

Titel

HPV vaccination udenfor vaccinationsprogrammet

Forfattere:

Navn:	Stilling:	Arbejdssted:
Abir Khalil Bchtawi	Reservelæge	Aabenraa
Anne Hammer Lauridsen Tovholder	Overlæge	Herning
Azalie Winter	Introduktionslæge	Hillerød
Berit Bargum Booth	Introduktionslæge	Herning
Christina Blach Kristensen	Overlæge	Horsens
Dina O Eriksen	Introduktionslæge	Vejle
Hevy Gibrael	KBU	Nykøbing Falster
Ina Marie Dueholm	PhD studerende	AUH
Jens Dalsgaard	Afdelingslæge	Aabenraa
Line Winther Gustafson	PhD studerende	Randers
Lisa M Bæk Høgh	Prækursist	Hjørring
Lone Kjeld Petersen	Overlæge	OUH
Marianne Pape	Prækursist	Viborg
Marianne Waldstrøm (patolog)	Overlæge	Vejle
Nina Rajaratnam	Introduktionslæge	Aalborg
Rikke Lindgaard Hedeland	1. reservelæge	Herlev Hospital
Rikke Zethner-Møller	Introduktionslæge	Holbæk
Stinne Holm Bergholdt	Afdelingslæge	OUH
Zahra Bashir	Prækursist	Slagelse
Vibe Bertelsen	PhD studerende	Randers

COI for arbejdsgruppens medlemmer: se side 50

Korrespondance:

Anne Hammer Lauridsen, Gynækologisk afdeling Regionshospital Vest, Gødstrup. E mail: ahlauridsen@clin.au.dk

Første udkast:	30.6.2021
Diskuteret af Hindsgavl dato:	september 2021
Korrigeret udkast dato:	oktober 2022
Endelig guideline dato:	november 2022

Externt review:

Review foretaget af professor, overlæge, dr med Jan Blaakær Odense Universitetshospital og speciallæge, phd Danny Svane, Region Sjælland

Forkortelser og Ordliste:

Co-test: Samtidig test for HPV og cytologi

GA: Gestationsalder

GMT: Geometric mean Titer

HPV: Human Papillomavirus

hrHPV: high risk HPV

NSLS: National Styregruppe for Livmoderhalskræft screening

PAP smear: Cytologisk prøve fra cervix

TOC: Test of Cure efter konus

Cytologi

ASC-US: Atypi af pladeepitel af usikker betydning

ASC-H: Atypi af pladeepitel – HSIL kan ikke udelukkes

AGC: Atypi af cylinderepitel

LSIL: Low grade Squamous Intraepithelial Lesions

HSIL: High grade Squamous Intraepithelial Lesions

AIS: Adenocarcinoma in situ

Planocellulært karcinom/adenocarcinom

Histologi

CIN1: Cervikal Intraepithelial Neoplasi grad 1

CIN2: Cervikal Intraepithelial Neoplasi grad 2

CIN2+: CIN2, CIN3, planocellulært carcinoma in situ eller planocellulært carcinom, AIS

CIN3: Cervikal Intraepithelial Neoplasi grad 3

CIN3+: CIN3, planocellulært carcinoma in situ eller planocellulært carcinom, AIS

AIS: Adenocarcinoma in situ

VaIN: Vaginal Intraepithelial Neoplasia

Planocellulært karcinom/adenocarcinom

Procedure

KBC: Kolposkopi, Biopsi og prøve fra Cervikalkanalen (cytologi og/eller cervix abrasio)

ECC: Endocervical curettage = Cervix abrasio

LEEP: Loop electrosurgical excision procedure

TZ: Transformationszone

TZ1: Type 1 transformationszone (synlig TZ)

TZ2: Type 2 transformationszone (delvis synlig TZ)

TZ3: Type 3 transformationszone (ikke-synlig TZ)

Indhold

Resume af kliniske rekommandationer	Side 3
Indledning:	Side 6
PICO 1 Skal kvinder, der ikke er HPV-vaccinerede, anbefales HPV-vaccination efter konisatio?	Side 11
PICO 2 Skal kvinder der er behandlet for kondylomer eller dysplasi i cervix, vagina og vulva anbefales HPV vaccination, hvis de er uvaccinerede?	Side 19
PICO 3 Skal kvinder som tidligere er HPV-vaccinerede med bi- eller quadrivalente vaccine anbefales revaccination med den nonavalente HPV-vaccine?	Side 23
PICO 4 Skal immuninsufficiente kvinder på congenit, iatrogen eller sygdomsbetinget baggrund anbefales HPV vaccination?	Side 31
Litteraturlister angivet under de enkelte PICO spørgsmål	
Appendiks : COI	Side 50

Resume af kliniske rekommandationer:

PICO 1: Skal kvinder, der ikke er HPV-vaccinerede, anbefales HPV-vaccination efter konisatio?

Kliniske rekommandationer	Anbefaling (styrke)
Der er ikke sikker evidens for, at HPV-vaccination efter konisatio reducerer risikoen for recidiv, men efter individuel samtale med kvinden kan HPV vaccination foretages.	C
HPV-vaccination kan formentlig foretages uanset om der er frie resektionsrande i konuspræparatet eller ej.	D
HPV-vaccination kan foretages inden første test of cure 6 måneder post-konus.	B

PICO 2: Skal kvinder med kondylomer eller dysplasi i cervix, vagina og vulva anbefales HPV vaccination, hvis de er uvaccinerede?

Kliniske rekommandationer	Anbefaling (styrke)
Der er ikke evidens for, at HPV-vaccinen reducerer risikoen for recidiv, men HPV-vaccinen kan efter en individuel risikovurdering gives til ikke-vaccinerede kvinder, der er behandlet for kondylomer.	D
Der er ikke evidens for, at HPV-vaccinen reducerer risikoen for recidiv, men HPV-vaccinen kan efter en individuel risikovurdering gives til ikke-vaccinerede kvinder, der er behandlet for vulva HSIL eller VaIN.	D

PICO 3: Skal kvinder som tidligere er HPV-vaccinerede med bi- eller quadrivalente vaccine anbefales revaccination med den nonavalente HPV-vaccine?

Kliniske rekommandationer	Anbefaling (styrke)
Revaccination med 9vHPV kan overvejes til kvinder, der tidligere er vaccineret med den 2v eller 4vHPV-vaccine og som tidligere har haft HPV-associeret sygdom (eks. kondylomer eller cervikal dysplasi)	D
2vHPV- og 4vHPV-vaccinerede kvinder kan på baggrund af en individuel risikovurdering eller ved eget ønske herom revaccineres med den 9vHPV	D

PICO 4: Skal immuninsufficente kvinder på congenit, iatrogen eller sygdomsbetinget baggrund anbefales HPV vaccination?

Kliniske rekommandationer	Anbefaling (styrke)
Man bør overveje HPV vaccination af kvinder og piger under 26 år med primære immundefekter	D
Man kan overveje at HPV-vaccinere kvinder over 26 år med primære immundefekter.	√

Kliniske rekommandationer	Anbefaling (styrke)
Man bør overveje HPV vaccination til piger og kvinder under 26 år med autoimmune sygdomme	B
Man kan overveje at HPV-vaccinere kvinder over 26 år med autoimmune sygdomme efter en individuel risikovurdering	C
HPV-vaccinen skal gives i et 3-dosis regime til tiden 0, 2 og 6 måneder.	B

Kliniske rekommandationer	Anbefaling (styrke)
Piger og kvinder under 26 år med HIV-infektion bør vaccineres mod HPV	A
Man kan overveje HPV vaccination af kvinder over 26 år med HIV-infektion efter en individuel risikovurdering	B
HPV-vaccinen bør gives i et 3 dosis-regime til tiden 0, 2 og 6 måneder	A

Kliniske rekommandationer	Anbefaling (styrke)
Organtransplanterede børn og unge under 26 år kan vaccineres mod HPV.	B
Man kan overveje HPV-vaccination til organtransplanterede kvinder over 26 år efter en individuel risikovurdering .	C
HPV-vaccinen bør gives i et 3-dosis regime til tiden 0, 2 og 6 måneder.	B

Evidensgradering:

Oxford.

Indledning

Forebyggelse af livmoderhalskræft med HPV-vaccination samt screening og udredning udvikler sig løbende og derfor er der behov for opdatering af retningslinjer.

Den nuværende version er en opdatering og supplerer tidligere retningslinjer fra 2012, 2014 og 2019. Guideline for udredning og behandling af dysplasi er behandlet i selvstændig, parallelt udgiver guideline.

HPV vaccinationsprogrammet til drenge og piger i 12-års alderen er nu velimplementeret i Danmark med en acceptabel, stabil høj deltagelsesprocent. Men mange klinikere fra almen og speciallæge praksis samt på hospitalerne har jævnligt spørgsmål til rationalet for vaccination af udvalgte grupper som ikke har været eller er omfattet af børnevaccinationsprogrammet.

I PICO 1-4 gennemgås evidensen for HPV-vaccination af en række relevante undergrupper, som ikke er omfattet af vaccinationsprogrammet – herunder de immunsupprimerede og koniserede. Det er vores håb, at vi så langt evidensen rækker kan vejlede klinikkerne på områder, hvor der fortsat hersker tvivl, og faste anbefalinger derfor er svære at angive.

Guideline er opbygget traditionelt, men på grund af de mange emner er referencer angivet under det enkelte PICO spørgsmål. Generelt har vi fundet sparsom direkte evidens for de enkelte emner, hvorfor den eksisterende litteratur er gengivet relativt detaljeret for at give læserne af guideline mulighed for at bedømme baggrunden for de kliniske anbefalinger.

Cervixcancer er den fjerde hyppigste cancerform hos kvinder på verdensplan(1). Ca. 80-85% af alle tilfælde opstår i 3. verdens lande. I Danmark er incidensen af cervixcancer faldet væsentligt siden 1970'erne, og cytologisk screening har hjulpet til dette fald. På trods af et langvarigt og gratis tilbud om screening til kvinder i alderen 23-64 år er incidensen af cervixcancer i Danmark dog fortsat blandt de højeste i Vesteuropa(2). Hvert år får ca. 375 danske kvinder diagnosticeret cervixcancer, og 90-100 kvinder dør(2). Incidensen af cervixcancer har været stabil i Danmark i de seneste 10-15 år.

Cervikal infektion med HPV er en forudsætning for udviklingen af cervixcancer(3). HPV er et DNA-virus, og der findes mere end 150 forskellige genotyper, hvoraf ca. 40 kan afficere hud og slimhinde i anogenitalregionen. Overordnet opdeles HPV i lav-risiko (LR-HPV) og høj-risiko HPV (HR-HPV) typer afhængig af virus' onkogenicitet. LR-HPV-typer kan forårsage benign sygdom som f.eks. kondylomer, mens HR-HPV typer kan forårsage præmaligne og maligne lidelser på cervix, vulva, vagina, penis, anus og i hoved-hals regionen. I henhold til International Agency for Research on Cancer (IARC) er følgende HPV typer klassificeret som HR-HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 og 82(4).

HPV anses som den hyppigste seksuelt overførte virus med en livstidsprævalens på ca. 80%(5). Prævalensen af HPV er højest i årene efter seksuel debut og falder med stigende alder. I Danmark er prævalensen omkring 40-50% i 20-års alderen, mens den er omkring 5-10% hos kvinder over 60 år(6). Mens de fleste HPV-infektioner er forbigående og forsvinder uden behandling, udvikler ca. 10-

20% af HPV-smittede kvinder en persisterende infektion, hvilket er forbundet med en signifikant øget risiko for udvikling af dysplasi. Opdages det ikke i tide kan dysplasien progrediere til cervixcancer. Det skønnes, at der går mellem 10-20 år fra primær HPV-infektion til cancer(7).

HPV16 er den mest prævalente type hos alle (6%), hos kvinder med HSIL (35%), CIN3 (53%) og cervixcancer (50%)(6, 8). Det er den mest onkogene genotype af alle HR-HPV-typerne. Virus er mere tilbøjelig til at undgå at blive opdaget af immunforsvaret og er dermed mere tilbøjelig til at udvikle en persisterende infektion. De hyppigste HPV-typer i cancer i Danmark er HPV 16, 18, 33, 45 og 31, hvor 16 og 18 tilsammen forårsager ca. 75% af alle tilfælde af cervixcancer(9). Dog er der forskel i HPV-genotypefordelingen i forhold til kvindens alder. Således falder prævalensen af HPV 16 og 18 i cervixcancer med stigende alder. Mens HPV16 og 18 udgør omkring 75-85% af alle tilfælde af cervixcancer hos kvinder i 30-39 års-alderen udgør de kun omkring 50% i 70-80-års alderen(10, 11). Ydermere er andelen af HPV-negative cervixcancer markant højere hos de ældre kvinder; op til 20% hos kvinder over 70 år(10, 11). Årsagen hertil er fortsat uafklaret.

Tre HPV-vacciner er pr. 2021 kommercielt tilgængelige. Alle tre vacciner er profylaktiske, og der er ikke dokumenteret virkning på aktive infektioner eller allerede eksisterende HPV-relaterede præmaligne eller maligne tilstande. Vaccinerne indeholder viruslignende partikler (VLP) fra HPV-typerne 16 og 18. Den quadrivalente HPV-vaccine indeholder endvidere VLP mod HPV 6 og 11, som er årsag til 90% af alle tilfælde af kondylomer. For kvinder under 15 år skal der gives to vaccinedoser, mens kvinder på 15 år og ældre skal have tre doser. SSI anbefaler, at minimumsintervallet mellem de to doser er fem måneder, og vaccinationsserien skal færdiggøres indenfor 13 måneder. Såfremt dette ikke overholdes, anbefales det at give tre doser. Der skal i så fald gå minimum tre måneder mellem anden og tredje dosis(12, 13). Gravide kvinder, der ikke ønsker vaccination under graviditet, kan udsætte 3. vaccinedosis til de har født.

For alle tre vacciner er der lavet store multinationale randomiserede studier samt observationelle studier. De fleste studier er lavet på den quadrivalente og bivalente HPV-vaccine. Fælles for studierne er, at de alle viser, at HPV-vaccinerede kvinder har en signifikant lavere risiko for HPV-infektion og cervikal dysplasi(14-17). Ydermere har kvinder, der er vaccineret med den quadrivalente eller nonavalente HPV-vaccine også signifikant lavere risiko for kondylomer. I Danmark har man fundet, at vaccinen er forbundet med en 80% reduktion i risikoen for CIN3, såfremt den gives i 12-års alderen (18, 19). Nye studier fra Danmark og Sverige har vist, at HPV-vaccinen er forbundet med en op til 80% nedsat risiko for cervixcancer(20, 21). Vaccinen virker i mere end 12 år, og der er på nuværende tidspunkt ikke behov for booster-vaccination(22).

HPV-vaccination i Danmark

HPV-vaccinen har været kommercielt tilgængeligt i Europa siden oktober 2006(23). 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)(24). Fra januar 2009 blev 12-årige piger tilbudt vaccination, og dermed blev HPV-vaccination en del af det almindelige børnevaccinationsprogram(25). En dækning på ca. 80% for tredje dosis blev opnået for begge programmer(26), men tilslutningen faldt dramatisk i 2015 grundet mistanke om mulige bivirkninger. Efter talrige studier ikke har kunnet finde nogen øget risiko for alvorlige bivirkninger ved HPV vaccinen og efter massiv indsats fra Sundhedsmyndighederne, Lægeforeningen og Kræftens Bekæmpelse er tilslutningen steget markant(27). Beslutningen om opstart af et vaccinationsprogram blev truffet på baggrund af en medicinsk teknologirapport udarbejdet af Sundhedsstyrelsen(28). Fra

august 2012 fik årgangene 1985-1992 (da 20-27 år gamle) tilbudt vaccination, dette tilbud løb til og med udgangen af 2013(24). Det er dog fortsat vigtigt, at pigerne vaccineres så tæt på de 12 år som muligt, da vaccinen virker bedst, hvis den gives før seksuel debut(29). Der er stadig en meget stor gruppe kvinder ældre end årgang 1985, som ikke tilbydes vaccination. Der er tale om en uensartet gruppe, der har haft flere eller færre seksuelle partnere og derfor i mindre eller større grad har været eksponeret for potentiel HPV-smitte.

