



Medicinsk teknologivurdering (MTV) af HPV- vaccination til drenge



Medicinsk teknologivurdering (MTV) af HPV-vaccination til drenge

© Sundhedsstyrelsen, 2019.
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S

www.sst.dk

Sprog: Dansk
Version 1.0
Versionsdato: 27.06.2019
Format: pdf

Udgivet af Sundhedsstyrelsen,
Juni 2019

Indholdsfortegnelse

Sammenfatning	5
Summary	12
Ordliste	19
1. Introduktion	23
1.1. Formål	23
1.2. Afgrænsning	24
1.3. Nuværende HPV-vaccinationsprogram til piger	25
1.4. Hittidige overvejelser om HPV-vaccination af drenge	26
1.5. Internationale erfaringer med HPV-vaccination	27
2. HPV-relateret sygdom i Danmark	28
2.1. Humant papillomavirus	28
2.2. Analkræft og forstadier til analkræft	35
2.3. Mundsvælgkræft	37
2.4. Peniskræft og forstadier til peniskræft	39
2.5. Livmoderhalskræft og forstadier til livmoderhalskræft	40
2.6. Kræft i kvindens ydre kønsorganer (vulvakræft)	41
2.7. Kræft i vagina (vaginalkræft)	42
2.8. Kønsvorter (kondylomer)	43
2.9. Vortelignende godartede tumorer i struben (larynxpapillomer)	45
3. Teknologi: HPV-vaccination til drenge	46
3.1. Tilgængelige HPV-vacciner	46
3.2. Metode for vurdering af evidensen af HPV-vaccinations gavnlige effekter og skadevirkninger blandt drenge og mænd	53
3.3. Litteraturgennemgang af effekten af HPV-vaccination af drenge	55
3.4. HPV-vaccinernes effekt ved brug i befolkninger	75
3.5. Varighed af beskyttelse efter HPV-vaccination	80
4. Økonomi	81
4.1. Generelt om sundhedsøkonomiske modeller	81
4.2. Gennemgang af sundhedsøkonomisk litteratur vedrørende HPV-vaccination til drenge	83
4.3. Sundhedsøkonomisk analyse af HPV-vaccination til drenge	88
5. Målgruppeanalyse	100
5.1. Undersøgelse blandt forældre og drenge	100
5.2. Interviews med personer med HPV-relateret kræft	110

6. Etik	114
6.1. Retfærdighed og ulighed	114
6.2. Solidaritet og ansvar.....	115
6.3. Bekymring	116
6.4. Andre overvejelser	116
6.5. Opsamling på etiske overvejelser	117
7. Organisation	118
7.1. Alder ved vaccination	118
7.2. Praktiske forhold	118
7.3. Overvågning af tilslutning og indberetning af bivirkninger	119
7.4. Catch-up program	119
7.5. Information til målgruppen	120
7.6. Særlig indsats for unge mænd, der er tiltrukket af mænd	120
8. Projektorganisation	122
8.1. Sundhedsstyrelsens sekretariat og projektgruppe.....	124
8.2. Bidragsydere til kapitler	124
Referenceliste	126
Bilagsfortegnelse	143
Bilag 1 Flowcharts og inkluderet litteratur vedrørende effekt af HPV-vaccination	144
Bilag 2 Ekskluderet litteratur vedrørende effekt af HPV-vaccination	157
Bilag 3: Inkluderet litteratur om sundhedsøkonomiske analyser af HPV-vaccination af drenge	167
Bilag 4: Parameterestimer og antagelser til sundhedsøkonomisk model	172

Sammenfatning

Vaccination mod humant papillomavirus (HPV) blev indført i det danske børnevaccinationsprogram i 2009 som et tilbud til alle 12-årige piger, og siden 2013 har tilbuddet om gratis HPV-vaccination været gældende indtil det fyldte 18. år. Med opsamlingsprogrammer har de fleste kvinder født siden 1985 fået tilbudt gratis HPV-vaccine.

Denne medicinske teknologivurdering (MTV) skal danne grundlag for Sundhedsstyrelsens faglige vurdering af, hvorvidt det kan anbefales, at alle drenge også tilbydes gratis HPV-vaccine som led i det danske børnevaccinationsprogram. Til at rådgive Sundhedsstyrelsen i arbejdet med MTV'en har der været nedsat en følgegruppe bestående af repræsentanter udpeget af relevante faglige selskaber, patientforeninger, øvrige myndigheder, mv.

HPV-relateret sygdom i Danmark

Humant papillomavirus (HPV) er en gruppe af vira, som inficerer huden eller slimhinderne hos mennesker. Der findes over 200 HPV-typer, hvoraf nogle typer er årsag til almindelige hudvorter, mens omkring 40 HPV-typer inficerer hud og slimhinder i området omkring kønsdelene (penis, ydre kvindelige kønsorganer, vagina og livmoderhals), endetarmsåbningen (anus) samt mund og svælg. Nogle HPV-typer er årsag til godartede sygdomme som kønsvorter og vorter i struben (lavrisiko HPV-typer), mens andre i forbindelse med en kronisk infektion kan være årsag til udvikling af kræft eller forstadier til kræft (højrisiko HPV-typer eller onkogene HPV-typer).

HPV kan overføres ved tæt hud-til-hud kontakt eller slimhindekontakt og er ofte seksuelt overført, men kan også overføres ved anden tæt kontakt og fra ét område af kroppen til et andet. For eksempel kan HPV-infektion spredes fra kønsorganerne til anus.

De fleste mennesker har på et tidspunkt i barndommen haft en godartet HPV-infektion i form af hudvorter, men seksuelt overførte HPV-infektioner er også udbredte, og flertallet af seksuelt aktive mænd og kvinder vil på et tidspunkt få en HPV-infektion. Langt de fleste infektioner med HPV er forbigående og giver ikke sygdom, men i få tilfælde bliver infektionen kronisk. Vedvarende HPV-infektion kan forårsage celleforandringer, som senere kan udvikle sig til kræft.

I perioden 2013-2017 var det estimerede antal HPV-forårsagede kræfttilfælde i Danmark på 816 per år, heraf 583 tilfælde hos kvinder og 233 tilfælde hos mænd. Livmoderhalskræft er den kræftform i Danmark, som hyppigst er forårsaget af HPV, efterfulgt af mundsvælgkræft og analkræft (se Figur 3).

Infektion med højrisiko HPV-typer kan forårsage kræft, mens infektion med visse lavrisiko HPV-typer kan være årsag til kønsvorter og vorter i struben (larynxpapillomer), som trods det godartede forløb kan medføre store gener og ofte kræver langvarig behandling. I en

nylig opgørelse fra Sundhedsdatastyrelsen¹ fremgår det, at antallet af personer, som behandles for kønsvorter, gennemsnitligt har været faldende siden 2009, om end der er store forskelle mellem aldersgrupper, og mænd i næsten alle aldersgrupper behandles cirka dobbelt så ofte som kvinder. Der findes ikke lignende opgørelser over forekomsten af larynxpapillomer.

Teknologi

I Europa er godkendt tre vacciner mod HPV: den to-valente Cervarix®, den fire-valente Gardasil® og den ni-valente Gardasil®9. Sundhedsstyrelsen vurderede i 2017, at der med en ni-valent HPV-vaccine nu fandtes en vaccine på markedet med en betragtelig bedre forebyggelseseffekt i forhold til at forebygge livmoderhalskræft og anden HPV-relateret kræft og forstadier hertil, i forhold til hvad man tidligere har set. På den baggrund blev den ni-valente HPV-vaccine, Gardasil®9, indført som tilbud til piger i det danske børnevaccinationsprogram. Både Cervarix® og Gardasil® har tidligere været benyttet i programmet, men markedsføres ifølge Lægemiddelstyrelsen ikke længere i Danmark.

Gardasil®9 beskytter mod HPV-typerne 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58, og den benævnes ni-valent (eller nonavalent). Den er godkendt til at beskytte over for forstadier til kræft i livmoderhals, ydre kvindelige kønsorganer (vagina og kønslæber) og analområdet, mod livmoderhalskræft og analkræft forårsaget af de HPV-typer, som den pågældende vaccine beskytter imod samt mod kønsvorter forårsaget af HPV-typerne 6 og 11. Ingen af HPV-vaccinerne er godkendt til forebyggelse af mundsvælghkræft, peniskræft og larynxpapillomer.

HPV-vaccination virker kun forebyggende og har ingen effekt på aktive HPV-infektioner eller eksisterende klinisk sygdom. Der er ikke sikker evidens for, at HPV-vaccination har en effekt på udvikling af HPV-associerede kræftformer, hvis vaccinen gives, efter at man er blevet smittet med HPV.

Gardasil®9 er godkendt til brug fra 9-års alderen og gives i et to-dosis program til børn og unge fra 9 år til og med 14 år. For ældre aldersgrupper gives vaccinen som et tre-dosis program.

Hyppigheden af kendte bivirkninger er anført i produktresumé² og kategoriseres efter hyppighed i henholdsvis meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) eller ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Ud over de kendte bivirkninger er formodede bivirkninger, observeret og indrapporteret efter at vaccinen blev taget i brug, også beskrevet. De formodede bivirkninger er observeret af enten borgere eller sundhedspersonale og efterfølgende spontant indberettet til lægemiddelmyndighederne.

¹ <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/tal-og-analyser/analyser-og-rapporter/sygdomme/kondylomer>

² Se produktresumé fra European Medicines Agency (EMA) for Gardasil 9 https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_da.pdf

De mest almindelige bivirkninger efter vaccination med Gardasil®9 er reaktioner og ubehag på indstiksstedet, fx smerte og hævelse, samt hovedpine (meget almindelige). Øvrige bivirkninger er svimmelhed (almindeligt), kvalme (almindeligt), feber (almindeligt), træthed (almindeligt) samt blå mærke og kløe ved indstiksstedet (almindeligt). Flere symptomer er indberettet spontant efter godkendelse og markedsføring, og hyppigheden eller årsagssammenhængen til vaccination er ikke kendt. Det drejer sig blandt andet om Guillain-Barré Syndrom, hypersensitivitetsreaktioner, herunder nældefeber og bronkospasmer, muskelsmerter og ledsmerter, mv. Overfølsomhed over for et eller flere af de aktive stoffer eller hjælpestoffer i vaccinerne er en kontraindikation for at blive vaccineret med den pågældende vaccine.

Til MTV'en blev foretaget en systematisk litteratursøgning for at undersøge effekten af HPV-vaccination blandt drenge og mænd for en række prioriterede udfald. Til vurdering af evidensens kvalitet anvendtes værktøjet GRADE. I evidensgennemgangen blev inkluderet pige-/kvindepopulationer for de udfald, hvor det blev vurderet, at resultaterne kunne ekstrapoleres til drenge/mænd.

Litteraturgennemgangen viste, at der er evidens for, at HPV-vaccination af drenge har en forebyggende effekt på senere udvikling af analkræft hos mænd, da det nedsætter risikoen for udvikling af forstadier, der betragtes som valid surrogatmarkør. De sparsomme data gør dog estimerterne usikre, og kvaliteten af evidensen for analkræft blev vurderet til at være lav. Desuden var der evidens for, at HPV-vaccination af drenge og piger har forebyggende effekt på senere udvikling af kønsvorter. Evidensen var af høj kvalitet

Det var ikke muligt at konkludere noget på baggrund af studier, der undersøgte effekten af HPV-vaccination på peniskræft, her vurderet via surrogatmålet forstadier til peniskræft, PIN2+. Den korte opfølgningstid i studiet, der undersøgte effekten af HPV-vaccination på forstadier til peniskræft, PIN2+, resulterede i meget sparsomme data, og kvaliteten af evidensen for peniskræft blev vurderet til at være meget lav.

Der fandtes ingen studier, der belyste effekten af HPV-vaccination på hverken mundsvælgkræft eller vedvarende orale HPV-infektioner. Der var dog studier, der viste, at HPV-vaccination reducerer risikoen for oral HPV-infektion hos begge køn. Evidensen var af henholdsvis moderat og lav kvalitet. Oral HPV-infektion er imidlertid ikke et anerkendt surrogatmål for udvikling af mundsvælgkræft, og studier, der beskriver evidens for en effekt af HPV-vaccination på en oral HPV-infektion, siger således intet om den potentielle effekt af HPV-vaccination på risikoen for mundsvælgkræft.

Effekten af HPV-vaccination på død af alle årsager blev undersøgt, fordi en sammenligning af forekomsten af dødsfald i en gruppe vaccinerede og en gruppe uvaccinerede indirekte kan anvendes til at vise, om HPV-vaccination overordnet set har positive eller skadelige effekter, uden at de nødvendigvis er nærmere defineret. Ét studie fandt evidens for en lavere risiko for død af alle årsager blandt drenge og mænd i vaccinationsgruppen i forhold til i kontrolgruppen. Kvaliteten af evidensen blev dog vurderet til at være lav, blandt andet fordi den lavere risiko formentlig ikke skyldtes HPV-vaccination, idet ingen af

dødsfaldene var forårsaget af kræft, og ingen af dødsfaldene blev vurderet til at være relateret til vaccine.

Der fandtes ingen litteratur, der belyste effekten af HPV-vaccination på kræftrelateret død eller larynxpapillomer.

En stor samling af studier viste, at der var evidens for, at der ikke var forskel på risikoen for alvorlige bivirkninger blandt dem, der fik HPV-vaccine, og dem, der modtog placebo eller kontrolvaccine. Kvaliteten af evidensen blev vurderet til at være moderat. Desuden fandt to studier, at der var evidens for, at der ikke var en større risiko for kronisk træthedssyndrom blandt HPV-vaccinerede. Her blev kvaliteten af evidensen vurderet til henholdsvis lav og meget lav. Der fandtes ingen studier, der belyste risikoen for udvikling af syndromerne CRPS eller POTS blandt HPV-vaccinerede sammenlignet med en gruppe af uvaccinerede eller kontrolvaccinerede.

Økonomi

Der blev foretaget en systematisk litteratursøgning på sundhedsøkonomiske modeller vedrørende HPV-vaccination. Gennemgangen viste, at HPV-vaccination af både drenge og piger kan være omkostningseffektiv, men at konklusionen er afhængig af en række forudsætninger, blandt andet den nuværende vaccinationsdækning blandt piger og kvinder, vaccinepris og hvilke sygdomme, som antages forebygget af HPV-vaccination.

