent jämfört med ingen screening och samtidigt en kostnadsreduktion med 40 procent jämfört med konventionell cellprovscreening vart tredje år från 30 till 60 års ålder (van Ballegooijen 1997). Besparingar kan således uppnås genom att förlänga screeningsintervallen och avsluta screeningen vid 50 års ålder för de kvinnor vars samtliga test varit negativa utan att minska effekten av programmet.

Resultaten från vår modellstudie visar att gynekologisk cellprovskontroll kan innebära hälsovinster och samtidigt ge kostnadsbesparingar jämfört med att inte screena. En förutsättning för att uppnå dessa resultat är att man börjar screeningen vid 30 till 32 års ålder, att man inte behandlar CIN1 (i vävnadsprov) utan följer upp efter tre år med cellprov. Samtidigt bör deltagarfrekvensen uppgå till minst 75 procent. Våra resultat är också i överensstämmelse med en kostnadsanalys från Finland som dock inte var modellbaserad. Man visade i denna undersökning att cellprovscreening från 30 till 60 års ålder och vart femte år, är det enda cancerpreventiva screeningprogram som är kostnadsbesparande (Hristova 1997).

En begränsning med den aktuella modellen är att den startar med kvinnor i 32 års ålder. Med sexualdebut omkring 17 års ålder förefaller det rimligt att man kan upptäcka och behandla de kliniskt betydelsefulla förstadierna till livmoderhalscancer i tid om man startar screeningen kring 30 års ålder. Screening före 30-35 års ålder är förenad med höga kostnader utan mätbara hälsovinster (Raffle 2003, Näslund 1985, van Ballegooijen 2000, Fahs 1996). De flesta studier tyder på att effekten är låg vid screening innan 30 års ålder (Näslund 1985, Pettersson 2000, Eddy 1990, Fahs 1996, Hemminki 2001) och kostnaderna höga (Fahs 1996). Invasiv livmoderhalscancer föregås i regel av en lång latensperiod på mellan 10 till 15 år som börjar med en HPV-infektion. Tidsperioden mellan cancer in situ till utveckling av invasiv livmoderhalscancer har i en modellstudie från Sverige uppskattats till närmare 12,3 år i genomsnitt (Gustafsson 1990). Cancerincidensen och dödligheten har trots pågående screening inte minskat i åldersgruppen yngre än 30 år i Sverige (Pettersson 2000, Näslund 1985, Hemminki 2001).

En annan svårighet i denna studie har varit att uppskatta sannolikheten för invasiv livmoderhalscancer. I en modellanalys från USA beräknades risken för livmoderhalscancer inom en treårsperiod efter ett till tre negativa cellprovtest

variera mellan 0,1 till 0,5 per 10 000 kvinnor mellan 30 till 64 års ålder (Sawaya 2003). Studier från Sverige visar att risken för att insjukna i livmoderhalscancer under de närmaste tre åren efter ett eller två normala cellprov erhållits, är 1 per 10 000 screenade kvinnor (Näslund 1985). Denna risk är inte beroende av kvinnornas ålder (Näslund 1985). Sannolikheten för invasiv livmoderhalscancer för kvinnor som inte deltar i screeningen är omkring sex gånger större (Stenkvis 1984). Dessa undersökningar stöder våra riskuppskattningar och bekräftar att cellprovscreening med upprepade negativa testresultat betyder en låg risk för livmoderhalscancer. Risken för livmoderhalscancer tycks minska ytterligare med negativa HPV-test och med ett negativ cellprov (van Ballegooijen 1997, Lörincz 2003, Petry 2003, Franco 2003, Monsonego 2004, Sherlaw-Johnson 2004, Arbyn 2006). Därför bör tillägg av HPV-test till cellprovsscreening kunna minska kostnaderna för screeningsprogrammet om man förlänger screeningsintervallen till nio år och avslutar screeningen vid 50 års ålder.

Osäkerhet avseende precisionen av den histopatologiska bedömningen av olika grader av CIN har rapporterats. Vid en blindad eftergranskning av CIN2-3 omklassificerades omkring 50 procent som normala eller CIN1 (Petry 2003). Även tillförlitligheten av rapporteringen av cancer in situ till det svenska cancerregistret har brister. Olika sjukvårdsregioner i Sverige rapporterar signifikant varierande frekvenser av cancer in situ till cancerregistret, något som knappast kan förklaras med en biologisk variation (Socialstyrelsen, Cancer Incidence in Sweden 2005). Tillförlitlighet vid kategoriseringen av olika grader av CIN är således låg vilket är ett problem eftersom CIN2-3 används som surrogatmarkör i de flesta kliniska studier som hittills publicerats. I vår modell har i stället det kliniskt väsentliga effektmåttet ”förlängd överlevnadstid” använts.

En hög deltagarfrekvens är en viktig förutsättning för effektiv screening. Gruppen av kvinnor som konsekvent inte deltar i gynekologisk cellprovscreening, omkring 10 till 20 procent, utgör förmodligen en relativt större andel av de patienter som insjuknar eller dör i livmoderhalscancer (Pettersson 2000). Därför är frågan berättigad om det är bättre använda resurser att satsa på ett dyrare screeningstest såsom HPV-test eller om det vore klokare att satsa resurser på att öka deltagarfrekvensen i screeningprogrammet.

Andelen organiserad screening utgör i Sverige i genomsnitt omkring 50 procent av alla cellprov och cancerrisken för den enskilda kvinnan anses vara densamma oavsett typ av screening (Bos 2002).

Att uppskatta kostnaderna för sjukvården i Sverige har varit en komplicerad uppgift. Få landsting har utfört noggranna mikrokostnadsanalyser och ofta föreligger enbart uppskattningar om kostnader. Därför har vi försökt att i

konsensusmöten enas kring rimliga medelkostnader och kostnadsintervall. Det finns vissa svårigheter att jämföra förhållanden i Skandinavien och Holland med förhållanden i USA. De flesta modellanalyser som studerar cellprov- och HPV-screening kommer från USA där sjukvårdskostnaderna är högre. Dessutom är screeningsintervall längre än tre år för närvarande otänkbara i USA och har därför inte simulerats i modellstudier därifrån (Goldie 2006, Brown 2001, Maxwell 2002, Meyers 2000).