Alle tre HPV-vacciner har været eller anvendes fortsat i vaccinationsprogrammet. Den 4vHPV-vaccine blev brugt i perioden 2009 til februar 2016 og blev herefter erstattet af den 2vHPV-vaccine. Siden november 2017 har man anvendt den 9vHPV-vaccine i børnevaccinationsprogrammet(12). Mens den 2v og den 4vHPV-vaccine beskytter mod ca. 70% af alle tilfælde af cervixcancer, beskytter den 9vHPV-vaccine mod ca. 90%.

Det synes naturligt, at rådgivning om HPV-vaccination af kvinder, der ikke er omfattet af det danske vaccinationsprogram, udgår fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG).

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 kvinder, der ikke er omfattet af det gratis HPV-vaccinationsprogram.

Afgrænsning af emnet

I denne guideline forholder vi os til litteratur omkring HPV-vaccination til grupper, der ikke er omfattet af børnevaccinationsprogrammet. Der er i denne guideline ikke taget højde for socioøkonomiske perspektiver.

Litteraturliste

1. GLOBOCAN. Available at <https://gco.iarc.fr/today/home> 2020 [cited 2021 25 May]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
2. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Bray F, Gjerstorff ML, Klint A, et al. NORDCAN--a Nordic tool for cancer information, planning, quality control and research. *Acta Oncologica* (Stockholm, Sweden). 2010;49(5):725-36.
3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of pathology*. 1999;189(1):12-9.
4. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *The New England journal of medicine*. 2003;348(6):518-27.
5. Syrjanen K, Hakama M, Saarikoski S, Vayrynen M, Yliskoski M, Syrjanen S, et al. Prevalence, incidence, and estimated life-time risk of cervical human papillomavirus infections in a nonselected Finnish female population. *Sex Transm Dis*. 1990;17(1):15-9.
6. 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*. 2008;123(8):1864-70.

7. van den Akker-van Marie ME, van Ballegooijen M, Rozendaal L, Meijer CJ, Habbema JD. Extended duration of the detectable stage by adding HPV test in cervical cancer screening. *Br J Cancer*. 2003;89(10):1830-3.
8. Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, De Sanjose S, Franceschi S, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer. *International Journal of Cancer*. 2012;131(10):2349-59.
9. Kirschner B, Junge J, Holl K, Rosenlund M, Collas de Souza S, Quint W, et al. HPV genotypes in invasive cervical cancer in Danish women. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2013;92(9):1023-31.
10. Hammer A, Rositch A, Qeadan F, Gravitt PE, Blaakaer J. Age-specific prevalence of HPV16/18 genotypes in cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2016;138(12):2795-803.
11. Hammer A, Mejlgaard E, Gravitt P, Hogdall E, Christiansen P, Steiniche T, et al. HPV genotype distribution in older Danish women undergoing surgery due to cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(11):1262-8.
12. Institut SS. Vaccination mod human papillomavirus. Available at <https://www.ssi.dk/vaccinationer/boernevaccination/vaccination-mod-livmoderhalskraeft> Copenhagen2020 [updated 9 october, 2020; cited 2021 25 May]. Available from: <https://www.ssi.dk/vaccinationer/boernevaccination/vaccination-mod-livmoderhalskraeft>.
13. Dehlendorff C, Sparen P, Baldur-Felskov B, Herweijer E, Arnheim-Dahlstrom L, Ploner A, et al. Effectiveness of varying number of doses and timing between doses of quadrivalent HPV vaccine against severe cervical lesions. *Vaccine*. 2018;36(43):6373-8.
14. Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Junge J, Munk C, Kjaer SK. Incidence of cervical lesions in Danish women before and after implementation of a national HPV vaccination program. *Cancer Causes Control*. 2014;25(7):915-22.
15. Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Munk C, Kjaer SK. Early impact of human papillomavirus vaccination on cervical neoplasia--nationwide follow-up of young Danish women. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(3):djt460.
16. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, 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):301-14.
17. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *The New England journal of medicine*. 2015;372(8):711-23.
18. 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;40(2):130-5.
19. Blomberg M, Dehlendorff C, Munk C, Kjaer SK. Strongly Decreased Risk of Genital Warts After Vaccination Against Human Papillomavirus: Nationwide Follow-up of Vaccinated and Unvaccinated Girls in Denmark. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;57(7):929-34.
20. Lei J, Ploner A, Elfstrom KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1340-8.
21. Kjaer SK, Dehlendorff C, Belmonte F, Baandrup L. Real-world Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2021.
22. Kjaer SK, Nygard M, Sundstrom K, Dillner J, Tryggvadottir L, Munk C, et al. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the

quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic countries. *EClinicalMedicine*. 2020;23:100401.

23. Agency EM. Product information Gardasil. Available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-epar-product-information_en.pdf
24. Institut SS. 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 [
25. Institut SS. 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 [
26. Institut SS. HPV Vaccination – Coverage 2012. Available at: <http://www.ssi.dk/English/News/EPI-NEWS/2013/No%2020%20-%202013.aspx>. Accessed November 20, 2012 [
27. Bigaard J, Franceschi S. Vaccination against HPV: boosting coverage and tackling misinformation. *Mol Oncol*. 2021;15(3):770-8.
28. 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 [
29. Drolet M, Benard E, Perez N, Brisson M, Group HPVVIS. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10197):497-509

PICO 1: HPV-vaccination i forbindelse med konisatio

Problemstilling: Skal ikke HPV-vaccinerede kvinder anbefales HPV-vaccination i forbindelse med konisatio for at reducere risikoen for recidiv?

Population: Kvinder, der har fået foretaget konisatio

Intervention: HPV-vaccination

Comparison: Ingen vaccination

Outcome: Recidiv af CIN

Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgningen er foretaget d. 26. januar 2021 i PubMed med en søgestreng, der kombinerede Mesh-termer og fritekstssøgning på ordene papillomavirus vaccine, cervical intraepithelial neoplasia, therapeutics, therapy, loop electrosurgical excision procedure, conisation. Relevante artiklers referencelister er gennemgået for yderligere relevant litteratur, ligesom der er foretaget en citationssøgning i databasen Scopus. I alt blev 821 artikler identificeret, hvoraf 800 artikler blev frasorteret på titel, og yderligere ni artikler blev sorteret fra på abstract. Således blev 12 artikler læst fuld tekst. Otte primære artikler inkluderes. Desuden blev tre systematiske reviews og meta-analyser identificeret og inkluderet.

Baggrund

I Danmark bliver 15.000 kvinder årligt diagnosticeret med cervikal intraepithelial neoplasi (CIN) og der foretages ca. 5.500 konisationer (30). Konisatio anbefales vanligvist ved CIN3 og AIS samt hos kvinder med CIN2, der ikke har graviditetsønske. Studier har vist, at 8-15% af disse kvinder får recidiv efter konisatio (31-33). I et studie, er det vist at 50% fik recidiv indenfor 4 måneder, hvorefter recidivhyppigheden aftog. 10% af recidiverne påvistes efter mere end 5 år. (31)

Tidligere studier understreger, at kvinder med keglesnit uden frie rande har en signifikant højere risiko for recidiverende eller persisterende CIN2+ end kvinder, hvor der er frie resektionsrande (32, 34). Desuden er det vist, at kvinder behandlet for CIN har en øget risiko for senere i livet at udvikle cervixcancer og anden anogenital HPV-relateret cancer sammenlignet med baggrundsbefolkningen. Risikoen er højere for kvinder over 50 år (35). Risikoen for recidiv og cancer er særlig høj hos kvinder, der koniseres grundet AIS.

Flere studier påpeger, at påvisning af HR-HPV post-konus er en bedre prædikator for risiko for recidiv, idet risikoen for recidiv er højest hos kvinder, der har en positiv test of cure (HPV-positiv og abnorm

cytologi). Fravær af HR-HPV efter konus har en betryggende høj negativ prædiktiv værdi (33, 34). Forekomsten af persisterende HR-HPV 6 mdr. efter konisatio er vist at være 8-35% (36-39).

Evidens

Otte original studier, der undersøger effekten af HPV-vaccination givet efter Loop Elektrokirurgisk Excisions Procedure (LEEP), er publiceret i perioden 2013-2020. Studierne er baseret på 1692 HPV-vaccinerede kvinder og stammer fortrinsvist fra Europa. Derudover identificerede vi tre systematiske reviews og meta-analyser fra 2020 (40-42). Man konkluderer i de tre reviews, at HPV-vaccinen givet i forbindelse med konisatio er associeret med en reduceret risiko for tilbagefald af CIN. Desværre inkluderer alle tre reviews også studier, hvor kvinderne er vaccineret mod HPV op til 48 måneder før konus, og resultaterne fra disse kan derfor ikke direkte ekstrapoleres til at svare på, hvorvidt HPV-vaccinen givet efter konus, kan reducere risikoen for tilbagefald af CIN.

To randomiserede kliniske studier (RCT) (43, 44) er udgivet, hvoraf kun ét (43) er af en sådan kvalitet, at dets resultater kan benyttes. Pieralli et al. (43) foretog et lille RCT med 178 kvinder, behandlet for CIN, hvoraf 148 fik foretaget konisatio. I studiet undersøgte man forekomsten af både HSIL og LSIL med smear eller biopsi af cervix, vagina og vulva hos kvinder vaccineret efter konisatio vs. kvinder, der ikke blev vaccineret. Man fandt en signifikant lavere recidivrate på 3,4% (n=89) blandt HPV-vaccinerede kvinder sammenlignet med 13,5% (n=89) blandt de ikke-vaccinerede. Det blev ikke angivet om der var frie resektionsrande i konuspræparatet.

Det er dog svært at konkludere noget om effekten af HPV-vaccination efter konus ud fra dette studie, da man ikke kun kigger på CIN, men også på celleforandringer i vulva og vagina.

Seks observationelle studier (45-50) har undersøgt, om HPV-vaccination givet efter LEEP er associeret med nedsat risiko for recidiv af CIN2-3, hvoraf fire (46, 47, 49, 50) viser statistisk signifikant reduceret risiko sammenlignet med kvinder, der ikke er blevet HPV-vaccineret. Kvinderne inkluderet i studierne var mellem 17 og 65 år. Fire af studierne inkluderede kun kvinder op til 45 år. Kvinderne blev i hovedparten af studierne fulgt to til tre år efter konus. Alle studierne inkluderede kvinder, der blev vaccineret efter konus, dog inkluderede to af studierne også kvinder, der blev vaccineret umiddelbart før – hhv. 0-1 måned før (45) og 0-3 måneder før (48).

Studierne benyttede den 4vHPV-vaccine og/eller 2vHPV-vaccine som intervention. Ingen af studierne rapporterede specifikt om effekten af den nonavalente HPV-vaccine. Fire af studierne gav tre doser af HPV-vaccinen efter kirurgisk behandling, men i et af disse var det ikke et eksklusionskriterie, hvis kvinden ikke modtog alle tre (50). De resterende studier specificerede ikke hvor mange doser, der blev administreret. Ingen kvinder i kontrolgrupperne fik en placebo-vaccine.

Ortega-Quinonero et al. (45) fandt, at risikoen for recidiv af CIN2-3 hos kvinder vaccineret 0-1 måned inden eller 0-1 måned efter konus var lavere, med hhv. 4,8% (n=103) af de vaccinerede kvinder og 15,8% (n=139) af de ikke-vaccinerede. Risikoreduktionen var ikke statistisk signifikant og der var ikke justeret for confounding.

Kang et al. har i et kohortestudie blandt 20-45-årige koreanske kvinder vist, at HPV-vaccination givet en uge efter LEEP er associeret med lavere risiko for recidiv af CIN2-3. Kun 2,5% i vaccinationsgruppen (n=360) havde recidiv mod 7,2% i non-vaccinationsgruppen (n=377). Studiet har ikke justeret for confounding.

Ghelardi et al. har fundet, at risikoen for recidiv af celleforandringer mellem CIN2 og cervixcancer stadie 1A1 signifikant reduceres ved administration af HPV-vaccinen efter LEEP. 1,2% (n=172) i vaccinationsgruppen havde recidiv sammenlignet med 6,4% (n=172) i kontrolgruppen. Studiet har ikke justeret for confounding.

Et stort dansk registerbaseret kohortestudie, Sand et al (48), undersøgte blandt andet risikoen for recidiv af CIN2 eller værre (CIN2+) hos kvinder vaccineret 0-12 måneder efter konus sammenlignet med ikke-vaccinerede. 4% (n=1675) af de vaccinerede kvinder udviklede CIN2+ mod 4,5% (n=777) af ikke-vaccinerede. De fandt ikke denne risikoreduktion statistisk signifikant. I studiet justerede man for moderens uddannelsesniveau.

Petrillo et al. (49) foretog et kohortestudie blandt spanske kvinder mellem 32 og 47 år, der fik foretaget konus. Histologisk verificeret CIN1-3 i follow-up perioden på mindst to år var det primære outcome. De fandt en statistisk signifikant risikoreduktion blandt de vaccinerede kvinder idet 7,1% (n=182) fik påvist CIN i follow-up perioden modsat 16,5% (n=103) af de ikke-vaccinerede. Studiet har ikke justeret for confounding.

En anden spansk gruppe, del Pino et al (50), foretog et kohortestudie i hvilket de undersøgte om HPV-vaccination efter konisatio reducerede risikoen for persisterende/tilbagevendende HSIL. De fandt at 3,3% (n=153) af de vaccinerede kvinder havde enten histologisk verificeret HSIL eller gentagne HSIL-forandringer i mindst to smears og et positivt HPV-testresultat sammenlignet med 10,7% (n=112) af kvinderne i den ikke-vaccinerede gruppe. Dette var en statistisk signifikant risikoreduktion. Kvinderne i kontrolgruppen blev fulgt i betydeligt længere tid; median follow-up var 25,3 måneder sammenlignet med 20,2 måneder for de vaccinerede kvinder. Studiet har ikke justeret for confounding.

Alle seks observationelle studier er behæftet med alvorlig bias, hvilket gør det svært at drage konklusioner, der kan bruges i klinisk praksis, selv i de studier, hvor forskellen i risikoreduktion

mellem de to grupper findes statistisk signifikant. De fleste af studierne justerede ikke for kendte confoundere som f.eks. rygning, HPV-status, marginstatus, socioøkonomisk status eller antal seksualpartnere. Det er problematisk, idet rygning er vist at være en cofaktor i udvikling af CIN (51), ligesom et stigende antal seksualpartnere øger risikoen for at blive inficeret med HPV og dermed udvikle CIN. Ligeledes er det, at nogle af kvinderne i flere af studierne selv har skullet betale for HPV-vaccinen forbundet med healthy user bias. Således er der risiko for at overfortolke resultaterne.

Den forholdsvis korte follow-up tid i alle studierne, gør det ikke muligt at konkludere, hvorvidt HPV-vaccination af kvinder efter konus er associeret med en reduceret risiko for HPV-relateret sygdom senere i livet. Det er vist, at kvinder, der er koniseret for CIN2, CIN3 og AIS, har en langtidsøget risiko for CIN3, cervixcancer og vaginalcancer, og død som følge deraf uanset marginstatus, og risikoen stiger med alderen (48, 52-54). Hvorvidt HPV-vaccinen kan reducere denne risiko vides ikke.

Marginstatus

Kun to af de identificerede studier analyserer på marginstatus af resektionspræparatet i deres resultater. Kang et al. (46) konkluderer, at ikke frie rande i konuspræparatet er en signifikant og individuel risikofaktor for at udvikle recidiv af CIN. Ortega-Quinonero et al. (45) observerede, at effekten af HPV-vaccinen i at forhindre tilbagefald øgedes, når der var frie rande. Tre af de identificerede studier rapporterede ikke, om der efter konus var frie resektionsrande (43, 44, 48), ligesom flere af studierne ikke skelner mellem residual- og tilbagevendende sygdom (44, 49, 50). Det er således svært at drage en konklusion for, om marginstatus har en betydning for, hvorvidt en kvinde skal anbefales vaccination eller ej.