Den sundhedsøkonomiske analyse i MTV'en bygger på en model, der simulerer HPV-infektion og udvikling af HPV-relaterede sygdomme i en population af henholdsvis mænd og kvinder, som påvirker hinanden gennem flokbeskyttelse. Modellen er svensk, men blev tilpasset en dansk kontekst med hensyn til parameterestimer, hvor danske data forelå. For parametre, hvor danske data ikke var tilgængelige, anvendtes svenske parameterestimer efter rådførelse med eksperter.

I analysen sammenlignedes to scenarier: Den nuværende situation med screening og HPV-vaccination af piger og et alternativt scenarie, der også inkluderede HPV-vaccination af drenge. Udgangspunktet for det valgte estimat var en vaccinationsdækning på 80 % blandt begge køn, en dokumenteret effekt af HPV-vaccination blandt drenge og mænd på analkræft og kønsvorter samt en tidshorizont for både udgifter og besparelser på 100 år. Resultatet af analysen var, at en udvidelse af HPV-vaccinationsprogrammet vil koste 55.320 kr. per kvalitetsjusteret leveår (QALY). Denne omkostningseffektivitetsratio ligger under grænsen for det, der normalt anses som værende omkostningseffektivt. Det engelske NICE bruger fx et interval på £ 20.000-30.000 som grænse svarende til et interval på 166.000-250.000 danske kroner.

En parameter af væsentlig betydning for vurderingen af HPV-vaccination til drenge som en omkostningseffektiv intervention var inklusion af effekten på kønsvorter, som er den parameter, der hovedsageligt bevirker, at vaccinationsprogrammet kan blive omkostningseffektivt. Vaccinepris var desuden en væsentlig parameter af betydning.

I en supplerende analyse, der sammenlignede antallet af forebyggede kræfttilfælde under forskellige vaccinationsscenarier, var resultatet, at man samlet set forebygger flest kræfttilfælde ved at sikre en dækning på 80 % blandt både piger og drenge. Denne strategi vil imidlertid være markant dyrere end en øget vaccinationsdækning kun blandt piger, som også ville have ganske betydelig effekt på antallet af kræfttilfælde. Desuden bemærkes det, at en antaget dækning på 80 % færdigvaccinerede piger og drenge vil resultere i en højere pris pr. kvalitetsjusteret leveår blandt drenge end ved en dækning på 50 % for begge køn, hvor prisen kun er 14.606 kr. pr. QALY. Til gengæld vil der blive forebygget flere kræfttilfælde, jo flere der vaccineres. Sundhedsstyrelsen har således en målsætning om, at 90 % piger tager imod tilbuddet om HPV-vaccination.

Målgruppeanalyse

I målgruppeanalysen blev det undersøgt, hvordan forældre til drenge og drenge selv forholdt sig til et eventuelt tilbud om gratis HPV-vaccination, og det blev afdækket, hvor meget de ved om HPV, HPV-relateret kræft og vaccination, samt hvad deres bekymringer om vaccination måtte være. Der blev foretaget kvalitative interviews og gennemført en spørgeskemaundersøgelse med en tilnærmelsesvist repræsentativt population bestående af 540 forældre til 10-15-årige drenge.

I spørgeskemaet svarede 5 % (25/540) af forældrene i målgruppen, at deres søn allerede var HPV-vaccineret. Af de respondenter, hvis søn ikke allerede var vaccineret, svarede 77 % (395/515), at de var sikre på eller ville overveje at vaccinere deres søn, hvis HPV-vaccination blev gratis, mens 17 % (88/515) var i tvivl eller ikke forventede, at deres søn skulle vaccineres.

Spørgeskemaundersøgelsen viste, at HPV-vaccination af piger generelt blev vurderet som mere relevant end HPV-vaccination af drenge, og også i fokusgrupperne havde forældrene en formodning om, at drenge har mindre risiko end piger for at udvikle HPV-relaterede kræftformer. Nogle forældre afventer, om vaccination officielt bliver anbefalet af Sundhedsstyrelsen, fordi det vil give dem en vished for, at nogle relevante fagpersoner har afgjort, at der er god grund til at vaccinere drenge.

Når tvivlerne og de, der ikke forventede at vaccinere deres sønner i spørgeskemaundersøgelsen, blev spurgt til baggrunden for dette, var mangel på viden om vaccinen og bekymring for bivirkninger de væsentligste årsager, mens de sikre og de, som hældte mod vaccination, havde en umiddelbar tiltro til, at vaccinerne er sikre, og at fordelene ved at blive vaccineret overstiger eventuelle ulemper. Spørgeskemaundersøgelsen viste, at mange forældre ikke kender til basale fakta vedrørende HPV og HPV-vaccination. Kun 63 % (339/540) af forældrene vidste fx, at HPV overføres seksuelt, og bare 50 % (271/540) vidste, at HPV er medvirkende årsag til kræft i mund, svælg, penis og anus.

Der var bred enighed blandt forældrene om, at det ikke var afgørende, om der for nogle kræftformer ikke er en dokumenteret effekt af vaccination, når blot effekten er dokumenteret for én af kræftformerne.

De kvalitative interviews foretaget blandt 12-15-årige drenge viste, at størstedelen af de interviewede drenge ikke huskede at have hørt om HPV-vaccination fra hverken deres forældre, venner eller fra andre relationer og kanaler, og at de intet kendskab havde til, hvad vaccinationen går ud på. Uanset om drengene var HPV-vaccinerede eller ej, var det ikke et emne, som optog dem, og de havde heller ingen viden om, at HPV-vaccinationen relaterer sig til deres forestående seksualliv.

Etik

Et argument for at indføre HPV-vaccination til drenge på lige fod med piger har ofte været, at der bør være ligestilling mellem kønnene. Rent sundhedsfagligt bør vurderingen af ligestillingen dog baseres på risikoen for at udvikle de HPV-relaterede kræftformer, som HPV-vaccination beskytter imod. Mænd har en livstidsrisiko på 0,1 % for at udvikle analkræft, mens den for kvinder er 0,2 %, hvilket er et udtryk for, at kvinder har større risiko for at få analkræft, end mænd har. En undtagelse er dog mænd, der har sex med mænd. På trods af den højere forekomst af vaccineforebyggelig kræft blandt kvinder, kan man imidlertid argumentere for, at muligheden for at forebygge kræftsygdom bør tilfalde begge køn uanset hyppighed i forekomst, alene fordi der er tale om en meget alvorlig sygdom. Omvendt kan man mene, at en så relativt lille forekomst af forebyggelig kræft blandt mænd ikke retfærdiggør vaccination af hele årgange af drenge.

Når ikke alle drenge tilbydes gratis HPV-vaccination, vil nogle forældre vælge selv at betale for vaccinerne, hvilket kan resultere i en social skævhed i forhold til, hvilke drenge der bliver HPV-vaccineret. Dette kan opleves som en uretfærdighed, der vil kunne imødegås ved at tilbyde gratis HPV-vaccination til alle drenge.

Mænd, der har sex med mænd, har højere risiko for at udvikle analkræft end mænd, der kun har sex med kvinder. Et etisk argument for at indføre HPV-vaccination til alle drenge kan således være, at man dermed sikrer beskyttelse af drenge, der senere i livet bliver MSM, uanset om de endnu ikke har erkendt seksuel orientering.

En gevinst ved at vaccinere drenge mod HPV er, at vaccinerede drenge undgår at bringe HPV-smitte videre til uvaccinerede piger og dermed beskytter dem mod livmoderhalskræft og andre HPV-relaterede kræftformer. En sådan form for indirekte beskyttelse af pigerne er solidarisk, men stiller store krav til sikkerheden ved at blive HPV-vaccineret i den forstand, at de dokumenterede fordele ved at blive vaccineret som dreng til en vis grad tilfalder hans uvaccinerede kvindelige sexpartner i form af beskyttelsen mod de HPV-relaterede kvindelige kræftformer, mens risikoen for alvorlige bivirkninger ved vaccination – om end den er meget lille – utvetydigt ligger hos den vaccinerede dreng. En sådan risiko bør vægtes tungere, når man vaccinerer raske individer. Som det fremgår ovenfor, vil vaccinerede drenge ved at tage imod tilbuddet dog også mindske deres egen risiko for den alvorlige sygdom analkræft.

Det bør overvejes, om indførelse af HPV-vaccination til drenge med henblik på forebyggelse af kræft lægger et vist paternalistisk pres på forældre om at tilvælge HPV-vaccination, fordi mange forældre muligvis vil føle, at de på deres sønners vegne bør tage imod

en vaccine mod en dødelig sygdom, som myndighederne anbefaler, også selvom risikoen for at få analkræft er lille. Om end dette ikke nødvendigvis i sig selv er argument nok til at undlade at tilbyde gratis HPV-vaccination til drenge, bør det være et opmærksomhedspunkt i en eventuel informationsindsats, at forældre skal have mulighed for at træffe et velinformeret, autonomt valg baseret på viden om det dokumenterede forebyggelsespotentiale ved HPV-vaccination.

Organisation

Danske piger tilbydes gratis HPV-vaccination, når de fylder 12 år, og samme model kan benyttes ved et eventuelt tilbud til drenge. Vaccinationsalderen er primært valgt, fordi varigheden af immunitet efter vaccination fortsat ikke er endeligt kendt, fordi det muligvis vil skabe større motivation til at blive vaccineret, hvis det foregår tæt på seksuel debut, og fordi vaccination tæt ved 12-års alderen giver forældre en mulighed for at tale med børnene om vaccinationen og dens nødvendighed.

Langt de fleste piger bliver HPV-vaccineret i almen praksis, men mulighederne for at supplere tilbuddet i praksis afprøves visse steder, fx i Københavns Kommune hvor forældre til alle piger og drenge, der begynder i 6. klasse i skoleåret 2019 og de kommende to år vil blive tilbudt HPV-vaccination i skoletiden.

Vaccination kan foretages af en læge med autorisation til selvstændigt virke eller på dennes delegation, og det er lovpligtigt at indberette vaccinationer til Det Danske Vaccinationsregister (DDV).

Statens Serum Institut overvåger tilslutningen til det danske børnevaccinationsprogram via DDV, og opgørelserne over tilslutningen til vaccinerne i børnevaccinationsprogrammet er offentligt tilgængelige på Statens Serum Instituts hjemmeside.

Både sundhedspersoner og borgere kan indberette formodede bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen på www.meldenbivirkning.dk.

Det er afgørende, at forældre træffer beslutning på et oplyst grundlag, og læger bør derfor ligesom før al anden påbegyndelse af behandling oplyse om HPV-vaccinations dokumenterede effekter på risikoen for kræft og kønsvorter samt risikoen for at opleve bivirkninger efter vaccination. Der vil ved indførelse af HPV-vaccination til drenge være et behov for at udarbejde informationsmateriale til både forældre og sundhedspersonale.

Summary

Vaccination against human papillomavirus (HPV) was introduced in the Danish childhood immunization programme in 2009 as an offer to all 12-year-old girls, and since 2013, HPV vaccination has been offered to girls and young women free of charge up until the age of 18. Additionally, young women were offered catch-up programmes and thus most women born since 1985 have been offered free HPV vaccination, and there is a very high coverage across these cohorts.

The aim of this Health Technology Assessment (HTA) is to provide the Danish Health Authority with a sound basis for assessing whether to recommend that all boys be offered free HPV vaccination as part of the Danish childhood vaccination programme. To facilitate the Danish Health Authority's work with this HTA, an advisory group was formed with representatives appointed by relevant scientific societies, patient organisations, other authorities, etc.

HPV-related disease in Denmark

Human papillomavirus (HPV) is a group of viruses that can cause skin and mucosa infections in humans. There are more than 200 HPV types of which some cause common skin warts, whereas about 40 HPV types cause skin and mucosa infections in the genital area (penis, female external genitalia, vagina and cervix), anus and mouth and throat. Some HPV types cause benign diseases such as genital warts and laryngeal warts (low-risk HPV types), whereas other types in connection with persistent infection may lead to the development of cancer or precancerous lesions (high-risk HPV types or oncogenic HPV types).

HPV can be transmitted through skin-to-skin or mucosa-to-mucosa contact and is often sexually transmitted, but it can also be transmitted through other close contact or from one area of the body to another. For example, HPV infection can spread from the genitalia to the anus.

Most people have been infected with benign human papillomavirus during childhood in the form of skin warts, but sexually transmitted HPV infections are also common, and the majority of sexually active men and women will be infected with HPV at some point in their life. Most HPV infections are transient and cause no disease, but in a few cases, it can turn into a chronic condition. Persistent HPV infection can lead to abnormal growth of cells, which can lead to cancer at a later stage.

In the period of 2013-2017, the estimated number of HPV-induced cancer cases in Denmark was 816 a year, of which 583 were women and 233 were men. Cervical cancer is the most frequent HPV-induced type of cancer in Denmark, followed by oropharyngeal cancer and anal cancer (see Figure 3).

Infections with high-risk HPV types can cause cancer, whereas infections with certain low-risk HPV types can cause genital warts and laryngeal warts, which can cause severe discomfort, often requiring long-term treatment, regardless that these are benign conditions. A recent study from the Danish Health Data Authority³ shows that the average number of people treated for genital warts has decreased since 2009, although there are great variations between age groups, with men being treated about twice as often as women across all age groups. There are no corresponding reports of the occurrence of laryngeal warts.

Technology

Three HPV vaccines have obtained EU marketing authorisation: the bivalent Cervarix®, the quadrivalent Gardasil® and the nonavalent Gardasil®9. In 2017, the Danish Health Authority made the assessment that with the nonavalent HPV vaccine, a vaccine with a significantly better preventive effect on cervical cancer and other HPV-related cancers and precancerous lesions was now available. The nonavalent HPV vaccine, Gardasil®9, was therefore introduced as an offer to girls in the Danish childhood vaccination programme. Both Cervarix® and Gardasil® have previously been used in the programme, but they are no longer marketed in Denmark according to the Danish Medicines Agency.

