

Human papilloma virus (HPV) vaccination udover det danske vaccinationsprogram

Titel

Human papilloma virus (HPV) vaccination udover det danske vaccinationsprogram

Forfattere:

Navn:	Stilling:	Arbejdssted:
Barbara B. Bertelsen	Prækursist	Holbæk
Jan Blåkjær	Professor	Århus
Hellen Edwards	Prækursist	Herlev
Jens Fedder	Professor	Odense
Dorete Frydshou	Kursist	Svendborg
Louise Stig Hornstrup	Prækursist	Hvidovre
Ninna Lund	Prækursist	Rigshospitalet
Ea Løwenstein	Prækursist	Rigshospitalet
Eva Mikkelsen	Prækursist	Horsens
Elise Hachmann Nielsen	Prækursist	Herlev
Katrine Dahl Pedersen	Prækursist	Horsens
Bente Braad Sander	Prækursist	Københavns Universitet
Jepp Schroll	Prækursist	Nordiske Cochrane Center
Danny Svane	Overlæge	Skejby
Kim Toftager-Larsen	Overlæge	Hillerød hospital
Christina Steen Vorbeck	Prækursist	Rigshospitalet
Vibeke Weltz	Kursist	Holbæk

2010 arbejdsgruppe

Kristine Chemnitz, Mette Juul Hansen, John Dræby Kristiansen, Helene Nortvig, Ole Mogensen, Danny Svane, Rikke Guldborg Sørensen, Kim Toftager-Larsen, Vibeke Weltz, Vibeke Bahn Zobbe

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Se appendix 1

Korrespondance:

Jepp Bennekou Schroll (jschroll@gmail.com)

Status:

Første udkast: 16. juni 2014

Diskuteret af Sandbjerg/Hindsgavl/DGCG/DSFM/DFS dato:

Korrigeret udkast dato:

Endelig guideline dato

Guideline skal revideres seneste dato:

Extern review:

Guideline gennemgået af XX + YY forud for plenar-gennemgang på guidelinemødet dd.mm.åååå.

COI for referees: Se appendix 1

Hvis ikke extern review, begrund hvorfor.

Indholdsfortegnelse:

Titel	1
Indholdsfortegnelse:	2
Resume af kliniske rekommandationer:	2
Forkortelser:	3
Indledning:	3
Litteratur søgningsmetode:	5
Evidensgradering:	5
1. Vaccination af 16-25-årige piger/kvinder	5
2. Vaccination af 26-45-årige kvinder	7
3. HPV-testning før vaccination.....	9
4. HPV-relaterede dysplasier andre steder end cervix uteri.....	10
5. Aktiv infektion, koniserede, samtidig infektion med andre HPV-typer	12
6. HPV-vaccination til immunsupprimerede	14
7. Vaccination af drenge	15
8. Bivirkninger	18
Implementering:	21
Monitorering:	21
Referenceliste:	21
Appendices:	26

Resume af kliniske rekommandationer:

Det bør overvejes at vaccinere kvinder mellem 16 og 25 år under forudsætning af, at de informeres om bivirkninger, som måske er hyppigere i denne gruppe, samt om at effekt indtil videre kun har kunnet vises på forstadier til kræft.	A
Det anbefales, at kvinderne fortsat følger det screeningsprogram de tilbydes mod cervixcancer.	D
På baggrund af de studier, der findes i dag, kan det ikke anbefales <i>rutinemæssigt</i> at vaccinere 25-46-årige kvinder for at forebygge cervixcancer.*	A
HPV-testning, som led i rådgivningen om hvorvidt en kvinde skal lade sig vaccinere mod HPV, kan ikke anbefales. Det skyldes, at infektion med HPV16 og 18 på vaccinationstidspunktet er sjælden, at der er økonomiske udgifter til test, at de serologiske test ikke er let tilgængelige samt at det vil kræve én yderligere kontrol.	D
Efter konisatio anbefales vaccination for at nedsætte risikoen for recidiv.*	C
HPV-vaccination til HIV-inficerede virker fornuftigt, men der mangler forsat solid dokumentation.*	B
Man kan overveje at vaccinere drenge da fordelene, skønt usikre, lader til at være større end bivirkningerne. Det største potentiale for at reducere sygdom er for oropharyngealcancer, dernæst mundhulecancer, analcancer og peniscancer.*	C
Vi anbefaler, at alle mænd der har sex med mænd vaccineres.*	A
Overvej at vaccinere mænd med tidligere svære celleforandringer i anus.*	B
Hvis drenge vaccineres må den største effekt forventes at være inden seksuel debut.*	D
Piger bør vaccineres så tidligt som muligt for at mindske risikoen for bivirkninger.*	D

* Ny eller opdateret anbefaling siden sidste udgave af denne retningslinje

Forkortelser:

CIN	Cervical intraepithelial neoplasia
EGL	External genital disease
FISH	Flourescensemærket in situ hybridisering
HPV	Human papilloma virus
HSIL	High grade squamous intraepithelial lesion
HR-HPV	Høj risiko humant papilloma virus
ITT	Intention-to-treat analyse
KI	Konfidensinterval
MSM	Mænd der har sex med mænd
POTS	Postural ortostatisk tackykardi syndrom
PCR	Polymerasekædereaktion
PPE	per-protocol analyse
VaIN	Vaginal intraepithelial neoplasia
VIN	Vulval intra-epithelial neoplasia
VLP	Viruslignende partikler

Indledning:**Basalviden om HPV og vaccination**

Cervixcancer er den næsthyppigste cancerform hos kvinder på verdensplan.¹ I Danmark er forekomsten reduceret væsentligt siden 1970'erne, hvor cytologisk screening har hjulpet til dette fald.^{2,3} På trods af dette var cervixcancer den 11. hyppigste cancerformer hos danske kvinder² med gennemsnitlig 373 tilfælde og 105 dødsfald om året i 2007-2011. Incidensen i Danmark på 10,1 per 100.000 (aldersstandardiseret efter verdensbefolkningen) i 2007-2011² er en af de højeste i Vesteuropa.⁴

Cervikal infektion med HPV er en forudsætning for udviklingen af cervixcancer.⁵ HPV er organiseret i et familiært træ af mere end 100 forskellige typer. Disse er inddelt i beslægtede undergrupper afhængig af deres sammensætning af kappeproteinet L1. Beslægtede undergrupper har de samme L1 proteiner i 70-90% af tilfældene. Foruden denne lighed er der også lighed i deres patofysiologiske egenskaber. De 5 grupper af højrisiko HPV (HR-HPV), der kan forårsage kræft, indeholder følgende typer HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 og 82, samt endvidere formentlig også 26, 53 og 66.⁶

HPV anses som den hyppigste seksuelt overførte virus med en livstidsprævalens på op til 80%.⁷ Prævalensen af HR-HPV er vist at være høj i Danmark blandt yngre kvinder (op til 40% hos 20-29 årige i 2004/5 og 2011).^{8,9} De fleste HPV-infektioner er forbigående og forårsager ingen cervikal skade. Nogle infektioner bliver dog persisterende og kan derved med tiden udvikle sig til dysplasi og eventuelt videre til cancer.¹⁰ Fra infektion med HPV til cancerstadiet går gennemsnitligt 17-20 år.^{1,11}

Kjær et al.⁸ fandt at HPV16 var den mest prævalente type hos alle (6%) og hos kvinder med HSIL (35%) og CIN3 (53%). De fandt endvidere en høj forekomst af infektioner forårsaget af multiple HPV-typer. Konsekvensen af en sådan multipel infektion er uklar, men noget tyder på, at det er forbundet med øget risiko for at udvikle HSIL og cancer.¹²

To HPV-vacciner er pr. 2013 kommercielt tilgængelige. Begge vacciner indeholder viruslignende partikler (VLP) fra HPV-typerne 16 og 18, disse to typer forårsager op mod 70% af alle tilfælde af cervixcancer.¹³ Den quadrivalente indeholder endvidere VLP mod HPV6 og 11, som er årsag til

mere end 90% af tilfælde med kønsvorter.¹⁴ Vaccinen gives i tre doser. De vejledende intervaller afhænger af om det er den bivalente vaccine¹⁵ eller den quadrivalente.¹⁶ For begge vacciner er der lavet store multinationale studier. Ved analysen af disse studier har man valgt at se på en del forskellige (under)grupper hvor to her skal nævnes: en per protokol analyse (der for den bivalente vaccine kaldes total vaccinerede naive kohorte analyse), hvor alle kvinder der har tegn på tidligere eller nuværende infektion med HPV er ekskluderet og kun kvinder der har fået alle tre vaccine doser er inkluderet. Derudover er lavet en intention to treat analyse, for den bivalente vaccine kaldes total vaccinerede kohorte analyse, hvor alle kvinder der blev indrullet i studiet og randomiseret, uafhængigt af HPV status, er inkluderet (dermed også nogle der kun har fået 1 eller 2 doser af vaccination eller havde andre protokol-brud). Per protokol gruppen er at sammenligne med kvinder uden sexuel erfaring, som de 12 årige piger. De unge piger der bliver vaccinerede kan således forvente op til 70% reduktion i antallet af cervixcancer i forhold til ikke vaccinerede. Antallet af tilfælde med cervikal dysplasi vil således også falde og hermed antallet af behandlinger og kontrolbesøg. De første tegn på effekt af vaccination i Danmark i form af færre celleforandringer hos vaccinerede er måske allerede set.¹⁷ Studiet evaluerer dog kun ikke-organiseret screening med de svagheder det medfører.⁸ Antigenet i HPV vaccinerne er udviklet ud fra kappeproteinerne L1. På grund af den store lighed i netop L1 proteinerne kan der forventes en vis antistofbeskyttelse over for HPV-typer, som ikke er indeholdt i vaccinerne (cross protection, krydsbeskyttelse, bonusbeskyttelse). Dette vil øge antallet af forebyggelige cervikale dysplasier og cancere. Krydsbeskyttelse er et kompliceret begreb, litteraturen er ikke entydig og en nøjere gennemgang af emnet ligger uden for afgrænsningen af denne kliniske guideline.

HPV vaccination i Danmark

Vaccine mod HPV har været kommercielt tilgængeligt i Europa siden oktober 2006.¹⁸ Vaccination i organiseret regi startede i Danmark i oktober 2008 med et catch-up program målrettet piger af årgang 1993-1995 (på det tidspunkt var de 13-15 år gamle).¹⁹ Fra januar 2009 blev 12 årige piger tilbudt vaccination indtil de 15 år, og dermed blev HPV vaccination en del af det almindelige børnevaccinationsprogram.²⁰ En dækning på ca. 80% for tredje dose er opnået for begge programmer.²¹ Beslutningen om opstart af et vaccinationsprogram blev truffet på baggrund af en medicinsk teknologirapport udarbejdet af Sundhedsstyrelsen.²² Fra august 2012 fik årgangene 1985-1992 (da 20-27 år gamle) tilbudt vaccination, dette tilbud løb til og med udgangen af 2013.²⁰ Senest er udmeldt, at de ikke-vaccinerede af årgang 1993-1995 nu tilbydes vaccination i 2014 og 2015, og at man nu, som det er tilfældet med resten af børnevaccinationsprogrammet, kan modtage gratis vaccination til og med man fylder 18 år.²³ Det er dog fortsat vigtigt at få vaccinen så tæt på de 12 år som muligt på grund af den klart højere effekt før seksual debut. Hvornår denne begivenhed finder sted kan jo være svær at forudsige.

Der er dog stadig en meget stor gruppe kvinder ældre end årgang 1985, som ikke tilbydes vaccination. Disse består af en uensartet gruppe, der har haft flere eller færre seksuelle partnere. Undergruppen af kvinder der er koniserede eller immunsupprimerede er særlige grupper hvor HPV vaccination kunne være relevant.

Det synes naturligt, at rådgivning om vaccination af kvinder, der ikke er omfattet af det danske vaccinationsprogram, udgår fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG). Til denne guidelinen tilføjes også et afsnit om vaccination af drenge, da andre selskaber så vidt vides ikke har adresseret dette spørgsmål.

Ligesom al anden rådgivning bør vores råd vedrørende HPV-vaccination være evidensbaseret. Det er derfor målet med denne guideline at undersøge og formidle den videnskabelige baggrund for HPV-vaccination af de, der ikke er omfattet af det gratis program.

Afgrænsning af emnet

Der er i denne guideline heller ikke taget højde for socioøkonomiske perspektiver.