HPV-status

Kang et al. (46) fandt en signifikant lavere HPV6/11/16/18-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. I studiet af Ortega-Quinonero et al. (45) blev den samme HPV-genotype detekteret i alle tilfælde af recidiv som før konus. Modsat fandt Ghelardi et al. (47), at de to tilfælde af recidiv i vaccinations-gruppen ikke var positive for HR-HPV, men derimod HPV af typer, der ikke beskyttes mod ved den quadrivalente vaccine, der blev givet. I de øvrige studier blev der ikke systematisk foretaget HPV-genotypebestemmelse hverken før eller efter konus. Det er således ikke muligt at drage konklusioner, der kan guide klinisk praksis med hensyn til hvilke kvinder, der kan have gavn af HPV-vaccinen, da man ikke kan konkludere, hvorvidt vaccinen beskytter mod tilbagefald af en eksisterende HPV-type.

Medianalderen af kvinderne

I studiet af Ortega-Quinonero et al. (45) var medianalderen af de ikke-vaccinerede kvinder signifikant højere end af de vaccinerede kvinder. I flere af de øvrige inkluderede studier, var kvinderne i den

ikke-vaccinerede gruppe ligeledes ældre. Det kan give anledning til en overfortolkning af resultaterne, da risikoen for recidiv stiger med alderen (33, 35).

Antal doser af HPV-vaccinen

En anden svaghed ved studierne er, at der ikke konsekvent rapporteres, hvor mange doser, der blevet givet af vaccinen. Statens Serum Institut anbefaler 3 vaccinedoser til kvinder over 15 år for at sikre et sufficient immunrespons, hvilket er nævnt i indledningen. Det er muligt, det samme gælder for kvinder behandlet med konus, men der foreligger ingen evidens herfor.

De fleste studier vaccinerer med den quadrivalente vaccine, og det er således uvist, om administration med den nonavalente HPV-vaccine eventuelt har en bedre effekt i at forebygge tilbagefald af CIN efter konus.

Statistiske analyser

De statistiske analyser, der benyttes i flere af studierne er mangelfulde idet resultaterne angives uden justerede odds ratios og der tages ikke højde for risikotid.

Konklusion

Nogle observationelle og randomiserede studier indikerer, at HPV-vaccination efter konus er forbundet med en lavere risiko for tilbagefald af CIN indenfor de første to til fire år, mens andre ikke finder en forskel. Alle identificerede studier er dog behæftet med risiko for confounding og bias af en sådan grad, at det er svært at konkludere, at HPV-vaccination efter konisation er forbundet med en nedsat risiko for tilbagefald. Der er behov for yderligere forskning på området, før der kan gives sikre kliniske rekommandationer. Det skal pointeres, at der på nuværende tidspunkt er iværksat større kontrollerede randomiserede studier på området, herunder NOVEL trial. Det er på nuværende tidspunkt uvist, om HPV-vaccination af kvinder efter konus kan være associeret med en reduceret risiko for HPV-relateret sygdom senere i livet.

Resumé af evidens	Evidensgrad
Kvinder, der har fået den quadrivalente HPV-vaccine har muligvis lavere risiko for recidiv af celleforandringer efter konus end ikke-vaccinerede kvinder.	2a
Det er uvist, om effekten af vaccinen er afhængig af, om der er frie resektionsrande.	4
Det er uvist, om effekten af HPV-vaccination efter konus varierer i forhold til kvindens alder.	4
For at opnå sufficient antistofrespons og dermed beskyttelse mod recidiv skal kvinderne formentlig have tre vaccine-doser.	4
HPV-vaccination kan formentlig foretages før første test of cure (smear) post konus.	2b
Det er uvist, om HPV-vaccination af kvinder efter konus er associeret med en reduceret risiko for HPV-relateret sygdom senere i livet.	5
Det er uvist, om der er størst effekt hvis vaccinen gives umiddelbart før eller umiddelbart efter konisatio, men de fleste studier har vaccineret efter konisatio.	4

Kliniske rekommandationer	Anbefaling styrke
Der er ikke sikker evidens for, at HPV-vaccination efter konisatio reducerer risikoen for recidiv, men efter individuel samtale med kvinden kan HPV vaccination foretages.	C
HPV-vaccination kan formentlig foretages uanset om der er frie resektionsrande i konuspræparatet eller ej.	D
HPV-vaccination kan foretages inden første test of cure 6 måneder post konus.	B

Litteraturliste

1. sundhed.dk. *Cervikal intraepitelial neoplasi (CIN)*. 2019 27.07.2019 02.12.2020]; Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/gynaekologi/tilstande-og-sygdomme/svulster-og-dysplasi/cervikal-intraepitelial-neoplasi-cin/>.
2. van Hamont, D., 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, 2006. **16**(2): p. 615-9.
3. Chen, J.Y., et al., *The risk factors of residual lesions and recurrence of the high-grade cervical intraepithelial lesions (HSIL) patients with positive-margin after conization*. Medicine (Baltimore), 2018. **97**(41): p. e12792.
4. Verguts, J., et al., *Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus testing and age at conisation*. Bjog, 2006. **113**(11): p. 1303-7.
5. Arbyn, M., et al., *Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis*. The Lancet Oncology, 2017. **18**(12): p. 1665-1679.
6. Kalliala, I., et al., *Incidence and mortality from cervical cancer and other malignancies after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis of the literature*. Ann Oncol, 2020. **31**(2): p. 213-227.
7. van Ham, M.A., et al., *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): p. 314-9.
8. Pirtea, L., et al., *Human Papilloma Virus Persistence after Cone Excision in Women with Cervical High Grade Squamous Intraepithelial Lesion: A Prospective Study*. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2016. **2016**: p. 3076380.
9. Gosvig, C.F., et al., *Persistence and reappearance of high-risk human papillomavirus after conization*. Gynecol Oncol, 2013. **131**(3): p. 661-6.
10. Song, S.H., et al., *Persistent HPV infection after conization in patients with negative margins*. Gynecologic Oncology, 2006. **101**(3): p. 418-422.
11. Bartels, H.C., et al., *Prophylactic human papillomavirus vaccination to prevent recurrence of cervical intraepithelial neoplasia: a meta-analysis*. Int J Gynecol Cancer, 2020. **30**(6): p. 777-782.
12. Jentschke, M., et al., *Prophylactic HPV vaccination after conization: A systematic review and meta-analysis*. Vaccine, 2020. **38**(41): p. 6402-6409.
13. Lichter, K., et al., *Adjuvant Human Papillomavirus Vaccine to Reduce Recurrent Cervical Dysplasia in Unvaccinated Women: A Systematic Review and Meta-analysis*. Obstet Gynecol, 2020. **135**(5): p. 1070-1083.
14. Pieralli, A., et al., *Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease*. Arch Gynecol Obstet, 2018. **298**(6): p. 1205-1210.
15. Karimi-Zarchi, M., et al., *Can the prophylactic quadrivalent HPV vaccine be used as a therapeutic agent in women with CIN? A randomized trial*. BMC Public Health, 2020. **20**(1): p. 274.

16. Ortega-Quinonero, P., et al., *Impact of the human papillomavirus vaccination on patients who underwent conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia*. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 2019. **40**(3): p. 402-407.
17. Kang, W.D., H.S. Choi, and S.M. Kim, *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): p. 264-8.
18. Ghelardi, A., et al., *SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+*. *Gynecologic Oncology*, 2018. **151**(2): p. 229-234.
19. Sand, F.L., et al., *Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse after conization in relation to HPV vaccination status*. *International Journal of Cancer*, 2020. **147**(3): p. 641-647.
20. Petrillo, M., et al., *Efficacy of HPV vaccination in women receiving LEEP for cervical dysplasia: A single institution's experience*. *Vaccines*, 2020. **8**(1).
21. Del Pino, M., et al., *HPV vaccination as adjuvant to conization in women with cervical intraepithelial neoplasia: A study under real-life conditions*. *Vaccines*, 2020. **8**(2).
22. Mzarico, E., et al., *Relationship between smoking, HPV infection, and risk of Cervical cancer*. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2015. **36**(6): p. 677-80.
23. Strander, B., et al., *Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study*. *Bmj*, 2007. **335**(7629): p. 1077.
24. Sand, F.L., et al., *Long-Term Risk for Noncervical Anogenital Cancer in Women with Previously Diagnosed High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Danish Nationwide Cohort Study*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016. **25**(7): p. 1090-7.
25. Strander, B., J. Hällgren, and P. Sparén, *Effect of ageing on cervical or vaginal cancer in Swedish women previously treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study of long term incidence and mortality*. *Bmj*, 2014. **348**: p. f7361.

PICO 2: HPV-vaccination efter behandling af kondylomer eller dysplasi i vulva og vagina

Problemstilling: skal ikke-vaccinerede kvinder, der er behandlet for kondylomer eller dysplasi i vulva eller vagina, HPV-vaccineres for at reducere risikoen for recidiv?

Population: Kvinder med kondylomer eller celleforandringer i vagina eller vulva

Intervention: HPV-vaccination

Comparison: Ingen vaccination

Outcome: Recidiv af celleforandringer

Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgningen er foretaget d. 27. januar 2021 i PubMed med en søgestreng, der kombinerede Mesh-termer og fritekstssøgning på ordene papillomavirus vaccine, cervical intraepithelial neoplasia, vaginal neoplasms, vulvar neoplasms, condylomata acuminata, genital warts, therapeutics, therapy. Relevante artiklers referencelister er gennemgået for andet relevant litteratur. I alt blev 1217 artikler identificeret. 1195 artikler frasorteres på titel, og yderligere 18 artikler sorteres fra på abstract. Således blev fire artikler læst i fuld tekst. Ingen af disse undersøger om kvinder med kondylomer eller dysplasi i cervix, vagina og vulva skal anbefales HPV-vaccination, hvis de ikke er vaccineret.

Et systematisk review, der omhandler HPV-vaccine som behandling af dysplasi i vulva og vagina blev identificeret (55).

Baggrund

Humant papillom virus (HPV) type 6 og 11 er årsag til mere end 90% af kondylomer (56). Vaccination med den 4v- og 9vHPV-vaccine forebygger således kondylomer. Siden indførslen af HPV-vaccinen i børnevaccinationsprogrammet i 2008, er forekomsten af kondylomer faldet markant. Der er dog stadig over 13.000 personer, der årligt bliver behandlet for sygdommen (57). Kondylomer er en stigmatiserende sygdom, der er meget smitsom, er svær at behandle tilfredsstillende og meget ofte recidiverer. Studier har vist, at op mod 50% får recidiv (58, 59). Studier har også vist, at kvinder med kondylomer ofte er co-inficerede med andre HPV-typer, både low risk (LR-HPV) og high risk HPV-typer (HR-HPV) (60, 61). Derudover er det vist, at kvinder med kondylomer har en øget livstidsrisiko for at få anden HPV-relateret sygdom og anogenital cancer senere i livet (62, 63).

Vulvadysplasi (VIN) inddeles efter, om det er HPV-associeret eller ej. De ikke-HPV associerede tilfælde, differentieret VIN (dVIN), opstår som oftest grundet hudsygdommen Lichen Sclerosus. De HPV-associerede tilfælde, vulva LSIL og HSIL, forårsages af HR-HPV, oftest HPV16/18. Sygdommen opdeles i lavrisiko (LSIL) og højrisiko (HSIL) på baggrund af histopatologisk undersøgelse af biopsier eller resektionspræparater. Vulva HSIL kan ubehandlet progrediere til vulvacancer, hvorfor der anbefales topikal eller kirurgisk behandling.

Celleforandringer i vagina, vaginal intraepithelial neoplasi (VaIN) er en sjælden tilstand, der ligeledes opstår som følge af HPV-infektion, og som kan progredierte til vaginalcancer. Det er ofte associeret med andre anogenitale intraepiteliale neoplasier (64).

De eksisterende behandlingregimer af vulva HSIL/VaIN er utilstrækkelige og der ses en høj recidivrate. Kvinderne indgår i kontrolforløb, hvilket betyder mange hospitalsbesøg – noget der er både bekosteligt for samfundet og som kan have negativ indflydelse på kvindernes livskvalitet.

Evidens

Et systematisk review fra 2019 af Bryan et al. omhandlende HPV-vaccination som sekundær forebyggelse i behandlingen af HPV-relateret dysplasi i vulva og vagina finder, at der ingen primær litteratur er vedrørende profylaktisk HPV-vaccination til disse kvinder (55).

Studier viser, at kvinder behandlet for kondylomer er i øget risiko for anden HPV-relateret sygdom og cancer senere i livet. Således kan man overveje at vaccinere disse kvinder for at forhindre anden HPV-relateret sygdom senere i livet. Det er dog uvist om HPV-vaccination kan forebygge og mindske denne livstidsrisiko ligesom det på nuværende tidspunkt er uvist, hvorvidt HPV-vaccinen kan reducere risikoen for recidiv.

Studier har vist en stærk indikation på, at genetisk variation har en betydning for, hvem der udvikler cervixcancer (65). Der er ikke fundet én specifik genetisk variant, der er kausalt associeret med øget risiko for udvikling af cervixcancer, men derimod er der tale om en multifaktoriel genese, hvori genetik angiveligt spiller en rolle (66). Det er uvist, om denne indflydelse er tilstede ved udvikling af andre anogenitale dysplasier og hvilken betydning, det har.

I et studie fra 2009 undersøgte man 2.617 seropositive, DNA-negative kvinder som blev randomiseret til enten at modtage HPV-vaccination eller ikke, mhp. forebyggelse af reinfektion eller reaktivering af HPV-virus (67). I placebogruppen udviklede syv CIN, mens otte udviklede sygdom på genitalia externa (VIN/VaIN/kondylomer), 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. Således ser det 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 clearet (dokumenteret ved en negativ HPV16/18-DNA bestemt ved PCR-analyse).

Der foreligger ingen evidens for at HPV-vaccination til kvinder med dysplasi i vulva og vagina, skulle have reduceret risiko for recidiv, men studier indikerer at kvinder med CIN2+ behandlet med

keglesnit, der bliver vaccineret med den 4vHPV-vaccine har en reduceret risiko for recidiv sammenlignet kvinder, der ikke er vaccineret (PICO2). Man kan derfor ud fra en teoretisk betragtning argumentere for, at der muligvis kan være en gavnlig effekt af at vaccinere disse kvinder med henblik på at forebygge risiko for recidiv. Det er uvist om den reducerede risiko skyldes forebyggelse – enten af en ny HPV-infektion eller opblussen i den eksisterende HPV-infektion.

Konklusion

Der foreligger ingen randomiserede eller observationelle studier, der undersøger effekten af HPV-vaccination på risikoen for recidiv efter behandling for kondylomer, VIN eller VaIN. Således er det ikke muligt at komme med sikre kliniske rekommandationer, og beslutningen om, hvorvidt en kvinde med kondylomer eller dysplasi i vagina og vulva skal anbefales HPV-vaccination, hvis de ikke er vaccinerede, må ske ved individuel vurdering.

Resumé af evidens	Evidensgrad
Kvinder, der har fået den 4vHPV-vaccine har muligvis lavere risiko for recidiv af celleforandringer i vulva og vagina end ikke-vaccinerede kvinder	5
Kvinder med kondylomer har en øget livstidsrisiko for at få anden HPV-relateret sygdom	2b
HPV-vaccination til kvinder med vulva HSIL og VaIN er muligvis associeret med en reduceret risiko for recidiv	5

Kliniske rekommandationer	Anbefaling styrke
Der er ikke evidens for, at HPV-vaccinen reducerer risikoen for recidiv, men HPV-vaccinen kan efter en individuel risikovurdering gives til ikke-vaccinerede kvinder, der er behandlet for kondylomer	D
Der er ikke evidens for, at HPV-vaccinen reducerer risikoen for recidiv, men HPV-vaccinen kan efter en individuel risikovurdering gives til ikke-vaccinerede kvinder, der er behandlet for vulva HSIL eller VaIN.	D

Litteraturliste

1. Bryan S, Barbara C, Thomas J, Olaitan A. HPV vaccine in the treatment of usual type vulval and vaginal intraepithelial neoplasia: a systematic review. *BMC Womens Health*. 2019;19(1):3.
2. Garland SM, Steben M, Sings HL, James M, Lu S, Railkar R, 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):805-14.
3. Sundhedsstyrelsen. Færre unge får kondylomer 2016 [updated 13.10.2016]. Available from: <https://www.sst.dk/da/Nyheder/2016/Faerre-unge-faar-kondylomer>.
4. Lacey CJ, Woodhall SC, Wikstrom A, Ross J. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(3):e263-70.
5. Scheinfeld N, Lehman DS. An evidence-based review of medical and surgical treatments of genital warts. *Dermatol Online J*. 2006;12(3):5.
6. Kofoed K, Sand C, Forslund O, Madsen K. Prevalence of human papillomavirus in anal and oral sites among patients with genital warts. *Acta Derm Venereol*. 2014;94(2):207-11.
7. Vandepapeliere P, Barrasso R, Meijer CJ, Walboomers JM, Wettendorff M, Stanberry LR, et al. Randomized controlled trial of an adjuvanted human papillomavirus (HPV) type 6 L2E7 vaccine: infection of external anogenital warts with multiple HPV types and failure of therapeutic vaccination. *J Infect Dis*. 2005;192(12):2099-107.
8. 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):1544-53.
9. Blomberg M, Dehlendorff C, Kjaer SK. Risk of CIN2+ following a diagnosis of genital warts: a nationwide cohort study. *Sex Transm Infect*. 2019;95(8):614-8.
10. Frega A, Sopracordevole F, Assorgi C, Lombardi D, V DES, Catalano A, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia: a therapeutical dilemma. *Anticancer Res*. 2013;33(1):29-38.
11. Sanjeevi CB, Hjelmström P, Hallmans G, Wiklund F, Lenner P, Angström T, et al. Different HLA-DR-DQ haplotypes are associated with cervical intraepithelial neoplasia among human papillomavirus type-16 seropositive and seronegative Swedish women. *Int J Cancer*. 1996;68(4):409-14.
12. Chattopadhyay K. A comprehensive review on host genetic susceptibility to human papillomavirus infection and progression to cervical cancer. *Indian J Hum Genet*. 2011;17(3):132-44.
13. Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, 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.