Gardasil®9 protects against nine HPV types (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58) and is therefore called a nine-valent (or nonavalent) vaccine. It is authorised for the protection of precancerous lesions affecting the cervix, female external genitalia (vagina and labia) and anus, against cervical cancer and anal cancer caused by the HPV types targeted by the vaccine and against genital warts caused by the HPV types 6 and 11. None of the HPV vaccines are authorised for the prevention of oropharyngeal cancer, cancer of the penis and laryngeal warts.

The HPV vaccine is for prophylactic use only and has no effect on active HPV infections or established clinical disease. There is no reliable evidence that HPV vaccination has an effect on the development on HPV-related types of cancer if the vaccine is given to someone already infected with HPV.

Gardasil®9 is authorised for use from the age of 9 years and is given according to a 2-dose schedule to children and adolescents aged 9 to 14 years. The vaccine is administered according to a 3-dose schedule for older age groups.

The frequency of adverse reactions appears from the summary of product characteristics⁴ The adverse reactions are categorised according to frequency as follows: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), or not known (frequency cannot be estimated from the available data). In addition to the known adverse reactions, suspected adverse reactions, observed and reported after the vaccine has been taken into use, are

³ <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/tal-og-analyser/analyser-og-rapporter/sygdomme/kondylomer>

⁴ See the summary of product characteristics from the European Medicines Agency (EMA) for Gardasil 9 https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_da.pdf

also described. The suspected adverse reactions have either been observed by members of the general public or healthcare professionals who have subsequently reported them spontaneously to the drug regulatory authorities.

The most common adverse reactions of vaccination with Gardasil®9 are reactions and discomfort at the injection site, e.g. pain and swelling as well as headache (very common). Other adverse reactions include dizziness (common), nausea (common), fever (common), fatigue (common) as well as bruising and itching at the injection site (common). Several symptoms have been reported spontaneously after authorisation and marketing, and their frequency or causality with vaccination are not known. The reported symptoms are: Guillain-Barré syndrome, hypersensitivity reactions, including urticaria and bronchospasms, muscle pain and joint pain, etc. Hypersensitivity to one or more of the vaccines' active substances or excipients is a contraindication for the vaccine concerned.

A systematic literature search was conducted for the HTA to investigate the effect of HPV vaccination in boys and men concerning a number of prioritised outcomes. The GRADE tool was used to assess the quality of evidence. In the review of evidence, populations of girls/women were included for outcomes where it was deemed possible that the results could be extrapolated to boys/men.

The literature review provided evidence showing that HPV vaccination of boys has a prophylactic effect on later life development of anal cancer in men as it reduces the risk of the occurrence of precancerous lesions, which are considered a valid surrogate marker. However, the limited data make the estimates uncertain, and the quality of evidence in respect of anal cancer was assessed to be low. In addition, there was evidence that HPV vaccination of boys and girls has a prophylactic effect on the development of genital warts later in life. This quality of evidence was high.

It was not possible to draw any conclusions based on the studies investigating the effect of HPV vaccination on cancer of the penis, assessed here via the surrogate endpoint of precancerous lesions of the penis, penile intraepithelial neoplasia (PIN2+). The short follow-up period in the study investigating the effect of HPV vaccination on precancerous lesions of the penis, PIN2+, resulted in sparse data, and the quality of evidence for cancer of the penis was assessed to be very low.

No studies have been done on the effect of HPV vaccination on oropharyngeal cancer or persistent oral HPV infections. However, some studies did find HPV vaccination to reduce the risk of oral HPV infection in both genders. The quality of evidence was of moderate and low quality, respectively. However, oral HPV infection is not a recognised surrogate endpoint for development of oropharyngeal cancer, and the studies describing the evidence of the effect of HPV vaccination on oral HPV infection thus say nothing about the potential effect of HPV vaccination on the risk of oropharyngeal cancer.

The effect of HPV vaccination on all-cause mortality was investigated because a comparison of the frequency of death in a group of vaccinated people and a group of non-vaccinated people can indirectly be used to show if, overall, HPV vaccination has beneficial or adverse effects without them necessarily being further defined. One study found evidence of a lower all-cause mortality rate among boys and men in the vaccination group compared with the control group. However, the quality of the evidence was assessed to be low, one of the reasons being that the lower risk was probably not the result of HPV vaccination since none of the deaths were caused by cancer and none of the deaths were assessed to be linked to the vaccine.

There was no literature available describing the effect of HPV vaccination on cancer-related death or laryngeal warts.

A comprehensive compilation of studies provided evidence that the risk of serious adverse reactions was not different between those given the HPV vaccine compared to those given a placebo or a control vaccine. The quality of the evidence was assessed to be moderate. In addition, two studies found evidence that the risk of chronic fatigue syndrome was not higher among HPV vaccinated. Here, the quality of evidence was assessed to be low and very low, respectively. No studies were available on the risk of developing the syndromes of CRPS and POTS among HPV-vaccinated subjects compared with the group of non-vaccinated or control-vaccinated subjects.

Cost and economic evaluation

A systematic literature search of HPV-related health economic models was conducted. The review showed that HPV vaccination of boys as well as girls can be cost-effective. However, this conclusion depends on several conditions, including the current vaccination coverage of girls and women, vaccine price and the diseases that the HPV vaccine is assumed to target.

The health economic analysis of this HTA is based on a model that simulates HPV infection and the development of HPV-related diseases in a population of respectively men and women who affect one another through herd protection. The model has been applied in a Swedish context, but has been adapted to Danish conditions concerning parameter estimates in areas where Danish data were available. Upon consultation with experts, Swedish parameter estimates were used in areas where no Danish data were available.

The analysis compared two scenarios: the current situation with screening and HPV vaccination of girls and an alternative scenario which also included HPV vaccination of boys. The selected estimates assumed a vaccination coverage of 80 % in both genders, a documented effect of HPV vaccination in boys and men on anal cancer and genital warts and a timeline for both costs and savings of 100 years. The result of the analysis was that an extension of the vaccination programme would cost DKK 55,320 per quality-adjusted life year (QALY). This cost-effectiveness ratio is below what is generally considered to be cost-effective. For example, the UK NICE uses a cost-effectiveness threshold between

GBP 20,000 and 30,000 corresponding to a threshold between DKK 166,000 and 250,000.

One of the parameters that is particularly important for assessing if HPV vaccination of boys is a cost-effective intervention was the inclusion of the effect on genital warts, the parameter that would essentially render the vaccination programme cost-effective. The vaccine price was also an important parameter.

A supplementary analysis, comparing the number of prevented cancer cases in different vaccination scenarios, showed that in total the most cancer cases are prevented if ensuring a vaccine coverage of 80 % in boys as well as girls. However, this strategy would be considerably more expensive than increasing vaccine coverage of girls alone, which would also have a significant impact on the number of cancer cases. In addition, the assumed vaccine coverage of 80 % fully vaccinated girls and boys would result in a higher price per quality-adjusted life year (QALY) among boys compared to a coverage of 50 % for both genders, which has a price of only DKK 14,606 per QALY. On the other hand, more cancer cases will be prevented if more people are vaccinated. The Danish Health Authority aims to achieve a 90 % vaccine coverage among girls.

Target group analysis

The target group analysis investigated how boys and their parents would respond to a possible offer for free HPV vaccination. It also assessed how much they know about HPV, HPV-related cancer and vaccination and any concerns they might have about vaccination. Qualitative interviews and a questionnaire survey were carried out with an approximate, representative population consisting of 540 parents of 10 to 15-year-old boys.

In the questionnaire survey, 5 % (25/540) of the parents in the target group replied that their son had already received the HPV vaccine. Of the respondents whose son had not already been vaccinated, 77 % (395/515) replied that they would certainly, or would consider to, have their son vaccinated if HPV vaccination was provided free of charge. 17 % (88/515) had doubts or did not expect to have their son vaccinated.

The questionnaire survey revealed that HPV vaccination of girls was generally considered more relevant than HPV vaccination of boys, and the focus groups also assumed that boys have a lower risk of developing HPV-related types of cancer compared to girls. Some parents are waiting to see if vaccination will be officially recommended by the Danish Health Authority as it will assure them that relevant specialists have determined that vaccinating boys makes good sense.

When the doubters and those in the questionnaire survey who did not expect to have their sons vaccinated were asked why, they gave lack of knowledge about the vaccine and concerns about adverse reactions as the most important reasons. Conversely, those who were certain and inclined towards vaccination were generally confident that the vaccines are safe and that the benefits of vaccination outweigh any disadvantages. The questionnaire survey showed that many parents do not know the basic facts of HPV and

HPV vaccination. Only 63 % (339/540) of the parents knew that HPV is transmitted sexually, and only 50 % (271/540) knew that HPV is a contributing factor in cancers of the mouth, throat, penis and anus.

It was broadly agreed among parents that it was not decisive that there was no documented vaccine effect for some types of cancers as long as there was a documented effect on just one type of cancer.

The qualitative interviews conducted with the 12 to 15-year-old boys showed that the majority of the interviewed boys did not recall having heard of HPV vaccination, neither from their parents, friends or other relations or through other channels, and they did not really know what the vaccine was about. Regardless of whether the boys had been given the HPV vaccine or not, it did not preoccupy them, and they did not know that HPV vaccination is related to their future sexual relations.

Ethics

A frequent argument in favour of introducing HPV vaccination on equal terms with girls is the need for gender equality. From a health perspective, the assessment of equality should nonetheless be based on the risk of developing the HPV-related cancers that the HPV vaccine targets. Men has a life-time risk of developing anal cancer of 0.1 %, whereas the risk is 0.2 % for women, reflecting that women have a higher risk of anal cancer than men. Men who have sex with men are an exception. Despite the higher incidence of vaccine-preventable cancers among women, it could be argued that the possibility of preventing a cancer disease ought to benefit both genders regardless of incidence rates, on the sole ground that it is a very serious disease. Conversely, it can be held that such a relatively small incidence of preventable cancer among men cannot justify the vaccination of entire birth cohorts of boys.

If HPV vaccination is not offered free of charge to all boys, some parents will choose to pay for the vaccines with the potential result of social inequality as some boys will be HPV-vaccinated and others not. This can be perceived as an injustice, which could be counterbalanced by offering HPV vaccination to all boys free of charge.

Men who have sex with men have an increased risk of developing anal cancer compared to men who have sex with women. An ethical argument for offering HPV vaccination to all boys is thus that boys who become MSM later in life will be protected regardless of whether they have recognised their sexual orientation at the time of vaccination.

Vaccinating boys against HPV has the advantage that it prevents vaccinated boys from passing on HPV infection to non-vaccinated girls, thus protecting them against cervical cancer and other HPV-related types of cancer. This indirect way of protecting girls is an act of solidarity. It imposes great requirements on the safety of HPV vaccination in the sense, that the documented benefits of vaccinating a boy to a certain degree are passed on to his female sex partner who is protected against HPV-related female cancers,

whereas it is clear that it is the vaccinated boy who is exposed to the risk of serious adverse reactions of vaccination, albeit this risk is very small. Such a risk should have a heavy weight when healthy individuals are vaccinated. As mentioned earlier, vaccinated boys who accept the offer will reduce their own risk of developing anal cancer, which is a serious disease.

It should be considered whether introducing HPV vaccination for boys with the aim of preventing cancer puts a certain paternalistic pressure on parents to choose HPV vaccination. Many parents will probably feel that they should accept a vaccine against a potentially terminal disease for their sons, as recommended by the authorities, even though the risk of developing anal cancer is small. Although this is not necessarily a sufficient argument not to offer free HPV vaccination to boys, it should be given due attention in a potential information campaign to enable parents to make an informed, autonomous choice based on knowledge about the well-documented preventive potential of HPV vaccination.

Organisational matters

Danish girls are offered HPV vaccination free of charge when they turn 12 years old, and the same model can be used in a potential offer to boys. The vaccination age has primarily been determined because the duration of immunity after vaccination is still not fully known, because it is likely to increase motivation to get the vaccine if it happens close to the onset of sexual activity, and because vaccination around the age of 12 gives parents an opportunity to talk to their children about the vaccination and why it is necessary.

Almost all girls get their HPV vaccine at their GP, but the possibilities for expanding this offer are currently being tested at several locations. For example, in the City of Copenhagen, parents of all girls and boys starting in the sixth grade in the school year 2019 and for the coming two years will be offered HPV vaccination during school hours.

The vaccine can be given by a doctor with authorisation to work independently or by his or her delegate. It is compulsory to report vaccinations to the Danish Vaccination Register.

Statens Serum Institut (SSI) monitors the participation rates for the Danish childhood vaccination programme via the Danish Vaccination Register, and figures on the participation rates for vaccines in the childhood vaccination programme are publicly available at the website of the Statens Serum Institut (SSI). Healthcare professionals and members of the general public can report suspected adverse reactions to the Danish Medicines Agency at www.meldenbivirkning.dk (report a side effect).

It is crucial that parents can decide on an informed basis, and doctors should, as with any other treatment they consider for a patient, provide information about the HPV vaccination's documented effect on the risk of cancer and genital warts as well as the risk of experiencing adverse reactions from vaccination. The introduction of HPV vaccination for boys will necessitate the production of information material for both parents and healthcare staff.

Ordliste

Adjuvans	Hjælpestof, der øger en vaccines evne til at stimulere immunsvarets reaktion mod antigenet.
AIN (anal intraepithelial neoplasia)	Kræftforstadier, som udgår fra analkanals slimhinde.
Aldersstandardisering	En metode blandt andet brugt inden for epidemiologien, hvor man ved sammenligning af forskellige grupper tager højde for, at aldersfordelingen i dem er forskellig.
Antigen	Molekyler på overfladen af virus, bakterier eller fremmede vævstypeproteiner, som fremprovokerer immunforsvarets produktion af antistof.
Bridging-studier	Brobygningsstudier. Uformel betegnelse for kliniske forsøg, der har til formål at overføre viden indhentet gennem undersøgelser af en bestemt gruppe (for eksempel en aldersgruppe) til en anden gruppe.
Catch-up vaccinationsprogram	Vaccinationsprogrammer, der tilbydes befolkningsgrupper, som ikke tidligere er blevet tilbudt en given vaccination, eller som ikke tidligere har taget imod et vaccinationsstilbud i et allerede eksisterende vaccinationsprogram.
CIN (cervikal intraepithelial neoplasia)	Kræftforstadier, som udgår fra livmoderhalsens slimhinde.
Complex Regional Pain Syndrome (CRPS)	CRPS er en kronisk smertetilstand, hvis styrke og varighed ikke umiddelbart kan forklares. Et traume er typisk udløsende for tilstanden, men karakteren og kombinationen af symptomerne er ikke relateret til alvoren af det forudgående trauma.