Litteratur søgningsmetode:

Litteratursøgning blev foretaget separat for hvert enkelt afsnit

1. **16-26årige.** "hpv vaccination cervical cancer" med filter article type="review" og dernæst med filter article type="clinical trial" og til sidst filter journal type="core journals".
2. **26-45årige** "HPV vaccination cervical cancer" med filtrene review eller clinical trials eller core journals: 145 hits/43 hits/43hits. Søgning afsluttet d. 22/3 2013
3. **HPV Test:** "Human Papillomavirus DNA Tests"[Mesh] vaccine. Søgning afsluttet 10/6 2014
4. **HPV-relaterede dysplasier andre steder end cervix uteri:** HPV, head and neck cancer, oropharyngeal cancer, tonsil cancer, oral cancer. Søgningen afsluttet d.15.april 2014.
5. **Aktiv infektion.** MeSH-terminen "Papillomavirus Vaccines" med underoverskriften "therapeutic use" og tilvalgt brug af MeSH Major topics. Ved tilvalgt filter "randomised controlled trials", "clinical trials" og "reviews" fik vi hhv. 50, 68 og 109 hits. Litteratursøgning afsluttet 6/5 2014.
6. **Immunsupprimerede:** ("Papillomavirus Vaccines"[Mesh] or "hpv vaccine" or "hpv vaccination") and ("Transplantation"[Mesh] or "Immunosuppression"[Mesh] or "HIV Infections"[Mesh] or "Stem Cell Transplantation"[Mesh] or "Renal Dialysis"[Mesh]). Søgning afsluttet. 5/5 2014 uden filtre.
7. **Drenge.** HPV, cancer, men, boys, vaccination, anal, penile, oropharyngeal, head and neck, tonsil cancer, oral cancer. Afsluttet 1/2 2014.
8. **Bivirkninger.** "Papillomavirus Vaccines/adverse effects"[MAJR] . 19/2 2014

Databaser der er søgt i: Pubmed

Tidsperiode: 2010 og frem

Sprogområde: ingen begrænsning

Evidensgradering:

Oxford

I.a.	Evidens fra metaanalyse af randomiserede, kontrollerede undersøgelser.
I.b.	Evidens fra mindst en randomiseret, kontrolleret undersøgelse.
II.a.	Evidens fra mindst en kontrolleret undersøgelse uden randomisering.
II.b.	Evidens fra en anden kvasi-eksperimentel undersøgelse.
III	Evidens fra deskriptive undersøgelser, fx case-kontrol undersøgelser, korrelationsundersøgelser.
IV	Evidens fra ekspertkomitéer, velestimerede autoriteter, enkelttilfælde og små serier.

A	Baseret på kategori 1a eller 1b-evidens.
B	Baseret på kategori 2a eller 2b-evidens.
C	Baseret på kategori 3-evidens eller ekstrapoleret fra kategori 1- eller 2-evidens.
D	Baseret på kategori 4-evidens eller ekstrapoleret fra kategori 1-, 2- eller 3-evidens.

1. Vaccination af 16-25-årige piger/kvinder

Problemstilling: Skal piger/kvinder mellem 16 og 25 år vaccineres med HPV-vaccinen for at forebygge cervixcancer?

Evidens: Lisa Rambout et al. har foretaget en metaanalyse med udgangspunkt i 6 randomiserede, kontrollerede studier.²⁴ Alle 6 studier havde til formål at vaccinere profylaktisk mod onkogene

HPV-relaterede infektioner og sygdomme og sammenligne med enten placebo eller ikke-HPV-vaccineret gruppe. Inkluderede studier skulle omhandle vaccination mod minimum én onkogen HPV-type. Alle studier var af høj metodologisk kvalitet, men før indrullering i studierne var der en begrænsning på antal seksualpartnere på 4 eller 6. Et studie fra 2005 med en svarprocent på 82% fandt, at omkring 30% af danske kvinder i alderen 18-20 år og 50% af kvinder i alderen 21-25 år har haft ≥ 4 seksualpartnere.²⁵ Metaanalysen viste, at profylaktisk HPV-vaccination var associeret med en reduktion i forekomsten af højrisiko cervixlæsioner forårsaget af de HPV-typer, der var indeholdt i vaccinen sammenholdt med kontrolgruppen. Dette gjaldt både for per-protocol populationen, dvs. deltagere uden tidligere HPV infektion, som modtog alle 3 doser af vaccinen, (OR 0,14 (95% KI: 0,09-0,21)) samt for intention-to-treat populationen, som var deltagere, der modtog minimum 1 dosis, og som ikke alle var HPV-naive (OR 0,52 (95% KI: 0,34-0,63)). Analysen viste også, at HPV-vaccination samtidig er en yderst effektiv forebyggelse af andre HPV-relaterede infektioner og sygdomme.

Den quadrivalente vaccine (HPV6, 11, 16, 18) giver 98% (95% KI: 85%-100%) beskyttelse mod CIN 2/3²⁶ og 100% (95% KI: 92%-100%) beskyttelse mod kondylomer.²⁷ Den bivalente vaccine (HPV16 og 18) giver 100% (95% KI: 86%-100%) beskyttelse mod CIN3+.^{28,29} Ovennævnte procentvise beskyttelser vedrører imidlertid analyser på HPV-naive personer og kan derfor ses som den optimale effekt af vaccination, såfremt man ikke tidligere har været inficeret med HPV. Analyser lavet på hele populationen, dvs. inklusiv personer med tidligere eller nuværende HPV infektion, samt personer, der har fået mindre end 3 doser af vaccinen, viser for den quadrivalente vaccine en beskyttelse mod type 16 og 18 relaterede CIN2+ på 44% (95% KI: 26%-58%) og en beskyttelse mod alle HPV typer relaterede CIN2+ på 17% (95% KI: 1-31)²⁶ samt for den bivalente vaccine en beskyttelse mod CIN3+ på 46% (95% KI: 23%-62%) for HPV16/18 relateret CIN3+ og 46% (KI: 29%-59%) for CIN3+ forårsaget af hvilken som helst type HPV.²⁹ En kvindes risiko for at få cervixcancer op til det 75. år er 0,9%.³⁰ En 17% reduktion af denne størrelse er lig med at vaccineredes risiko i stedet bliver 0,75%, det svarer til at 654 skal vaccineres for at forebygge et cancertilfælde.

Der er størst effekt af vaccination, hvis den gives inden den seksuelle debut, men der er imidlertid også en effekt af vaccinen, hvis den gives efter den seksuelle debut, da risikoen for at være smittet med alle de typer, som er indeholdt i vaccinen, er lav.³¹ 90% af kvinder, som er inficeret med HPV, clearer selv infektionen inden for de første 2 år.³² Kjær et al. fandt ud fra væske baserede cytologi prøver at prævalensen af HPV type 16 og 18 samlet set hos kvinder i alderen 15-19 års alderen er 13,6% stigende til 18,5 i 20-24 års alderen, herefter faldende.⁸

- fuld gavn af vaccination idet de er naive for HPV typerne 16 og 18.

Derudover kan tillægges en vis krydsprotektiv effektivitet over for HPV-typer, som ikke er indeholdt i vaccinen.^{28,33-37} For den bivalente vaccine er der påvist en signifikant krydsprotektiv effekt, men af varierende størrelse, over for HPV-typerne 31, 33 og 45, mens den quadrivalente har en effekt over for HPV-type 31, dog i mindre grad end den bivalente vaccine.³⁷

Der er ikke fundet holdepunkter for, at vaccinerne inducerer regression af eller hindrer progression af i forvejen erhvervede HPV-infektioner.^{36,38} Der er til dato ikke data, som beskriver vaccineres effektivitet mod oropharyngeale cancere forårsaget af HPV-infektion. Studier heraf er vanskeliggjort af, at der ikke er identificeret screeningsmetoder til diagnosticering af præmaligne stadier af oropharyngeale cancere.^{36,39}

Der er på nuværende tidspunkt evidens for, at beskyttelsen varer i 5 år for den quadrivalente vaccine^{30,40} og 7,3 år for den bivalente vaccine.⁴¹ Der er rapporteret om beskyttelse mod HPV16 i op til 8,5 år for en monovalent HPV16 vaccine.⁴² Igangværende follow-up-undersøgelser på vaccinstudierne vil belyse, om beskyttelsen varer længere, eller om der på sigt vil være behov for revaccination/booster. Igangværende undersøgelser søger endvidere at belyse, hvorvidt man med 2 grund-vaccinationer opnår samme beskyttelse som ved den aktuelle grund-vaccination med 3 vaccinationer.⁴³ En ni-valent vaccine som, udover HPV-type 6/11/16 og 18, også beskytter mod HPV-type 31/33/45/52 og 58, er under udvikling.^{36,44}

American College of Obstetricians and Gynecologists anbefaler, at alle 9-26-årige kvinder vaccineres uafhængigt af seksuel debut, tidligere HPV- infektion, kondylomer eller tidligere CIN.⁴⁵

Det anslås, at de onkogene HPV typer indeholdt i de for nuværende tilgængelige vacciner forårsager 70% af tilfælde med cervical cancer.¹³ Det skal derfor understreges, at screeningsprogrammet for cervixcancer på trods af vaccination indtil videre skal følges som hidtil for kvinder i alderen 23-59 år, idet ikke alle HPV-typer, som kan medføre cervixcancer, er indeholdt i vaccinen.³⁸ I fremtiden, når man ser resultatet af vaccination vil screeningsprogrammet nok blive tilpasset den lavere risiko disse kvinder har.

Resume af evidens

Evidensgrad

Den bivalente vaccine forebygger 46% (29%-59%) CIN3+ tilfælde - af en hvilken som helst HPV type - hos kvinder med færre end 6 tidligere sexpartnere. ²⁹	Ib
Den quadrivalente vaccine forebygger 45% (23%-61%) CIN3+ forårsaget af HPV16/18 tilfælde hos kvinder med færre end 4 tidligere sexpartnere. ²⁶ For CIN2+ af en hvilken som helst type var reduktionen 17% (1-31%)	Ib
Med en risiko for cervixcancer på 0,9% svarer den 46%'s reduktion til at 654 kvinder skal vaccineres for at forebygge et kræfttilfælde.	Ib

Kliniske rekommandationer

Styrke

Det bør overvejes at vaccinere kvinder mellem 16 og 25 år under forudsætning af, at de informeres om bivirkninger, som måske er hyppigere i denne gruppe, samt om at effekt indtil videre kun har kunnet vises på forstadier til kræft.	A
Det anbefales, at kvinderne fortsat følger det screeningsprogram de tilbydes mod cervixcancer.	D

2. Vaccination af 26-45-årige kvinder

Problemstilling: Skal kvinder mellem 26 og 45 år HPV-vaccineres for at forebygge cervixcancer?

Evidens:

Epidemiologiske overvejelser

Kjær et al. har flere gange vist, at prævalensen af high risk (HR) HPV på cervix falder med alderen.^{8,46,47} I den seneste opgørelse fra 2014 undersøges et dansk materiale på over 40.000 kvinder^{46(p3)}. Her finder de eksempelvis 14% positive for HPV16 og 7% positive for HPV18 i aldersgruppen 20-23 år, mens dette kun var tilfældet for henholdsvis 3% for HPV16 og 1% for HPV18 i aldersgruppen 35-44 år.

I alle aldersgrupper var HPV16 den hyppigste forekomne HR HPV type. Kigger man på andelen af kvinder som både var inficeret med HPV16 og 18, udgjorde disse 2% i aldersgruppen 20-23 år og under 1% hos de 35-44 årige.

På baggrund af den faldende prævalens må det ud fra en populationsmæssig synsvinkel antages, at HPV-vaccination vil have mindre effekt jo ældre kvinderne er.

Forekomsten af nye HPV-infektioner hos kvinder i forskellige aldersgrupper er undersøgt i flere studier⁴⁷⁻⁵¹. Tendensen er, at incidensen er størst hos de helt unge kvinder, f.eks. 15-19 årige og herefter aftagende. Studierne er dog ikke entydige når det gælder spørgsmålet om hvorvidt incidensen fortsætter med at falde⁴⁸ eller stagnerer med alderen.^{49,50}

I et review fra 2009 konkluderer Castellsague et al.⁵¹ at blandt seksuelt aktive kvinder i 25-45 års alderen vil 1-2% erhverve en ny infektion med HPV16 eller 18 hvert år.

Kliniske data

Der er kun publiceret ét randomiseret studie på denne aldersgruppe. Munoz et. al. har undersøgt effekten af den quadrivalente vaccine i et randomiseret, placebokontrolleret studie af 3.819 kvinder i alderen 24-45 år.^{52,53} Kvinderne havde ingen anamnestic cervikal sygdom i de forudgående 5 år.