5.1 Slutsatser och rekommendationer

En hälsoekonomisk utvärdering av screening för livmoderhalscancer med cellprov har saknats för svenska förhållanden. Med gynekologisk cellprov-screening från 32 till 60 års ålder vart tredje till femte år ökar överlevnaden samtidigt som sjukvårdens kostnader minskar jämfört med icke-screening. Med tillägg av ett eller två HPV DNA-test vid 32 års ålder och i övrigt oförändrad screeningspolicy, ökar kostnaderna med 15 procent utan påvisbara hälsovinster såsom ökad överlevnad. En screeningsstrategi med cellprov i kombination med HPV DNA-test vid enbart tre tillfällen i livet med nio års intervall vid 32, 41 och 50 års ålder kostar omkring 15 procent mindre jämfört med enbart cellprovscreening från 32 till 60 års ålder med väsentligen oförändrad överlevnad.

5.2 Framtida forskning

I denna modellanalys har ingen hänsyn tagits till kvalitetsjusterad överlevnad på grund av att resultat från högkvalitativa tillämpliga studier saknas. Studier av livskvalitet efter positiva cellprov och HPV-test, samt efter behandling för livmoderhalscancer och dess förstadier, bör prioriteras i framtida studier. Även andra typer av HPV-test samt indirekta kostnader bör inkluderas i framtida kostnadseffektanalyser.

5.3 Deklaration av potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Det finns inga personliga eller professionella omständigheter eller kommersiella relationer till företag eller organisationer som kan antas ha kunnat påverka arbetet med denna studie.

Följande personer förutom författarna har varit delaktiga i arbetet genom att bidra med expertsynpunkter och data:

Agneta Andersson-Ellström, mödrahälsovårdsöverläkare, Göteborg.

Bengt Andrae, överläkare, ordförande i Svensk förening för obstetrik och gynekologi arbets- och referensgrupp för cervixcancerprevention (C-ARG), kvinnokliniken, Gävle-Sandvikens sjukhus.

Joakim Dillner, professor, avdelningen för klinisk mikrobiologi, universitetssjukhuset MAS (Malmö allmänna sjukhus), Lunds Universitet.

Pär Sparen, professor, Institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, Karolinska Institutet, Stockholm.

Björn Strander, överläkare, vårdcentralen Mölndal, sekreterare i Svensk förening för obstetrik och gynekologi arbets- och referensgrupp för cervixcancerprevention (C-ARG), Onkologisk Centrum, Västra sjukvårdsregionen.

REFERENSER

Adam T, Koopmanschap M. Cost-effectiveness analysis: can we reduce variability in costing methods. *Int J Techn Assess Health Care* 2003;19:407-20.

Andersson-Ellström A, Seidal T, Grannas M, Hagmar B. The pap-smear history of women with invasive cervical squamous carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:221-6.

Arbyn M, Sasieni P, Meijer C, Clavel C, Koliopoulou G, Dillner J. Clinical application of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006;24S3/78-S3/89).

Bos A, van Ballegooijen M, van Ormaasen G, Habbema J. Women who participate in spontaneous screening are not at higher risk for cervical cancer than women who attend programme screening. *Europ J Cancer* 2002;38:827.

Briggs AH. Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *PharmacoEconomics* 2000;17(5):479-500.

Brown A, Raab S, Suba E, Wright G. Cost-effectiveness studies on cervical cancer. *Acta Cytol* 2001;45:509-14.

Böhmer G, van den Bruule A, Brummer O, Meijer C, Petry U. No confirmed case of HPV DNA-negative CIN3 or invasive primary cancer of the uterine cervix among 511 patients. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:118-20.

Cancer Incidence in Sweden 2005. Published march 1, 2007 at internet http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistik_amne/cancer.

Canfell K, Barnabas R, Patnick J, Beral V. The predicted effect of changes in cervical screening practice in the UK: results from a modelling study. *Br J Cancer* 2004;91:530-36.

Castle PE, Wheeler CM, Solomon D, Schiffman M, Peyton CL; ALTS Group. Interlaboratory reliability of Hybrid Capture 2. *Am J Clin Pathol*. 2004;122:238-45.

Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa L. HPV distribution in women with and without cervical neoplastic disease. *Vaccine* 2006;24S3/26-S3/34.

Crum C. Should the Bethesda system terminology be used in diagnostic surgical pathology? *Int J Gynecol Pathol* 2002;22:5-12.

Cuzick J, Szarewski A, Cubie H. Management of women who test positive for high-risk types of HPV: the HART study. *Lancet* 2003;362:1871-6.

Dillner J. Cervical cancer screening in Sweden. *Europ J Cancer* 2000;36:2255-9.

Dillner J. Primary screening for HPV infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15:743-57.

Eddy D. Screening for cervical cancer. *Annals of Internal Medicine* 1990;113:214-26.

Elfgren K. Longitudinal studies of HPV infection. Stockholm: Karolinska Institutet; 2003.

Elfgren K, Rylander E, Rådberg T et al, Colposcopic and histopathologic evaluation of women participating in population-based screening for HPV DNA persistence. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:650.

Fahs M, Plichta S, Mandelblatt J. Cost-effective policies for cervical cancer screening. An international review. *PharmacoEconomics* 1996;9:211-30.

Forslund O, Antonsson A, Edlund K. Population-based type-specific prevalence of high-risk HPV infection in middle aged Swedish women. *J Med Virol* 2002;66:535-41.

Franco E. Primary screening of cervical cancer with HPV tests. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:89-96.

Goldie S. Public health policy and cost-effectiveness analysis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:102-10.

Goldie S, Kim J, Wright T. Cost-effectiveness of HPV DNA testing for cervical cancer screening in women aged 30 years or more. *Obstet Gynecol* 2004;103:619-31.

Goldie S, Kim J, Meyers E. Cost-effectiveness of cervical cancer screening. *S Vaccine* 2006;24:S3/164-S3/170.

Gustafsson L, Adami HO. Optimization of cervical cancer screening. *Cancer Causes and Control* 1992;3:125-36.