Chronic Fatigue Syndrome (CFS) / kronisk træthedssyndrom	Se Myalgisk Encefalomyelitis (ME)
Diskonteringsrate	Definerer, hvilken vægt man tillægger værdien af en bestemt genstand i nutiden, i forhold til hvilken værdi den samme genstand tillægges i fremtiden.
HPV	Humant papillomavirus. Virus, der overføres ved hud-til-hud kontakt eller slimhindekontakt, og ofte er seksuelt overført. Infektion med HPV kan være forbigående eller vedvarende. Der findes mange forskellige slags HPV-typer, nogle er årsag til vorter, fx hudvorter eller kønsvorter, mens andre kan være kræftfremkaldende ved vedvarende infektion.
Inkrementel Omkostningseffektivitetsratio (ICER)	Forholdet mellem meromkostninger og mereffekter, der udtrykker den ekstra omkostning, der er forbundet med at opnå én ekstra enhed af resultatmålet, eksempelvis omkostningen i kroner pr. ekstra leveår.
Kvalitetsjusterede leveår (QALY)	Et effektmål, der dels inkorporerer ændringer i restlevetid (dødelighed) og livskvaliteten i denne restlevetid (sygelighed).
Myalgisk Encefalomyelitis	Syndrom af mindst 6 måneders varighed med abnorm og vedvarende følelse af træthed eller energisvigt, som er kvalitativt anderledes end almindelig træthed og forværres ved beskedne fysiske og mentale anstrengelser.
Metaanalyse	En kvantitativ analyse, der samler og analyserer data fra forskellige uafhængige studier, der alle har undersøgt det samme.
MSM	Mænd, der har sex med mænd.
Multicenterforsøg	Et klinisk studie, der udføres på mere end én geografisk lokalisation.

Larynx papillomer	Vorter, som udgår fra slimhinderne i strubben, og som i lighed med kondylomer skyldes HPV-typerne 6 og 11.
Observationelt studie	I denne type studie observerer man studiepersonerne i et ikke-kontrolleret miljø uden at intervenere eller manipulere med dele af studiet. Eksempler på observationelle studier er kohortestudier og case-kontrol studier.
Per Protokol Population (PPP)	De personer, der opfylder forsøgsprotokolens kriterier fuldt ud (i modsætning til intention-to-treat).
PIN (penil intraepithelial neoplasia)	Kræftforstadier, som udgår fra huden på penis eller penishovedet.
Placebo	I denne MTV defineret som det stof, man får i en kontrolgruppe, der sammenlignes med en gruppe, der bliver HPV-vaccineret. Kan bestå enten af en adjuvans, af en anden vaccine eller af saltvand.
Posturalt Ortostatisk Takykardi Syndrom (POTS)	POTS er en tilstand med abnorm pulsstigning i forbindelse med stillingsændring fra liggende til oprejst stilling. Det kan ledsages af en række symptomer, herunder svimmelhed, træthed og besvimelse.
Primær litteratur	Publikation af originale forskningsresultater.
Randomiseret kontrolleret forsøg (RCT)	Et eksperimentelt studiedesign, hvor man ved lodtrækning tilfældigt inddeler studiepersoner i grupper. Anvendes blandt andet til at sammenligne en given behandling med en kontrol.

SAE (Serious Adverse Events)	Alvorlige bivirkninger defineret som enhver ubehagelig ("untoward") medicinsk begivenhed, som resulterer i død, er livstruende, kræver indlæggelse eller forlængelse af indlæggelse, resulterer i vedvarende eller betydelig funktionsnedsættelse eller uarbejdsdygtighed, eller i medfødt anomali/fødselsdefekt.
Sekundær litteratur	Publikation, der indeholder bearbejdet data fra allerede publicerede studier.
Surrogatmål	Effektmål, der fungerer som erstatning for et andet.
Valens	En vaccines valens angiver antallet af typer eller strenge af virus eller bakterier, som vaccinen beskytter imod. Den fire-valente HPV-vaccine beskytter således mod fire typer af HPV.

1. Introduktion

Denne medicinske teknologivurdering (MTV) skal danne grundlag for Sundhedsstyrelsens faglige vurdering af HPV-vaccination til drenge. Sundhedsstyrelsen har jævnligt forholdt sig til, hvorvidt der er sundhedsfaglige argumenter for, at HPV-vaccination også bør anbefales til alle drenge, og med den nye viden, der løbende genereres på området, samt de faglige gennemgange andre lande i Europa har igangsat eller gennemført, vurderes det, at der er grundlag for en opdateret systematisk gennemgang af fordele og ulemper ved et tilbud om HPV-vaccination til drenge.

Til at rådgive Sundhedsstyrelsen i arbejdet med MTV'en har der været nedsat en følgegruppe bestående af repræsentanter udpeget af relevante faglige selskaber, patientforeninger, øvrige myndigheder, mv. Følgegruppens sammensætning fremgår af kapitel 8.

Nedenfor følger formålet med og indholdet i MTV'en samt en afgrænsning, en beskrivelse af det nuværende HPV-vaccinationsprogram til piger og de hidtidige overvejelser vedrørende HPV-vaccination af drenge.

1.1. Formål

Sundhedsstyrelsen har traditionelt udarbejdet MTV'er som fagligt grundlag for vurdering af vacciner til vaccinationsprogrammer, idet MTV'ens typiske domæner beskriver og analyser de aspekter, Sundhedsstyrelsen normalt lægger vægt på i sin beslutning, jf. nedenfor samt afsnit 1.4. Det drejer sig blandt andet om gavnlig effekt og sikkerhed ved vaccination, alvorlighed og hyppighed af den sygdom, der forebygges, omkostninger og besparelser ved indførelse samt borgernes indstilling og adfærd. Denne MTV's formål er således at tilvejebringe og udgøre grundlaget for Sundhedsstyrelsens faglige vurdering af mulighederne for et gratis tilbud om HPV-vaccination til alle drenge.

EUnetHTA's 'core model'⁵ beskriver ni overordnede domæner for en MTV, og disse er forsøgt tematisk dækket i denne MTV. De enkelte dele af domænerne er medtaget i den udstrækning, det giver mening i forhold til MTV'ens formål, men de fordeler sig anderledes i de forskellige kapitler end som beskrevet i 'core model'. MTV'ens opbygning er således inspireret af men ikke identisk med denne. Inden for domænerne teknologivurdering, person-aspekter/målgruppeanalyse, etiske overvejelser, organisatoriske forhold og økonomi belyses følgende temaer:

⁵ <https://www.eunetha.eu/hta-core-model/>

Teknologi

- Forekomsten af HPV og HPV-relateret sygdom i Danmark blandt både drenge/mænd og piger/kvinder.
- Tilgængelige HPV-vacciner, deres karakteristika og godkendte indikationer.
- Effekten af HPV-vaccination på HPV-relateret sygdom, herunder både gavnlige effekter og skadevirkninger.

Økonomi

- De sundhedsøkonomiske omkostninger og besparelser ved at tilbyde HPV-vaccination til drenge.
- Beregning af antallet af forebyggelige HPV-relaterede sygdomstilfælde ved forskellige vaccinationsstrategier.

Person/målgruppe

- Forældres opfattelse af risikoen for og viden om HPV-smitte og HPV-relateret sygdom og HPV-vaccination som forebyggende intervention.
- Forældres incitamenter til og barrierer for at tage imod et tilbud om HPV-vaccination til deres sønner.
- Drenges forståelse af HPV og HPV-vaccination.

Etik

- Ethiske argumenter for og imod HPV-vaccination af drenge.

Organisation

- Indpasning af HPV-vaccination af drenge i det eksisterende børnevaccinationsprogram.
- Mulighederne for et catch-up program, eventuelt med fokus på særlige risikogrupper.

1.2. Afgrænsning

Fokus for denne MTV er at belyse sundhedsfaglige, sundhedsøkonomiske, etiske og organisatoriske aspekter ved en eventuel udvidelse af børnevaccinationsprogrammet med HPV-vaccination af alle drenge, herunder hvordan det i givet fald kan indpasses i det allerede eksisterende børnevaccinationsprogram. Fordele og ulemper ved eventuel selvbetalt HPV-vaccination uden for børnevaccinationsprogrammet til både kvinder og mænd i ældre aldersgrupper vil ikke blive vurderet her.

Siden 2009, hvor HPV-vaccination til 12-årige piger blev en del af børnevaccinationsprogrammet, har det lejlighedsvis været diskuteret, om vaccinationsalderen bør sættes ned til 9 år, som er det yngste alderstrin, vaccinerne er godkendt til. Det er imidlertid ikke inden for MTV'ens fokus at forholde sig til, om vaccinationsalderen for HPV-vaccination af piger bør ændres, men udelukkende til om drenge også bør tilbydes HPV-vaccination. Årsagerne til, hvorfor 12 år er valgt som vaccinationstidspunkt for piger, fremgår af kapitlet vedrørende organisation.

1.3. Nuværende HPV-vaccinationsprogram til piger

Vaccination mod humant papillomavirus (HPV) blev indført i det danske børnevaccinationsprogram i 2009 som et tilbud til alle 12-15-årige piger. I dag er programmet sådan tilrettelagt, at alle piger, der er fyldt 12 år, har tilbud om gratis HPV-vaccination indtil det fyldte 18. år.

Forud for indførelsen af HPV-vaccination til piger i det danske børnevaccinationsprogram udarbejdede Sundhedsstyrelsen i 2007 en MTV⁶, der dokumenterede, at der ville være en betragtelig sundhedsmæssig gevinst ved at tilbyde HPV-vaccination til alle piger i 12 års-alderen.

Børnevaccinationsprogrammet for HPV-vaccination har været suppleret med såkaldte catch-up programmer. Således blev piger født i 1993, 1994 og 1995 tilbudt gratis HPV-vaccination i et catch-up program fra oktober 2008 og indtil udgangen af 2010 og igen i 2013-2015, denne gang også til piger fra årgang 1996 og 1997, der ikke allerede var vaccineret. Derudover blev unge kvinder født mellem 1985 og 1992 tilbudt HPV-vaccination i 2012-2013.

Som følge af rutinemæssige udbud har forskellige HPV-vacciner været tilbudt som en del af vaccinationsprogrammet. Siden november 2017 tilbydes en HPV-vaccine, der beskytter mod ni typer af HPV (en såkaldt ni-valent vaccine), og som administreres i et to-dosis program for piger til og med 14 år og i et tre-dosis program for piger mellem 15 og 18 år.

Der har i en periode været et stort fald i HPV-vaccinationsdækningen blandt pigerne, men udviklingen ser ud til at være vendt, og et flertal af piger på 12 år og deres forældre tager igen imod tilbuddet om vaccination. Sundhedsstyrelsen forventer, at dette vil medføre, at den tidligere høje dækningsgrad på omkring 90 % for første vaccination blandt piger kan genvindes inden for de kommende år, og at tilslutning formentlig også kan blive endnu højere, da der samtidig er en række andre generelle tiltag i gang i forhold til at øge dækningen i det danske børnevaccinationsprogram. Sundhedsstyrelsen lancerede i maj 2017 i et samarbejde med Kræftens Bekæmpelse og Lægeforeningen informationskampagnen "Stop HPV – Stop livmoderhalskræft", og der er yderligere initiativer igangsat

⁶ <https://www.sst.dk/~media/38191187F19A446F8A0B7E41349D7A2C.ashx>

med blandt andet påmindelsesordning til forældre, vaccinationsambassadører, skolevaccinationer m.v.

1.4. Hidtidige overvejelser om HPV-vaccination af drenge

Siden HPV-vaccination blev en del af børnevaccinationsprogrammet for piger, har der i offentligheden og i fagkredse løbende været diskussion om, hvorvidt vaccinationstilbudet bør udvides til også at omfatte drenge.

Ved vurderinger af, om vacciner skal indføres i det danske børnevaccinationsprogram, lægger Sundhedsstyrelsen blandt andet vægt på, om den eller de sygdomme, en given vaccine forebygger, er alvorlige og udbredte, og om vaccinenes effekt er veldokumenteret og står i forhold til mulige bivirkninger. Der kræves desuden erfaring fra anvendelse af vaccinen i store børnepopulationer. Dokumentation for HPV-vaccinernes effekt på forebyggelse af kræftformer blandt mænd kræver, ligesom det var tilfældet for livmoderhalskræft, at der er data fra studier med robuste design samt relevante effektmål og passende opfølgingsinterval, ideelt som randomiserede kontrollerede undersøgelser.

Sundhedsstyrelsen har, siden udarbejdelse af beslutningsgrundlaget i 2007, som lå til grund for, at HPV-vaccination blev et tilbud til piger i 2009, løbende vurderet forebyggelsespotentialer ved HPV-vaccination af drenge. I arbejdet med vurdering af muligheden for at indføre HPV-vaccination i børnevaccinationsprogrammet i 2007, blev HPV-vaccination af drenge også inddraget i overvejelserne. På det tidspunkt var der endnu kun få erfaringer med brug af vaccinen til mænd, og vaccinenes effekt var ikke dokumenteret blandt drenge og unge mænd. Det blev derfor besluttet udelukkende at indføre HPV-vaccination til piger. I forbindelse med udarbejdelse af Kræftplan IV i 2016 blev et risikobaseret HPV-vaccinationsprogram til drenge, der er til drenge, beskrevet som pilotprojekt. Formålet med pilotprojektet var at afprøve og evaluere muligheden for at indføre et risikobaseret HPV-vaccinationsprogram til gruppen af drenge, der senere bliver til mænd, der har sex med mænd (MSM), da MSM har en særlig risiko for at udvikle HPV-relateret kræft, især analkræft. Drenge, der er tiltrukket af drenge, får ikke væsentlig gavn af den indirekte beskyttelse fra vaccinerede piger, og med baggrund i Kræftplan IV blev der i 2017 bevilliget satspuljemidler til et midlertidigt vaccinationstilbud, så det i løbet af 2018 var muligt for drenge mellem 15 og 19 år, der var tiltrukket af drenge, at blive HPV-vaccineret gratis.