Antallet af seksualpartnere indgik ikke i inklusions- eller eksklusionskriterierne. Outcomes var persisterende infektion (>6mdr) eller sygdom (CIN samt "external genital disease" (EGL), inkluderende VIN, VaIN og kondylomer) relateret til HPV 6/11/16/18, 6/11 og 16/18.

Der blev på baggrund af resultaterne, efter 4 års follow-up, foretaget en per-protocol (PPE) analyse (inkluderende kun kvinder uden antistoffer eller aktuel infektion med en eller flere af de relevante HPV-typer, som fik alle tre vaccine- og kontrolbesøg) og en Intention-To-Treat (ITT) analyse, hvor alle inkluderede kvinder var med, også dem der ved start af studiet viste tegn på aktiv eller tidligere HPV-infektion.

Vi har valgt at bruge tallene fra ITT-analysen, da det giver mening i denne aldersgruppe, hvor en stor andel af de kvinder, der vil ende med at få en cervixcancer, allerede er smittet med den virus, der vil give dem canceren.

Studiet viste en vaccine effektivitet på 42% (95% KI 24%-55%) i ITT populationen, mhp. reduktion af persisterende infektion, CIN el EGL på baggrund af HPV16/18. Til sammenligning var effektiviteten 85% (95% KI: 68-94%) i PPE populationen. Kigger man kun på CIN (HPV16/18) var effektiviteten 42% (95% KI: 6%-65%) i ITT populationen mod 93% (95% CI: 49%-100%) i PPE populationen. Studiet formåede ikke at vise en signifikant reduktion af CIN2 og CIN3 i den vaccinerede gruppe, hverken i ITT eller PPE populationen. CIN2/3 af "any type", blev vi enige om var det mest relevante outcome da det inkorporerer evt. krydsbeskyttelse, men også evt. opvækst af andre carcinogene HPV typer. Her var der 51 events i placebo gruppen og 62 i vaccinegruppen. Det svarer til en RR på 1,2 (95% KI: 0,83-1,77, egen beregning) og peger altså i retning af at vaccinen øger forekomsten af CIN.

For den bivalente vaccine findes der et stort randomiseret studie hvor resultaterne dog ikke lader til at være publiceret.⁵⁴ For CIN2+ forårsaget af HPV16/18 var der kun meget få events, 6 i placebo gruppen og 0 i den aktive arm på trods af over 2.000 patienter i hver arm. Måske skyldes det kort opfølgning. "Any type" var ikke rapporteret.

Schwarz et al. har dog vist, at vaccinen inducerer et antistofniveau, som er flere gange højere end ved naturlig infektion, minimum 4 år efter vaccination.⁵⁵ Desuden viste deres studie også, at det serologiske respons kun aftog ubetydeligt med stigende alder.

Det skal dog bemærkes, at der ikke er enighed om, hvorvidt de serologiske forhold overhovedet kan anvendes til vurdering af effekten af en HPV-vaccine.

Det må således konkluderes, at kvinder på over 26 år har et stærkt immunrespons på begge vaccintyper og at effekten af vaccinen afhænger af den enkelte kvindes tidligere eksponering og nuværende status i forhold til de HPV-typer, som vaccinen indeholder. I flere omfattende reviews^{36,51,56,57} udtrykkes en positiv holdning overfor vaccination af kvinder over 26 år, mens enkelte forholder sig mere kritisk til dette.⁵⁸

Den kliniske dokumentation for vaccinerne effekt hos kvinder over 26 år er fortsat begrænset og et signifikant resultat er ikke opnået for den relevante analyse (én randomiseret undersøgelse).

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
CIN2/3 – forårsaget af en hvilken som helst HPV type – forebygges ikke signifikant af den quadrivalente vaccine hos kvinder mellem 24 og 45 år. RR=1,2 (0,83-1,77). ⁵³	Ia
For kvinder, som var HPV seronegative, vaginal PCR negative og som ikke fik en infektion indenfor de første 7 måneder var der en effekt. Disse test er imidlertid ikke tilgængelige og resultatet er derfor af mindre klinisk betydning.	Ia

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
På baggrund af de studier, der findes i dag, kan det ikke anbefales <i>rutinemæssigt</i> at vaccinere 25-46-årige kvinder for at forebygge cervixcancer.	A

3. HPV-testning før vaccination

Problemstilling: Kan det være fordelagtigt at teste seksuelt aktive kvinder for HPV, inden de lader sig vaccinere?

Evidens:

Hos de fleste kvinder^{59(p30)} udløser en aktiv HPV-infektion et lokalt, stærkt cellemediert immunrespons. Dette medfører clearance af HPV-infektionen og efterfølgende delvis beskyttelse mod senere HPV-infektioner med samme type. Hos ca. 50% af HPV-inficerede individer opstår der også et humoralt immunrespons (cirkulerende serumantistoffer).⁶⁰ Det vides ikke i hvor høj grad disse humorale antistoffer giver (livslang) beskyttelse mod den pågældende HPV-subtype. Titermængden opnået ved naturlig infektion er dog lille, i forhold til den man opnår med vaccinationen. HPV kan således enten detekteres ved en blodprøve eller i et smear fra cervix. Serologiske HPV-undersøgelser er endnu kun tilgængelige i forskningssammenhænge.³¹

Kvinder, der var HPV16 eller 18 DNA positive fra et cervix smear, havde i en randomiseret undersøgelse af den bivalente vaccine en markant lavere effekt af vaccinen på effektmålet CIN2+ (6% vs 92% for de DNA negative⁶¹). Kvinder der var seropositive havde også en mindre effekt som dog ikke var signifikant forskellig fra de seronegative kvinder (70% vs 95%). Af samme studie fremgår at 7% var HPV16 eller 18 DNA positive fra et cervix smear ved inklusion og omkring 20% var seropositive. Selvom forekomsten af de enkelte typer er relativt høj er det dog sjældent at kvinden er positiv både HPV16 og 18 (1%⁶²). Teoretisk vil der altså fortsat være potentiale for effekt, selvom det er blevet fundet markant reduceret i de randomiserede studier.

Vi har ikke fundet litteratur, som belyser eventuelle fordele ved HPV-testning forud for vaccination af kvinder med cervicale celleforandringer, eller kvinder der er koniserede.

Resume af evidens

Evidensgrad

Kvinder, der er cervikalt HPV16/18 DNA positive på vaccinationstidspunktet, har en markant lavere effekt af vaccinen (6% vs 92% for de DNA negative ⁶¹).	Ia
Cervikal infektion med både HPV16 eller 18 er sjældne, 1%. ⁶²	Ia

Kliniske rekommandationer

Styrke

HPV-testning, som led i rådgivningen om hvorvidt en kvinde skal lade sig vaccinere mod HPV, kan ikke anbefales. Det skyldes, at infektion med HPV16 og 18 på vaccinationstidspunktet er sjælden, at der er økonomiske udgifter til test, at de serologiske test ikke er let tilgængelige samt at det vil kræve én yderligere kontrol.	D
---	---

4. HPV-relaterede dysplasier andre steder end cervix uteri

Problemstilling: Kan HPV forårsage dysplasi og cancer andre steder end i cervix uteri og kan disse sygdomme forebygges af vaccinerne?

Evidens:

HPV-infektion er ikke kun relateret til cervixcancer men også til ano-genitale samt oropharyngeale dysplasier/karcinomer.⁶³⁻⁶⁷ Ano-genitale dysplasier/karcinomer er, sammenlignet med cervixcancer, relativt sjældne tilstande, men incidensen er stigende, specielt for personer under 50 år.⁶⁸ Mere end 100 forskellige HPV-typer er identificeret, og 40 af disse har affinitet for det anogenitale- samt oropharyngeale-epitel.⁹ De fleste undersøgelser har anvendt polymerasekædereaktion (PCR) til detektion af HPV-DNA, eventuelt suppleret med fluorescensemærket in situ hybridisering (FISH) med mulighed for at se virus intracellulært eller immunhistokemisk farvning for p16. Den dominerende HPV-type i karcinomerne er HPV16 og i mindre grad HPV18.

Vagina. En metaanalyse (93 studier) fandt en HPV-prævalens på op til 94% i dysplasierne og 70% i cancerne.⁶³ I en dansk casekontrolundersøgelse fra 2008, hvor man undersøgte tilstedeværelsen af 14 højrisiko HPV-DNA og 23 lavrisiko HPV-DNA, fandt man, at ca. 89% af vaginale cancerer var HPV-positive.⁷⁰ I et nyere systematisk review er HPV fundet associeret til 65% af vaginale cancerer.⁶⁶ Den quadrivalente vaccine har vist stærk beskyttelse mod både vaginal neoplasi og cancer.^{36,67}

Vulva. For vulvacancer findes ligeledes en association til HPV, specielt blandt yngre kvinder.⁷¹ I dysplasierne fandtes HPV-DNA i 84% mod kun 40% i karcinomer. Associationen mellem HPV og cancerudviklingen er således knap så stærk som for de øvrige ano-genitale lokalisationer. Langt de fleste HPV-positive vulvacancerer er basaloid-warthy-vulva karcinomer i modsætning til de keratiniserende typer som oftest er HPV-negative.⁶³ Lignende findes 50% af vulvacancerer at være relateret til HPV infektion i et systematiske review fra 2013.⁶⁶ Også beskyttelse mod vulva neoplasi og cancer er vist med vaccination med den quadrivalente vaccine.^{36,67}

Anus. HPV-prævalensen for dysplasier i analkanen er 93% og 84% for karcinomer.⁶³ Neoplasier i analkanen og perianal hudkræft har forskellig relation til HPV. Næsten alle analcancer har DNA for onkogene HPV-typer (særligt HPV16) mens HPV-DNA ikke kan påvises i 2/3 af de perianale hudcancer. Som for vulvacancer er de ikke keratiniserende planocellulære varianter stærkere forbundet med HPV sammenlignet med de keratiniserende varianter. Det er vist, at kvinder med CIS eller cervixcancer har en markant øget risiko for at få analcancer.⁷² HPV prævalensen i invasive anale cancer vurderes til 71%, og for specifikt planocellulær carcinom 78%. Oftest HPV16 (85%) eller HPV18 (7%).⁶⁶ De kendte risikofaktorer for udvikling af HPV-relateret anal neoplasie eller cancer er anal HPV infektion, kvinder med HPV relateret cervix eller vulva sygdom, tidligere HPV relateret cancer, anal samleje, HIV infektion samt immunsuppression.⁶⁶ Flere studier har vist at især Den quadrivalente vaccine evt kan forebygge 77% af anale neoplasier og 84% af anale HPV16 og 18 infektioner.^{36,66}

Hoved/hals. HPV-prævalensen i hoved/hals-cancer er 26%, og altdominerende er HPV16 (87%).⁶⁴ Associationen mellem HPV og cancer er stærkest i oropharynx og i særdeleshed tonsillerne. Naturhistorien i hoved/hals-cancer er dårligere belyst end i cervix uteri, idet dysplasier er sjældne. Et nyligt casekontrol studie baseret på PCR-analyse, FISH og serologi har vist en stærk sammenhæng mellem oral infektion med HPV og udvikling af cancer i oropharynx - uafhængigt af kendte risikofaktorer som alkohol- eller tobaksforbrug. Specielt sås en stærk associationen for HPV16 (OR 14,6), men også for andre HPV-typer (OR 12,3). Antallet af seksualpartnere og typen af seksualpraktikker (oral sex) var associeret til udviklingen af oropharyngeal cancer.⁶⁵ I biopsier fra cancer i munden, nasopharynx, oropharynx, larynx samt hypopharynx fandt man HPV i 23-35%, især HPV16. Derimod i oropharynx alene fandtes HPV i 45-90% især i tungeroden samt tonsiller.⁶⁶ Risikofaktorer for dette er øget antal vaginale, orale samt oral-anale sexpartnere.⁶⁶ Der findes på nuværende tidspunkt ikke studier der undersøger effektiviteten af vaccinerne på HPV relateret hoved/hals-cancer.