Gustafsson L, Sparen P, Gustafsson M, Wilander E, Bergström R, Adami HO. Efficiency of organised and opportunistic cytological screening for cancer in situ of the cervix. *Br J Cancer* 1995;72:498-505.

Hemminki K, Xinjun L, Mutanen P. Age-incidence relationship and time trends in cervical cancer in Sweden. *Eur J Epidemiol* 2001;17:323-8.

Hristova L, Hakama M. Effect of screening for cancer in the nordic countries on death, costs and quality of life up to the year 2017. *Acta Oncol* 1997;36(suppl 9):1-60.

IARC working group on evaluation of cervical cancer screening programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. *BMJ* 1986;293:659-64.

Kitchener H, Castle P, Cox T. Achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine* 2006;24S3/63-S370.

Kjaer S, van den Brule, Paull G, et al. Type specific persistence of high risk HPV as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in you women: population based prospective follow up study. *BMJ* 2002;325:1-7.

Lörincz A, Richart R. HPV DNA testing as an adjunct to cytology in cervical screening programs. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:959-68.

Mandelblatt J, Lawrence W, Womack S. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA* 2002;287:2372.

Maxwell L, Carlsson J, Ochoa M, Krivak T, Scott R, Myers E. Cost and effectiveness of alternative strategies for cervical cancer screening in military beneficiaries. *Obstet Gynecol* 2002;100:740-8.

Meyers E, McCrory D, Subramanian S. Setting the target for a better cervical screening test: characteristics of a cost-effective test for cervical neoplasia screening. *Obstet Gynecol* 2000;96:645-52.

Monsonogo J, Xavier-Bosch F, Coursaget P. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer* 2004;108:329-33.

Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006;24S3/42.

Nanda K, McCrory D, Myers E. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132:810-9.

Näslund I. Evaluation of screening procedures for uterine cervical carcinoma. Stockholm: Karolinska Institutet; 1985.

Petry K-U, Menton S, Menton M. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *Br J Cancer* 2003;88:1570-7.

Pettersson F, Malmer B. Invasive carcinoma of the uterine cervix following diagnosis and treatment of in situ carcinoma. Record linkage study within a national cancer registry. *Radiother Oncol* 1989;16:115-20.

Pettersson F. Epidemiologi vid gynekologisk cancer. In: Sorbe B, Frankendal B, eds. *Gynekologisk Onkologi*. Lund: Studentlitteratur; 2000:25-50.

Raffle A, Alden B, Quinn M, Babb PJ, Brett MT. Outcomes of screening to prevent cancer: analysis of cumulative incidence of cervical abnormality and modelling of cases and death prevented. *BMJ* 2003;326:1-5.

Ratnam S, Franco E, Ferenczy A. HPV testing for primary screening of cervical cancer precursors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:945-51.

Sawaya G, McConell J, Kulasingam S. Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical cancer screenings. *N Engl J Med* 2003;349:1501-9.

Sherlaw-Johnson C, Philips Z. An evaluation of liquid-based cytology and HPV testing within the UK cervical cancer screening programme. *Br J Cancer* 2004;91:84-91.

Stenkvist B, Bergström R, Eklund G, Fox C. Papanicolaou smear screening and cervical cancer. *JAMA* 1984;252:1423-6.

Talbäck M, Stenbeck M, Rosen M, Barlow L, Glimelius B. Cancer survival in Sweden 1960-1998. *Acta Oncologica* 2003;42:637-59.

van Ballegooijen M, van den Akken-van Marle ME, Patnik J. Overview of important cervical cancer screening process values in European Union (EU) countries, and tentative predictions of the corresponding effectiveness and cost-effectiveness. *Eur J Cancer* 2000;36:2177-97.

van Ballegooijen M, van den Akken-van Marle ME, Warmerdam PG, Meijer C, Walboomers J, Habbema J. Present evidence on the value of HPV testing for cervical cancer screening: a model-based exploration of the (cost-)effectiveness. *Br J Cancer* 1997;76:651-7.

van den Akken-van Marle ME, van Ballegooijen M, Rozendaal L, Meijer C, Habbema D. Extended duration of the detectable stage by adding HPV test in cervical cancer screening. *Br J Cancer* 2003;89:1830-3.

van den Akken-van Marle ME, van Ballegooijen M, van Ortmaasen G, Boer R, Habbema D. Cost-effectiveness of cervical cancer screening: comparison of screening strategies. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:193-204.

Wright T, Schiffman M, Solomon D, et al. Interim guidance for the use of HPV DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol* 2004;103:304-9

Zur Hausen H. Perspectives of contemporary papillomavirusresearch. *Vaccine* 2006; 24S3/iii.

DEFINITIONER

Adenocancer: körtelcellscancer. Utgör 20-25 procent av alla livmoderhalscancer.

Biopsi: vävnadsprov från livmoderhalsen – taget med hjälp av kolposkopi (förstoring av synfältet genom svag mikroskop).

CIN: Cervikal Intraepitelial Neoplasi, graderas från CIN 1 till CIN 3. Enligt WHO-nomenklaturen motsvarar CIN1 lätt dysplasi. CIN2 motsvarar måttlig dysplasi och CIN3 motsvarar grav dysplasi och carcinoma *in situ*. Begreppen används både för cytologisk och histopatologisk diagnos. Både WHO- och CIN-nomenklatur används. Båda klassifikationssystemen beskriver olika grader av förstadier till invasiv livmoderhalscancer. Ökad svårighetsgrad innebär ökad risk för cancerutveckling. I denna rapport används CIN enbart för biopsimaterial.

Cervix: livmoderhalsen.

Cytologprov: cellprov.

DNA: Deoxyribonucleic acids, överför genetisk information från cell till cell vid celldelning och från t ex virus till cell.

FDA: Food and Drug Administration i USA.

Gynekologiskt cellprov: cellprov taget från livmoderhals, närmare bestämt från området mellan skivepitel och cylinderepitel, där de flesta fall av livmoderhalscancer utvecklas.

Gynekologisk cellprovskontroll: rekommenderad benämning av screening för livmoderhalscancer och förstadier till livmoderhalscancer med cellprov tagna från livmoderhalsen.