Selvom drenge ikke bliver vaccineret mod HPV i børnevaccinationsprogrammet, vil mange af dem alligevel undgå at blive smittet med HPV på grund af den såkaldte flokbeskyttelse. Flokbeskyttelse er den indirekte beskyttelse mod HPV, når en større gruppe (piger/kvinder) er immune, fordi de er blevet vaccineret, og dermed ikke smitter de ikkevaccinerede (drenge/mænd). Flokbeskyttelsen ved vaccination af piger er betydelig i forhold til beskyttelse af både uvaccinerede piger og drenge, men det kræver, at tilstrækkeligt mange piger er HPV-vaccineret. Så længe tilslutningen blandt piger er 80 % eller højere, er effekten af flokbeskyttelse betydelig. Dette har i flere år efter introduktion været

tilfældet. Falder tilslutningen til under 50 %, svigter flokbeskyttelsen. Heteroseksuelle drenge kan således forventes beskyttet mod HPV-sygdom, så længe der er en høj tilslutning blandt piger. Forekomsten af kønsvorter hos unge mænd er således faldet efter introduktion af den fire-valente HPV-vaccine hos piger, jf. afsnit 3.4 [1]. Noget tilsvarende må forventes for øvrig HPV-relateret sygdom hos mænd, men data på nedgangen kan først forventes år ud i fremtiden.

1.5. Internationale erfaringer med HPV-vaccination

Der er i 2019 omkring 20 lande verden over, som har anbefalinger om eller planlagt igangsættelse af et tilbud om HPV-vaccination til drenge. Australien var det første land, der indførte et omfattende gratis tilbud til drenge, og vaccinationstilslutningen er nu omkring 85 % for første dosis blandt 12-13-årige drenge⁷. I USA og Canada har der i en årrække været officiel anbefaling om HPV-vaccination af drenge, og i 2013 anbefalede Østrig som det første europæiske land HPV-vaccination til både piger og drenge. Vaccination er dog selvbetalt. De norske sundhedsmyndigheder anbefalede i 2018 at tilbyde HPV-vaccination til drenge i 7. klasse. Det er efterfølgende blevet politisk vedtaget at indføre fra efteråret 2018. I 2017 anbefalede Folkhälsomyndigheten i Sverige ligeledes den svenske Rigsdag at indføre gratis tilbud om HPV-vaccination til alle drenge. Dette er endnu ikke politisk vedtaget. I 2018 har myndigheder i United Kingdom og Irland udarbejdet anbefalinger om tilbud om HPV-vaccination til drenge. Et gratis tilbud vil blive iværksat begge steder fra 2019.

⁷ <http://www.hpvregister.org.au/research/coverage-data/HPV-vaccination-coverage-by-dose-2016---Males>

2. HPV-relateret sygdom i Danmark

Dette kapitel indledes med en kort introduktion til HPV, hvorefter den HPV-relaterede sygdomsbyrde i Danmark beskrives med hensyn til forekomst, risikofaktorer, muligheder for screening, behandling og prognose. I teksten nedenfor beskrives kræftformer, hvor HPV er relateret til en vis andel af kræfttilfælde, som "HPV-relaterede kræftformer", mens antallet af kræfttilfælde, som forventes forårsaget af HPV, beskrives som "HPV-forårsagede". For uddybende information henvises til referencelisten og til den specialiserede faglitteratur.

2.1. Humant papillomavirus

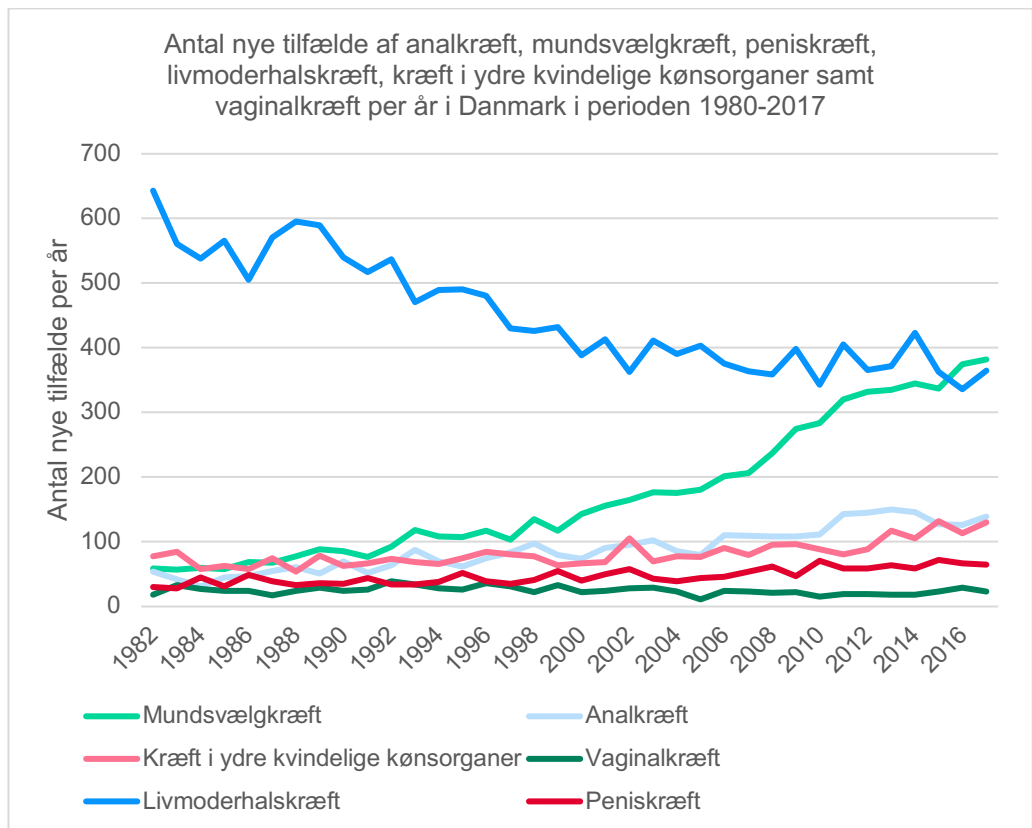
Humant papillomavirus (HPV) er en gruppe af vira, som inficerer huden eller slimhinderne hos mennesker. Der findes over 200 HPV-typer, hvoraf nogle typer er årsag til almindelige hudvorter, mens omkring 40 HPV-typer inficerer hud og slimhinder i området omkring kønsdelene (penis, ydre kvindelige kønsorganer, vagina og livmoderhals), endetarmsåbningen (anus) samt mund og svælg. Nogle HPV-typer er årsag til godartede sygdomme som kønsvorter og vorter i struben, disse HPV-typer kaldes lavrisiko-typer. Andre HPV-typer kan i forbindelse med en vedvarende infektion være årsag til udvikling af kræftforstadier eller kræft og kaldes højrisiko HPV-typer eller onkogene HPV-typer. Højrisiko HPV-typer forårsager således næsten alle tilfælde af livmoderhalskræft, men er også årsag til en betydelig andel af en række andre kræftformer: analkræft, mundsvælgkræft, peniskræft, kræft i de ydre kvindelige kønsorganer og vaginalkræft [2].

HPV kan overføres ved tæt hud-til-hud kontakt eller slimhindekontakt og er ofte seksuelt overført, men kan også overføres ved anden tæt kontakt og fra ét område af kroppen til et andet. For eksempel kan en HPV-infektion spredes fra kønsorganerne til anus.

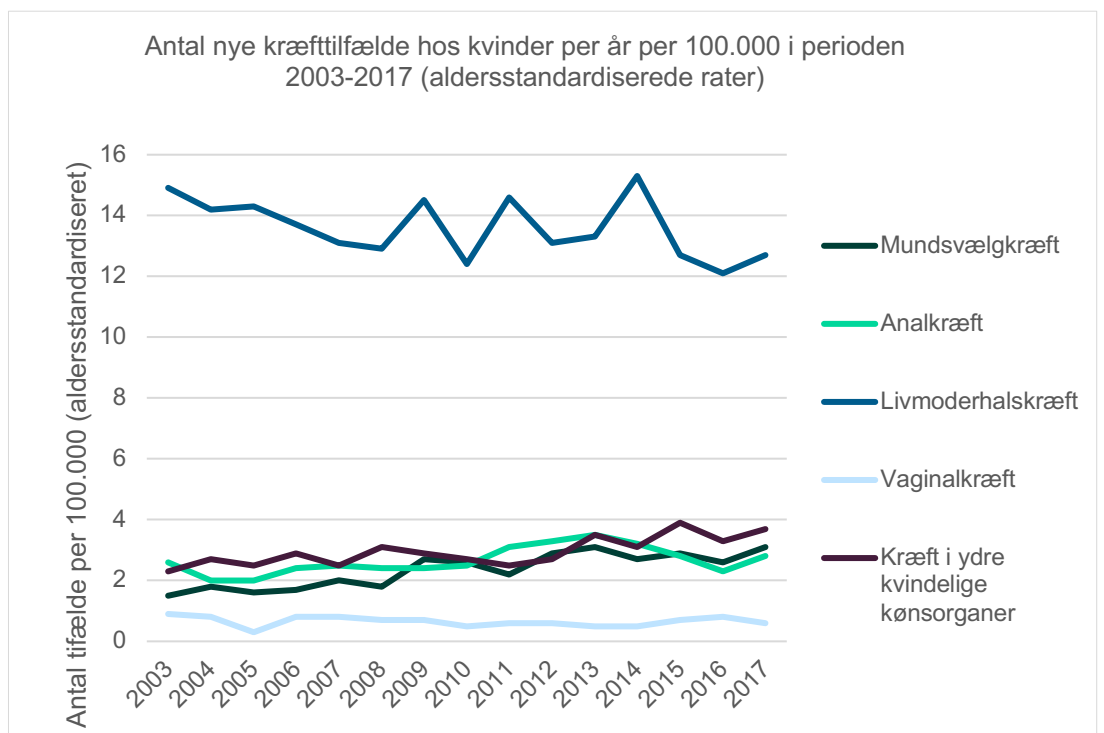
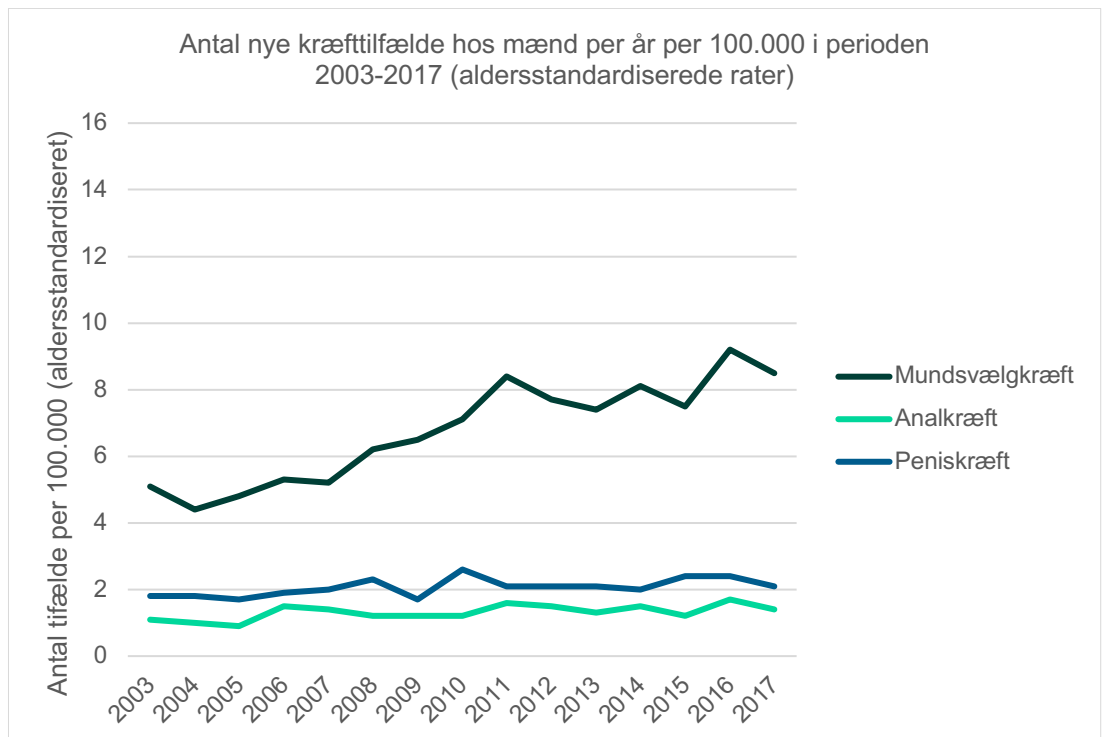
Flertallet af seksuelt aktive mænd og kvinder vil på et tidspunkt få en HPV-infektion. Det skønnes således at 1/5 af kvinder og 1/3 af mænd i Danmark på et givent tidspunkt vil være positive for en eller flere HPV-typer. Langt de fleste infektioner med HPV er forbigående og giver ikke sygdom, men i få tilfælde er infektionen vedvarende og kan forårsage celleforandringer, som senere kan udvikle sig til kræft. Dette illustreres ved, at livstidsrisikoen for smitte med HPV hos kvinder er meget høj og formentlig op til 85 %, mens livstidsrisikoen for kræft i livmoderhalsen kun er ca. 1 %. Årsagen til, at infektion med HPV hos nogle er vedvarende og hos andre kun er forbigående, kendes ikke, ligesom det heller ikke vides præcist, hvorfor vedvarende infektion med HPV i nogle tilfælde kan føre til celleforandringer og kræft. For langt de fleste kræftformer relateret til HPV gælder dog, at et svækket immunforsvar, forekomst af andre kønssygdomme og rygning kan øge risikoen.