PICO 3: Revaccination med den nonavalente HPV-vaccine hos kvinder, der tidligere er vaccineret med den 2v eller 4v vaccine

Problemstilling: Skal kvinder, der tidligere er vaccineret med den 2v eller 4vHPV-vaccine anbefales revaccination med den 9vHPV-vaccine for at øge beskyttelsen mod cervixcancer?

Population: kvinder, der tidligere er vaccineret med 2vHPV- eller 4vHPV-vaccine

Intervention: revaccination med 9vHPV-vaccine

Comparison: ingen revaccination

Outcome: risiko for cervixcancer

Litteratursøgningsmetode

På basis af en bred, systematisk litteratursøgning udført d. 29.01.21 i PubMed, Embase og Cochrane med en søgestreng, der kombinerede forskellige Emtree- hhv. Mesh-termer og forskellige fritekstsøgninger på ordene "*Papillomavirus Vaccines*", "*Human papillomavirus vaccine, L1 type 16, 18*", "*bivalent*", "*Human Papillomavirus Recombinant Vaccine Quadrivalent, Types 6, 11, 16, 18*", "*quadrivalent*", "*Human Papillomavirus Recombinant Vaccine nonavalent*", "*nonavalent*", og med sproglig begrænsning til engelsk, dansk, svensk og norsk, men uden tidsmæssig begrænsning, nåede vi frem til 409 artikler efter frasortering af dubletter. Disse blev gennemgået kritisk på titel og abstract, og desuden blev referencelister gennemgået, når dette blev vurderet relevant. Herved fandt vi frem til seks artikler omhandlende revaccination med 9vHPV, hvoraf yderligere en blev frasorteret som irrelevant efter gennemlæsning, således at i alt fem artikler omhandlende revaccination er inkluderet. Der findes således på nuværende tidspunkt kun meget få studier, som har beskæftiget sig med revaccination med 9vHPV af kvinder tidligere vaccineret med 2vHPV eller 4vHPV men ingen studier har undersøgt effekten af re-vaccination på forekomsten af CIN2+ eller cervixcancer. Belysning af dette PICO-spørgsmål har derfor primært måttet baseres på indirekte evidens.

Baggrund

Vaccination mod HPV blev først introduceret i det danske børnevaccinationsprogram i oktober 2008, og der har siden været implementeret flere forskellige catch-up-programmer (1), som det også fremgår af indledningen. 4vHPV var den første vaccine, der blev anvendt, og denne indgik i børnevaccinationsprogrammet i en årrække frem til februar 2016, hvor den kortvarigt blev afløst af 2vHPV, som så igen i november 2017 blev erstattet af 9vHPV (2).

Udover at beskytte mod de i 2v- og 4vHPV i forvejen inkluderede HR-HPV-typer 16 og 18, yder 9vHPV også beskyttelse imod yderligere fem HR-HPV-typer, nemlig HPV31, 33, 45, 52 og 58. De 7 HR HPV-typer forårsager tilsammen ca. 90 % af alle cervixcancerer på verdensplan, og 9vHPV har

således potentiale til at øge forebyggelsen af cervixcancer fra ca. 70 % ved tidligere lancerede vacciner, til op mod 90 % (3).

Der er således en stor gruppe kvinder vaccineret før november 2017, som ikke er så godt beskyttet mod cervixcancer som de piger, der i dag bliver vaccineret med 9vHPV. Dette rejser spørgsmålet om, hvorvidt de kvinder, der tidligere har gennemført en vaccinationsserie med 2v- eller 4vHPV, bør tilbydes revaccination med den nu tilgængelige 9vHPV.

Evidens

Til besvarelse af den ovenfor angivne problemstilling med baggrund i det sparsomme evidensgrundlag samt udfærdigelse af rekommandationer baseret herpå er følgende parametre taget i betragtning:

- Hvor lang tid beskytter de allerede givne vacciner med hhv. 2v- og 4vHPV?
- Hvor meget vil revaccination med 9vHPV bidrage til reduktionen af byrden af HPV-associeret sygdom?
- Er det sikkert at revaccinere tidligere 2v- og 4vHPV-vaccinerede kvinder med 9vHPV, og hvordan er immunresponsen herved?
- For hvem giver revaccination med 9vHPV klinisk mening?

Varighed af beskyttelse efter vaccination med hhv. 2v- og 4vHPV

2vHPV er i et randomiseret kontrolleret studie vist at yde effektiv forebyggelse imod HPV 16/18 infektion i minimum 8,4 år, og studiet viste endvidere vedvarende antistoftitre for HPV 16/18 mange fold højere end efter naturlig infektion (4). I lighed hermed har et nyligt udgivet studie af Kjaer et al. (5) vist, at 4vHPV yder 100 % beskyttelse mod svære celleforandringer forårsaget af HPV16/18 i \geq 12 år. Sidstnævnte studie har endvidere påvist vedvarende HPV 6/11/16/18 antistofrespons i op til 14 år efter vaccinationen. Forfatterne finder ingen evidens for aftagende immunitet og indikerer således, at der på sigt ikke vil være behov for revaccination. Studier med endnu længere follow-up tid er dog påkrævet, for med sikkerhed at kunne udelukke behovet for en senere revaccination.

Reduktion i HPV-sygdomsbyrde ved revaccination

Et stort retrospektivt tværsnitsstudie af de Sanjose et al. (3), baseret på 10.575 paraffinindlejrede prøver af histologisk bekræftede tilfælde af cervixcancer fra 38 forskellige lande, fandt, som tidligere anført, at HPV16/18 er årsag til 70 % af alle cervixcancer, mens HPV31/33/45/52/58 er årsag til 15,2-20 % af cervixcancer. Et større europæisk register- og litteraturstudie, baseret på data fra 31 lande, har endvidere fundet, at de syv HR-HPV-typer inkluderet i 9vHPV er årsag til 30.890 (95% CI: 28.539 til 33.242) tilfælde af cervixcancer om året, mod 25.267 (95% CI: 23.062 til 27.528) tilfælde forårsaget af HPV16/18(6). Dette svarer til, at incidensen af cervixcancer tilfælde forårsaget af HPV16/18/31/33/45/52/58 er 22% højere end incidensen af cancer tilfælde forårsaget af HPV16/18 alene. Samme studie fandt også, at de fire HPV-typer i 4vHPV var ansvarlig for 45,5 % af alle årlige tilfælde af CIN2+, mens de syv high risk HPV-typer i 9vHPV var ansvarlige for 82,3% af disse

tilfælde, svarende til 36,8 procentpoint flere tilfælde af CIN 2+ om året end HPV 6/11/16/18 alene. Således konkluderer studiet en betydelig mereeffekt af 9vHPV, særligt i forhold til præmaligne tilstande.

Hammer et al. (7) har foretaget en metaanalyse af den aldersspecifikke prævalens af HPV16/18-genotyperne i cervixcancer, baseret på 15 tværsnitsstudier publiceret i perioden 1999 til 2015 (i alt 11.526 cancer cases). Metaanalysen viste en højere forekomst af HPV16/18 hos yngre kvinder med cervixcancer end hos ældre, og at prævalensen af HPV16/18 i cervixcancer faldt signifikant med alderen fra at være til stede hos 74,8 % af de 30-39-årige kvinder, til kun 56,8 % af kvinder \geq 70 år. Lignende resultater er demonstreret i et større amerikansk tværsnitsstudie af Saraiya et al. (8), hvor HPV16/18 hyppigere blev detekteret i cervixcancer hos kvinder yngre end 35 år end hos kvinder \geq 65 år, og en lignende alderstrend blev også observeret for cervikal CIS. På baggrund heraf, kan det formodes, at 2v- og 4vHPV vil reducere cervixcancerincidensen relativt mindre hos de ældre kvinder, sammenholdt med yngre aldersgrupper.

Studiet af Saraiya et al., der har kigget på 1258 cases af HPV-positiv cervikal CIS samt invasiv cervixcancer, fandt endvidere, at incidensen af HPV31/33/45/52/58-positive tilfælde af cervikal CIS steg signifikant med alderen, mens en lignende alderstrend dog ikke kunne påvises for cervixcancer (8). Både dette studie samt et mindre dansk tværsnitsstudie, baseret på 121 cervixcancer-cases (9), fandt en tendens til et stigende antal cervixcancer-cases positive for andre HPV-genotyper end 16 og 18 med alderen, samt en tendens til et stigende antal HPV-negative cases med alderen.

Baseret på ovenstående må 9vHPV således antages at yde relativt større beskyttelse mod cervikal dysplasi samt cervixcancer med stigende alder, sammenlignet med 2v- og 4vHPV, hvis man altså antager, at man opnår livstidsbeskyttelse efter vaccine. Vi vurderer, at denne konklusion er rimelig, på trods af, at der i studiet af Saraiya et al. ikke kunne påvises en alderstrend med signifikant flere HPV31/33/45/52/58-positive tilfælde af i cervixcancer med alderen, idet metaanalysen af Hammer et al. har højere evidensgrad, og desuden er bekræftet i et mindre dansk studie. Det skal dog her bemærkes, at der naturligvis også kan være forskelle imellem lande.

Det tidligere omtalte studie af de Sanjose et al. fandt endvidere, at HPV16/18/45-positive cervixcancer blev diagnosticeret i en tidligere alder end andre single-HPV-infektioner (3). Studiet viste også, at HPV45 var den tredjehyppigst fundne HPV-type i cervixcancer, og tilfældene positive for denne type havde den laveste gennemsnitsalder (48,2 år) ved diagnosticering. Dette kunne tale for, at revaccination af tidligere vaccinerede kvinder også kan have en positiv effekt hos yngre kvinder.

Et andet relevant aspekt ift. potentiel HPV-sygdomsreduktion ved revaccination er krydsbeskyttelse. Dette er undersøgt i et studie af Brown et al. fra 2009(10). Krydsbeskyttelse over for andre HPV typer efter vaccination med 4vHPV blev undersøgt blandt 2068 kvinder i gennemsnit 3,6 år efter første dosis af 4vHPV, og man fandt en reduktion på 25% af infektion forårsaget af HPV31/33/45/52/58 ved 4vHPV-vaccination. Krydsbeskyttelsen rettede sig dog primært mod HPV31 og 33. Andre studier har ikke fundet nogen signifikant beskyttelse mod CIN2-3 forårsaget af andre HPV typer efter vaccination mod HPV16/18(11).

Ved sammenligning af 9vHPV med 4vHPV, var 9vHPV 96,3% mere effektiv i reduktion af CIN2-3/AIS forårsaget af HPV31/33/45/52/58, og 95,7% mere effektiv i forebyggelsen af persisterende

infektion med HPV31/33/45/52/58(12). Således kan der være tale om en begrænset krydsbeskyttelse, men man kan ikke forvente tilstrækkelig krydsbeskyttelse overfor HPV31/33/45/52/58 ved vaccination med 4vHPV.

Da det tager flere årtier for HPV-infektion at progrediere til cancer, vil det formentlig tage et stykke tid, før vi kan estimere den sande reduktion i incidensen af HPV-relateret cancer, som de forskellige HPV-vaccinationer har medført (6).

Sikkerhed og immunrespons ved revaccination

Et internationalt randomiseret kontrolleret studie af Garland et al. (13) har undersøgt sikkerheden ved vaccination med 9vHPV hos 12-26-årige tidligere vaccineret med 4vHPV. Man fandt, at 9vHPV-vaccination blev tålt godt, dog var lokalreaktion på indstiksstedet hyppigere hos interventionsgruppen, der fik 9vHPV, end hos kontrolgruppen, som fik saltvandsinjektioner. Dette resultat understøttes af en metaanalyse af Moreira et al. (14). I et randomiseret kontrolleret studie af Gilca et al. (15) undersøgte man bl.a. lokale og systemiske bivirkninger de første fire dage efter vaccination i et to-dosis blandet vaccinationsregime med en dosis 2vHPV og en dosis 9vHPV, hhv. to doser 9vHPV, givet med seks måneder imellem. Her fandt man ingen signifikant forskel i sikkerhedsprofilen mellem de to regimer. Det har ikke været muligt at finde studier, der undersøger bivirkningsprofilen ved senere revaccination med 9vHPV af tidligere 2vHPV-vaccinerede.

Garland et al. undersøgte endvidere immunresponset efter revaccination, og fandt, at størrelsen af immunresponset for HPV31/33/45/53/58 hos tidligere 4vHPV-vaccinerede var uafhængigt af, hvor lang tid der gik imellem sidste injektion af 4vHPV og første injektion af 9vHPV (13). Dog var der i dette studie maksimalt gået fire år imellem de to vaccinationstyper. Man undersøgte endvidere, hvorvidt immunresponset for HPV31/33/45/52/58, hos de revaccinerede kvinder fra studiet, var sammenligneligt med det opnåede immunrespons herfor, hos aldrig-HPV-vaccinerede kvinder, baseret på en cross-studie analyse. Man fandt, at immunresponset kvantificeret ved GMTs (geometric mean antibody titers) for de tidligere 4vHPV-vaccinerede var forholdsvis større for HPV16/18 end for HPV31/33/45/52/58. Man mener, at dette skyldes, at aminosyrerne i L1 proteinerne i de forskellige HPV-typer er 80% ens, og at det fortrinsvis er immunsystemets hukommelsesrespons for HPV16/18, der aktiveres ved revaccinationen, således responset bliver forholdsvis lavere for HPV31/33/45/52/58. Den lavere immunogenicitet overfor HPV31/33/45/52/58 ved revaccination kan dog ikke tolkes som, at revaccination giver dårligere beskyttelse end primær vaccination med 9vHPV, da der for nuværende ikke er påvist nogen tærskel for minimum anti-HPV-titer påkrævet, til at opnå beskyttelse. Tærsklen for påkrævet antistof for at opnå immunitet, kan altså være nået, trods det lavere GMT-niveau efter revaccination end efter primær 9vHPV-vaccination. 98% af de i interventionsgruppen tidligere 4vHPV-vaccinerede opnåede seropositivitet for HPV31/33/45/52/58 efter tre doser af 9vHPV.

Hvem skal vi anbefale revaccination?

Overordnet set forventes revaccination med 9vHPV efter tidligere vaccination med 2v- eller 4vHPV at være sikker og at kunne øge modstandsdygtigheden mod HPV31/33/45/52/58, hvilket teoretisk vil

kunne reducere forekomsten af dysplasi og cancer (13). Den kliniske effekt af revaccination forventes især at komme til udtryk hos ældre kvinder, idet HPV16/18, som tidligere anført, sjældnere er årsag til cervixcancer hos ældre end hos de unge, mens andre HPV-genotyper ses hyppigere med stigende alder (7,8,9).