HPV: Humant Papillom Virus, ett vanligt förekommande tumörvirus som angriper hud och yttre könsorganen där den kan orsaka hud- eller könsvårter. Vissa cancerframkallande (onkogena) HPV-typer, såsom HPV-typ 16,18,33,45 kan infektera livmoderhals utan att ge symptom och upptäcks då oftast enbart i cellprov. Man känner till över 100 olika typer av HPV som skiljer sig i DNA-sekvensen.

Invasiv cancer: utvecklad cancer, till skillnad från cancer *in situ* som är ett förstadium.

Kolposkopi: undersökning av livmoderhalsen med ett svagt mikroskop (kolposkop).

Morbiditet: sjuklighet

Mortalitet: dödlighet

Negativt prediktionsvärde: andelen bland individer med negativ test som är fria från sjukdom.

Organiserad screening: gynekologisk cellprovskontroll som bedrivs i landstingen. Det sker i samverkan mellan onkologiska centra, patologlaboratorier, primärvården, mödrahälsovården och kvinnokliniker. Kvinnor inbjuds att få cellprov taget och provtagare är i de flesta fall en barnmorska.

Opportunistisk screening: (alt. Opportunistisk provtagning) - cellprov tas i samband med besök hos barnmorska eller gynekolog utanför den organiserade screeningen. Ibland söker kvinnan själv gynekolog för cellprovtagning. Ibland tas provet i samband med preventivmedelsrådgivning, abortrådgivning eller besök av annan orsak. Den opportunistiska screeningen har varit och är fortfarande stommen i screeningsprogrammet i Sverige. Den är befogad om den sker i enlighet med Socialstyrelsen riktlinjer för screeningsprogrammet. Opportunistisk screening i okontrollerad form leder ofta till för många och onödiga provtagningar.

PAD: Patologisk Anatomisk Diagnos, bedömning av ett vävnadsprov i mikroskop.

Positivt prediktionsvärde: andelen bland individer med positiv test som har den sjukdom eller det tillstånd som eftersöks.

QALY: quality adjusted life year eller kvalitetsjusterad levnadsår.

Screening: provtagning för tidig upptäckt och diagnos av en sjukdom eller ett tillstånd, innan symptom på sjukdomen har utvecklats. Två strategier brukar tillämpas - organiserad screening eller opportunistisk screening.

Screeningprogram: program som tillämpas för screening och som beskriver vilka åldersgrupper som skall kallas och intervall för provtagning. Screeningprogrammet skall reglera rutiner för kallelse, bokning, omhändertagande av deltagare, registerhållning, kvalitetskontroll och utvärdering.

Sensitivitet: andelen individer med sjukdom med positivt testresultat, ange testets förmåga att upptäcka den eftersökta sjukdomen.

Skivepitelcancer: den vanligaste typen av livmoderhalscancer, mot vilken gynekologisk cellprovskontroll har visat sig vara mest effektiv.

Specificitet: andelen individer utan sjukdom med negativt testresultat, ange testets förmåga att identifiera friska individer genom ett negativ testresultat.

CMT RAPPORTSERIE/CMT DISCUSSION PAPERS

(Reports with titles in English in brackets are only available in Swedish)

- 1986:1 P Carlsson, B Jönsson: Makroekonomisk utvärdering av medicinsk teknologi - En studie av introduktionen av cimetidin för behandling av magsår (Medical technology assessment in a macroeconomic perspective - A study of the introduction of cimetidine for treatment of ulcers)
- 1986:2 L-Å Levin: Betablockerare som profylaktisk behandling efter akut hjärtinfarkt - en samhällsekonomisk analys (Beta-blockers as prophylaxis after acute myocardial infarction - a cost-effectiveness study)
- 1986:3 B Jönsson: Prevention som medicinsk teknologi - hälsoekonomiska aspekter (Prevention as a medical technology - economic aspects)
- 1986:4 B Jönsson: Economic aspects of health care provision - is there a current crisis?
- 1986:5 B Jönsson: The economics of drug regulation
- 1986:6 P Carlsson, H-G Tiselius: Utvärdering av alternativa teknologier för behandling av urinvägskonkrement - uppläggning av studien (Evaluation of alternative technologies for treatment of upper urinary tract calculi - study design)
- 1986:7 S Björk, A Bonair: Att mäta livskvalitet (Quality of life measurements)
- 1986:8 G Karlsson: Samhällsekonomisk utvärdering av käkbensförankrade broar - en förstudie (Economic evaluation of jaw-bone anchored bridges - a pilot study)
- 1986:9 Verksamhetsberättelse 1985/86 och plan för 1986/87
- 1986:10 P Carlsson, H-G Tiselius: Utvärdering av stötvågsbehandling av njursten - Redovisning av ett års verksamhet (Evaluation of extracorporeal shockwave lithotripsy treatment for upper urinary tract calculi - The first year experiences)
- 1986:11 B Jönsson: Health Economics in the Nordic Countries: Prospects for the Future
- 1986:12 B Jönsson: Cost Benefit Analysis of Hepatitis-B Vaccination
- 1987:1 P Carlsson, B Jönsson: Assessment of Extracorporeal Lithotripsy in Sweden
- 1987:2 P Carlsson, H Hjertberg, B Jönsson, E Varenhorst: The cost of prostatic cancer in a defined population
- 1987:3 B Jönsson, S Björk, S Hofvendahl, J-E Levin: Quality of Life in Angina Pectoris. A Swedish Randomized Cross-Over Comparison between Transiderm-Nitro and Long-acting Oral Nitrates
- 1987:4 Verksamhetsredovisning 1986/87 och plan för 1987/88
- 1987:5 B Jönsson: Ekonomiska konsekvenser av de nya behandlingsriktlinjerna för hypertoni (Economic consequences of new guidelines of hypertension)
- 1987:6 B Jönsson, G Karlsson: Cost-Benefit of Anesthesia and Intensive Care
- 1987:7 J Persson, L Borgquist & C Debourg: Medicinsk teknik i primärvården. En enkätstudie riktad till vårdcentraler och medicintekniska avdelningar (Medical devices in primary health care)
- 1988:1 J Persson (ed.): Innovation assessment in rehabilitation. Workshop proceedings