På verdensplan skønnes det, at vedvarende infektion med højrisiko HPV-typer forårsager 4,5 % af alle kræfttilfælde – 8,6 % blandt kvinder og 0,8 % blandt mænd [3]. Af disse er livmoderhalskræft den hyppigste, svarende til ca. 80 % af alle HPV-forårsagede kræfttilfælde [3]. I en rapport fra IARC (International Agency for Research on Cancer) estimeres antallet af HPV-forårsagede kræfttilfælde i alle europæiske lande for 2018, og heraf ses det, at livmoderhalskræft er den 9. hyppigste kræftform blandt kvinder i Europa [4]. Der er geografiske forskelle på hyppigheden af kræfttilfælde forårsaget af HPV og distributionen mellem HPV-typer [3,4], men i alle lande er højrisiko-typerne HPV-16 og HPV-18 hyppigst associeret med udvikling af kræft og forstadier til kræft, og disse to HPV-typer forårsager tilsammen ca. 70 % af alle HPV-forårsagede kræfttilfælde på verdensplan [3]. Til sammenligning skønnes de syv højrisiko HPV-typer, som den ni-valente vaccine beskytter imod, at være årsag til ca. 90 % af alle kræfttilfælde forårsaget af HPV. Udviklingen i Danmark i perioden 1980-2017 i antallet af nye tilfælde af HPV-relaterede kræftformer per år kan aflæses i det Danske Cancerregister⁸, hvor særligt en markant stigning i antallet af nye tilfælde per år af mundsvælgkræft bemærkes, samt en faldende forekomst af nye tilfælde af livmoderhalskræft. Sidstnævnte kan i høj grad tilskrives tilbuddet om screening for livmoderhalskræft samt behandling af celleforandringer i livmoderhalsen. De aldersstandardiserede rater for HPV-relaterede kræftformer for henholdsvis mænd og kvinder i perioden 2003-2017 (Figur 2) illustrerer ligeledes en stigning i forekomsten af mundsvælgkræft, som især er markant blandt mænd, mens der ses et fald i forekomsten af livmoderhalskræft.

⁸ Det Danske Cancerregister indeholder informationer om kræfttilfælde i Danmark siden 1943. Indsamling af oplysninger til Cancerregisteret sker i henhold til "Bekendtgørelse om lægers anmeldelse til Cancerregisteret af kræftsygdomme m.v.". Indberetninger er til og med 2003 foretaget på papirblanket. Fra 2004 er indberetningen fra sygehuse sket gennem Landspatientregisteret og for primærsektoren gennem Sundhedsdatastyrelsens elektroniske indberetningssystem (SEI) fra 2005. Mere information om det Danske Cancerregister kan ses på [Sundhedsdatastyrelsens hjemmeside](#).

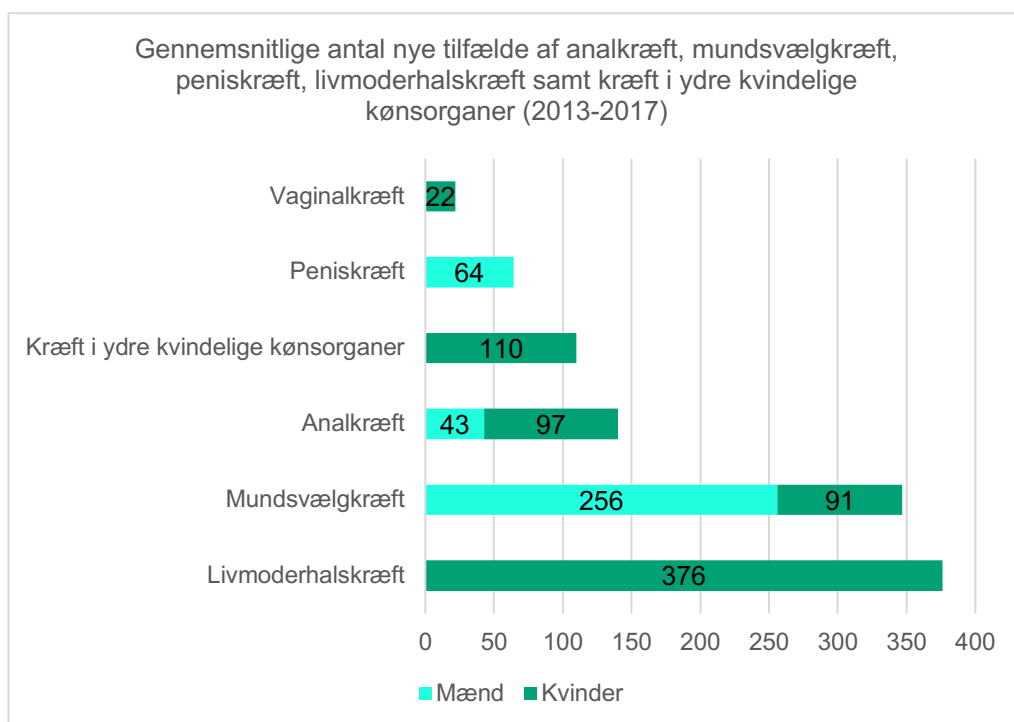


Figur 1. Antal nye kræfttilfælde per år i Danmark i perioden 1980-2017 (Kilde: Cancerregisteret (opdateret til og med 2017), Sundhedsdatastyrelsen).



Figur 2. Antal nye kræfttilfælde hos mænd og kvinder per år per 100.000 i perioden 2003-2017 (alderstandardiserede rater) (Kilde: Cancerregisterets årsrapporter (opdateret til og med 2017), Sundhedsdatastyrelsen).

Ved sammenligning af sygdomsbyrden blandt mænd og kvinder for HPV-relaterede kræftformer var der i perioden 2013-2017 gennemsnitligt 696 kræfttilfælde per år blandt kvinder og 363 kræfttilfælde per år blandt mænd (Figur 3). Det er dog kun en andel af disse tilfælde, som er forårsaget af HPV (Figur 4).



Figur 3. Gennemsnitlige antal nye tilfælde af analkræft, livmoderhalskræft, mundsvælgkræft, kræft i ydre kvindelige kønsorganer, peniskræft samt vaginalkræft i perioden 2013-2017. (Kilde: Cancerregisteret (opdateret til og med 2017) og Sundhedsdatastyrelsen)

I kræftstatistikdatabasen NORDCAN⁹ er det muligt at beregne antallet af forventede nye kræfttilfælde indtil 2035 baseret på befolkningstilvæksten og antal kræfttilfælde re-

⁹ I NORDCAN baseres tal og beregninger for den danske befolkning på data fra det danske Cancerregister og det danske Dødsårsagsregister i Sundhedsdatastyrelsen, og på generelle informationer om den danske befolkning fra Danmarks Statistik. På samme måde får NORDCAN data fra de øvrige nordiske landes kræftregistre og registre over dødsårsager. I databasen findes blandt andet tallene for antal nye tilfælde, antal personer, som lever med diagnosen kræft og antal dødsfald samt fremskrivninger (estimer) af antal nye tilfælde og antal dødsfald for de næste 20 år. Tallene kan findes for 50 kræftformer for alle de fem nordiske lande.

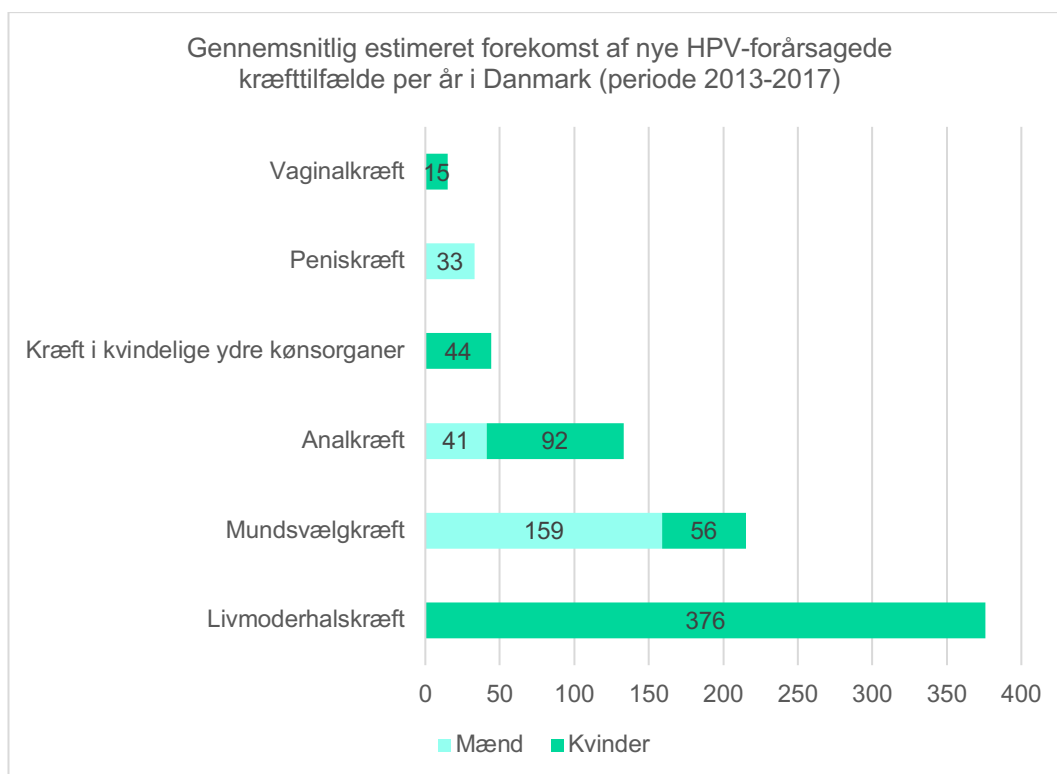
gistreret i det danske cancerregister i perioden 2011-2015 [5]. En vis andel af stigningen i antallet af nye kræfttilfælde per år skyldes den generelle befolkningstilvækst, og i NORDCAN er derfor også angivet den gennemsnitlige ændring per år, som skyldes andre årsager end demografiske ændringer, herunder fx ændret risiko på grund af infektion med HPV. Tabel 1 viser et estimat over det totale antal forventede tilfælde af HPV-relaterede kræftformer indtil 2035. Tallene skal dog tages med forbehold, da mange faktorer kan påvirke fremskrivningerne. Blandt andet skal det bemærkes, at den direkte og indirekte effekt af HPV-vaccination af piger i børnevaccinationsprogrammet endnu ikke kan forventes at afspejle sig i tallene fra NORDCAN, og at fremskrivningen ikke indregner tal fra 2016-2017. Fremskrivningerne er derfor behæftet med stor usikkerhed.

Tabel 1. Forventede antal kræfttilfælde per år i Danmark frem til år 2035 baseret på data fra NORDCAN				
Antal kræfttilfælde	2016-2020	2021-2025	2026-2030	2031-2035
Mundsvælgkræft	485	568	623	641
Analkræft*	157	171	182	223
Livmoderhalskræft	407	436	465	493
Peniskræft*	68	73	78	80
Kræft i ydre kvindelige kønsorganer*	141	152	167	183
* Grupperne peniskræft, analkræft og kræft i ydre kvindelige kønsorganer er ikke opgjort separat i NORDCAN, men indgår i grupperne Penis og andre mandlige kønsorganer (heraf peniskræft 94% i 2016), Endetarm og anus (heraf analkræft 5% for mænd og 13% for kvinder i 2016), Øvrige kvindelige kønsorganer (heraf kræft i ydre kvindelige kønsorganer 94% i 2016). Det er i beregningerne antaget, at samme andele vil gøre sig gældende for de fremskrevne antal kræfttilfælde. Der er ikke udført fremskrivning af vaginalkræft på grund af det lave antal nye tilfælde per år.				

Sygdomsbyrden relateret til HPV svarende til andelen af HPV-forårsagede kræfttilfælde i en befolkning estimeres oftest ved brug af systematiske reviews eller metaanalyser, som beskriver forekomst af HPV og fordeling af HPV-typer i HPV-relaterede kræftformer i forskellige befolkninger.¹⁰ I Danmark skønnes det, at næsten alle tilfælde af kræft i livmoderhalsen er forårsaget af vedvarende infektion med HPV. Derudover skønnes det, at ca. 95 % af alle tilfælde af analkræft [6,7], ca. 40 % af alle tilfælde af vulvakræft [8], ca. 70 % af alle tilfælde af vaginalkræft [8], ca. 51 % af alle tilfælde af peniskræft [9] samt ca. 62 % af alle tilfælde af mundsvælgkræft, her defineret som kræft i tungerod og mandler [10], er

¹⁰ På grund af begrænsninger i metodevalg (fx benyttes mange forskellige metoder til at detektere HPV-DNA) og undersøgelsesdesign (fx undersøges ofte kun en begrænset andel af alle kræfttilfælde i en befolkning) skal estimater vedrørende antal kræfttilfælde forårsaget af HPV fortolkes med forsigtighed og bør kun bruges som et vejledende skøn over HPV-sygdomsbyrden.

opstået på grund af HPV-infektion. Benyttes disse estimater, var der i perioden 2013-2017 et estimeret antal på 816 HPV-forårsagede kræfttilfælde per år i Danmark, heraf 583 tilfælde hos kvinder og 233 tilfælde hos mænd (Figur 4).



Figur 4. Gennemsnitlige estimerede forekomst af nye HPV-forårsagede kræfttilfælde per år i Danmark baseret på data fra Cancerregistret i perioden 2013-2017

Infektion med visse lavrisiko HPV typer er også årsag til kønsvorter og vorter i struben (larynxpapillomer), som trods det godartede forløb kan medføre store gener og ofte kræver langvarig behandling. I en nylig opgørelse fra Sundhedsdatastyrelsen ses det, at antallet af personer, som behandles for kønsvorter, har været faldende siden 2009, om end der er store forskelle mellem aldersgrupper, og mænd i næsten alle aldersgrupper behandles cirka dobbelt så ofte som kvinder.¹¹ Der findes ikke lignende opgørelser over forekomsten af larynxpapillomer.