Kondylomer. 90% af kondylomer er associeret til HPV 6 og 11 og malignitetsrisikoen er meget ringe.⁶⁹ Ved fødsel ses i sjældne tilfælde smitte fra mor til barn forårsagende recurrent respiratory papillomatosis.⁷³ Kondylomer fører til betydelig sygdom og medfører en økonomisk belastning for samfundet. Den quadrivalente vaccine er vist at beskytte mod HPV 6, 11, 16 og 18 associeret kondylomer på op til 89%.^{36,67,74}

Andre lokalisationer. Lokalisationer som esophagus, blære, bryst, lunger (recurrent respiratory papillomatosis), planocellulært karcinom i huden har i mindre undersøgelser vist tilstedeværelse af HPV, men der er ikke vist en konsistent association.⁶⁶

Tabel 1. HPV-prævalens⁶⁴

	Dysplasi /%	Karcinom /%
Vagina	93,6	69,9
Vulva	84,4	40,4
Anal	92,7	84,3
Hoved/hals	-	25,9

Resume af evidens

Evidensgrad

HPV vaccination kan forebygge HPV relateret kræft i vagina, vulva og	Ib
--	----

endetarmsåbningen.	
Den quadrivalente vaccine kan forebygge op til 89% af alle kondylomer.	Ib
HPV er fundet i et stort antal hoved/halscancere og det er muligt er vaccinen kan forebygge disse.	III

5. Aktiv infektion, koniserede, samtidig infektion med andre HPV-typer

Problemstilling: Hvilken effekt har HPV-vaccination på kvinder med aktiv infektion (skal koniseres, er koniseret, behandling for vulva/vaginal dysplasi) mht. risikoen for at få en HPV16/18 infektion/reinfektion eller fornyet dysplasi?

Evidens:

Aktuel infektion

Vaccination med den bi- eller quadrivalente HPV-vaccine af kvinder, som har en pågående HPV16/18-infektion, er vist hverken at nedsætte eller øge risikoen for udvikling af infektionen til HPV16/18-relateret CIN2 eller alvorligere læsioner.^{61,75} Vaccine effektivitet mod at udvikle CIN2-3/AIS/c.cervicis uteri var 6% (96% KI -34%; 34%) blandt kvinder der på vaccinationstidspunktet var HPV16/18-DNA-positive (quadrivalent vaccine)⁶¹; hhv. - 7% (95% KI -46%; 22%) for CIN2-3/AIS blandt kvinder, der på vaccinetidspunktet var HPV16/18-DNA-positive og HPV16/18-seropositive (bivalent vaccine).⁷⁵

Andre relevante studier har desværre ikke rapporteret særskilte resultater for HPV-DNA-positive kvinder.^{26,76}

Konisatio og recidiv

Van Hamont et al.⁷⁷ har vist, at 9% fik nye high grade læsioner på cervix efter konisatio; 50% fik recidiv indenfor 4 måneder, hvorefter recidivhyppigheden aftog. 10% af recidivlæsionerne påvistes efter mere end 5 år. Samme gruppe⁷⁸ undersøgte forekomsten og betydningen af High-Risk (HR) HPV-typer efter konisatio og fandt, at 35% var HR-HPV-positive 2-6 måneder efter konisatio. Af disse havde 25% persisterende HPV-infektion med samme HPV-type, som blev påvist ved indgrebet, mens 15% havde en anden type, hvoraf mere end halvdelen udgjordes af ny HPV18-infektion. Forekomsten af persisterende HR-HPV 6 mdr. efter konisatio er vist at være 8-25%⁷⁹⁻⁸⁹. I Danmark har Gosvig et al. påvist at 9,5% har persisterende infektion med HR-HPV (incl. HPV16/18) 4-6 mdr. efter konisatio.

Kang et al. har vist i et retrospektivt kohortestudie blandt 20-45 årige koreanske kvinder, at HPV-6/11/16/18-vaccination efter Loop Elektrokirurgisk Excisions Procedure (LEEP), dvs. konisatio med diatermi, signifikant nedsætter risikoen for recidiv af CIN2-3.⁹⁰ Median follow-up tiden var 3,5 år. Kun 2,5% i vaccinationsgruppen (n=360) havde recidiv mod 7,2% i non-vaccinationsgruppen (n=377). Ud fra artiklens oplyste tal har vi beregnet en vaccineeffektivitet på 65% (95% KI 24%-85%).

Ikke alle recidivtilfælde var HPV-6/11/16/18-DNA-positive. De fandt en signifikant lavere HPV-6/11/16/18-relateret recidivrate blandt de vaccinerede (2,5%) sammenlignet med de ikke-vaccinerede (8,5%). Før konisatio fik 98% af kvinderne påvist HR-HPV. Recidivtilfældene var alle med samme HPV-type som før og efter konisatio.

Joura et al. foretog en retrospektiv analyse på en subgruppe af kvinder i to dobbeltblindede randomiserede studier, hvor halvdelen af kvinderne blev HPV-6/11/16/18 vaccineret (placebo

n=763, vaccine n=587).⁹¹ Populationen indeholdt også kvinder med en pågående HPV-infektion. Efterfølgende udvalgte de kvinder, der fik foretaget cervical operation pga. tilkomst af cervical neoplasi, eller som fik diagnoseret VIN, VaIN eller condylomer, på hvilke risikoen for ny cervical neoplasi eller VIN/VaIN/condylomer blev beregnet.

Hos kvinder, der var cervikalt opereret pga. neoplasi, fandt de, at tidligere vaccination signifikant reducerede risikoen for enhver form for efterfølgende cervical sygdom med 48% og for enhver HPV-relateret sygdom (VIN/VaIN/condylomer/cervical neoplasi) med 46%. Risikoen for condylomer reduceredes signifikant med 63%, men for VIN/VaIN fandtes kun en ikke-signifikant reduktion på 26,5%.

For kvinder med tidligere VIN/VaIN var risiko-reduktionen mindre end ved tidligere cervical neoplasi for enhver HPV-relateret sygdom (3%, og signifikant), tilsvarende for cervical neoplasi (46%, og signifikant), mindre for condylomer (36%, og ikke signifikant) og tilsvarende for recidiv med VIN/VaIN (24%, og ikke-signifikant).

Fra en teoretisk betragtning er det sandsynligt, at vaccination, uagtet om den er givet op til 1-3 år før debut af HPV-relateret sygdom eller ifm. behandling for HPV-relateret sygdom, giver beskyttelse mod recidiv. Grundet studiets design, kan man dog ikke konkludere, at HPV-vaccination, som jo i klinisk praksis først kan foretages efter diagnosticering af HPV-relateret sygdom, beskytter mod recidiv, men fra en teoretisk betragtning støtter studiet fundene af Kang et al.

Reinfektion

Gosvig et al. har vist, at blandt ikke-vaccinerede kvinder, der havde clearret deres HPV-infektion efter konisatio, fik 2,2% recidiv-infektion med samme HPV-type.⁹² 1,8% havde recidiv af HR-HPV op til et år efter konisatio.⁹² Andre har fundet reinfektionsrater efter clearret infektion med HR-HPV på 7% og med enhver HPV-type på 8% i løbet af to års follow-up.⁸⁶ Af de 604 inkluderede kvinder med HPV-infektion ved konisatio i Gosvig et al.s studie havde 54,5% en HPV16-infektion. HPV16 var dermed den mest prævalente type.⁹²

Clearet infektion i cervix, vagina og vulva

Paavonen et al. fandt, at blandt kvinder, der havde clearret en tidligere HPV-infektion (HPV-seropositive, HPV-DNA-negative), var vaccineeffektiviteten mhp. om de udviklede CIN2-3/AIS ikke signifikant på 70% (96% KI -28%; 95%).⁶¹ Blandt de ikke-vaccinerede kvinder, der havde clearret en tidligere infektion, har vi beregnet, at 0,56% udviklede CIN2-3/AIS mod 1,13% blandt de ikke-vaccinerede naive (HPV-DNA-negative, HPV-seronegative). Det ser således ud til at tidligere infektion beskytter mod udvikling af CIN2-3. Da tallene ikke er delt op i HPV16 og 18 kan vi ikke sige om det giver immunitet.

Olsson et al.⁹³ undersøgte 2.617 seropositive, DNA-negative kvinder som blev randomiseret til +/- vaccination. I placebogruppen udviklede 7 cervical sygdom, mens 8 udviklede sygdom på genitalia externa, forårsaget af en HPV-type, de tidligere havde haft. I den vaccinerede gruppe udviklede ingen sygdom forårsaget af en HPV-type, der tidligere havde været til stede.

Konklusivt ser det således ud til, at man beskyttes mod HPV16/18-relateret sygdom på cervix/i vagina/på vulva, hvis man tidligere har haft en HPV-infektion (dokumenteret ved en serokonvertering), som man selv har clearret (dokumenteret ved en negativ HPV16/18-DNA bestemt ved PCR-analyse). Det må antages, at de samme forhold gør sig gældende for kvinder over 25, men det er endnu ikke dokumenteret for denne aldersklasse.

Resume af evidens

Evidensgrad

Der er ingen effekt af vaccination mod udvikling af HPV16/18-relateret CIN2 eller alvorligere læsion i tilfælde af pågående HPV16/18-infektion.	Ib
---	----

Hos kvinder der har fået foretaget konisatio lader vaccinen til at forebygge risikoen for nye tilfælde af dysplasi.	Ib
---	----

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Efter konisatio anbefales vaccination for at nedsætte risikoen for recidiv.	C

6. HPV-vaccination til immunsupprimerede

Problemstilling: Immunsupprimerede er kendt at have øget forekomst af HPV-relaterede dysplasier og cancertilfælde. Kan vaccination mod HPV16/18 forhindre dette?

Evidens: På verdensplan udgøres den største gruppe af immunsupprimerede af HIV-inficerede. Herudover kan nævnes patienter, der immunsupprimeres for at forhindre graftafstødning (nyretransplanterede, knoglemarvstransplanterede), patienter der er i behandling for autoimmune lidelser og kronisk svækkede patienter som for eksempel patienter med dialysekrævende nyresvigt. Det er velkendt, at der er en signifikant højere forekomst af de HPV-relaterede cancerformer (cervix, vulva, anal, mundhule) hos immunsupprimerede - en op til 20 gange forøgelse⁹⁴ - og ved analcancer blandt immunsupprimerede er HPV16 endnu mere almindeligt forekommende, end den er i cervixcancer⁹⁴

HIV

Der foreligger kun få studier af HPV-vaccinens virkning på immunsupprimerede. En række forfattere har beskæftiget sig med emnet, og der er iværksat flere studier til nærmere belysning. Palefsky et al.⁹⁵ undersøgte prævalensen af HPV-infektion hos HIV-positive sammenlignet med højrisiko-HIV-negative og fandt en signifikant højere prævalens hos de HIV-positive og specielt hos patienter med lavt CD4 celletal. Man fandt også en øget forekomst af multiple HPV typer hos HIV-positive (36% mod 12%). Heard et al.⁹⁶ rapporterede i 2004, at antiretroviral terapi ikke har en overbevisende - hvis overhovedet nogen - virkning på HPV.

Der er fornyligt publiceret studier af HPV-vaccinens effekt hos HIV-positive kvinder i alderen 16-25 år^{97,98}. Man fandt at både den bivalent og quadrivalent vaccine var veltolereret, og at der generelt var et godt immunrespons på vaccinen. Ligeledes fandt man i et studie af HIV-positive børn i alderen 7-12 år, at den quadrivalente vaccine var sikker og udløste et godt immunrespons.⁹⁹ Et nyere studie af HIV-positive børn har dog antydnet, at en 4. dosis af vaccinen var nødvendig for, at antistoffer mod især HPV18 persisterede hos en høj andel af de vaccinerede.¹⁰⁰ At der generelt er en høj andel af HIV-patienterne, der serokonverterer, kan forklares ved, at HPV-vaccinen er en T-celle uafhængig vaccine, der virker direkte på B-cellerne, og ikke ved at stimulere CD4+ T-celler.¹⁰¹ Man mangler endnu data på HPV-vaccinens effekt hos HIV-inficerede kvinder over 26 år, ligesom langtidseffekterne af vaccinen hos HIV-patienter ikke er belyst.¹⁰¹ En interessant vinkel vedrørende vaccination er, at flere forfattere har foreslået, at HPV-vaccination muligvis ville kunne mindske risikoen for HIV-infektion^{102,103}. Rationalet bag dette er, at observationelle studier har vist at infektion med HPV er associeret med øget risiko for erhvervelse af HIV,^{102,103} men om dette afspejler en biologisk kausal sammenhæng er uvist på nuværende tidspunkt.