- 1988:2 C Debourg, L Borgquist & J Persson: Fördelning av hjälpmedel och kostnad på sjukdomsgrupp (Aids for disabled and costs related to groups of diagnoses)
- 1988:3 Bjönsson, G Karlsson & R Maller: Ekonomisk utvärdering av antibiotika (Economic evaluation of antibiotics)
- 1988:4 Carlsson, P: Stötvågsbehandling av gallsten (ESVL-G) En konsekvensanalys av att införa ESVL-G i den sydöstra sjukvårdsregionen (Extracorporeal shock Wave lithotripsy treatment of biliary stones - A consequence analysis of an introduction of the technology in the south-east health care region)
- 1988:5 Carlsson, P: Extrakorporal stötvågs-litotripsi vid behandling av njursten och gallsten (Extracorporeal shock wave lithotripsy in treatment of renal and biliary stones)
- 1988:6 Andersson, F & Gerdtham, U: En studie av sjukvårds- utgifternas bestämningsfaktorer i ett internationellt och nationellt perspektiv (A Study of the Determinants of Health Expenditures in a National and International Perspective)
- 1988:7 Bonair, A: Spridning av medicinsk teknologi - en internationell jämförelse (Diffusion of medical technology - an international comparison)
- 1988:8 Andersson, F, Brodin, H & Stalfelt A-M: Kostnader för behandling av akut myeloisk leukemi - En analys av kostnadsvariationer över tiden (The Cost of Treating Acute Myeloid Leukemia - An Intertemporal Cost Analysis)
- 1988:9 Gerdtham, U, Andersson, F, Sögaard, J & Jönsson, B: Econometric analysis of health care expenditures A cross-section study of the OECD-countries
- 1989:1 Persson J: Ethical codes in biomedical and clinical engineering - an international comparison
- 1989:2 Gerdtham U: Läkemedelsförsörjningen i Sverige (The Provision of Pharmaceuticals in Sweden)
- 1989:3 Andersson, F: Effektiv patenttid för nya läkemedelssubstanser registrerade i Sverige 1965-1987 (Effective Patent Life of New Chemical Entities Approved in Sweden between 1965 and 1987)
- 1989:4 Rehnberg, C, Westerberg, I & Carlsson, P: Hälso- och sjukvård i Kanada. En analys av organisation, styrning och finansiering (Health care in Canada - Organisation, Management and Financing)
- 1989:5 Carlsson, P, Pedersen, K, Varenhorst, E: Ekonomisk utvärdering av prostatacancerscreening med dubbelpalpation - En pilotstudie på vårdcentraler i Norrköping (Economic evaluation of screening for prostate cancer with digital palpation)
- 1989:6 Falk, J, Haglund, J, Hultberg, T & Persson, J: Blodtrycksmätning i primärvården (Indirect measurement of blood pressure in primary health care)
- 1989:7 Jönsson, B & Karlsson, G: Neonatal intensivvård av barn med mycket låg födelsevikt (Economic aspects of neonatal intensive care of very-low-birth-weight infants)
- 1989:8 Jönsson, B, Horisberger B, Bruguera, M & Matter:L: Cost-benefit analysis of hepatitis-B vaccination. A Computerised decision model for Spain
- 1989:9 Jönsson, B: Medicinsk teknologi - utveckling, utnyttjande och utvärdering (Medical technology - development, utilization and assessment)

- 1990:1 Johannesson, M, Borgquist, L, Elenstål, A, Jönsson, B, Tilling, B: Läkemedels- och konsultationskostnad för hypertoni vid en vårdcentral (Hypertension treatment in an out-patient setting: the costs of drugs and physician visits)
- 1990:2 Johannesson, M, Jönsson, B, & Gerdtham, U-G: Kostnads-effektanalys av behandling mot högt blodtryck - en metodstudie (Cost-effectiveness analysis of hypertension treatment - methodological issues)
- 1990:3 Gerdtham, U-G: Den förändrade åldersstrukturens effekt på sjukvårdskostnaderna (Implications of the changing age structure on the health care costs)
- 1990:4 Jönsson, B: The cost of diabetes and the cost-effectiveness of interventions
- 1990:5 Johannesson, M & Jönsson, B: Cost-effectiveness analysis of hypertension treatment - methodological issues
- 1990:6 Persson, J, Fagnani, F, Hutton, J, Jorgensen, T & Saranummi, N: Survey of Health Care Systems and Potential of Information Technology
- 1990:7 Johannesson, M, Borgquist, L, Jönsson, B & Råstam, L: Kostnaderna för behandling av hypertoni i Sverige - en analys av olika interventionsgränser och behandlingsmix (The costs of hypertension treatment in Sweden - an analysis of various intervention strategies and mix of treatment)
- 1990:8 Jönsson, B, Brorsson, B, Carlsson, P & Karlsson, G: Assisterad befruktning vid ofrivillig barnlöshet. Hälsoekonomiska aspekter. (Artificial fertilization in case of unwanted childlessness - economic aspects)
- 1991:1 Ekberg, K, Lindén, M & Persson, J: Medicinsk teknik och arbetsmiljö. Del I: Effekter på hälsa, vårdkvalitet och säkerhet. Del II: Klinikvis redovisning. (Medical technique and working environment Part I: Effect on health, quality of care and security. Part II: A record of performance on clinic level)
- 1991:2 Garpenby, P: Ny organisation för psykiatrin i Östergötland - en studie av implementering inom ett landsting. (A new organization of psychiatric care in Östergötland - a study of implementation in a County Council)
- 1991:3 Johannesson, M, Hedbrant, J & Jönsson, B: A computer simulation model for cost-effectiveness analysis of cardiovascular disease prevention
- 1991:4 Nordenfelt, L: Quality of Life and Health Promotion. Two Essays in the Theory of Health Care
- 1991:5 Carlsson, P, Garpenby, P, Bonair, A: Kan sjukvården styras? En rapport om spridning och kontroll av medicinsk teknologi. (Is control of health care possible? A report on the diffusion and control of medical technology.)
- 1991:6 Brodin, H: Köer till vård - Myt och verklighet. (Queues in health care - myth and reality)
- 1991:7 Carlsson, P, Tiselius, H-G, Borch, K: Some aspects of extracorporeal shock wave lithotripsy for renal and biliary stone treatment
- 1991:8 Rehnberg, C: Primärvård i privat entreprenad - En sammanfattning av ett års verksamhet i Norrköping. (Primary Care on contract - a summary of the first year in Norrköping)