I forlængelse af dette, giver det mening at belyse om revaccination giver klinisk mening for alle, eller om særlige grupper, som er mere disponerede for HPV-relateret sygdom, bør være i fokus.

9vHPV har i et studie vist sig at være særdeles effektiv i forebyggelsen af alle ni HPV-typer inkluderet heri, såfremt individet er negativt for disse typer på vaccinationstidspunktet (16). Samme studie finder dog også, at vaccination med 9vHPV ikke forebygger sygdom forårsaget af de i vaccinen inkluderede HPV-typer, som individet allerede er inficeret med på vaccinationstidspunktet. Dette bekræfter, at vaccination mod HPV har størst effekt hos HPV-naive kvinder. Stigende antal seksualpartnere er velkendt som værende en af de vigtigste prædiktorer for HPV-infektion samt HPV-relateret cervical cancer og præcancer (17). Baseret på ovenstående må personer med seksuel risikoadfærd i form af mange tidligere seksualpartnere (og dermed mere eksponering for HPV-smitte), derfor forventes at få en mindre effekt af en revaccination, end individer, der har haft færre seksualpartnere. Det kan være relevant at revaccinere individer, der forventes at øge deres seksuelle risikoadfærd ift. tidligere.

Flere studier har vist, at kvinder, der tidligere har haft HPV-associeret sygdom, fx kondylomer eller som er koniserede for CIN3, har øget risiko for at få HPV-associeret cervixcancer senere i livet (18,19,20). Disse patienter udgør dermed endnu en gruppe i særlig risiko for alvorlig HPV-relateret sygdom og diskuteres i et separat afsnit.

Der foreligger således aktuelt ikke direkte evidens for effekten af revaccination på forekomsten af HPV-relaterede cancere hos tidligere 2v- og 4vHPV-vaccinerede. Vi ved dog, at 9vHPV-vaccination teoretisk beskytter mod 15-20 procentpoint flere tilfælde af cervixcancer end 2v- og 4vHPV-vaccination (3). Gevinsten ved revaccination forventes at være størst i ovennævnte risikogrupper, og det kunne måske give klinisk mening at anbefale revaccination. Der er ikke beskrevet kontraindikationer forbundet med 9vHPV-vaccination til tidligere 2- eller 4vHPV-vaccinerede kvinder, og der er derfor ikke noget, der taler imod revaccination af øvrige tidligere vaccinerede kvinder, hvilket ligeledes er konklusionen på andre publicerede ekspertvurderinger vedr. dette emne (21,22,23).

Resume af evidens	Evidensgrad
2vHPV yder beskyttelse mod HPV16/18 i min. 8,4 år, mens 4vHPV beskytter mod HPV16/18 i min. 14 år.	2b
Det tyder for nuværende på, at der ikke er behov for en booster-vaccination for at bevare beskyttelse mod HPV16/18 efter tidligere 2v- og 4vHPV-vaccination.	5
Proportionen af HPV16/18-positive cervixcancere falder med alderen, mens proportionen af andre HR-HPV-typer i cervixcancer stiger.	2a
Prævalensen af HPV31/33/45/52/58-positiv cervikal dysplasi stiger med alderen.	2c
Der forventes ikke tilstrækkelig krydsbeskyttelse mod andre HR-HPV-typer end de to inkluderede HPV16/18, ved vaccination med 4vHPV-vaccine.	2b
Revaccination af tidligere 2v- eller 4vHPV-vaccinerede kvinder er uden højere forekomst af alvorlige bivirkninger på vaccinationstidspunktet, end hvad der ses ved placebo.	1b
Det tyder på, at immunresponsen man opnår overfor HPV31/33/45/52/58, ved komplet revaccination med 9vHPV, er tilstrækkeligt, til at yde beskyttelse mod disse typer.	1b
9vHPV-vaccination beskytter effektivt imod 9 HPV-typer, men der er ikke sikker beskyttelse mod CIN2+ eller cancer forårsaget af typer, man allerede er inficeret med på vaccinationstidspunktet.	1b
Kvinder med tidligere HPV-associeret sygdom har større risiko for udvikling af cervixcancer senere i livet, og revaccination med 9vHPV af denne gruppe kan muligvis mindske denne risiko.	5

Kliniske rekommandationer	Anbefaling Styrke
Revaccination med 9vHPV kan overvejes til kvinder, der tidligere er vaccineret med den 2v eller 4vHPV-vaccine og som tidligere har haft HPV-associeret sygdom (eks. kondylomer eller cervikal dysplasi).	D
2vHPV- og 4vHPV-vaccinerede kvinder kan på baggrund af en individuel risikovurdering eller ved eget ønske herom revaccineres med den 9vHPV.	D

Litteraturliste

1. Institut SS. Human papillomavirus vaccine i børnevaccinationsprogrammet. EPI-NYT 35-2008. Available at: <https://www.ssi.dk/-/media/arkiv/dk/aktuelt/nyhedsbreve/epi-nyt/2008/2008-pdf/epi-nyt---2008---uge-35.pdf?la=da>.
2. Institut SS. Vaccination mod human papillomavirus. Copenhagen2020 [updated 9 oktober, 2020]. Available at: <https://www.ssi.dk/vaccinationer/boernevaccination/vaccination-mod-livmoderhalskraeft>
3. De Sanjose S, Quint WGT, Alemany L, Geraets DT, Klaustermaier JE, Lloveras B, et al.: Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;11:1048-56
4. Roteli-Martins CM, Naud P, Borba PD, Teixeira JC, De Carvalho NS, Zahaf T, et al.; Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2012;8(3):390-397.
5. Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, Dillner J, Tryggvadóttir L, Munk C, Berger S, et al, Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic contries. *EClinicalMedicine*. 2020;23:100401.
6. Hartwig S, Baldauf JJ, Dominiak-Felden G, Simondon F, Alemany L, de Sanjose S, Castellsagué X: Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: Potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. *Papillomavirus Research*. 2015;1:90-100.
7. Hammer A, Rositch A, Qeadan F, Gravitt PE, Blaakaer J. Age-specific prevalence of HPV16/18 genotypes in cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2016;138(12):2795-803.
8. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, Lynch CF, Hernandez BY, Lyu CW, et al.: US Assessment of HPV Types in Cancers: Implications for Current and 9-Valent HPV Vaccines. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(6):djh086.
9. Hammer A, Mejlgård E, Gravitt P, Hogdall E, Christiansen P, Steiniche T, et al. HPV genotype distribution in older Danish women undergoing surgery due to cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(11):1262-8.
10. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, 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. *The Journal of Infectious Diseases*. 2009;199:926-35.
11. Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Perez G, 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 16-18 years. *The Journal of Infectious Diseases*. 2009;199:936-44.

12. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *The New England journal of medicine*. 2015;372(8):711-23.
13. Garland SM, Cheung TK, McNeill S, Petersen LK, Romaguera J, Vazquez-Narvaez J, et al.: Safety and immunogenicity of a 9-Valent HPV vaccine in females 12-26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine*. 2015; 33: 6855-6864.
14. Moreira ED, Giuliano AR, de Hoon J, Iversen OE, Joura EA, Restrepo J, et al.: Safety profile of the 9-valent human papillomavirus vaccine: assessment in prior quadrivalent HPV vaccine recipients and in men 16 to 26 years of age. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2018;14(2):396-403.
15. Gilca V, Suvageau C, Panicker G, De Serres G, Ouakki M, Unger ER: Immunogenicity and safety of a mixed vaccination schedule with one dose of nonavalent and one dose of bivalent HPV vaccine versus two doses of nonavalent vaccine – a randomized clinical trial. *Vaccine*. 2018;36(46):7017-7024.
16. Giuliano AR, Joura EA, Garland SM, Huh WK, Iversen OE, Kjaer SK, et al.: Nine-valent HPV vaccine efficacy against related diseases and definitive therapy: comparison with historic placebo population. *Gynecologic Oncology*. 2019;154:110-117.
17. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer: Cervical carcinoma and sexual behavior: collaborative reanalysis of individual data on 15,461 women with cervical carcinoma and 29,164 women without cervical carcinoma from 21 epidemiological studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(4):1060-1069.
18. Blomberg M, Dehendorff C, Kjaer SK: Risk of CIN2+ following diagnosis of genital warts: a nationwide cohort study. *Sex Transm Infect*. 2019;95:614-618.
19. Sand FL, Frederiksen K, Munk C, Jensen SM, Kjaer SK: Long-term risk of cervical cancer following conization of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 – A Danish nationwide cohort study. *International Journal of Cancer*. 2018;142:1759-1766.
20. Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, Sparén P: Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *MBJ*. 2007;335(7629):1077.
21. Van Damme P, Bonanni P, Bosch FX, Joura E, Kjaer SK, Meijer CJLM, et al.: Use of nonavalent HPV vaccine in individuals previously fully or partially vaccinated with bivalent or quadrivalent HPV vaccines. *Vaccine*. 2016;34:757-761.
22. Yusupov A, Popovsky D, Mahmood L, Kim AS, Akman AE, Yuan H: The nonavalent vaccine: a review of high-risk HPVs and a plea to the CDC. *Am J Stem Cells*. 2019;8(3):52-64.
23. Supplemental information and guidance for vaccination providers regarding use of a 9-valent HPV. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. Department of Health & Human Services, USA. 2016.

PICO 4: HPV-vaccination af immunkompromitterede patienter

Litteratursøgningsmetode (fælles til hele afsnittet):

Der er søgt i PubMed og Embase.

Søgeord: immunodeficiency, primary immunodeficiency, immunocompromised host, human papillomavirus vaccine, vaccine response, wart virus vaccine og immunodeficiency.

PubMed-søgningen gav 449 resultater, hvoraf 35 artikler blev gennemlæst. Embase-søgningen gav 332 resultater, hvoraf 19 blev gennemlæst.

Søgningen var begrænset til engelsk og skandinavisk sproget litteratur. Kasuistikker er ekskluderet.

Desuden er relevante artiklers referencelister gennemgået mhp at finde yderligere egnet litteratur. Litteratursøgningen blev afsluttet 27/1-2021.

Da der er sparsom evidens for effekten af HPV-vaccinen på CIN2+ er der i denne guideline kun fokuseret på immunogenicitet. Der er derfor ingen direkte evidens på området.

Baggrund

De fleste HPV-infektioner bliver ikke-detekterbare indenfor et til to år – et fænomen, man tidligere har defineret som clearance, hvor HPV enten ligger latent intracellulært eller under detektionsgrænsen som en immunologisk kontrolleret infektion. Det cellemedierede immunrespons (cytotoxiske T-celler og NK-celler) spiller derfor en afgørende rolle i at kontrollere infektionen (1–3). Det humorale immunrespons spiller en mindre rolle ved HPV-infektion, idet man estimerer, at ikke alle er i stand til at generere et antistofrespons. Ydermere er antistoftiter ofte lav, hvorfor antistofferne formentlig ikke kan forebygge en ny infektion eller reaktivering af en latent HPV-infektion. Hos immunkompromitterede patienter er HPV-infektion forbundet med en øget risiko for udvikling af HPV-associeret sygdom eller recidiv og er oftere mere modstandsdygtig overfor behandling. Nedsat immunkompetence kan være *intrinsic* (fx primære immundefekter, autoimmune sygdomme), *extrinsic* (fx immundæmpende behandling, HIV-infektion) eller en kombination. HPV-vaccinen er en rekombinant vaccine, der ikke forårsager sygdom hos immunkompromitterede patienter. Vaccinens immunogenicitet afhænger af patientens immunkompetence. Vaccination kan gives til alle immunkompromitterede patienter (primære som sekundære), hvis patienten vurderes at være i stand til at lave et immunologisk respons (4,5).

4a. Primære immundefekter og HPV-vaccination

Problemstilling: Bør piger og kvinder med primære immundefekter HPV-vaccineres for at reducere risikoen for cervixcancer?

Population: Piger og kvinder med primære immundefekter

Intervention: HPV-vaccination

Comparison: HPV-vaccination af raske kontroller

Outcome: Serologi – immunrespons

Baggrund

Ved primære immundefekter i det innate og det adaptive immunsystem ses en øget risiko for multiple HPV-infektioner med ofte udbredte og behandlingsresistente vorter (3–5). Defekter som SCID (*severe combined immunodeficiency*) og CVID (*combined variable immunodeficiency*) resulterer ofte, men ikke nødvendigvis, i udbredte vorter (3). Patienter, der får immunglobulin-infusion (fx SCID-patienter), har en stærkt reduceret immunkompetence og vil ikke have glæde af HPV-vaccination, da de formentlig ikke vil kunne producere antistoffer (serokonvertere). Immunglobulin-infusion fra donorer vil omvendt kunne beskytte disse patienter mod HPV-infektion (5).

Der findes mere end 300 forskellige primære immundefekter, de er sjældne og forekommer enten som ny mutation eller genetisk nedarvet og kendt i familien. Det er i praksis umuligt at lave vaccinationsrekommendationer for hver enkelt sygdom (5).

Evidens

Handisurya et al. (6) har lavet et klinisk studie på en 12-årig pige med WHIM syndrom (*Warts, Hypogammaglobulinaemia, Infections and Myelokathexis*), neutropeni samt T- og B – cellelymfopeni, og sammenlignet hendes serologiske respons på 4vHPV-vaccination med tre uvaccinerede kontroller og tre vaccinerede kontroller. Vaccination med 4vHPV-vaccine (Gardasil®) blev givet til tiden 0, 2 og 6 mdr. Blodprøver blev taget før hver vaccinedosis og to måneder efter tredje dosis. Patientens antistoftitre (GMT, *geometric mean titer*) viste 400 for hhv. HPV6/11/16 og 100 for HPV18, hvorimod de raske, vaccinerede kontroller responderede med titre mellem 6.400 og 102.400. De fandt, at pigens antistoffer var virksomme til at neutralisere HPV6/11/16/18. Studiets laboratorietekniske metode var af god kvalitet. Forfatterne konkluderede, at 4vHPV-vaccine giver både humoralt og cellulært immunrespons hos WHIM-syndrom, og anbefaler, at alle patienter med WHIM-syndrom vaccineres mod HPV.

Konklusion

Der er yderst sparsom litteratur på HPV-vaccination til patienter med primære immundefekter. Et enkelt klinisk studie finder et stærkt nedsat immunologisk respons på den 4vHPV-vaccine.

Der er flere guidelines, reviews og expert opinions, der anbefaler HPV-vaccination til patienter med primære immundefekter, hvis det vurderes, at patienten vil være i stand til at lave blot et delvist immunologisk respons. Årsagen er dels, at HPV er meget udbredt og dels, at patienter med primære immundefekter ofte får omfattende og behandlingsresistente vorter og anogenitale kondylomer, så

selv et svagere immunologisk respons vil i teorien give en delvis beskyttelse mod HPV-infektion (3–6).

Resumé af evidens	Evidensgrad
De tilgængelige HPV-vacciner er rekombinante, og kan således ikke forårsage sygdom hos immunkompromiterede individer	1
Der ses lavere antistoftitre efter HPV-vaccination hos patienter med primære immundefekter sammenlignet med raske kontroller	4
Der er en højere forekomst af anogenitale kondylomer hos patienter med primære immundefekter sammenlignet med raske	4

Kliniske rekommandationer	Anbefaling styrke
Man bør overveje HPV vaccination af kvinder og piger under 26 år med primære immundefekter	D
Man kan overveje at HPV-vaccinere kvinder over 26 år med primære immundefekter.	√

4b. Autoimmune sygdomme og HPV-vaccination

Problemstilling: Bør piger og kvinder i immunsupprimerende behandling som følge af autoimmune lidelser (f.eks. reumatologiske lidelser og inflammatorisk tarmsygd) HPV-vaccineres for at reducere risikoen for cervixcancer?

Population: Kvinder i immunsupprimerende behandling som følge af autoimmune lidelser (reumatologiske lidelser og inflammatorisk tarmsygd)

Intervention: HPV-vaccination

Comparison: Ingen vaccination eller HPV-vaccination af raske kontroller

Outcome: Serologi – immunrespons

Baggrund

Patienter med autoimmune sygdomme har både en intrinsic (autoantistoffer, komplementaktivering mv.) og en extrinsic (immunsupprimerende behandling) immunsystempåvirkning. En autoimmun

sygdom er en risikofaktor for persisterende HPV-infektion, hvormed patienten er i øget risiko for at udvikle cervikale celleforandringer (CIN2+) og anogenitale cancere (2).