Immunsupprimerende behandling

Den relative mortalitet falder med tiden efter allogen knoglemarvstransplantation, men forbliver signifikant højere end normal befolkningen,¹⁰⁴ hvilket skyldes en signifikant højere forekomst af sekundær cancer (3-13 gange).^{105,106} Tidligere i denne rapport er den høje prævalens af genital HPV

rapporteret, og man ved, at en stor del clearer inden for de første to år. Endvidere ved man, at reaktivering af latent DNA-virus ses hos immunsupprimerede.¹⁰⁷ Ud fra dette er det teorien, at HPV-virus kan reaktiveres og føre til cancerudvikling hos de patienter, der lever længe efter transplantationen, og endvidere at der er overbevisende grunde til at vaccinere både mænd og kvinder, der knoglemarvstransplanteres.¹⁰⁸

I USA anbefaler man, at HPV-vaccinen gives til transplantationspatienter, men der mangler data ang. sikkerhed og effekt af vaccinen hos denne gruppe.¹⁰⁹ Et nyligt studie har vist, at selvom HPV-vaccinen var sikker, var der et suboptimalt immunrespons hos organtransplanterede (seropositivitet 53% til 68%), hvorfor forfatterne konkluderer, at man optimalt bør vaccinere inden en transplantation eller evt. vente til længere tid efter.¹⁰⁹ I KDIGO's (Kidney Disease Improving Global Outcomes) guideline fra 2009¹¹⁰ anbefales, at alle kandidater til nyretransplantation i alderen 9-26 år bliver HPV-vaccineret før transplantationen. Hvis ikke det er nået, anbefales også vaccination efter, men man må da regne med et dårligere immunrespons.

I en consensus-paper fra 2014¹¹¹ anbefales at alle patienter med IBD (inflammatory bowel disease) følger det normale vaccinationsprogram, og at der følges op med vaccination af begge køn til og med 26 års alderen. Der anføres dog, at der er begrænset data til at støtte denne anbefaling. Der er i 2013 publiceret et mindre studie, der undersøgte kvinder med IBD vaccineret med quadrivalent vaccine¹¹². Man fandt et godt immunologisk respons (96-100% seropositive) og ingen alvorlige bivirkninger.

Man ved endnu ikke hvornår og hvor tit, man skal vaccinere og ej heller, hvor længe vaccinen vil give beskyttelse til immunsupprimerede. I et iværksat amerikansk projekt vil man vaccinere 0, 2 og 6 mdr., begyndende 1 år efter knoglemarvstransplantation (eller så snart, man er ude af den immunsupprimerende behandling). Ekstra doser vil blive givet med 6 mdr. intervaller til de patienter, der ikke serokonverterer.¹⁰⁸ Resultaterne fra dette studie er endnu ikke publiceret.¹¹³

Resume af evidens

Evidensgrad

HPV-vaccine til HIV patienter giver et godt immunrespons og lader til at være sikker (selvom der kun er data på ganske få patienter). Der er ingen dokumentation for at vaccinen forebygger forstadier til kræft eller kræft som er hyppigere hos HIV patienter	IIb
---	-----

Kliniske rekommandationer

Styrke

HPV-vaccination til HIV-inficerede virker fornuftigt, men der mangler forsat solid dokumentation.	B
---	---

7. Vaccination af drenge

Problemstilling:

Vi har udelukkende fokuseret på risiko for udvikling af cancer og prækankroser i forbindelse med HPV-infektion. Vi har således ikke beskrevet risiko for udvikling af kondylomer eller respiratoriske papillomer. Kan vaccination forebygge cancer hos drenge/mænd og er der nogle særlige der kan have særlig gavn af vaccinen?

Evidens: Mellem 1978 og 2008 fik 16.155 mænd i Danmark påvist kønsvorter og blandt disse fandtes en øget forekomst af analcancer, peniscancer og oropharyngeal cancer.^{114,115}

Hos mænd der har sex med mænd (MSM) ses øget forekomst af anal HPV-infektion. Mændene har ofte et lidt større antal seksuelle partnere og er desuden ikke dækket af den flok-immunitet der skabes ved vaccination af kvinder alene.¹¹⁶

Det amerikanske Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) anbefalede i 2011 at alle drenge blev vaccineret, dog baseret på en forventet vaccinationsrate på 48,7% – 32% hos kvinderne. De anbefalede derudover at alle MSM blev vaccineret.¹¹⁷

Analcancer

Et dansk registerstudie har påvist en gennemsnitlig årlig stigning på 3,1% for HPV-relateret analcancer og et fald i ikke-HPV-relateret cancer på 3,2%. Dette svarer til 28 nye tilfælde i 1978-1979 (14 i gennemsnit pr. år) stigende til 114 nye tilfælde i 2006-2008.¹¹⁴

HPV blev påvist i 68% af analcancer i Danmark og op til 84% af analcancer ud fra en metaanalyse over europæiske studier. Langt hovedparten skyldes HPV16 (87%) og sjældnere HPV18 (6%).^{63,114}

I et stort (n = 4.065) randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet studie fra 2011 fandt man ingen forskel i incidensen af analcancer eller prækankroser hos raske heteroseksuelle mænd, der blev vaccineret med den quadrivalente vaccine sammenlignet med placebo. Der var derimod en signifikant reduktion i antallet af kondylomer.¹¹⁸

Hos mænd med tidligere svære celleforandringer i anus har et kohorte studie dog vist, at vaccination reducerer risikoen for recidiv med ca. 60%.¹¹⁹

Hos homoseksuelle drenge og mænd mellem 16 – 26 år med 5 eller færre tidligere partnere beskyttede vaccination mod udvikling af celleforandringer og cancer in situ i anus med 50%.¹¹⁶ Der var 18 (6%) tilfælde af grad 2/3 anal neoplas i den vaccinerede gruppe og 39 (13%) i placebogruppen. Det svarer til en absolut effekt på 7% eller at 14 skal vaccineres for at forebygge 1 tilfælde af neoplas.

Peniscancer

Antallet af planocellulære peniscancer, som er langt den hyppigste form for peniscancer, er steget fra 195 nye tilfælde i årene 1978-1982 (gennemsnitlig 39 nye tilfælde pr år) til 311 nye tilfælde i årene 2003-2008 (gennemsnitlig 52 nye tilfælde pr. år).

Dette er en gennemsnitlig årlig stigning i peniscancer på 0,8%. Et review har vist HPV-infektion i 47% af peniscancer hvoraf 60% skyldes HPV16, 13% skyldes HPV18 og 8% skyldes HPV 6/11.^{120,121}

Et belgisk kohortestudie på 76 paraffinindstøbte præparater fra patienter med penil dysplasi eller peniscancer fandt HPV i 71% af præparaterne. De konkluderer dog at genesen i høj grad er multifaktoriel.¹²²

Hoved-hals cancer

I Danmark blev diagnosticeret 203 oropharynx- og 149 tilfælde af mundhulecancer i 2010, svarende til en incidens på hhv. 7 og 5 per 100.000.¹²³ Ifølge Cancerregisteret udgør hoved-halscancer 5,2% af incidensen blandt alle kræftformer for mænd. Den relative hyppighed er mere end halvanden gang så høj for mænd som for kvinder. Incidensraterne er steget 7,7% for mænd fra 2003 til 2012.⁶⁸

Hoved-hals-cancer dækker over et stort spektrum af cancer i forskellige anatomiske lokaliteter uden nogen fast konsensus, men læbe, mundhule, spytkirtler, mandler, oropharynx, nasopharynx, hypopharynx, næsehulen, mellemøret, paranasale sinusser og larynx regnes generelt med.¹²⁴ Især tonsiller inkl. Waldeyers ring, tungebasen, og oropharynx har vist sig at være særligt associeret til HPV-infektion. HPV16 er den primært forekommende HPV-type i tonsil og oropharyngeal cancer.^{68,125}

I et case-control studie fra 2007, fandtes der i 72% af 100 paraffinindstøbte tumorer HPV16 i tumorcelle nuklei ved in situ hybridization.⁶⁵ Langt flere patienter med oropharyngeal cancer havde antistoffer mod HPV (OR 58. 95% KI 24 til 138) og oral HPV infektion (OR 15 95% KI 6 til 37) end kontrolgruppen.⁶⁵

Især de HPV-relaterede cancere har vist stigende tendenser. Fra 2003 til 2012 - steg incidensen for tonsil og mundsvælg fra 5,1% til 7,9%. De ikke-HPV relaterede cancere viste en modsatrettet, faldende tendens. Især læbecancer der faldt fra 2,2 til 1,0%. Disse tendenser er en fortsættelse af trenden siden 1978, hvor tonsilcancer incidensen var endnu lavere, mens læbecancerincidensen var tilsvarende højere.^{68,124,126} (Appendix 2)

Klinisk adskiller de HPV-relaterede cancere sig fra de ikke relaterede ved forskellige karakteristika; det er sjældnere basaloide tumorer, der er færre p53-mutationer, mindre association med alkohol og rygning samt bedre prognose.^{117,127}

Tabel 2. HPV-prævalens og cancer-incidens, opdateret udgave af tabel fra kilde¹²³

Primær lokalisation	Gennemsnitlig incidensrate årlig (per 100.000 mænd)	Gennemsnitlige antal nye tilfælde pr. år i Danmark (mænd) **	Andel (%) forårsaget af HPV		Antal tilfælde der skyldes HPV16/18
			Alle HPV-typer	Andel af HPV-relaterede der skyldes HPV16/18	
Penil	2,2	61	50	63	19
Anal	1,2	38	90	92	31
Mundhule	5,0	141	24	95	32
Oropharynx	5,1	218	93*(60)	89	116
Total					199

* Forfatterne har brugt et estimat for tonsilcancer (en undergruppe af oropharynxcancer), som har en højere forekomst af HPV. Ifølge Øre-næse-halslæge Christel Lajer er det korrekte estimat 60%

** Gennemsnit fra 2008-2012, Cancerregistret.⁶⁸

Flok-immunitet og forbyggelsespotentiale

Forekomsten af de hyppigste HPV-relaterede cancer hos mænd kan ses i appendix 2.

I Australien er 12-13-årige piger siden 2007 blevet vaccineret med en dækningsgrad på 74-80%.

Altså lidt mindre end i Danmark. Det har resulteret i en reduktion af kondylomer på 93% hos kvinder og 82% hos mænd (som ikke blev systematisk vaccineret) i aldersgruppen under 21 år.¹²⁸

Mænds andel af kvinders reduktion er altså 88% (82%/93%). Der var ingen reduktion blandt mænd som havde sex med mænd. Matematiske modeller over sygdomsspredning har også estimeret en stor beskyttelse af mænd gennem vaccination af kvinder (flok-immunitet).¹²⁹ Samme studie

diskuterede også, at de drenge der ville lade sig vaccinere formentlig ville dyrke sex med piger, der allerede var vaccineret, pga. en forventet social bias i vaccination og valg af partner. Det vil altså være med til at gøre effekten for den enkelte dreng endnu mindre. Et dansk studie har også undersøgt forekomsten af kondylomer efter indførelse af vaccinationsprogrammet, men med en kort opfølgning (2år) i forhold til det australske studie.¹³⁰

For de drenge, som har sex med piger i den aldersgruppe, der er blevet tilbudt vaccination, kan vi antage samme flok-immunitet på 88%, som for kondylomer. Det er vores bedste bud, men vi kan ikke være sikre på at de carcinogene HPV-typer opfører sig på samme måde. Der er flere usikkerheder i vores antagelser. På den ene side kan vi ikke være sikre på at tilstedeværelsen af HPV i biopsier er ensbetydende med ætiologi. F.eks. er der fundet HPV i celler hos kontroller. På den anden side kan der være noget krydsbeskyttelse mod andre HPV-typer.

Det totale antal forebyggelige kræfttilfælde hos mænd er 199 pr. år (tabel 2). Tallene er dog præget er væsentlig usikkerhed da sundhedsstyrelsen i deres MTV rapport fra 2007 fik omkring 40 hvis man regner videre på deres tal. Det skyldes primært en usikkerhed om forekomsten af HPV i

cancerne, samt at antallet af oropharyngeal-cancer er steget kraftigt de seneste år. I de 199 tilfælde er der ikke taget højde for flok-immunitet

Hvis vi skal udtale os om den enkelte drengs risiko, bliver vi også nødt til at antage hvor stor en drengeargang i gennemsnit er. Hvis en drengeargang består af 36.000 vil den absolutte reduktion i kræfttilfælde hos mænd være $199 \cdot 0,12 / 36.000 = 1$ pr 1500. Der skal altså vaccineres 1500 drenge for at forebygge ét kræfttilfælde i deres levetid.