- 1992:1 Carlsson, P, Jönsson, B, Ahlstrand, C: Prevalence and costs of benign prostatic hyperplasia in Sweden
- 1992:2 Persson, J (ed.): Advancing the role of biomedical engineering in health care technology assessment. Proceedings of a joint session organized by IFMBE (International Federation for Medical and Biological Engineering) and ISTAHC (International Society of Technology Assessment in Health Care), at the ISTAHC Eighth Annual Meeting, Vancouver, June 14-20, 1992
- 1992:3 Jonsson, D, Zethraeus, N, Mansfield, M, Wålinder, J: Hälsoekonomisk analys av klozapinbehandling vid farmakoterapifraktär scizofreni - en pilotstudie
- 1992:4 Bonair, A, Persson J: Innovation and technology transfer in health care. COMETT-ASSESS General Overview
- 1992:5 Carlsson, P, Varenhorst, E, Pedersen, K: Assessment of screening for carcinoma of the prostate - An introduction
- 1992:6 Carlsson, P, Ahlstrand, C, Jönsson, B. Surgical treatment of benign prostatic hyperplasia - Manifestations, complications and costs
- 1992:7 Chowdhury, S, Persson, J. Videophones for Surgeon - Pathologist Consultations: A Pre-implementation Study
- 1993:1 Johannesson M, Jönsson B. Ekonomisk utvärdering av osteoporos prevention
- 1993:2 Carlsson P, Hedbrant J, Pedersen K, Varenhorst E, Gray D. An evaluation of prostate cancer screening using a decision analytic model
- 1993:3 Hass U, Persson J, Brodin H, Andersson A. Utvärdering av datorbaserade hjälpmedelsteknologier - effekter och kostnader. En utvärdering initierad av REDAH-projektet
- 1993:4 Karlsson G. Att mäta behandlingsresultat inom sjukvården. En teoretisk jämförelse mellan QALYs och HYE. Arbetsrapport
- 1994:1 Garpenby P. Introduktion av metoder inom psykiatri i Blekinge, Västmanland och Östergötland - en jämförande studie
- 1994:2 Garpenby P, Carlsson P. Utvärdering och förslag till organisation av nationella register för kvalitetskontroll inom hälso- och sjukvården
- 1994:3 Skargren E, Carlsson P, Gade M, Rosenbaum A, Tropp H, Öberg B, Ödman UM. En jämförelse av två behandlingsstrategier - kiropraktik och sjukgymnastik - vid rygg/nackbesvär
- 1994:4 Lindvall P, Karlsson G. Primärvård under kommunalt huvudmannaskap. En första bild av försöksverksamheten i Katrineholms kommun
- 1994:5 Rahmqvist M, Carlsson P. Ålder och andra faktorerers betydelse för ohälsa och vårdutnyttjande
- 1994:6 Karlsson G, Lindvall P. Kommunal primärvård i Katrineholm. Vårdutnyttjande 1990-1992
- 1995:1 Lundh U. De äldre östgötarnas levnadsförhållanden, hälsa och erfarenheter av hälso- och sjukvård
- 1995:2 Hass U, Karlsson G. Sambandet mellan kostnader för hjälpmedel och andra insatser för personer med funktionsnedsättningar

- 1995:3 Lindvall P, Karlsson G, Rosén I. Primärvårdsförsöket i Katrineholm. En lägesbild av verksamheten utifrån ett personalperspektiv
- 1995:4 Andersson A, Brodin H. Rehabilitering/habilitering av döva och dövblinda med ytterligare funktionsnedsättningar - en ekonomisk pilotstudie
- 1995:5 Karlsson G, Andersson A. Hjälpmedel till personer med funktionsnedsättning - en hälsoekonomisk analys
- 1995:6 Hass U, Persson J, Brodin H, Andersson A. Brukarinflytande och hjälpmedelsval - betydelse för hjälpmedelsförskrivning, livskvalitet och kostnader
- 1995:7 Karlsson G, Lindvall P, Rosen I. Kommunal primärvård i Katrineholm. Vårdutnyttjande, vårdkvalitet och hälsa utifrån ett befolkningsperspektiv
- 1995:8 Jonsson D, Husberg M. Hälsoekonomisk utvärdering av rehabilitering för personer sjukskrivna mer än 30 dagar. En jämförande studie i Östergötland
- 1995:9 Jonsson D, Husberg M. Samhällsekonomiska aspekter på reumatisk sjukdom
- 1995:10 Holmberg H, Carlsson P. Primärvård i privat och offentlig regi - En uppföljning av primärvårdsverksamheten i Norrköping
- 1995:11 Bäckman K, Jonsson D. Utvärdering av den särskilda ersättningen för rehabiliterings- och behandlingsinsatser inom hälso- och sjukvården (Dagmar 485) i Östergötland åren 1991-1994
- 1995:12 Skargren E, Carlsson P, Gade M, Rosenbaum A, Tropp H, Öberg B, Ödman UM. Kostnads- och effektanalys av behandling med kiropraktik eller sjukgymnastik vid rygg-/nackbesvär - Uppföljning efter 6 månader
- 1996:1 Varenhorst E, Carlsson P, Hagström I, Holmberg H, Lindahl T, Löfman O, Noorlind Brage H, Pedersen K, Wågermark J. Sex års erfarenhet med screening för prostatacancer - en pilotstudie på vårdcentraler i Norrköping
- 1996:2 Ardeby O, Persson J, Borgquist L. Medicinsk teknik i primärvården - utveckling 1986-1995
- 1996:3 Rahmqvist M, Bäckman K. Landstingsenkät -95. Östgötarnas erfarenheter av primärvård, sjukhusvård och tandvård
- 1996:4 Garpenby P. Att omsätta psykiatrireformen i handling - en första redovisning från Östergötland
- 1996:5 Konsensusuttalande. God strokevård i Östergötland. Landstinget i Östergötland i samarbete med Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi
- 1996:6 Hass U, Jonsson D. Uppföljning av kostnaderna för lagen om stöd och service till vissa funktionshindrade under 1994 (LSS 1992/93)
- 1996:7 Garpenby P, Carlsson P. Nationella kvalitetsregister inom hälso- och sjukvården - en uppföljande studie
- 1996:8 Lindvall P. Introduktion av nya teknologier vid behandling av schizofreni under perioden 1935 - 1990
- 1996:9 Bäckman K, Brodin H. Äldres färdtjänstutnyttjande - bakgrundsfaktorer med exempel från Norrköping
- 1996:10 Rahmqvist M, Bäckman K. Östgötarnas hälsa, levnadsvanor och läkemedelsförbrukning