Der foreligger mest evidens på kvinder med systemisk lupus erythematosus (SLE), hvor der ses en højere forekomst af HPV-infektion, multiple HPV-infektioner og øget risiko for celleforandringer sammenlignet med raske, aldersmatchede kontroller. Et tværnsnitsstudie på 85 SLE-patienter med en gennemsnitsalder på 42 år viste en prævalens af abnorme cervix smears på 16,5% og prævalensen af CIN var 12%, hvilket var signifikant højere end aldersmatchede, raske kvinder. Multiple HPV-infektioner forekom hyppigere hos SLE-patienter end kontroller (4.7% vs 1.1%) (7). Tre års follow-up på 144 SLE-kvinder (gennemsnitsalder 41 år) viste en signifikant højere forekomst af HPV på 12.5-25% og multiple HPV-infektioner hos 6.9-16.7%. Knap halvdelen (48.5%) af incidente HPV-infektionerne persisterede i over 6 måneder (8).

Et systematisk review viste, at SLE-patienter har en øget risiko (odds ratio) på 8.6 (95% CI 3.75-20.0) for at udvikle HSIL (9).

Et studie på både rheumatoid arthritis- (RA) og SLE-patienter viste en 1.5 gange øget risiko for CIN2+ eller cervixcancer sammenlignet med den generelle befolkning (10). Hos patienter med IBD (inflammatory bowel disease) sås den samme trend, om end data ikke var statistisk signifikant (10).

Hos IBD-patienter findes modsatrettet evidens (10–12). Dette kan måske forklares ved, at IBD-patienter ikke har nedsat immunokompetence *per se*, fordi de ikke har en systemisk immundefekt, men den immunsupprimerende behandling øger risikoen for HPV-infektion eller reaktivering af latent HPV (13).

Juvenil idiopatisk arthritis (JIA) er den hyppigste reumatologiske lidelse hos børn. Patienter med JIA har øget infektionsrisiko, men der foreligger ingen data på prævalensen af persisterende HPV-infektion og celleforandringer (2).

Evidens

Et systematisk review af Pellegrino et al. (2) inkluderede fem case-kontrol og prospektive kohortestudier, der undersøgte immunogeniciteten efter HPV-vaccination hos kvinder med autoimmune sygdomme (SLE, IBD og JIA) (2). Studiernes metode var grundigt beskrevet og der var lille risiko for bias. Tre studier (n=83) inkluderede SLE-patienter (14–16). To studier (n=74) inkluderede JIA-patienter (14,17) og ét studie inkluderede IBD-patienter (n=33) (18). Tre studier undersøgte den 4vHPV-vaccine (15,16,18), mens to studier undersøgte den 2vHPV-vaccine (14,17). De fem studier undersøgte andelen der serokonverterede (danner antistoffer) og mængden af neutraliserende antistof (antistoftiter).

Forfatterne konkluderede, at begge vacciner var effektive og sikre til patienter med autoimmune sygdomme (SLE, IBD og JIA). Der fandtes generelt en lavere serokonverteringsrate hos patienter med autoimmune sygdomme sammenlignet med raske kontroller, men denne forskel var ikke statistisk signifikant. Alle studierne fandt lavere antistoftitre for patienter sammenlignet med kontroller. Mok et al. (15) fandt de laveste serokonverteringsrater hos SLE-patienter 12 måneder efter tredje vaccinedosis, hvor hhv. 82%, 89%, 95% og 76% var seropositive for HPV6, 11, 16 og 18. Hos raske, aldersmatchede kontroller var hhv. 98%, 98%, 98% og 80% seropositive for HPV 6/11/16/18. Mulige årsager til lavere serokonverteringsrater ved et års follow-up kunne være højere alder (18-35

år, gennemsnit 25.8 ± 3.9 år), at antistofferne holder i kortere tid hos SLE-patienter og samtidig immunsupprimerende behandling.

At færre var seropositive for anti-HPV18 sås også hos IBD-patienter, hvor kun 40% var seropositive for anti-HPV18 ved follow-up 27 måneder efter tredje dosis (18).

Mok et al. 2018 (19) har lavet et 5-års follow-up på samme SLE-population som Mok et al. 2013 (n=50 cases og n=50 kontroller med moderat-svær SLE (15)). De inkluderede 34 patienter, der var seropositive 12 måneder efter 4vHPV-vaccination og sammenlignede med 34 aldersmatchede kontroller. De fandt at 89%, 84%, 94% og 96% fortsat var seropositive for hhv. HPV6/11/16 og 18. For kontroller var det hhv. 97%, 97%, 100% og 96%.

Antistoftitre for HPV6 og 16 var signifikant lavere hos SLE-patienter sammenlignet med kontroller, men både SLE-patienter og kontroller havde signifikant lavere antistoftitre ved fem års follow-up sammenlignet med 12 måneders follow-up. Titre for anti-HPV16 og 18 var negativt associeret med kvindens alder på vaccinationstidspunktet (hhv. $p=0,03$ og $p=0,02$) ved fem års follow-up.

De fandt desuden en statistisk signifikant sammenhæng mellem kumulativ prednisolon-dosis og lavere antistoftitre for anti-HPV6, 11 og 16 ved fem års follow-up. Det samme var gældende for mycophenolate mofetil. For tacrolimus gjaldt det kun anti-HPV18-titer. For cyklofosamid, azathioprin, cyklosporin og hydroxychloroquin fandtes ikke sammenhæng mellem kumulativ dosis og lavere antistoftiter.

De patienter, der seroreverterede (seronegative) havde signifikant flere SLE-flares og havde modtaget signifikant højere kumulativ dosis immunsupprimerende behandling med prednisolon, mycophenolate mofetil og tacrolimus. Kvindens alder og SLE-varighed var ikke korreleret til seroreversion.

Forfatterne konkluderede, at en høj andel af SLE-patienter bevarede HPV-antistoffer ved fem års follow-up. SLE-patienter med mange flares og mere immunsupprimerende behandling var mere tilbøjelige til at serorevertere efter fem år.

Et prospektivt kohortestudie af Dhar et al. på 37 SLE-patienter i alderen 19-50 år (gennemsnitsalder 38 år) undersøgte immunogeniciteten af den 4vHPV-vaccine og sammenlignede med aldersmatchede, raske kontroller (1). Der var veldefinerede inklusions- og eksklusionskriterier, men der var risiko for selektionsbias, da patienterne var "volunteers". Frafaldet var 8%. Patienterne havde mild til moderat SLE, 79% var afroamerikanere og på inklusionstidspunktet havde 53% en anamnese med abnorme smears rangerende fra ASCUS til HSIL. Ved baseline var 79% af kvinderne seropositive for ≥ 1 HPV-typer. Der var 100% serokonvertering for HPV6/11/16/18. Antistoftitre for de fire HPV-subtyper rangerede i gennemsnit over gennemsnittet for raske 35-45-årige kvinder. Der var ingen SLE-patienter, der udviklede SLE-flares, ændringer i autoantistofkoncentrationer, dannede trombogene antistoffer eller udviklede trombose. Forfatterne konkluderede, at den 4vHPV-vaccine var sikker og immunogen hos patienter med mild til moderat SLE.

Dhar et al. 2018 (20) har lavet subanalyser på vaccineresponset hos samme SLE-population som ovenfor (Dhar et al. 2017 (1)). Da 27/34 (79%) var seropositive for én eller flere HPV-typer ved baseline (35% var seropositive for ≥ 2 HPV-typer), var hypotesen, at vaccination ville give et anamnestisk vaccinerespons. Forfatterne fandt, at de, der allerede var eksponerede for HPV (seropositive ved baseline) havde højere antistoftitre for alle fire HPV-typer efter 4vHPV-vaccination. Logistisk regression viste statistisk signifikant højere antistoftitre for anti-HPV6, 11 og

16 sammenlignet med antistoftitre hos HPV-naive kvinder. Der var dog ikke evidens for et anamnestic vaccinerespons, idet stigningen i antistoftitre ikke var så stærk som forventet hos kvinderne med tidligere naturlig HPV-eksposition. Forfatterne konkluderede, at alle kvinder med SLE skal vaccineres mod HPV.

Mazzola et al. har lavet en oversigtsartikel om generelle vaccinationsstrategier for børn og voksne med IBD. De konkluderede, at det ideelle vaccinationstidspunkt er på IBD-diagnosetidspunktet (21). Hos IBD-patienter vil 80% på et tidspunkt modtage behandling med binyrebarkhormon, 40% med thiopuriner og 20% med biologisk behandling (13). Derfor bør HPV-vaccination foretages inden opstart på immunmodulerende behandling. Dette er i tråd med ECCO's (European Crohn's and Colitis Organisation) guideline-anbefalinger om HPV-vaccination på diagnosetidspunktet for IBD, inden der iværksættes immunmodulerende behandling (13). Vaccination af IBD-patienter i immunsupprimerende behandling har generelt 60% lavere immunrespons (serologi) og de laveste antistoftitre ses ved anti-TNF α -behandling (22).

Friedman og Winthrop har publiceret en oversigtsartikel vedrørende HPV-vaccination af piger og kvinder med RA og anbefaler, at alle RA-patienter vaccineres mod HPV uanset immunsupprimerende behandling (23).

Konklusion

Kvinder med autoimmune sygdomme har højere forekomst af HPV-infektion, multiple HPV-infektioner og abnorme smears sammenlignet med aldersmatchede, raske kvinder. Både den autoimmune sygdom i sig selv og den immunmodulerende behandling resulterer i lavere serokonverteringsrater og lavere antistoftitre efter HPV-vaccination. Trods et lavere immunologisk respons er der konsensus om, at selv lavere antistoftitre yder en vis beskyttelse mod HPV-relateret sygdom, og det anbefales, at piger og kvinder med autoimmune sygdomme følger det danske vaccinationsprogram. Optimalt bør piger og kvinder vaccineres inden opstart af immunmodulerende behandling for at opnå det stærkeste immunologiske respons (gerne minimum 2 uger før opstart), men der er evidens for, at selv under immunsupprimerende behandling kan kvinder med autoimmune sygdomme genere et tilfredsstillende immunrespons.

Der er evidens for, at gevinsten ved HPV-vaccination falder med stigende alder hos kvinden. For kvinder over 26 år med autoimmune sygdomme foreligger der ikke evidens for eller imod HPV-vaccination, og beslutningen må bero på en individuel vurdering.

Resumé af evidens	Evidensgrad
Patienter med RA og SLE har en 1.5 gange højere risiko for CIN2+ og cervix cancer sammenlignet med den generelle befolkning	2b
Serokonvertering og antistoftiter for HPV-type 6, 11, 16 og 18 er lidt lavere hos piger og kvinder med autoimmune sygdomme sammenlignet med aldersmatchede, raske kontroller.	3a
Ældre alder på vaccinationstidspunktet synes at resultere i lavere serokonverteringsrate, lavere antistoftitre og højere risiko for antistoftab (seroreversion) i løbet af fem år hos patienter med SLE. Dette er ikke undersøgt for RA, JIA og IBD.	3b
Højere kumulativ dosis af hhv. prednisolon, mycophenolate mofetil og tacrolimus er associeret med lavere antistoftitre. For cyklofosamid, azathioprin, cyclosporin og hydroxychloroquin fandtes ingen sammenhæng.	3b
Efter fem år er færre SLE-patienter seropositive (84-96% for HPV 6/11/16/18) sammenlignet med aldersmatchede, raske kvinder (94-100% for HPV 6/11/16/18). Dette er ikke undersøgt for RA, JIA og IBD.	3b
Der er ikke fundet evidens for forværring eller opblussen i autoimmun sygdom efter HPV-vaccination ved SLE, JIA og IBD. Dette er ikke undersøgt for RA.	3a
HPV-vaccination foretages optimalt på diagnosetidspunktet for autoimmun sygdom eller minimum to uger før opstart af immunmodulerende behandling.	1a
HPV-vaccination kan foretages under samtidig immunsupprimerende behandling, men så må et lavere immunologisk respons påregnes.	3a

Kliniske rekommandationer	Anbefaling styrke
Man bør overveje HPV vaccination til piger og kvinder under 26 år med autoimmune sygdomme	B
Man kan overveje at HPV-vaccinere kvinder over 26 år med autoimmune sygdomme efter en individuel risikovurdering	C
HPV-vaccinen skal gives i et 3-dosisregime til tiden 0, 2 og 6 måneder.	B

4c. HIV-positive og HPV-vaccination

Problemstilling: Bør ikke-vaccinerede HIV-positive børn og kvinder vaccineres mod HPV for at reducere risikoen for cervixcancer?

Population: HIV-positive børn og kvinder

Intervention: HPV-vaccination

Comparison: Placebo-injektion eller HPV-vaccination af HIV-negative

Outcome: Serologi – immunrespons

Forkortelse

SMD: *Standardized mean difference*. Bruges når studier rapporterer resultater på forskellige skalaer. SMD -0.25 til -0.50 svarer til let effekt, -0.50 til -0.75 svarer til moderat effekt og over -0.75 svarer til stor effekt.

Baggrund

Patienter med HIV har en højere risiko for infektion med multiple HPV-typer, persisterende HPV-infektion og HPV-associeret sygdom, inkl. cancer (24–27). Risikoen stiger med faldende CD4⁺ T-celletal, hvilket forklares ved, at bekæmpelse af intracellulær HPV-infektion bl.a. er T-celleafhængig, idet CD4⁺ T-hjælperceller fremviser antigener på overfladen, så antistofproducerende B-celler aktiveres (27–29). Selvom studier har vist, at risikoen for livmoderhalskræft er faldet i takt med indførelsen af antiretroviral kombinationsbehandling (cART), er livmoderhalskræft fortsat et verdensomspændende problem (24,30,31).

Cervikale celleforandringer som LSIL persisterer længere tid hos HIV-positive sammenlignet med HIV-negative kvinder, og HIV-positive kvinder har tre gange øget risiko for at udvikle HSIL (32,33). Derudover har HIV-positive kvinder øget risiko for progression til CIN3 forandringer samt to til 22 gange øget risiko for cervixcancer sammenlignet med HIV-negative kvinder (26). Prævalensen af anal HPV-infektion er syv gange øget og progression til analcancer er 35 gange højere hos HIV positive kvinder sammenlignet med HIV-negative kvinder (26,33,34).

Effekten af HPV-vaccination er stærkt associeret med CD4-celletal og samtidig cART-behandling hos HIV-positive, og ligesom hos HIV-negative er effekten associeret med administration forud for seksuel debut (24,27,29,33,35–38).

Evidens

Flere studier omhandler HPV-vaccination af HIV-positive børn og voksne. Vi har valgt at inkludere et enkelt systematisk review af Zhan et al. fra 2019 (25), der inkluderer samtlige studier af HPV-vaccination af HIV-positive børn og voksne. Behandlingen af HIV-positive hører under det infektionsmedicinske speciale, hvorfor der henvises til deres nationale guidelines (39).

Et systematisk review og metaanalyse af Zhan et al. inkluderede 24 studier på 7507 børn og voksne med HIV (både kvinder og mænd), heraf 11 RCTs, 12 non-RCTs og et kohortestudie (25). Ni af de 24 studier var af høj kvalitet. Studier blev inkluderet uanset om der blev anvendt 2v, 4v eller 9vHPVvaccine. Outcome var 1) bivirkninger ved HPV-vaccination (HIV-positive patienter, hvor eksponering var hhv. HPV-vaccination og placebo-injektion) og 2) immunogenicitet med prospektiv måling af serokonverteringsrate og antistoftitermåling (GMT, *geometric mean titer*) ved HPV-vaccination af HIV-positive cases og HIV-negative kontroller. Injektioner blev gennemsnitligt givet til tiden 0, 2 og 6 måneder.

Der var 14 ud af 24 studier, der undersøgte serokonvertering. Hos HIV-positive havde 94% (95%CI 92-97%) anti-HPV6, mens hhv. 94% (95%CI 91-97%), 98% (95%CI 96-99%) og 90% (95%CI 86-94%) havde anti-HPV11, -16 og -18. Sammenlignet med HIV-negative HPV-vaccinerede fandtes ingen signifikant forskel i serokonverteringsrate mellem HIV-positive og HIV-negative, undtagen for anti-HPV18 med RR 0.91 (95%CI 0.87-0.95), $p < 0.001$, heterogenitet $I^2 = 38\%$, $n = 1152$.