Resume af evidens

Evidensgrad

Andelen af HPV-relaterede oropharynx cancer er ca. 60%. En kraftig stigning i incidensen er sammenfaldende med øget forekomst af HPV, men kausalitet kan ikke endegyldigt vises.	IIb
Flok-immunitet vil formentlig reducere HPV sygdomsbyrden hos mænd, måske helt op til 88%. ¹²⁸ HPV-vaccination kan forebygge 1 kræfttilfælde pr 1500 vaccineret dreng i deres levetid under antagelsen, at cancer, hvor der kan identificeres HPV16/18, kan forebygges med vaccinen. Yderligere antagelser er at flok-immuniteten for HPV16/18 i Danmark er den samme som den observerede flok-immunitet for kondylomer i Australien.	III
Vaccination beskytter ca. 50% mod udvikling af celleforandringer og cancer in situ i anus hos mænd der har sex med mænd ¹¹⁶ - eller svarende til at 14 skal vaccineres for at forebygge et tilfælde af neoplasi.	Ib
Hos mænd med tidligere svære celleforandringer i anus reducerer vaccination risikoen for recidiv med ca. 60%. ¹¹⁹	IIb
Orale HPV infektioner er stærk associeret til oropharyngeal cancer, uafhængigt af rygning og alkohol. ¹³¹	III

Kliniske rekommandationer

Styrke

Man kan overveje at vaccinere drenge da fordelene, skønt usikre, lader til at være større end bivirkningerne. Det største potentiale for at reducere sygdom er for oropharyngealcancer, dernæst mundhulecancer, analcancer og peniscancer.	C
Vi anbefaler at alle mænd der har sex med mænd vaccineres	A
Overvej at vaccinere mænd med tidligere svære celleforandringer i anus	B
Hvis drenge vaccineres må den største effekt forventes at være inden seksuel debut.	D

8. Bivirkninger

Problemstilling: Hvilke hyppige og alvorlige bivirkninger kan associeres til de 2 godkendte HPV vacciner? Vi har særlig fokus på neurologiske bivirkninger samt de uspecifikke symptomer, der har været omtalt i den danske presse.

Evidens: Ifølge produktresumet for den quadrivalente vaccine er der, dels fra kliniske studier og fra spontant indberettede rapporter efter markedsføring, følgende kendte bivirkninger:

Meget almindelige bivirkninger ($\geq 1/10$): hovedpine og lokale reaktioner (erytem, smerte, hævelse)

Almindelige bivirkninger ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Kvalme, smerter i epigastriet, feber, hæmatom ved inj.sted, kløe ved inj.sted., svimmelhed (hos kvinder, ikke observeret hos mænd), smerter i ekstremiteter

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$): Urticaria

Meget sjælden ($< 1/10.000$): Bronkospasme

Følgende bivirkninger er beskrevet, men hyppighed kan ikke bestemmes ud fra foreliggende data:

Cellulitis på inj.sted, idiopatisk trombocytopenisk purpura, lymfadenopati,

overfølsomhedsreaktioner herunder anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, Guillain-Barré

syndrom, synkope undertiden efterfulgt af toniske/kloniske kramper, opkastning, artralgi, myalgi, asteni, kulderystelser, træthed, utilpashed

Følgende information om bivirkninger kommer fra randomiserede forsøg, vaccineovervågning, kasuistik og observationelle forsøg. Alle disse kilder er inkluderet i et omfattende review fra 2013, hvor der findes en højere forekomst af lokale reaktioner og synkoper, men ellers ikke sikker øget forekomst af bivirkninger sammenlignet med placebo eller forventede tilfælde.¹³²

I FDA's godkendelsesrapport¹³³ af den quadrivalente vaccine var der oftere lokale reaktioner hos de vaccinerede (83%) sammenlignet med dem der fik saltvandsinjektion (50%). Omkring 12.000 patienter havde modtaget den quadrivalente vaccine og et tilsvarende antal der havde modtaget saltvandsinfektion eller adjuvans. Størstedelen af de patienter der fik placebo fik en indsprøjtning med aluminium adjuvans, der virker som en irritant, og derfor i sig selv kan give bivirkninger. Der var lige mange alvorlige bivirkninger (quadrivalent vaccine N=102, 0,9%; placebo N=99, 1,0%) og dødsfald (quadrivalent vaccine N=10, 0,08%; placebo N=7, 0,07%).

Saltvandsindsprøjtninger blev kun sammenlignet med vaccine i et lille studie. Der fandtes 5 alvorlige neurologiske bivirkninger i hver arm hvilket altså ikke bestyrker mistanken om at vaccine (adjuvans eller ej) er ophav til et stort antal neurologiske bivirkninger.

Der er rapporteret øget forekomst af synkoper i forbindelse med vaccinationen i flere studier,¹³² helt op til 15%. Anafylaksi blev ikke fundet forhøjet i randomiserede studier. I de fleste observationelle studier blev incidensen fundet til at være mellem 1 og 10 tilfælde pr million dose.¹³² Et studie fandt forekomsten af Guillain-Barré syndrom forhøjet, men 2 andre studier fandt ikke forekomsten forøget.¹³²

Et nyere dansk-svensk register baseret kohorte studie¹³⁴ var ikke med i det omfattende review. Man undersøgte 53 foruddefinerede sygdomme via landspatientregistret. Der blev ikke fundet evidens for sammenhæng mellem HPV vaccination og tromboembolier, autoimmune eller neurologiske sygdomme. Bechet, Raynard og type 1 diabetes var associeret til vaccinen, men associationen blev vurderet til at være svag pga få cases eller svag association. Studiet er kritiseret for kun at have follow up på 180 dage. Der var inkluderet 296.826 eksponerede og det har således meget større styrke end de randomiserede studier til at detektere sjældne bivirkninger. På trods af dette, var der ikke nok tilfælde af Guillain-Barré til at udtale sig om associationen og flere af sygdommene havde brede konfidensintervaller. Som det eneste af de observationelle studier var der justeret for en stribe faktorer. Der blev ikke fundet en øget risiko for venøs trombose (justeret rate ratio 0,86 (0,6-1,4)) som ellers var fundet i 2 andre studier, der dog havde et betydeligt svagere design.^{135,136}

I perioden 10. september til 31. november 2013 blev der indrapporteret 46 alvorlige bivirkninger hvor Sundhedsstyrelsen ikke kunne udelukke kausalitet (mulig eller ikke-muligt at vurdere).¹³⁷ De første 11 måneder af 2013 blev der solgt 476.239 doser svarende til 43.294 solgte doser pr måned. I

tidsrummet 10. september til 31. november blev der altså forventelig solgt ca. 110.000 doser. Det svarer altså til én alvorlig bivirkning pr 2390 doser, eller 1 pr 797 kvinde såfremt kvinder i snit får 3 doser. I perioden var der meget fokus på bivirkninger og der var derfor en øget rapportering. Generelt er der dog en betydelig underrapportering af bivirkninger. Det er vanskeligt at give et overblik over hvor invaliderende bivirkningerne er. I samme periode blev der rapporterede 4 tilfælde af postural ortostatisk takykardi syndrom (POTS) et potentielt invaliderende syndrom hvor 3 af tilfældene blev angivet som muligt forårsaget af vaccinen. Med ovenstående antagelser svarer det til et tilfælde pr 12.000 kvinde og det er således meget sjældent. Nogle piger er meget invaliderede af syndromet i en sådan grad at de er sengeliggende/sidder i kørestol, men noget tyder på at symptomerne remittere efter nogle år. Der er dog flere cases under udredning i Danmark og noget tyder på at pigerne oftere er ældre end dem der får vaccinen i forbindelse med børnevaccinationsprogrammet. Det understøttes af en amerikanske caseserie med 6 kvinder hvor gennemsnitsalderen var 17 år.¹³⁸ Den forventede reduktion i dødelighed af vaccinen er større end de alvorlige bivirkninger, men eftersom effekten ikke er endeligt vist er det vigtigt, at kvinder informeres om disse potentielle bivirkninger så de kan balancere fordele mod ulemper. I den amerikanske database VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) var der pr. 9. marts 2014 300 (15%) tilfælde af træthed, som var klassificeret som alvorlige blandt 1900 alvorlige bivirkninger. I 2008 var der distribueret 23 millioner doser i USA¹³⁶ og dengang var der 97 alvorlige episoder svarende til 1 pr 79.000 patient hvis alle fik 3 doser.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Omkring 80% får smerter ved vaccinationsstedet	Ib
Der var ikke en overhyppighed af alvorlige bivirkninger eller dødsfald i lodtrækningsforsøgene	Ib
Synkoper ses fra 1% helt op til 15% i forbindelse med vaccinationen	IIb
Der er ikke en overhyppighed af venøs tromboser	IIb
Alvorlige bivirkninger hvor kausalitet er mulig eller under udredning er i Danmark rapporteret hos 1 ud a 797 kvinder fra 10. september til 31. november 2013. Træthed var ofte en væsentlig komponent.	III
Alvorlige bivirkninger hvor kausalitet er mulig eller under udredning er i Danmark rapporteret hos 1 ud a 797 kvinder fra 10. september til 31. november 2013. Træthed var ofte en væsentlig komponent.	III
Forekomsten af det invaliderende syndrom POTS lader til at være hyppigere hos ældre piger	IV

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Piger bør vaccineres så tidligt som muligt for at mindske risikoen for bivirkninger	D

Implementering:

Vi kan tage kontakt til DSAM og spørge om de vil linke til vores guideline der nu også omfatter drenge.

Monitorering:

Vaccine dækningsgrad af kvinder 26-45år, 45år og op, mænd og evt mænd der har sex med mænd.

Referenceliste:

1. International Agency for Research of Cancer. *IARC Handbook of Cancer Prevention. Cervix Cancer Screening*. Lyon: IARC press; 2005.
2. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Gjerstorff M, Johannesen T, Klint Å. NORDCAN. 2011. Available at: <http://www.ancr.nu>. Accessed March 10, 2014.
3. Hakama M. Trends in the incidence of cervical cancer in the Nordic countries. In: Magnus K, ed. *Trends in Cancer Incidence, Causes and Practical Implications*. 270-92: International Union Against Cancer, Hemisphere Publishing Corp.; 1982.
4. EUCAN. Estimated incidence, mortality & prevalence. 2012. Available at: <http://eu-cancer.iarc.fr/EUCAN/CancerOne.aspx?Cancer=25&Gender=2>. Accessed January 31, 2014.
5. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189(1):12-19. doi:10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F.
6. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(6):518-527. doi:10.1056/NEJMoa021641.
7. Syrjänen K. Natural history of genital human papillomavirus infections. In: Lacey C, ed. *Papillomavirus Reviews: Current Research on Papillomaviruses*. Leeds: Leeds University Press; 1996.
8. Kjaer SK, Breugelmans G, Munk C, Junge J, Watson M, Iftner T. Population-based prevalence, type- and age-specific distribution of HPV in women before introduction of an HPV-vaccination program in Denmark. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2008;123(8):1864-1870. doi:10.1002/ijc.23712.
9. Preisler S, Rebolj M, Untermann A, et al. Prevalence of human papillomavirus in 5,072 consecutive cervical SurePath samples evaluated with the Roche cobas HPV real-time PCR assay. *PLoS One*. 2013;8(3):e59765. doi:10.1371/journal.pone.0059765.
10. Helmerhorst TJM, Meijer CJLM. Cervical cancer should be considered as a rare complication of oncogenic HPV infection rather than a STD. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2002;12(3):235-236.
11. Van den Akker-van Marie ME, van Ballegooijen M, Rozendaal L, Meijer CJLM, Habbema JDF. Extended duration of the detectable stage by adding HPV test in cervical cancer screening. *Br J Cancer*. 2003;89(10):1830-1833. doi:10.1038/sj.bjc.6601355.
12. Herrero R, Castle PE, Schiffman M, et al. Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis*. 2005;191(11):1796-1807. doi:10.1086/428850.
13. Garland SM, Smith JS. Human papillomavirus vaccines: current status and future prospects. *Drugs*. 2010;70(9):1079-1098. doi:10.2165/10898580-000000000-00000.
14. Garland SM, Steben M, Sings HL, et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J Infect Dis*. 2009;199(6):805-814. doi:10.1086/597071.
15. European Medicines Agency. EPAR summary for the public, Cervarix. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000721/WC500024634.pdf. Accessed March 11, 2014.
16. European Medicines Agency. EPAR summary for the public, Gardasil. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000703/WC500021146.pdf. Accessed January 16, 2014.
17. Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Munk C, Kjaer SK. Early Impact of Human Papillomavirus Vaccination on Cervical Neoplasia--Nationwide Follow-up of Young Danish Women. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2014;106(3):djt460-djt460. doi:10.1093/jnci/djt460.
18. European Medicines Agency. Product information Gardasil. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf. Accessed March 24, 2014.
19. Statens Serum Institut. HPV vaccination, coverage 2010, Epi-news no. 18-2011. Available at: <http://www.ssi.dk/English/News/EPI-NEWS/2011/No%2018%20-%202011.aspx>. Accessed August 26, 2011.
20. Statens Serum Institut. EPI-NEWS About diseases and vaccines, No 28-33, 2012. Available at: <http://www.ssi.dk/English/News/EPI-NEWS/2012/No%2028-33%20-%202012.aspx>. Accessed January 7, 2014.
21. Statens Serum Institut. HPV Vaccination – Coverage 2012. Available at: <http://www.ssi.dk/English/News/EPI-NEWS/2013/No%2020%20-%202013.aspx>. Accessed November 20, 2012.