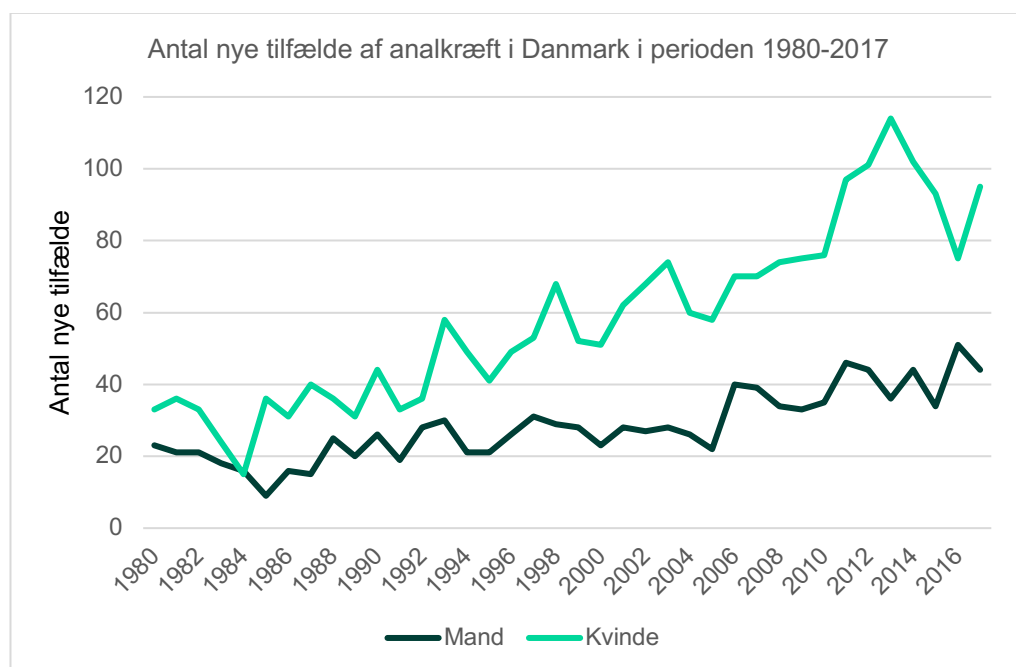
Nedenfor følger en uddybende beskrivelse af de enkelte HPV-relaterede kræftsygdomme: analkræft, mundsvælgkræft, peniskræft, livmoderhalskræft samt kræft i ydre kvindelige kønsorganer og vaginalkræft, efterfulgt af et afsnit om ikke-livstruende HPV-relaterede sygdomme: kønsvorter (kondylomer) og vortelignende godartede tumorer i struben (larynxpapillomer).

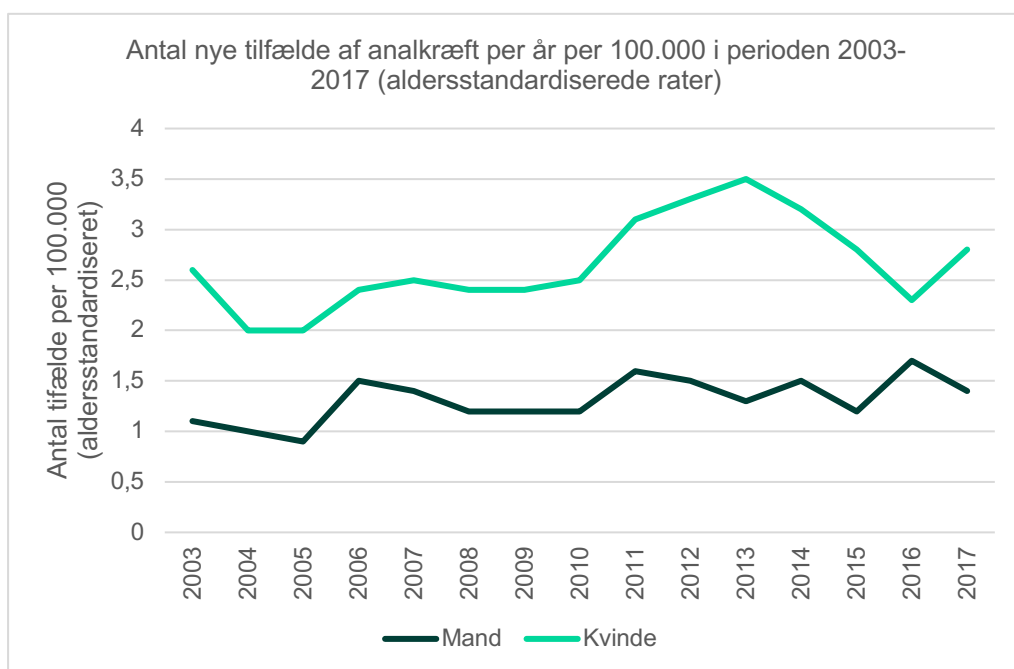
¹¹ <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/tal-og-analyser/analyser-og-rapporter/sygdomme/kondylomer>

2.2. Analkræft og forstadier til analkræft

Analkræft udgår fra huden omkring endetarmsåbningen eller fra slimhinden i de nederste 4-5 cm af endetarmen, analkanalen. Hovedparten af alle tilfælde af analkræft udgår fra pladecellerne i hud og slimhinder.

Analkræft opstår hyppigst hos personer over 55 år og sjældent hos personer under 35 år, og medianalderen ved diagnostidspunktet er ca. 60 år [11]. Ifølge det Danske Cancerregister er der i Danmark gennemsnitligt 140 nye tilfælde af analkræft per år, hvoraf cirka 30 % er blandt mænd (se Tabel 2 nedenfor). Antallet har været stigende gennem de seneste årtier, primært når det gælder forekomsten blandt kvinder [11]. Figur 5 viser henholdsvis udviklingen i de totale antal tilfælde af analkræft i perioden 1980-2017 samt den aldersstandardiserede forekomst i perioden 2003-2017.





Figur 5. Antal nye tilfælde af analkræft hos mænd og kvinder i perioden 1980-2017 samt alderstandardiserede rater i perioden 2003-2017 (kilde: Cancerregisteret opdateret til og med 2017 og Sundhedsdatastyrelsen)

Vedvarende anal HPV-infektion spiller en central rolle i udviklingen af de fleste tilfælde af analkræft. Internationale studier har vist, at cirka 95 % af alle tilfælde af analkræft forårsages af HPV, hvoraf HPV-16 og HPV-18 er involveret i ca. 80 % af alle tilfælde [6,7]. HPV-16 er den HPV-type, som oftest forårsager analkræft [3], og dette gør sig også gældende blandt højrisikogruppen af HIV-smittede mænd, der har sex med mænd (MSM) [12].

Risikoen for analkræft øges ved analsex og ved forekomst af en række andre sexsygdomme [13]. MSM har en højere risiko for analkræft sammenlignet med heteroseksuelle mænd [14], og HIV-smittede MSM udgør en særlig højrisikogruppe [15]. I en metaanalyse fandt man, at HPV var involveret i 100 % af alle tilfælde af analkræft blandt HIV-smittede, og i 90 % af alle tilfælde blandt ikke HIV-smittede [12].

Øvrige risikofaktorer for udvikling af analkræft er tilstande eller behandlinger, som svækker immunsystemet gennem en længere periode, fx organtransplantation eller autoimmune sygdomme. Kvinder med tidligere livmoderhalskræft eller vulvakræft har også en øget risiko på grund af overførsel af HPV fra de kvindelige kønsorganer til analkanalen. Derudover er tobaksrygning også en uafhængig risikofaktor for udvikling af analkræft.

Forstadier til analkræft, anal intraepithelial neoplasia (AIN), er også påvist og findes i let, moderat og svær grad (AIN 1-3). Andelen af disse, som ubehandlet vil udvikle sig til analkræft, er ikke afklaret, men antages at være ca. 5-10 %. Infektion med HPV er, ligesom for analkræft, den vigtigste årsag til udvikling af AIN, og forekomsten af HPV-16 og HPV-

18 er fundet at være ca. 70 % ved svære celleforandringer og ca. 30 % ved lette celleforandringer [16]. Forekomsten af moderat til svær AIN er bedst undersøgt for MSM og er fundet at være 29 % og 22 % hos henholdsvis HIV-smittede og ikke HIV-smittede MSM, og risikoen for udvikling af svær AIN til analkræft er beregnet til 1 ud af 377 HIV-smittede MSM per år [14].

Behandling af analkræft foregår primært med stråleterapi, eventuelt suppleret med kemoterapi afhængigt af alvorlighed, mens kirurgi kun indgår i behandlingen hos et mindretal. Stråleterapi kan have alvorlige langtidsfølgevirkninger såsom inkontinens for afføring, diarré, gener fra urinveje, smerter og seksuelle problemer med betydelig påvirkning af livskvaliteten til følge [17]. Uanset hvilken behandling, der vælges, er flere behandlingsseancer og -perioder ofte nødvendige [18]. Ved behandling af forstadier til analkræft kan lokalbehandling med creme medføre irritation, rødme og svie, mens de kirurgiske metoder kan medføre sår dannelse, smerter og potentielt blødning efter operation. Selvom det må formodes, at behandling af forstadierne nedsætter risikoen for senere udvikling af analkræft, er dette endnu ikke bevist.

Prognosen for personer diagnosticeret med analkræft er værst for mænd, ældre og patienter med udbredt kræftsygdom [19]. Der dør gennemsnitligt 18 mænd og 21 kvinder om året i Danmark på grund af analkræft, og den gennemsnitlige aldersstandardiserede relative 5-års overlevelse i Danmark er ifølge data fra NORDCAN 58 % for mænd og 67 % for kvinder (Tabel 2).

Der findes ingen nationale screeningsprogrammer til tidlig opsporing af analkræft i den generelle befolkning noget sted i verden. Forsøg på at screene højrisikogrupper af HIV-smittede MSM hvert 1.-3. år har været forsøgt, men ingen af disse strategier har vundet indpas i den løbende kliniske kontrol af denne højrisikogruppe.

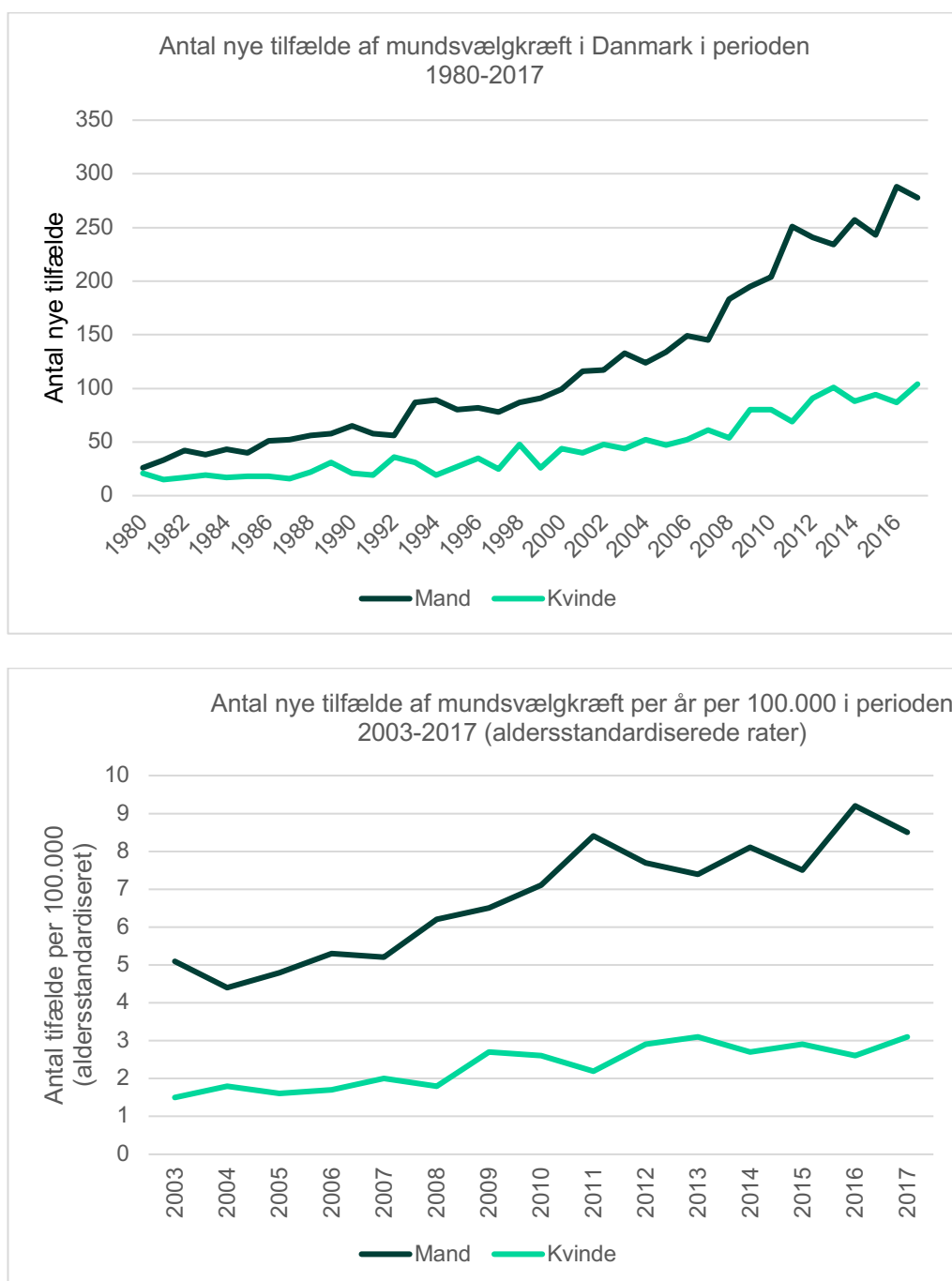
2.3. Mundsvælgkræft

Mundsvælgkræft udgår fra slimhinden i mandler, tungerod, bløde gane og øvrige dele af mundsvælget. Over 90 % af alle tilfælde af mundsvælgkræft udgår fra pladecellerne. De HPV-forårsagede tilfælde af mundsvælgkræft opstår typisk i mandler og tungerod.

Mundsvælgkræft opstår hyppigst hos personer i aldersgruppen 50-60 år og sjældent hos personer under 35 år. I Danmark er der ifølge det Danske Cancerregister gennemsnitligt 347 nye tilfælde af mundsvælgkræft per år¹², hvoraf cirka 70 % opstår hos mænd (Figur 3). Vedvarende HPV-infektion skønnes at være årsag til cirka 60 % af alle tilfælde af kræft i mandler og tungerod i Danmark [10], mens de øvrige tilfælde primært er relateret til længerevarende tobaks- og alkoholforbrug [20]. Antallet har været stigende siden 1980 [21], og stigningen er størst hos mænd (Figur 6). Tendensen med stigende forekomst af

¹² Defineret som kræft i mandler og mundsvælg.

mundsvælgkræft ses ikke kun i Danmark, men er også observeret i resten af Europa og Nordamerika [22,23]. Se desuden Tabel 2.