- 1996:11 Ardeby O, Ausmeel H, Persson J. Internet som verktyg för hälso- och sjukvården - handledning och exempel
- 1996:12 Persson J, Brodin H. Prototype tool for assistive technology cost and utility evaluation
- 1996:13 Holmberg H, Carlsson P, Varenhorst E, Kalman D. Ekonomiska konsekvenser av nya medicinska metoder i vården av prostatacancer. - En beräkning av sjukvårdskostnader under hela vårdperioden
- 1997:1 Jonsson D, Husberg M. Utvärdering av olika vårdalternativ inom mödrahälsovården i Östergötland - Kostnader, vårdkonsumtion och vårdkvalitet
- 1997:2 Jonsson D, Husberg M. Uppföljning av kostnaderna för lagen om stöd och service till vissa funktionshindrade under 1995 (LSS 1992/93)
- 1997:3 Rahmqvist M, Garpenby P. Kommunal primärvård i Katrineholm. Vårdutnyttjande, vårdkvalitet och hälsa - en jämförelse mellan 1993 och 1996
- 1997:4 Larsson SA, Garpenby P, Lindvall P. Kommunal primärvård i Katrineholm. Perspektiv på utveckling och samverkan
- 1997:5 Garpenby P, Lindvall P. Primärvård under kommunalt huvudmannaskap. CMTs analys av försöket i Katrineholm
- 1997:6 Jonsson D, Rahmqvist M, Husberg M. Psykiska besvär bland långtidssjukskrivna i Östergötland
- 1997:7 Lindvall P. Interna budgetöverenskommelser vid Lasarettet i Motala - Rationell styrning eller mode?
- 1997:8 Jonsson D, Husberg M. Samhällsekonomiska aspekter på användning av neuroleptika
- 1997:9 Rahmqvist M, Jonsson D. Psykisk ohälsa och vårdutnyttjande i Östergötland 1991 - 1995
- 1998:1 Lundh U, Sandberg J. De äldre östgötarnas levnadsförhållanden, hälsa och erfarenheter av hälso- och sjukvård
- 1998:2 Hass U, Persson J, Brodin H, Andersson A. Utvärdering av datorbaserade hjälpmedelsteknologier. En utvärdering initierad av REDAH-projektet. Slutrapport mars 1998
- 1998:3 Byrsjö J, Persson J. Information för hälso- och sjukvården vid Internet och CD-ROM - en annoterad förteckning
- 1998:4 Andersson A, Levin L-Å. Sjukvård i hemmet - en litteraturgenomgång
- 1998:5 Sennfält K. Kostnadsnyttoanalys av behandlingar vid kronisk njursvikt. En pilotstudie
- 1998:6 Vimarlund V, Timpka T, Ferraz Nunez J, Jonsson, D. Utvärdering av yrkesrehabilitering
- 1998:7 Jonsson D, Husberg M, Foldemo A. Hälsoekonomisk utvärdering av psykiatrireformen i Östergötland
- 1998:8 Garpenby P, Larsson SA. Att genomföra psykiatrireformen i vardagen - en uppföljande studie från Östergötland
- 1998:9 Garpenby P, Byrsjö J. Den medicinska faktadatabasen MARS inom Socialstyrelsen - en utvärdering

- 1998:10 Ceder M, Garpenby P. Patientinformation avseende bröstcancer och diabetes - en utvärdering
- 1998:11 Öberg B, Funkesson K. En beskrivning av rehabiliteringskedjan mellan kommun och landsting i Östergötland. Patienters, anhörigas och personalens perspektiv
- 1998:12 Löfström L. Riskfaktorer och Resultat inom Hjärtkirurgin - från data till information och åtgärder. En introduktion till litteratur och metoder
- 1999:1 Rahmqvist M, Johansson G. Patienttillfredsställelse i öppen och slutna sjukhusvård i Östergötland 1997
- 1999:2 Hass U, Persson J. Utvärdering av ortoser och ortopedteknisk verksamhet
- 1999:3 Garpenby P, Larsson SA. Inställningen till vårdprogram bland personal inom barn- och ungdomspsykiatrien – en lägesrapport från Östergötland
- 1999:4 Jonsson D, Husberg M. Hälsoekonomisk utvärdering av Rehabhuset von Platen – EU-projekt: Socialfond mål 3
- 1999:5 Jonsson D, Husberg M. Samhällsekonomiska kostnader för reumatiska sjukdomar
- 1999:6 Garpenby P, Larsson SA. Hälsoinformation via Internet, bibliotek och patientinformationscentraler – en systematisk litteraturgranskning
- 1999:7 Sennfält K, Carlsson P, Magnusson M. Kostnadsnyttoanalys vid behandling av kronisk njursvikt, med fokus på hemodialys och peritonealdialys
- 1999:8 Rahmqvist M, Lindgren I, Larsson S. Hörselstudien 1998: Nyttan av hörapparat och erfarenheter av hörselvården i Östergötland
- 2000:1 Larsson SA, Schmidt A, Persson J. Dövblindas upplevelser och erfarenheter av projektet ”Nya möjligheter i arbetslivet”. Delprojekt för dövblinda inom EU-projektet Horizon
- 2000:2 Bäckman K, Schmidt A, Carlsson P, Karlsson E. Hjärtsjukdomars samhällskostnader
- 2000:3 Garpenby P, Husberg M. Hälsoinformation idag och i morgon. Östgötarnas användning av och förtroende för olika informationskällor
- 2000:4 Jonsson D, Husberg M. Samhällsekonomiska kostnader för reumatoid artrit och fibromyalgi
- 2000:5 Larsson SA, Jonsson D. Utvärdering av Dagmarmedel i Östergötland 1995-1999
- 2001:1 Lundh U. Äldres hälsa. En studie av befolkningen i Östergötland och Kalmar län
- 2001:2 Hellbom G, Samuelsson K, Jonsson D, Persson J. Instrument för resultatmätning vid hjälpmedelsbaserad rehabilitering
- 2001:3 Bäckman K, Carlsson P, Karlsson E, Schmidt A. Cost of heart disease in Sweden
- 2002:1 Henriksson M, Carlsson P. Att mäta hälsorelaterad livskvalitet – en beskrivning av instrumentet EQ-5D
- 2002:2 Götherström U-C, Persson J, Jonsson D. Samhällsekonomisk utvärdering av post- och teletjänster för funktionshindrade – modellutveckling och tillämpning
- 2002:3 Rahmqvist M. Nyttan av hörapparat och erfarenheter av hörselvården i Östergötland