22. Sundhedsstyrelsen. Reduktion af risiko for livmoderhalskræft ved vaccination mod humant papillomavirus (HPV) - en medicinsk teknologi vurdering. 2007. Available at: http://www.sst.dk/publ/Publ2007/MTV/HPV/HPV_vaccination.pdf. Accessed March 10, 2014.
23. Statens Serum Institut. Udvidet mulighed for HPV-vaccination i børnevaccinationsprogrammet og fornyet tilbud til kvinder født i 1993-1997. Available at: <http://www.ssi.dk/Aktuelt/Nyheder/2014/2014%201%20epinyt%201-2%20HPV.aspx>. Accessed January 21, 2014.
24. Rabout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2007;177(5):469-479. doi:10.1503/cmaj.070948.
25. Olesen TB, Jensen KE, Munk C, Tolstrup JS, Kjaer SK. [”Liva”--population survey of female sexual habits]. *Ugeskr Laeger.* 2010;172(47):3254-3259.
26. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1915-1927. doi:10.1056/NEJMoa061741.
27. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1928-1943. doi:10.1056/NEJMoa061760.
28. Keam SJ, Harper DM. Human papillomavirus types 16 and 18 vaccine (recombinant, AS04 adjuvanted, adsorbed) [Cervarix]. *Drugs.* 2008;68(3):359-372.
29. Lehtinen M, Paaonen J, Wheeler CM, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):89-99.
30. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer Danmark – Livmoderhals. Available at: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/StatsFact.asp?cancer=192&country=208>. Accessed May 9, 2014.
31. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep Cent Dis Control.* 2007;56(RR-2):1-24.
32. Schiffman M, Herrero R, Desalle R, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology.* 2005;337(1):76-84. doi:10.1016/j.virol.2005.04.002.
33. Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16-26 years. *J Infect Dis.* 2009;199(7):936-944. doi:10.1086/597309.
34. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. *J Infect Dis.* 2009;199(7):926-935. doi:10.1086/597307.
35. Miller N. Briefing Document - Vaccines & Related Biological Products Advisory Committee Meeting. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/VaccinesandRelatedBiologicalProductsAdvisoryCommittee/UCM181425.pdf>. Accessed September 9, 2009.
36. Schiller JT, Castellsague X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 5:F123-138. doi:10.1016/j.vaccine.2012.04.108.
37. Malagon T, Drolet M, Boily M-C, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(10):781-789. doi:10.1016/S1473-3099(12)70187-1.
38. Julius JM, Ramondeta L, Tipton KA, Lal LS, Schneider K, Smith JA. Clinical perspectives on the role of the human papillomavirus vaccine in the prevention of cancer. *Pharmacotherapy.* 2011;31(3):280-297. doi:10.1592/phco.31.3.280.
39. Goldstone SE, Vuocolo S. A prophylactic quadrivalent vaccine for the prevention of infection and disease related to HPV-6, -11, -16 and -18. *Expert Rev Vaccines.* 2012;11(4). doi:10.1586/erv.12.20.
40. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer.* 2006;95(11):1459-1466. doi:10.1038/sj.bjc.6603469.
41. De Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine.* 2010;28(38):6247-6255. doi:10.1016/j.vaccine.2010.07.007.
42. Rowhani-Rahbar A. Long-term efficacy of a prophylactic human papillomavirus type 16 vaccine. 2009.
43. Dobson SRM, McNeil S, Dionne M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA J Am Med Assoc.* 2013;309(17):1793-1802. doi:10.1001/jama.2013.1625.
44. Dochez C, Bogers JJ, Verhelst R, Rees H. HPV vaccines to prevent cervical cancer and genital warts: an update. *Vaccine.* 2014;32(14):1595-1601. doi:10.1016/j.vaccine.2013.10.081.
45. American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG). Available at: http://www.acog.org/acog_districts/dist9/quadrivalentHPV.pdf. 2009.
46. Kjaer SK, Munk C, Junge J, Ifner T. Carcinogenic HPV prevalence and age-specific type distribution in 40,382 women with normal cervical cytology, ASCUS/LSIL, HSIL, or cervical cancer: what is the potential for prevention? *Cancer Causes Control CCC.* 2014;25(2):179-189. doi:10.1007/s10552-013-0320-z.
47. Nielsen A, Ifner T, Munk C, Kjaer SK. Acquisition of high-risk human papillomavirus infection in a population-based cohort of Danish women. *Sex Transm Dis.* 2009;36(10):609-615. doi:10.1097/OLQ.0b013e3181a96d0e.

48. Muñoz N, Méndez F, Posso H, et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis*. 2004;190(12):2077-2087. doi:10.1086/425907.
49. Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski J, et al. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2003;168(4):421-425.
50. Grainge MJ, Seth R, Guo L, et al. Cervical human papillomavirus screening among older women. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(11):1680-1685. doi:10.3201/eid1111.050575.
51. Castellsagué X, Schneider A, Kaufmann AM, Bosch FX. HPV vaccination against cervical cancer in women above 25 years of age: key considerations and current perspectives. *Gynecol Oncol*. 2009;115(3 Suppl):S15-23. doi:10.1016/j.ygyno.2009.09.021.
52. Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009;373(9679):1949-1957. doi:10.1016/S0140-6736(09)60691-7.
53. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer*. 2011;105(1):28-37. doi:10.1038/bjc.2011.185.
54. Study to Evaluate the Efficacy of the Human Papillomavirus Vaccine in Healthy Adult Women of 26 Years of Age and Older. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00294047>. Accessed April 1, 2014.
55. Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, et al. Persistence of immune response to HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Hum Vaccin*. 2011;7(9):958-965. doi:10.4161/hv.7.9.15999.
56. Skinner SR, Garland SM, Stanley MA, Pitts M, Quinn MA. Human papillomavirus vaccination for the prevention of cervical neoplasia: is it appropriate to vaccinate women older than 26? *Med J Aust*. 2008;188(4):238-242.
57. Adams M, Jasani B, Fiander A. Prophylactic HPV vaccination for women over 18 years of age. *Vaccine*. 2009;27(25-26):3391-3394. doi:10.1016/j.vaccine.2009.01.067.
58. Tsu V, Murray M, Franceschi S. Human papillomavirus vaccination in low-resource countries: lack of evidence to support vaccinating sexually active women. *Br J Cancer*. 2012;107(9):1445-1450. doi:10.1038/bjc.2012.404.
59. Wright TC, Bosch FX, Franco EL, et al. Chapter 30: HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer; conclusions from a 2006 workshop of international experts. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/251-261. doi:10.1016/j.vaccine.2006.06.064.
60. Ho GYF, Studentsov YY, Bierman R, Burk RD. Natural history of human papillomavirus type 16 virus-like particle antibodies in young women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2004;13(1):110-116.
61. Paaavonen J, Naud P, Salmerón J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*. 2009;374(9686):301-314. doi:10.1016/S0140-6736(09)61248-4.
62. Wright TC Jr, Bosch FX. Is viral status needed before vaccination? *Vaccine*. 2008;26 Suppl 1:A12-15.
63. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2009;124(7):1626-1636. doi:10.1002/ijc.24116.
64. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(2):467-475. doi:10.1158/1055-9965.EPI-04-0551.
65. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1944-1956. doi:10.1056/NEJMoa065497.
66. Zandberg DP, Bhargava R, Badin S, Cullen KJ. The role of human papillomavirus in nongenital cancers. *CA Cancer J Clin*. 2013;63(1). doi:10.3322/caac.21167.
67. Forcier M, Musacchio N. An overview of human papillomavirus infection for the dermatologist: disease, diagnosis, management, and prevention. *Dermatol Ther*. 2010;23(5):458-476. doi:10.1111/j.1529-8019.2010.01350.x.
68. Cancerregistret. Available at: <http://www.ssi.dk/Sundhedsdataogit/Registre/Cancerregisteret.aspx>. Accessed April 1, 2014.
69. Steben M, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology. *Gynecol Oncol*. 2007;107(2 Suppl 1):S2-5. doi:10.1016/j.ygyno.2007.07.067.
70. Madsen BS, Jensen HL, van den Brule AJC, Wohlfahrt J, Frisch M. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina--population-based case-control study in Denmark. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2008;122(12):2827-2834. doi:10.1002/ijc.23446.
71. Monk BJ, Burger RA, Lin F, Parham G, Vasilev SA, Wilczynski SP. Prognostic significance of human papillomavirus DNA in vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol*. 1995;85(5 Pt 1):709-715.
72. Melbye M, Sprøgel P. Aetiological parallel between anal cancer and cervical cancer. *Lancet*. 1991;338(8768):657-659.
73. Wiatrak BJ, Wiatrak DW, Broker TR, Lewis L. Recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. *The Laryngoscope*. 2004;114(11 Pt 2 Suppl 104):1-23. doi:10.1097/01.mlg.000148224.83491.0f.
74. Garland SM. Prevention strategies against human papillomavirus in males. *Gynecol Oncol*. 2010;117(2 Suppl):S20-25. doi:10.1016/j.ygyno.2010.01.027.
75. Haupt RM, Wheeler CM, Brown DR, et al. Impact of an HPV6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine on progression to cervical intraepithelial neoplasia in seropositive women with HPV16/18 infection. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2011;129(11):2632-2642. doi:10.1002/ijc.25940.

76. Herrero R, Wacholder S, Rodríguez AC, et al. Prevention of persistent human papillomavirus infection by an HPV16/18 vaccine: a community-based randomized clinical trial in Guanacaste, Costa Rica. *Cancer Discov.* 2011;1(5):408-419. doi:10.1158/2159-8290.CD-11-0131.
77. Van Hamont D, van Ham MAPC, Struik-van der Zanden PHTH, et al. Long-term follow-up after large-loop excision of the transformation zone: evaluation of 22 years treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2006;16(2):615-619. doi:10.1111/j.1525-1438.2006.00404.x.
78. Van Ham MAPC, van Hamont D, Bekkers RLM, Bulten J, Melchers WJG, Massuger LFAG. High-risk HPV presence in cervical specimens after a large loop excision of the cervical transformation zone: significance of newly detected hr-HPV genotypes. *J Med Virol.* 2007;79(3):314-319. doi:10.1002/jmv.20800.
79. Lubrano A, Medina N, Benito V, et al. Follow-up after LLETZ: a study of 682 cases of CIN 2-CIN 3 in a single institution. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;161(1):71-74. doi:10.1016/j.ejogrb.2011.11.023.
80. Jones J, Saleem A, Rai N, et al. Human Papillomavirus genotype testing combined with cytology as a "test of cure" post treatment: the importance of a persistent viral infection. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* 2011;52(2):88-92. doi:10.1016/j.jcv.2011.06.021.
81. Guo HY, Guo YL, You K, Geng L. Twelve-month follow-up detection of high-risk human papillomavirus (HPV) DNA for 93 cases with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 (CIN 2-3) after a loop electrosurgical excisional procedure (LEEP). *Eur J Gynaecol Oncol.* 2011;32(2):164-167.
82. Nam K, Chung S, Kim J, Jeon S, Bae D. Factors associated with HPV persistence after conization in patients with negative margins. *J Gynecol Oncol.* 2009;20(2):91-95. doi:10.3802/jgo.2009.20.2.91.
83. Aerssens A, Claeys P, Beerens E, et al. Prediction of recurrent disease by cytology and HPV testing after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Cytopathol Off J Br Soc Clin Cytol.* 2009;20(1):27-35. doi:10.1111/j.1365-2303.2008.00567.x.
84. Kang WD, Oh MJ, Kim SM, Nam JH, Park CS, Choi HS. Significance of human papillomavirus genotyping with high-grade cervical intraepithelial neoplasia treated by a loop electrosurgical excision procedure. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(1):72.e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2010.01.063.
85. Park J-Y, Lee KH, Dong SM, Kang S, Park S-Y, Seo S-S. The association of pre-conization high-risk HPV load and the persistence of HPV infection and persistence/recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after conization. *Gynecol Oncol.* 2008;108(3):549-554. doi:10.1016/j.ygyno.2007.11.009.
86. Kreimer AR, Katki HA, Schiffman M, Wheeler CM, Castle PE, ASCUS-LSIL Triage Study Group. Viral determinants of human papillomavirus persistence following loop electrical excision procedure treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2007;16(1):11-16. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0710.
87. Song S-H, Lee J-K, Oh M-J, et al. Persistent HPV infection after conization in patients with negative margins. *Gynecol Oncol.* 2006;101(3):418-422. doi:10.1016/j.ygyno.2005.10.028.
88. Sarian LOZ, Derchain SFM, Pitta D da R, Morais SS, Rabelo-Santos SH. Factors associated with HPV persistence after treatment for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia with large loop excision of the transformation zone (LLETZ). *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* 2004;31(4):270-274. doi:10.1016/j.jcv.2004.05.012.
89. Kucera E, Sliutz G, Czerwenka K, Breitenacker G, Leodolter S, Reinthaller A. Is high-risk human papillomavirus infection associated with cervical intraepithelial neoplasia eliminated after conization by large-loop excision of the transformation zone? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;100(1):72-76.
90. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol.* 2013;130(2):264-268. doi:10.1016/j.ygyno.2013.04.050.
91. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ.* 2012;344:e1401.
92. Gosvig CF, Huusom LD, Andersen KK, et al. Persistence and reappearance of high-risk human papillomavirus after conization. *Gynecol Oncol.* 2013;131(3):661-666. doi:10.1016/j.ygyno.2013.09.002.
93. Olsson S-E, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum Vaccin.* 2009;5(10):696-704.
94. Adami J, Gäbel H, Lindelöf B, et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer.* 2003;89(7):1221-1227. doi:10.1038/sj.bjc.6601219.
95. Palefsky JM, Minkoff H, Kalish LA, et al. Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(3):226-236.
96. Heard I, Palefsky JM, Kazatchkine MD. The impact of HIV antiviral therapy on human papillomavirus (HPV) infections and HPV-related diseases. *Antivir Ther.* 2004;9(1):13-22.
97. Kahn JA, Xu J, Kapogiannis BG, et al. Immunogenicity and safety of the human papillomavirus 6, 11, 16, 18 vaccine in HIV-infected young women. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2013;57(5):735-744. doi:10.1093/cid/cit319.
98. Denny L, Hendricks B, Gordon C, et al. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa: a partially-blind randomised placebo-controlled study. *Vaccine.* 2013;31(48):5745-5753. doi:10.1016/j.vaccine.2013.09.032.
99. Levin MJ, Moscicki A-B, Song L-Y, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999.* 2010;55(2):197-204. doi:10.1097/QAI.0b013e3181de8d26.