Der var syv ud af 24 studier, der undersøgte GMT (antistoftiter). For anti-HPV6 og -11 fandtes ingen signifikant forskel mellem HIV-positive og HIV-negative HPV-vaccinerede, men ved at fjerne et enkelt studie af medium-kvalitet (40), faldt heterogeniteten, og resultatet viste herefter en statistisk signifikant lavere GMT for anti-HPV6 (SMD: -0.37 (95%CI -0.60 til -0.19), $p < 0.001$, $I^2 = 59\%$, $n = 4431$) og anti-HPV11 (SMD: -0.29 (95%CI -0.44 til -0.15), $p < 0.001$, $I^2 = 30\%$, $n = 4502$) hos HIV-positive sammenlignet med HIV-negative HPV-vaccinerede.

For anti-HPV16 og -18 fandt man statistisk signifikant lavere GMT hos HIV-positive sammenlignet med HIV-negative HPV-vaccinerede (syv studier). For anti-HPV16 var SMD: -0.34 (95%CI -0.57 til -0.11), $p = 0.004$, $I^2 = 73\%$, $n = 4468$) og for anti-HPV18 var SMD: -0.43 (95%CI -0.62 til -0.24), $p < 0.001$, $I^2 = 63\%$, $n = 4770$).

Forfatterne konkluderede, at de tilgængelige HPV-vacciner var sikre (bivirkninger hos 60% i begge grupper (HPV-vaccine-injektion versus placebo-injektion) og effektive (serokonvertering for HPV-type 6, 11, 16 og 18 hos hhv. 94%, 94%, 98% og 90%) hos HIV-positive, og de anbefaler, at HPV-vaccination af HIV-positive implementeres i internationale guidelines.

Sammenlignet med HIV-negative HPV-vaccinerede havde HIV-positive HPV-vaccinerede et statistisk signifikant lavere immunologisk respons (lavere GMT) for HPV6, 11, 16 og 18. Der mangler evidens for, om HPV-vaccination rent faktisk reducerer HPV-relaterede cancer hos HIV-positive. Der var stor heterogenitet studierne imellem og de enkelte studier justerede sjældent for

confounders, hvorfor det poolede resultat må tolkes med forsigtighed. Ligeledes havde det været hensigtsmæssigt med resultater der var aldersstratificerede, fordi børn danner et kraftigere immunologisk respons end voksne (de poolede resultater var på 7-45-årige).

Der er, så vidt vi ved, desværre ikke studier, der har undersøgt effekten af HPV-vaccinen på incidensen af CIN2+ og cervixcancer hos denne gruppe.

Konklusion

HPV-vaccination er sikker og effektiv til HIV-positive børn og voksne (7-45-årige) med serokonverteringsrater næsten på niveau med HIV-negative (90-98% for HIV-positive versus 96-100% hos HIV-negative for HPV6/11/16/18), der er dog signifikant færre, der serokonverterer for HPV18.

Det stærkeste immunologiske respons opnås hos HIV-positive med CD4-celletal $\geq 15\%$ eller ved cART i minimum tre måneder forud for HPV-vaccination (38).

Der findes statistisk signifikant lavere niveauer af antistof (GMT) for HPV6, 11, 16 og 18 hos HIV-positive kvinder og børn sammenlignet med HIV-negative.

Det er velkendt hos raske (HIV-negative), at antistoftiter falder over tid og et hurtigt fald ses især for anti-HPV18 (41,42). Langtidsopfølgning hos HIV-positive børn viser et kraftigere antistoftab (seroreversion), således at kun 72% havde anti-HPV18 to år efter vaccination med Gardasil® (43) og 64% havde anti-HPV18 i blodet efter fem år (24).

Det er endnu uvist om denne seroreversion kan forebygges med en fjerde vaccinedosis (30,44).

Levin et al. fandt at administration af en fjerde dosis hos HIV-positive børn gav seropositivitet $>95\%$ for subtyperne 6, 11 og 16 og 75% for HPV18 efter fem år (24). Et opfølgende studie på samme population af Weinberg et al. fandt ingen ændringer i hukommelses B-celler for HPV-subtype 16 og 18 uanset om de HIV-positive piger fik tre-dosis eller fire-dosis vaccinationsregime (30).

Der mangler evidens for forlænget immunogenicitet hos HIV-positive ved administration af en fjerde dosis, hvorfor dette ikke kan anbefales på nuværende tidspunkt.

Resumé af evidens	Evidensgrad
HIV-positive kvinder har to til 22 gange øget risiko for cervixcancer sammenlignet med HIV-negative kvinder.	2a
Prævalensen af anal HPV-infektion er syv gange øget og progression til analcancer er 35 gange højere hos HIV-positive kvinder sammenlignet med HIV-negative kvinder.	2a
HPV-vacciner på markedet er sikre at administrere til HIV-positive børn og voksne, og der ses ikke flere bivirkninger end ved placebo.	1a
Effekten af HPV-vaccination til HIV-positive er stærkt associeret med CD4-celletal og effekten øges ved cART (kombineret antiretroviral behandling) i minimum tre måneder forud for vaccination, ligesom administration af HPV-vaccine forud for seksuel debut øger effekten.	2a
HIV-positive har serokonverteringsrater næsten som HIV-negative (90-98% versus 96-100%). Dog serokonverterer signifikant færre HIV-positive for HPV18.	1a
HIV-positive har signifikant lavere antistoftitre (mængde af typespecifikt antistof) end HIV-negative for HPV6, 11, 16 og 18.	1a
Tab af antistof over tid (seroreversion) er kraftigere hos HIV-positive, og det stærkeste tab ses for anti-HPV18.	1b
Der mangler fortsat evidens for, at en fjerde HPV-vaccinedosis kan forlænge seropositiviteten (tilstedeværelsen af antistof) hos HIV-positive børn.	1b

Kliniske rekommandationer	Anbefaling styrke
Piger og kvinder under 26 år med HIV-infektion bør vaccineres mod HPV.	A
Man kan overveje HPV vaccination af kvinder over 26 år med HIV-infektion efter en individuel risikovurdering .	B
HPV-vaccinen bør gives i et 3 dosis-regime til tiden 0, 2 og 6 måneder.	A

4d. Organtransplantation og HPV-vaccination

Problemstilling: Bør organtransplanterede piger og kvinder vaccineres mod HPV for at reducere risikoen for cervixcancer?

Population: organtransplanterede piger og kvinder

Intervention: HPV-vaccination

Comparison: Placebo-injektion eller HPV-vaccination af ikke-organtransplanterede (raske)

Outcome: Serologi – immunrespons

Baggrund

Immunsupprimerende behandling til organtransplanterede patienter hæmmer organafstødning, men den immunsupprimerende behandling hæmmer bl.a. patientens cellemedierede immunsystem, der er essentielt for bekæmpelsen af HPV-infektion, hvorfor organtransplanterede, immunsupprimerede patienter er i højere risiko for HPV-relateret sygdom, inkl. cancer, sammenlignet med baggrundsbefolkning (45). Nyretransplanterede har eksempelvis 14 gange øget risiko for cervixcancer, 50 gange øget risiko for vulvacancer og 100 gange øget risiko for analcancer (46).

Internationale guidelines anbefaler HPV-vaccination forud for organtransplantation, dvs. inden immunsupprimerende behandling, for at opnå et robust antistofrespons. Kan det af tidsmæssige årsager ikke foretages inden transplantation, anbefales det at vente minimum tre til seks måneder efter transplantationen, hvor den immunsupprimerende behandling er reduceret (38,45).

Evidens

En oversigtsartikel af Fox and Nailescu (47) undersøgte 4vHPV-vaccination hos pædiatriske nyretransplanterede og anbefalede, at vaccination efter transplantation forsinkes med tre til seks måneder for at maksimere immunogeniciteten, samt at nyretransplanterede skulle vaccineres tre gange efter henholdsvis 0, 1 og 6 måneder. Forfatterne påpegede, at der var behov for flere studier for at afgøre, om et alternativt HPV-vaccinationsregime var mere fordelagtigt hos denne patientgruppe.

Gomez-Lobo et al. Undersøgte 4vHPV-vaccination til 14 nyretransplanterede og tre levertransplanterede unge, som havde fået organtransplantation mere end 6 måneder forinden, og som var på stabil immunosuppressiv behandling (48). Anti-HPV-antistofniveau blev undersøgt ved HPV type-specifik competitive Luminex immunoassay (cLIA) Alle var seronegative ved baseline. Af de otte (syv nyretransplanterede og én levertransplanteret), der afsluttede alle tre doser af vaccineserien, viste resultaterne, at der var 100% serokonvertering for alle fire HPV-genotyper efter syv måneder, og deres serologiske titre svarede til historiske kontroller. Seks af de 14 nyretransplanterede unge (42,8%) udviklede akut organafstødning, kun én nåede at få alle tre doser, mens resten nåede enten

én eller to doser inden organafstødningen. Forfatterne konkluderede, at 4vHPV-vaccination hos organtransplanterede unge resulterede i 100% seropositivitet for alle fire HPV-genotyper, og at det var uklart, om vaccinen øgede risikoen for akut organafstødning. Forfatterne fandt, at der ikke var statistisk signifikant flere organafstødninger i studiet sammenlignet med data om akut organafstødning fra en tidligere, ikke-vaccineret kohorte af børn (alder 9-17år).

Nelson et al. Undersøgte immunogeniciteten efter 4vHPV-vaccination af 57 piger i alderen 9-21 år, som havde kronisk nyresygdom (n=25), var i dialysebehandling (n=9) eller havde fået nyretransplantation mere end tre måneder inden inklusion (n=23) (49). Antistofundersøgelse for HPV-subtyperne 6, 11, 16 og 18 blev foretaget ved baseline (inden 1. dosis), <12 måneder samt ≥12 måneder efter tredje dosis. For pigerne i nyretransplantationsgruppen var seropositiviteten på 63.6-100% ved anden blodprøve og 50-75% ≥12 måneder efter tredje dosis. Der var to af 23 (8.6%) nyretransplanterede patienter, der udviklede akut nyrefstødning, den ene mellem anden og tredje vaccinedosis og den anden én måned efter tredje dosis. Studiet konkluderede, at afstødningsraten i denne kohorte (8,6%) svarede til de nationalt rapporterede amerikanske nyre-pædiatriske transplantationsdata og de fandt ikke en øget risiko for organafstødning ved HPV-vaccination.

MacIntyre et al. Undersøgte immunogeniciteten efter 4vHPV-vaccination af 59 immunsupprimerede børn i alderen 5-18 år (n=26 piger) (50). Årsager til immunsupprimerende behandling var levertransplantation (n=13), nyretransplantation (n=16), hæmatopoietisk stamcelletransplantation (n=20) og autoimmune sygdomme (tre havde IBD og syv havde juvenil idiopatisk arthritis). De hæmatopoietisk stamcelletransplanterede børn fik første dosis 4vHPV-vaccine 6-12 måneder efter transplantation, nyretransplanterede børn fik første dosis mindst seks måneder efter transplantation, levertransplanterede fik første dosis før transplantation, mens dem med autoimmune sygdomme fik første dosis ved inklusion. Herefter fik alle anden og tredje dosis hhv. to og seks måneder efter første dosis. Anti-HPV-antistofundersøgelse blev foretaget ved baseline (inden første dosis), samt syv og 24 måneder efter første dosis. Studiet har ikke underopdelt grupperne efter sygdom, men undersøgte dem som helhed og fandt, at seropositivitet efter syv måneder for de fire HPV-subtyper var 89% til 100% og efter 24 måneder 69% til 91%. Forfatterne konkluderede, at de immunsupprimerede børn havde et tilstrækkeligt immunologisk respons på 4vHPV-vaccine uanset alder og årsagen til immunsuppression. Derudover fandt studiet, at de immunsupprimerede piger havde lavere immunologisk respons end immunsupprimerede drenge, især for HPV-subtyperne 6 og 18.

Blandt de organtransplanterede havde fem oplevet en episode med afstødning inden de blev vaccineret.

Et follow-up fem år efter vaccination af ovenstående studiepopulation (n=37 af de 59 børn (levertransplanterede (n=8), nyretransplanterede (n=6), hæmatopoietisk stamcelletransplanterede (n=15), IBD (n=3) og juvenil idiopatisk arthritis (n=5))) viste seropositivitet på 87% til 92% (51). Studiet konkluderede, at 4vHPV-vaccination hos organtransplanterede, immunsupprimerede børn gav et vedvarende, tilfredsstillende immunologisk respons. Derudover fandt de, at antistoftitre var lavere hos piger sammenlignet med drenge, men forskellen var ikke statistisk signifikant.

Der foreligger ingen studier, der undersøger effekten af HPV-vaccination hos organtransplanterede i forhold til risikoen for cervixcancer. HPV-vaccination vil med stor sandsynlighed være forbundet med en nedsat risiko for infektion med nye HPV-typer, som kvinden ikke tidligere har haft, og cancer som følge deraf, men det er på nuværende tidspunkt uvist, hvorvidt HPV vaccination kan forebygge redetektion/reaktivering af tidligere erhvervede infektioner.

Konklusion

Organtransplanterede børn og unge danner et sufficent antistofrespons (serokonvertering) og antistoftitre efter 4vHPV-vaccination. Der foreligger ikke randomiserede studier og de tilgængelige studier er på små, heterogene studiepopulationer. Seropositivitet og antistoftitre er lavere sammenlignet med raske, aldersmatchede kontroller, men dog er 89-100% seropositive syv måneder efter tredje 4vHPV-vaccinedosis (48,50). Efter fem år er 87-92% seropositive (51), hvilket svarer til seropositiviteten hos raske kontroller med 10 års follow up. Der er ikke sikker evidens for en øget risiko for organafstødning efter 4vHPV-vaccination (48,49).

Resumé af evidens	Evidensgrad
Nyretransplanterede har 14 gange højere risiko for cervixcancer, 50 gange øget risiko for vulvacancer og 100 gange højere risiko for analcancer sammenlignet med raske.	1
Børn og unge bør HPV-vaccineres forud for organtransplantation for at danne det kraftigste immunologiske respons.	3b
Hvis HPV-vaccination gives efter organtransplantation, bør vaccinationen forsinkes minimum 3-6 måneder eller til den immunsupprimerende behandling er reduceret med henblik på at maksimere immunogeniciteten.	3a
Organtransplanterede børn og unge har serokonverteringsrater nogenlunde på niveau med raske børn og unge, men antistoftabet (seroreversion) er hurtigere hos organtransplanterede (87-92% er seropositive efter fem år, hvilket svarer til 10 års follow-up data hos raske).	3b
Organtransplanterede børn og unge har antistoftitre på niveau med raske børn og unge, men et enkelt studie finder, at immunsupprimerede piger har lavere antistoftitre for anti-HPV6 og anti-HPV18 end immunsupprimerede drenge. Forskellen var ikke statistisk signifikant.	3b
Der er ikke sikker evidens for en øget risiko for organafstødning efter 4vHPV-vaccination.	3b

Kliniske rekommandationer	Anbefaling styrke
Organtransplanterede børn og unge under 26 år kan vaccineres mod HPV.	B
Man kan overveje HPV vaccination til organtransplanterede kvinder over 26 år efter en individuel risikovurdering .	C
HPV-vaccinen bør gives i et 3-dosis regime til tiden 0, 2 og 6 måneder.	B

Litteraturliste

1. Dhar JP, Essenmacher L, Dhar R, Magee A, Ager J, Sokol RJ. The safety and immunogenicity of Quadrivalent HPV (qHPV) vaccine in systemic lupus erythematosus. *Vaccine* [Internet]. 2017;35(20):2642–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.04.001>
2. Pellegrino P, Radice S, Clementi E. Immunogenicity and safety of the human papillomavirus vaccine in patients with autoimmune diseases: A systematic review. *Vaccine* [Internet]. 2015;33(30):3444–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.05.041>
3. Leiding JW, Holland SM. Warts and all: Human papillomavirus in primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2012;130(5):1030–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.049>
4. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2014;136(5):1186-1205.e78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.049>
5. Sobh A, Bonilla FA. Vaccination in Primary Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2016;4(6):1066–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2016.09.012>
6. Handisurya A, Schellenbacher C, Reininger B, Koszik F, Vyhnánek P, Heitger A, et al. A quadrivalent HPV vaccine induces humoral and cellular immune responses in WHIM immunodeficiency syndrome. *Vaccine*. 2010;28(30):4837–41.
7. Tam LS, Chan AYK, Chan PKS, Chang AR, Li EK. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: Association with human papillomavirus infection. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3619–25.
8. Tam LS, Chan PKS, Ho SC, Yu MMY, Yim SF, Cheung TH, et al. Natural history of cervical papilloma virus infection in systemic lupus erythematosus - A prospective cohort study. *J Rheumatol*. 2010;37(2):330–40.
9. Zard E, Arnaud L, Mathian A, Chakhtoura Z, Hie M, Touraine P, et al. Increased risk of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of the literature. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2014;13(7):730–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.03.001>
10. Kim SC, Glynn RJ, Giovannucci E, Hernández-Díaz S, Liu J, Feldman S, et al. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: A population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2021 May 22];74(7):1360–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24618265/>
11. Bhatia J, Bratcher JM, Korelitz B, Vakher K, Mannor S, Shevchuk M, et al. Abnormalities of uterine cervix in women with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*.