- 2002:4 Husberg M, Larsson SA, Jonsson D, Persson J. Hälsoekonomisk utvärdering av rehabilitering vid Smärt- och Rehabiliteringscentrum, Universitetssjukhuset i Linköping
- 2003:1 Roback K, Persson J, Hass U. Spridning och implementering av medicintekniska produkter. Bakgrundsrapport
- 2003:2 Liss P-E. Metoder för bedömning och rangordning av vårdbehov – En översikt
- 2003:3 Götherström U-C, Persson J. Instrumentet IPPA för resultatmätning vid arbetslivsinriktad rehabilitering
- 2003:4 Bernfort L, Nordfeldt S. AD/HD och relaterade tillstånd hos barn och ungdomar. Epidemiologi, behandling och hälsoeffekter i Sverige, Norge och Danmark samt situationen i Östergötland
- 2003:5 Schmidt A, Husberg M, Bernfort L. Samhällsekonomiska kostnader för reumatiska sjukdomar
- 2003:6 Henriksson M, Carlsson P. Att läsa och kvalitetsgranska hälsoekonomiska modellstudier
- 2003:7 Garpenby P, Götherström U-C, Larsson, SA. Inställningen till vårdprogram bland personal inom barn- och ungdomspsykiatri i Östergötland
- 2004:1 Andersson A, Carlsson P, Lundborg M, Gunnarson A. Ohälsans kostnader. Kartläggning av vårdutnyttjande för olika sjukdomsgrupper i Östergötland
- 2004:2 Bernfort L, Persson J. Bredbandstjänster för funktionshindrade - utvärdering av brukarnytan
- 2004:3 Rahmqvist M. Kvalitet i vården ur patientens perspektiv: Variationer i betyg mellan olika patientgrupper och vårdenheter
- 2004:4 Henriksson M, Lundgren F. Screening för pulsåderbråck i buken - en hälsoekonomisk utvärdering
- 2005:1 Bernfort L, Persson J. Mobil videokommunikation för döva. Utvärdering av brukarnytan
- 2005:2 Garpenby P, Husberg M. Hälsoinformation i vår tid. Östgötarnas användning av nya och gamla informationskällor
- 2005:3 Bernfort L, Nordfeldt S. AD / HD i ett samhällsekonomiskt perspektiv
- 2005:4 Bernfort L, Fernell E. Hur påverkas vardagslivet av ADHD och närliggande funktionsnedsättningar? Analys och sammanfattning av en enkätstudie riktad till riksförbundet Attentions medlemmar
- 2006:1 Bartha E, Kalman S, Carlsson P. Postoperativ smärtlindring - till vilket pris? En hälsoekonomisk modellanalys av två smärtlindringsmetoder
- 2006:2 Nordfeldt S, Arvidsson E, Bernfort L. Sjukvårdens och skolans insatser för barn med AD/HD - föräldrars erfarenheter. En intervjustudie
- 2006:3 Mårtensson J, Carlsson P, Arvidsson E, Frank L, Lindström K, Borgquist L. Erfarenhet, kunskap och inställning till prioriteringar - En intervjustudie med personal i primärvården
- 2006:4 Garpenby P. Procedurrättvisa och praktisk prioritering - tre fall från svensk hälso- och sjukvård
- 2006:5 Davidson T, Levin L-Å. Kostnaden för förmaksflimmer i Östergötland

- 2007:1 Garpenby P. Inställningen till vårdprogram bland personal inom barn- och ungdomspsykiatri i Östergötland - en kompletterande intervjustudie
- 2007:2 Jacobsson F. Monetära ersättningsprinciper i hälso- och sjukvård
- 2007:3 Persson J, Husberg M, Hellbom G, Fries A. Kostnader och effekter vid förskrivning av rollatorer
- 2007:4 Rahmqvist M. Befolkningens hälsa och samhällets kostnader för vård och produktionsbortfall - Resultat från ULF-studien 1996 och 2005
- 2007:5 Tinghög G, Carlsson P, Synnerstad I, Rosdahl I. Samhällskostnader för hudcancer samt en jämförelse med kostnaderna för vägtrafikolyckor
- 2007:6 Arvidsson E, André M, Borgquist L, Carlsson P, Lindström K. Så resonerar läkare och sjuksköterskor vid prioriteringar av patienter i primärvård
- 2007:7 Hallert, E, Husberg M, Schmidt A, Jonsson D. Sjukdomsförlopp, kostnader och livskvalitet vid nydebuterad reumatoid artrit
- 2007:8 Heintz E. The cost-effectiveness of foetal monitoring with ST analysis (Master's Thesis, IEI)
- 2008:1 Bistoletti P, Sennfält K. En hälsoekonomisk modellstudie av primärscreening mot livmoderhalscancer med cellprov- och HPV DNA-test

Rapporterna kan beställas från CMT till en kostnad av 150 kronor exklusive moms. Kontakta vår administratör på tel: 013-22 49 90. Vid beställningar av mer än 10 ex ges rabatt.