100. Weinberg A, Song L-Y, Saah A, et al. Humoral, mucosal, and cell-mediated immunity against vaccine and nonvaccine genotypes after administration of quadrivalent human papillomavirus vaccine to HIV-infected children. *J Infect Dis*. 2012;206(8):1309-1318. doi:10.1093/infdis/jis489.
101. Koenig HC, Garland JM, Weissman D, Mounzer K. Vaccinating HIV patients: focus on human papillomavirus and herpes zoster vaccines. *AIDS Rev*. 2013;15(2):77-86.
102. Van der Loeff MFS, Nyitray AG, Giuliano AR. HPV vaccination to prevent HIV infection: time for randomized controlled trials. *Sex Transm Dis*. 2011;38(7):640-643. doi:10.1097/OLQ.0b013e31820bca01.
103. Lissouba P, Van de Perre P, Auvert B. Association of genital human papillomavirus infection with HIV acquisition: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2013;89(5):350-356. doi:10.1136/sextrans-2011-050346.
104. Socié G, Stone JV, Wingard JR, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. Late Effects Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *N Engl J Med*. 1999;341(1):14-21. doi:10.1056/NEJM199907013410103.
105. Rizzo JD, Curtis RE, Socié G, et al. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2009;113(5):1175-1183. doi:10.1182/blood-2008-05-158782.
106. Bhatia S, Louie AD, Bhatia R, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001;19(2):464-471.
107. Onozawa M, Hashino S, Darmanin S, et al. HB vaccination in the prevention of viral reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients with previous HBV infection. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2008;14(11):1226-1230. doi:10.1016/j.bbmt.2008.08.007.
108. Savani BN, Goodman S, Barrett AJ. Can routine posttransplant HPV vaccination prevent commonly occurring epithelial cancers after allogeneic stem cell transplantation? *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2009;15(7):2219-2221. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-3099.
109. Kumar D, Unger ER, Panicker G, Medvedev P, Wilson L, Humar A. Immunogenicity of quadrivalent human papillomavirus vaccine in organ transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2013;13(9):2411-2417. doi:10.1111/ajt.12329.
110. Knoll GA, Blydt-Hansen TD, Campbell P, et al. Canadian Society of Transplantation and Canadian Society of Nephrology commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2010;56(2):219-246. doi:10.1053/j.ajkd.2010.05.004.
111. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(6):443-468. doi:10.1016/j.crohns.2013.12.013.
112. Jacobson DL, Bousvaros A, Ashworth L, et al. Immunogenicity and tolerability to human papillomavirus-like particle vaccine in girls and young women with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(7):1441-1449. doi:10.1097/MIB.0b013e318281341b.
113. A Phase I Trial of Safety and Immunogenicity of Gardasil Vaccination Post Stem Cell Transplantation in Patients With and Without Immunosuppression. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01092195>. Accessed June 1, 2014.
114. Nielsen A, Munk C, Kjaer SK. Trends in incidence of anal cancer and high-grade anal intraepithelial neoplasia in Denmark, 1978-2008. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2012;130(5):1168-1173. doi:10.1002/ijc.26115.
115. Blomberg M, Friis S, Munk C, Bautz A, Kjaer SK. Genital warts and risk of cancer: a Danish study of nearly 50 000 patients with genital warts. *J Infect Dis*. 2012;205(10):1544-1553. doi:10.1093/infdis/jis228.
116. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1576-1585. doi:10.1056/NEJMoa1010971.
117. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(9):709-720.
118. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med*. 2011;364(5):401-411. doi:10.1056/NEJMoa0909537.
119. Swedish KA, Factor SH, Goldstone SE. Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012;54(7):891-898. doi:10.1093/cid/cir1036.
120. Miralles-Guri C, Bruni L, Cubilla AL, Castellsagué X, Bosch FX, de Sanjosé S. Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. *J Clin Pathol*. 2009;62(10):870-878. doi:10.1136/jcp.2008.063149.
121. Baldur-Felskov B, Hannibal CG, Munk C, Kjaer SK. Increased incidence of penile cancer and high-grade penile intraepithelial neoplasia in Denmark 1978-2008: a nationwide population-based study. *Cancer Causes Control CCC*. 2012;23(2):273-280. doi:10.1007/s10552-011-9876-7.
122. D'Hauwers KWM, Depuydt CE, Bogers JJ, et al. Human papillomavirus, lichen sclerosus and penile cancer: a study in Belgium. *Vaccine*. 2012;30(46):6573-6577. doi:10.1016/j.vaccine.2012.08.034.
123. Kiellberg Larsen H, Kofoed K, Sand C. [The disease burden of human papillomavirus in men is substantial and can potentially be prevented]. *Ugeskr Laeger*. 2013;175(6):349-353.
124. Blomberg M, Nielsen A, Munk C, Kjaer SK. Trends in head and neck cancer incidence in Denmark, 1978-2007: Focus on human papillomavirus associated sites. *Int J Cancer*. 2011;129(3):733-741. doi:10.1002/ijc.25699.
125. Westra WH. The changing face of head and neck cancer in the 21st century: the impact of HPV on the epidemiology and pathology of oral cancer. *Head Neck Pathol*. 2009;3(1):78-81. doi:10.1007/s12105-009-0100-y.
126. Cardesa A, Nadal A. Carcinoma of the head and neck in the HPV era. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2011;20(3):161-173.

127. Fakhry C, Westra WH, Li S, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(4):261-269. doi:10.1093/jnci/djn011.
128. Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ.* 2013;346(apr18 1):f2032-f2032. doi:10.1136/bmj.f2032.
129. Brisson M, Velde N van de, Franco EL, Drolet M, Boily M-C. Incremental Impact of Adding Boys to Current Human Papillomavirus Vaccination Programs: Role of Herd Immunity. *J Infect Dis.* 2011;204(3):372-376. doi:10.1093/infdis/jir285.
130. Baandrup L, Blomberg M, Dehlendorff C, Sand C, Andersen KK, Kjaer SK. Significant Decrease in the Incidence of Genital Warts in Young Danish Women After Implementation of a National Human Papillomavirus Vaccination Program: *Sex Transm Dis.* 2013;1. doi:10.1097/OLQ.0b013e31827bd66b.
131. Hansson BG, Rosenquist K, Antonsson A, et al. Strong association between infection with human papillomavirus and oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 2005;125(12):1337-1344. doi:10.1080/00016480510043945.
132. Macartney KK, Chiu C, Georgousakis M, Brotherton JML. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp.* 2013;36(6). doi:10.1007/s40264-013-0039-5.
133. Approval history Gardasil. Available at: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm216352.htm>. Accessed May 1, 2014.
134. Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ.* 2013;347:f5906.
135. Gee J, Naleway A, Shui I, et al. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine.* 2011;29(46):8279-8284. doi:10.1016/j.vaccine.2011.08.106.
136. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA J Am Med Assoc.* 2009;302(7):750-757. doi:10.1001/jama.2009.1201.
137. Nyt Om Bivirkninger 29. januar 2014. 2014. Available at: <http://sundhedsstyrelsen.dk/da/nyheder/2014/nyt-om-bivirkninger-29-januar-2014>. Accessed May 1, 2014.
138. Blitshteyn S. Postural tachycardia syndrome following human papillomavirus vaccination. *Eur J Neurol.* 2014;21(1):135-139. doi:10.1111/ene.12272.

Appendices:

Appendix 1: COI for forfattere og reviewere

Appendix 2

Tabel A. Antal nydiagnosticerede kræfttilfælde i DK 2003-2012, primær lokalisation

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	
Kvinder	Læbe	26	16	16	19	14	16	9	7	10	8
	Tunge	43	40	40	59	52	49	51	58	51	57
	Mundhule	86	77	70	86	85	93	95	87	81	104
	Tonsil og mundsvælg	43	52	46	53	61	53	80	79	71	92
	Endetarms åbning	74	60	58	69	71	74	76	76	95	100

Tabel B. Incidensrater for kvinder 2003-2012, primær lokalisation

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Læbe	0,8	0,5	0,5	0,6	0,4	0,6	0,3	0,2	0,3	0,3
Tunge	1,4	1,3	1,3	2,0	1,7	1,5	1,7	1,8	1,6	1,9
Mundhule	2,9	2,5	2,3	2,7	2,8	3,0	3,0	2,7	2,5	3,1
Tonsil og mundsvælg	1,5	1,8	1,6	1,8	2,0	1,8	2,7	2,5	2,3	3,0
Endetarmsåbning	2,6	2,0	2,0	2,4	2,5	2,4	2,4	2,5	3,1	3,2

Tabel C. Incidensrater for mænd 2003-2012, primær lokalisation

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Læbe	2,2	1,2	1,4	1,6	1,4	0,9	1,2	1,0	0,9	1,0
Tunge	2,8	2,4	2,5	3,6	3,8	3,9	3,1	3,8	3,8	3,6
Mundhule	5,0	4,8	4,9	5,2	4,8	5,3	4,9	5,4	4,3	4,4
Tonsil og mundsvælg	5,1	4,4	4,8	5,3	5,2	6,1	6,5	7,3	8,7	7,9
Endetarmsåbning	1,1	1,0	0,9	1,5	1,4	1,2	1,2	1,2	1,6	1,5
Penis	1,8	1,8	1,8	1,9	2,2	2,3	1,8	2,5	2,3	2,1

Tabel D. Antal nydiagnosticerede kræfttilfælde hos mænd 2003-2012, primær lokalisation

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Læbe	53	32	36	42	34	24	29	25	20	27
Tunge	77	65	68	98	106	116	88	110	116	104
Mundhule	121	127	134	146	133	144	143	156	128	136
Tonsil og mundsvælg	133	123	135	149	146	180	193	211	260	244
Endetarmsåbning	28	26	22	40	39	35	33	35	44	45
Penis	43	41	46	46	56	63	50	70	64	58

Kilde: Cancerregistret. Available at:

<http://www.ssi.dk/Sundhedsdataogit/Registre/Cancerregisteret.aspx>. Accessed April 1, 2014.