2006;12(38):6167–71.

12. Lees CW, Critchley J, Chee N, Beez T, Gailer RE, Williams AR, et al. Lack of association between cervical dysplasia and IBD: A large case-control study. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(11):1621–9.
13. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2014;8(6):443–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.12.013>
14. Heijstek MW, Scherpenisse M, Groot N, Tacke C, Schepp RM, Buisman AM, et al. Immunogenicity and safety of the bivalent HPV vaccine in female patients with juvenile idiopathic arthritis: A prospective controlled observational cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1500–7.
15. Mok CC, Ho LY, Fong LS, To CH. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: A case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):659–64.
16. Soybilgic A, Onel KB, Utset T, Alexander K, Wagner-Weiner L. Safety and immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine in female Systemic Lupus Erythematosus patients aged 12 to 26 years. *Pediatr Rheumatol*. 2013;
17. Heijstek MW, Scherpenisse M, Groot N, Wulffraat NM, Van Der Klis FRM. Immunogenicity of the bivalent human papillomavirus vaccine in adolescents with juvenile systemic lupus erythematosus or juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2013;40(9):1626–7.
18. Jacobson DL, Bousvaros A, Ashworth L, Carey R, Shrier LA, Burchett SK, 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):1441–9.
19. Mok CC, Ho LY, To CH. Long-term immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in systemic lupus erythematosus. *Vaccine*. 2018;36(23):3301–7.
20. Dhar JP, Essenmacher L, Dhar R, Magee A, Ager J, Sokol RJ. The effect of history of abnormal pap smear or preceding HPV infection on the humoral immune response to Quadrivalent Human Papilloma virus (qHPV) vaccine in women with systemic lupus erythematosus. *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 2018;14(9):2318–22. Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1469592>
21. Mazzola G, Macaluso FS, Adamoli L, Renna S, Cascio A, Orlando A. Diagnostic and vaccine strategies to prevent infections in patients with inflammatory bowel disease. *J Infect* [Internet]. 2017;74(5):433–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2017.02.009>
22. Nguyen DL, Nguyen ET, Bechtold ML. Effect of Immunosuppressive Therapies for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease on Response to Routine Vaccinations: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2015;60(8):2446–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-015-3631-y>

23. Friedman MA, Winthrop KL. Vaccines and Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: Practical Implications for the Rheumatologist. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. 2017;43(1):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2016.09.003>
24. Levin MJ, Huang S, Moscicki AB, Song LY, Read JS, Meyer WA, et al. Four-year persistence of type-specific immunity after quadrivalent human papillomavirus vaccination in HIV-infected children: Effect of a fourth dose of vaccine. *Vaccine*. 2017;35(13):1712–20.
25. Zhan Y, Liu X, Feng Y, Wu S, Jiang Y. Safety and efficacy of human papillomavirus vaccination for people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *Int J STD AIDS*. 2019;30(11):1105–15.
26. Denny LA, Franceschi S, de Sanjosé S, Heard I, Moscicki AB, Palefsky J. Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine*. 2012;30(SUPPL.5):F168–74.
27. Harris TG, Burk RD, Palefsky JM, Massad LS, Bang JY, Anastos K, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions associated with HIV serostatus, CD4 cell counts, and human papillomavirus test results. *J Am Med Assoc* [Internet]. 2005 Mar 23 [cited 2021 May 23];293(12):1471–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15784870/>
28. Mavundza EJ, Wiyeh AB, Mahasha PW, Halle-Ekane G, Wiysonge CS. A systematic review of immunogenicity, clinical efficacy and safety of human papillomavirus vaccines in people living with the human immunodeficiency virus. *Hum Vaccines Immunother*. 2020;16(2):426–35.
29. Zurek Munk-Madsen M, Toft L, Kube T, Richter R, Ostergaard L, Søgaaard OS, et al. Cellular immunogenicity of human papillomavirus vaccines Cervarix and Gardasil in adults with HIV infection. *Hum Vaccines Immunother*. 2018;14(4):909–16.
30. Weinberg A, Huang S, Moscicki AB, Saah A, Levin MJ. Persistence of memory B-cell and T-cell responses to the quadrivalent HPV vaccine in HIV-infected children. *Aids*. 2018;32(7):851–9.
31. Kojic EM, Kang M, Cespedes MS, Umbleja T, Godfrey C, Allen RT, et al. Immunogenicity and safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected women. *Clin Infect Dis*. 2014;59(1):127–35.
32. Giacomet V, Penagini F, Trabattoni D, Viganò A, Rainone V, Bernazzani G, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-infected and HIV-negative adolescents and young adults. *Vaccine*. 2014;32(43):5657–61.
33. Cespedes MS, Kang M, Kojic EM, Umbleja T, Godfrey C, Webster-Cyriaque JY, et al. Anogenital human papillomavirus virus DNA and sustained response to the quadrivalent HPV vaccine in women living with HIV-1. *Papillomavirus Res*. 2018;6(June):15–21.
34. Kojic EM, Rana AI, Cu-Uvin S. Human papillomavirus vaccination in HIV-infected women: Need for increased coverage. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(1):105–17.
35. Koenig H, Garland J, Weissman D, Mounzer K. Vaccinating HIV patients: focus on human

papillomavirus and herpes zoster vaccines - PubMed. *AIDS Rev.* 2013;Apr-Jun(15(2)):77–86.

36. Money DM, Moses E, Blitz S, Vandriel SM, Lipsky N, Walmsley SL, et al. HIV viral suppression results in higher antibody responses in HIV-positive women vaccinated with the quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Vaccine.* 2016;34(40):4799–806.
37. Subasinghe AK, Wark JD, Phillips S, Cornall A, Brotherton JML, Garland SM. Quadrivalent human papillomavirus vaccination successfully reduces the prevalence of vaccine-targeted genotypes in a young, vaccine-eligible-age sample of Australian females. *Sex Health* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 May 24];17(6):510–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33341122/>
38. Xavier Martínez-Gómez, Curran A, Campins M, Alemany L, Rodrigo-Pendás JÁ, Borrueal N, et al. Multidisciplinary, evidence-based consensus guidelines for human papillomavirus (HPV) vaccination in highrisk populations, Spain, 2016. *Eurosurveillance* [Internet]. 2019;24(7):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.7.1700857>
39. HIV - Dansk Selskab for Infektionsmedicin [Internet]. [cited 2021 May 23]. Available from: <https://infmed.dk/hiv>
40. Kahn JA, Xu J, Kapogiannis BG, Rudy B, Gonin R, Liu N, et al. Immunogenicity and safety of the human papillomavirus 6, 11, 16, 18 vaccine in HIV-infected young women. *Clin Infect Dis.* 2013;57(5):735–44.
41. Harper DM, DeMars LR. HPV vaccines – A review of the first decade. *Gynecol Oncol.* 2017;146(1):196–204.
42. Olsson SE, Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Malm C, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* [Internet]. 2007 Jun 21 [cited 2021 May 24];25(26):4931–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17499406/>
43. Brophy J, Bitnun A, Alimenti A, Lapointe N, Samson L, Read S, et al. Immunogenicity and safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in girls living with HIV. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(6):595–7.
44. Ellsworth GB, Lensing SY, Ogilvie CB, Lee JY, Goldstone SE, Berry-Lawhorn JM, et al. A delayed dose of quadrivalent human papillomavirus vaccine demonstrates immune memory in HIV-1-infected men. *Papillomavirus Res.* 2018;6(February):11–4.
45. Chin-Hong P V., Reid GE. Human papillomavirus infection in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):1–15.
46. Hinten F, Meeuwis KAP, van Rossum MM, de Hullu JA. HPV-related (pre)malignancies of the female anogenital tract in renal transplant recipients [Internet]. Vol. 84, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Crit Rev Oncol Hematol; 2012 [cited 2021 Jun 18]. p. 161–80.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22425015/>

47. Fox TG, Nailescu C. Vaccinations in pediatric kidney transplant recipients. 2019;579–91.
48. Gomez-Lobo V, Whyte T, Kaufman S, Torres C, Moudgil A. Immunogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2014;18(3):310–5.
49. Nelson DR, Neu AM, Abraham A, Amaral S, Batisky D, Fadrowski JJ. Immunogenicity of human papillomavirus recombinant vaccine in children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(5):776–84.
50. MacIntyre CR, Shaw P, Mackie FE, Boros C, Marshall H, Barnes M, et al. Immunogenicity and persistence of immunity of a quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) vaccine in immunocompromised children. *Vaccine*. 2016;34(36):4343–50.
51. MacIntyre CR, Shaw PJ, Mackie FE, Boros C, Marshall H, Seale H, et al. Long term follow up of persistence of immunity following quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) vaccine in immunocompromised children. *Vaccine*. 2019;37(37):5630–6.

Implementering:

Det planlægges at tage kontakt til DSAM med henblik på at gøre opmærksom på vores rekommandationer. Det tilstræbes at publicere guidelines i peer-reviewed tidsskrifter.

Conflicts of Interest:



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

1.0	Personoplysninger		
1.1	Navn	Hevy Sadraddin Gibrael	Dato 20.06.2021
1.2	Arbejdsplads	Langebæk lægehus (almen praksis i Region Sjælland)	
1.3	Post / udvalg	KBU-læge	

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anparter, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	Hvis ja, hvilke:
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	Hvis ja, hvilke:
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	Hvis ja, hvilke:
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	Hvis ja, hvilke:
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	Hvis ja, hvilke:
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	X	Hvis ja, hvilke:
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	X	Hvis ja, hvilke:
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familier tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	X	Hvis ja, hvilke:



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

1.0 Personoplysninger			
1.1 Navn	Marianne Pape Jørgensen	Dato	21. juni 2021
1.2 Arbejdsplads	Kvindelklinikken, HEM (Viborg)		
1.3 Post / udvalg	Gynækologisk guideline		

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anparter, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsrådet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsrådet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx famililær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:

Versionsdato: 5. marts 2016



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

1.0	Personoplysninger			
1.1	Navn	Dina Overgaard Eriksen	Dato	21. juni 2021
1.2	Arbejdsplads	Sygehus Lillebælt, urinvejskirurgi		
1.3	Post / udvalg	Gynækologisk guideline		

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anparter, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board , med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

1.0	Personoplysninger		
1.1	Navn	Lisa Maria Bæk Høgh	Dato 20. juni 2021
1.2	Arbejdsplads	Gynækologisk/Obstetrisk Afdeling, Regionshospital Nordjylland, Hjørring	
1.3	Post / udvalg	Gynækologisk guideline	

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpart, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familiær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

1.0	Personoplysninger		
1.1	Navn	Anne Hammer	Dato 28. juni 2021
1.2	Arbejdsplads	Aarhus Universitetshospital	
1.3	Post / udvalg	Gynækologisk guideline	

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpart, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board , med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:

Versionsdato: 5. marts 2016



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

1.0	Personoplysninger		
1.1	Navn	Zahra Bashir	Dato 23. juni 2021
1.2	Arbejdsplads	Slagelse Sygehus, Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling	
1.3	Post / udvalg	Gynækologisk guideline	

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anparter, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:

Versionsdato: 5. marts 2016



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

1.0	Personoplysninger		
1.1	Navn	Lone Kjeld Petersen	Dato 10.10.2021
1.2	Arbejdsplads	Gynækologisk afdeling OUH	
1.3	Post / udvalg	Gynækologisk guideline	

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpartar, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke: Foredragsholder for MSD vedr. HPV sygdom og vaccination
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

1.0	Personoplysninger		
1.1	Navn	Christina Blach Kristensen	Dato 19.6.21
1.2	Arbejdsplads	Kvindeafdelingen, Horsens sygehus	
1.3	Post / udvalg	Overlæge i gynækologi	

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpart, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis j, hvilke:
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familiær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:

Versionsdato: 5. marts 2016



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

1.0	Personoplysninger		
1.1	Navn	Berit Bargum Booth	Dato 21.6.2021
1.2	Arbejdsplads	Hospitalsenheden Vest, Herning	
1.3	Post / udvalg	Reservelæge, PhD	

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anparter, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	Hvis ja, hvilke:
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	Hvis ja, hvilke:
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	Hvis ja, hvilke:
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	Hvis ja, hvilke:
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	Hvis ja, hvilke:
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	X	Hvis ja, hvilke:
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	X	Hvis ja, hvilke:
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familiær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	X	Hvis ja, hvilke:

Versionsdato: 5. marts 2016



Interesseerklæring
Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

1.0 Personoplysninger			
1.1 Navn	Stinne Holm Bergholdt	Dato	18-06-2021
1.2 Arbejdsplads	Gynækologisk Afdeling, Odense Universitetshospital		
1.3 Post / udvalg	Afdelingslæge, Ph.d		

	JA	NEJ	
2.1 Ejer aktier, anpart, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.2 Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.3 Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.4 Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.5 Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.6 Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsrådet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.7 Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsrådet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.8 Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familier tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:

Stinne Bergholdt

Versionsdato: 5. marts 2016



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

1.0	Personoplysninger		
1.1	Navn	Line Winther Gustafson	Dato 18 juni 2021
1.2	Arbejdsplads	Afd. for Folkeundersøgelser, Regionshospitalet Randers	
1.3	Post / udvalg	Del af gynækologisk dysplasi guideline.	

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpartar, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:

Line Winther Gustafson



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

1.0	Personoplysninger		
1.1	Navn	Vibe Munk Bertelsen	Dato 19/10-21
1.2	Arbejdsplads	Gynækologisk og obstetrisk afdeling, Randers.	
1.3	Post / udvalg	Revision af cervixdysplasi guideline	

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpartar, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board , med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familiær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

1.0	Personoplysninger		
1.1	Navn	Marianne Waldstrøm	Dato 19-10-2021
1.2	Arbejdsplads	Sygehus Lillebælt	
1.3	Post / udvalg		

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpartar, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board , med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familiær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

1.0	Personoplysninger		
1.1	Navn	Abir Khalil Bchtawi	Dato 13.10.21
1.2	Arbejdsplads	Kursist, OUH, Afd. D	
1.3	Post / udvalg		

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpart, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board , med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familiær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

1.0	Personoplysninger		
1.1	Navn	Jens Dalsgaard	Dato 19/10-2021
1.2	Arbejdsplads	Sygehus Sønderjylland	
1.3	Post / udvalg	Deltovholder (PICO1) / Guideline for Cervixdysplasi 2021 / Afdelingslæge	

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpart, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

1.0	Personoplysninger		
1.1	Navn	Ina Marie Dueholm Hjorth	Dato 19. juni 2021
1.2	Arbejdsplads	Aarhus Universitet, ClinFo	
1.3	Post / udvalg	Gynækologisk guideline	

	JA	NEJ	
2.1	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.2	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.3	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.4	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.5	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.6	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.7	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.8	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:

Versionsdato: 5. marts 2016



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

1.0	Personoplysninger		
1.1	Navn	Nina Rajaratnam	Dato 18.11.2021
1.2	Arbejdsplads	Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital Nord (01.09.2020-31.08.2021) Lægehuset Aalborg, almen praksis (01.11.2021-nu)	
1.3	Post / udvalg	Introduktionstilling	

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpartar, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet		X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet		X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet		X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet		X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet		X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?		X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?		X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familier tilknytning)?		X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>