Figur 6: Antal nye tilfælde af mundsvælgkræft hos mænd og kvinder i perioden 1980-2017 samt alderstandardiserede rater i perioden 2003-2017. Mundsvælgkræft defineres her som kræft i mandler og mundsvælg (diagnosekode C09-10). (kilde: Cancerregisteret opdateret til og med 2017 og Sundhedsdatastyrelsen)

Personer med HPV-forårsaget mundsvælghkræft er oftest mænd, og gennemsnitsalderen ved diagnosen er lavere end ved ikke-HPV-forårsaget mundsvælghkræft [24,25]. Tidlig seksuel debut, antallet af partnere samt oralsex er mulige risikofaktorer for vedvarende infektion med HPV i mundsvælghet [26–28]. Det er infektion med højrisiko HPV-typerne, som kan udvikle sig til mundsvælghkræft, og HPV-16 (86 %), HPV-33 (6 %) og HPV-35 (4%) forårsagede 96 % af alle HPV-relaterede tilfælde af mandel og tungerodskræft i Østdanmark i perioden 2011-2014 [10].

Behandlingen af mundsvælghkræft afhænger af sygdommens stadie. Der er ofte tale om stråleterapi i kombination med kemoterapi, men i de seneste år benyttes i stigende grad kirurgisk behandling i form af robot-assisteret fjernelse via munden af cancere i mandler eller tungerod.¹³ Langtidsbivirkninger af stråle- og kemoterapi kan være mundtørhed, påvirket synkefunktion, spiseproblemer, ændret smagssans, stemmeproblemer og vejrtrækningsbesvær. Behandlingen er således ledsaget af en betydelig risiko for nedsat livskvalitet betinget af først og fremmest nedsat spyttproduktion med påvirkning af synkefunktion og tale [29].

Prognosen for personer med mundsvælghkræft er forskellig for HPV-relaterede tilfælde og tilfælde, hvor tobak og alkohol i højere grad er involveret i årsagskomplekset. Der dør gennemsnitligt 73 mænd og 41 kvinder om året i Danmark på grund af mundsvælghkræft, og den gennemsnitlige aldersstandardiserede relative 5-års overlevelse for alle tilfælde af mundsvælghkræft er ifølge data fra NORDCAN 53 % for mænd og 57 % for kvinder (Tabel 2). Personer med HPV-forårsaget mundsvælghkræft har en bedre overlevelse til trods for et ofte mere fremskredent sygdomsstadie ved diagnosetidspunktet [30].

Screening for HPV-relateret mundsvælghkræft eller forstadier er på nuværende tidspunkt ikke mulig, og sygdommen opdages ofte først, når der er halsmetastaser, fordi den primære kræftknode sjældent giver symptomer og ofte er svær at opdage på grund af placeringen i tungeroden eller i dybe kanaler (tonsilkrypter) i mandlerne.

2.4. Peniskræft og forstadier til peniskræft

Peniskræft er en sjælden kræftform, som udgår fra huden på penis eller penishovedet [31], og mere end 95 % af alle tilfælde udgår fra pladecellerne [32]. Sygdommens sjældenhed betyder, at diagnosen ofte stilles sent, hvilket kan føre til forsinket behandling [33]. Peniskræft rammer typisk mænd over 65 år, og i Danmark er der ifølge det Danske Cancerregister gennemsnitligt 64 nye tilfælde af peniskræft om året (Tabel 2), mens der i den Danske Penis Cancer Database (DaPeCa) blev registreret 83 nye tilfælde i 2018 [34]. Antallet af nye tilfælde per år i perioden 1980-2017 kan ses af Figur 1, og de aldersstandardiserede rater for perioden 2003-2017 kan ses af Figur 2. Det er omdiskuteret, om der har været en stigning i forekomsten af peniskræft i Danmark [35,36], og det vides

ikke om stigningen i så fald er relateret til øget risiko for HPV-forårsaget peniskræft. Den generelle udvikling i befolkningens alder skal også tages i betragtning.

Vedvarende HPV-infektion kan i nogle tilfælde være årsag til peniskræft [9,37–39]. Internationalt estimeres omkring 51 % af alle tilfælde af peniskræft at være relateret til infektion med HPV [9], mens mindre danske studier har fundet, at ca. 50 %-65 % af alle tilfælde af peniskræft er HPV-positive [38,40]. Som ved de øvrige HPV-forårsagede kræfttilfælde er HPV-16 den type, der hyppigst forårsager peniskræft [32].

Forstadier til peniskræft benævnes penil intraepithelial neoplasi (PIN eller PeIN) og er i højere grad end peniskræft relateret til vedvarende infektion med HPV, hvilket illustreres ved at HPV-DNA findes i 70 %-100 % af alle PIN-tilfælde [41].

Øvrige risikofaktorer for udvikling af peniskræft er irritative hudtilstande og langvarige infektionstilstande i forhuden [40]. Forhudsforsnævring, tobaksrygning og immunsvækkelse øger også risikoen [31,33], mens omskæring er associeret med en nedsat risiko for peniskræft [31].

Prognosen for peniskræft afhænger af sygdommens stadie og primært, om der er spredning til lymfeknuderne [33]. Der dør gennemsnitligt 16 mænd om året i Danmark på grund af peniskræft, og ifølge data fra NORDCAN var den gennemsnitlige aldersstandardiserede relative 5-års overlevelse i perioden 2011-2015 på 75 % (Tabel 2). Peniskræft behandles primært kirurgisk, og hvis der er spredning til lymfeknuder i bækkenet, tilbydes også strålebehandling eller kemoterapi. Den kirurgiske behandling kan medføre både fysiske og psykiske seksuelle problemer afhængigt af, hvor omfattende operationen er, og også strålebehandlingen kan i nogle tilfælde påvirke både vandladning og rejsningsevne [42,43].

2.5. Livmoderhalskræft og forstadier til livmoderhalskræft

Livmoderhalskræft udgår fra den nederste del af livmoderhalsens slimhinde, og cirka 85 % udgår fra pladecellerne. Livmoderhalskræft kan opstå i alle aldersgrupper, om end sygdommen er meget sjælden før 25-års alderen. I Danmark er der ifølge det Danske Cancerregister gennemsnitligt 372 nye tilfælde af livmoderhalskræft om året (Tabel 2) – denne forekomst holdes nede af screeningsprogrammet for livmoderhalskræft og behandling af celleforandringer i livmoderhalsen. Antallet af nye tilfælde per år har været fallende gennem de seneste årtier (Figur 1 og Figur 2), og der er en forventning om, at forekomsten vil falde yderligere, når effekten af screeningsprogrammet for livmoderhalskræft i den yngre population og HPV-vaccination af piger som en del af børnevaccinationsprogrammet slår igennem.

Vedvarende infektion med HPV antages at være årsag til næsten alle tilfælde af livmoderhalskræft, og af disse er HPV-16 og HPV-18 årsag til ca. 70 % af alle tilfælde [3].

CIN (cervikal intraepithelial neoplasi), også kaldet forstadier til livmoderhalskræft, optræder i tre sværhedsgrader, hvor CIN3 har størst risiko for udvikling til kræft, men alle grader kan forsvinde igen, hvis HPV-infektionen nedkæmpes ("clears"). HPV-16 er den HPV-type, som giver størst risiko for udvikling til CIN3 og den laveste chance for, at infektionen går over af sig selv (clearance) [44]. Samtidig infektion med flere højrisiko HPV typer, immunsvækkelse og rygning øger risikoen for udvikling af forstadier til livmoderhalskræft [45,46]. Tidlige stadier af livmoderhalskræft behandles med operation, mens mere fremskredne stadier behandles med strålebehandling og kemoterapi [47]. De allertidligste stadier helbreddes ved keglesnit svarende til livmoderhalsen, mens de senere stadier kræver mere udbredt kirurgi, hvor livmoderen, vævet ved siden af livmoderhalsen og den øverste del af vagina fjernes. I tilfælde af operation vil der være risiko for nedsat følsomhed ved blærefyldning og blæretømning. Efter strålebehandling er der risiko for vandladningsproblemer, diarré eller blødning fra tarmen og seksuelle problemer [48,49], selvom der i dag er væsentligt nedsat risiko for strålebivirkninger med de moderne stråle-metoder i forhold til tidligere [50,51].

Der dør gennemsnitligt 96 kvinder om året i Danmark på grund af livmoderhalskræft, men ifølge data fra NORDCAN er prognosen for livmoderhalskræft generelt god med en 5-års overlevelse på gennemsnitligt 70 % (Tabel 2) Overlevelsen afhænger af sygdommens stadie på diagnosetidspunktet [52].

I Danmark diagnosticeres i dag 50 % af livmoderhalskræftpatienter via screeningsprogrammet for livmoderhalskræft, mens de øvrige 50 % diagnosticeres blandt de cirka 25 % af danske kvinder i målgruppen for screening, som ikke deltager i screeningsprogrammet. Knap 2/3 af alle tilfælde af livmoderhalskræft opdages i et tidligt sygdomsstadie. Det første screeningsprogram for livmoderhalskræft blev iværksat i 1962, og siden er programmet revideret i flere omgange. Danmark har i mange år haft et velorganiseret screeningsprogram for kvinder i alderen 23-59 år, og i 2012 blev målgruppen udvidet til kvinder i alderen 23-64 år. I 2017 iværksattes en national indsats med tilbud om HPV-test til kvinder på 69 år og ældre. Sundhedsstyrelsen lægger i sine nye anbefalinger op til en bredere anvendelse af HPV-test som screeningsmetode især blandt gruppen af kvinder over 30 år [53].

2.6. Kræft i kvindens ydre kønsorganer (vulvakræft)

Vulvakræft er kræft i de ydre og indre kønslæber, indgangen til skeden (vagina), klitoris, samt området omkring kønsåbningen, og den udgår fra pladecellerne i ca. 75 % af alle tilfælde [54]. I Danmark er der ifølge det Danske Cancerregister gennemsnitligt 110 nye tilfælde om året (Tabel 2), og diagnosen stilles hyppigst blandt kvinder omkring 65 år [55]. Antallet af personer, der får konstateret vulvakræft, har været svagt stigende gennem de seneste år (Figur 1 og Figur 2).

HPV skønnes at forårsage ca. 40 % af alle tilfælde af vulvakræft [8], og som for de øvrige HPV-forårsagede kræfttilfælde er det overvejende HPV-16 og HPV-18, som er involveret

[3,4]. Forekomst af andre HPV-relaterede kræftformer, som fx livmoderhalskræft eller forstadier hertil, samt kønsvorter øger risikoen for vulvakræft [56,57], og derudover kan hudsygdommen lichen sclerosus, forhøjet blodtryk, sukkersyge samt rygning også have en betydning for risikoen for at udvikle vulvakræft [58].

Behandlingen af vulvakræft er primært kirurgisk og afhænger af sygdommens stadie og lokalisation, og ved involvering af lymfeknuder tilbydes supplerende stråleterapi eller kemoterapi [59]. Senfølger efter behandling for vulvakræft er hyppige, og der er stor risiko for varige problemer med hævelse og ophobning af lymfevæske i ben, lyske og vulva-region samt for tilbagevendende hudproblemer. En del patienter får vandladningsgener og seksuelle problemer.

Der er ikke noget eksisterende screeningsprogram for vulvakræft. Der dør gennemsnitligt 32 kvinder på grund af vulvakræft om året i Danmark, men generelt er prognosen god med en gennemsnitlig 5-års overlevelse på 73 % (Tabel 2). Overlevelsen afhænger dog af sygdommens stadie ved diagnosetidspunktet [60]. Således er 5-års-overlevelsen 85 % ved lokaliseret sygdom faldende til 55 % ved regional spredning og 15 % ved metastaserende sygdom.

2.7. Kræft i vagina (vaginalkræft)

Vaginalkræft er en sjælden kræftform med gennemsnitligt 20 nye tilfælde om året i Danmark (Tabel 2) og er hyppigst blandt kvinder omkring 65 år. Cirka 80 % udgår fra plade-cellerne. Antallet af nye tilfælde af vaginalkræft har været relativt konstant gennem de sidste årtier (Figur 1 og Figur 2).

Som for vulvakræft kan vedvarende infektion med HPV også være årsag til vaginalkræft. Det skønnes, at cirka 70 % af alle tilfælde af vaginalkræft er relateret til vedvarende infektion med HPV [8], hvoraf HPV-16 og HPV-18 er årsag til 60 %. Andre risikofaktorer er samtidig anden HPV-relateret kræft eller kønsvorter samt rygning og højt alkoholindtag [56–58].

Behandlingen afhænger af sygdommens stadie, men er hyppigst strålebehandling og kemoterapi, og i sjældne tilfælde operation. Senfølger efter behandlingen kan være vandladningsproblemer, diarré eller blødning fra tarmen samt seksuelle problemer.

Prognosen er ifølge NORDCAN dårligere for vaginalkræft end for livmoderhalskræft og vulvakræft, idet den gennemsnitlige 5-års overlevelse er på 54 % (Tabel 2). Der dør gennemsnitligt syv kvinder om året på grund af vaginalkræft (Tabel 2). Der findes ikke noget screeningsprogram for vaginalkræft.

Tabel 2. Forekomst og prognose ved HPV-relaterede kræftformer i Danmark

Kræftform	Anus (M/K)	Mund- svælg (M/K)	Penis	Livmoder- hals	Vulva	Vagina
Antal nye tilfælde pr. år*	43/97	256/91	64	376	110	22
Aldersstandardiseret rate pr. 100.000 pr. år*	1/3	8/3	2	13	3	1
Andel af alle kræfttilfælde (%)#	0,2/0,5	1,2/0,5	0,3	1,8	0,5	0,1
Antal dødsfald per år^	18/21	73/41	16	96	32	7
Relativ 5-års overlevelse (%) [95 % konfidensinterval]^	58 [51-67] 67 [61-73]	50 [46-54] 62 [58-66]	75 [68-82]	70[68-72]	73 [68-77]	54 [45-65]

*Gennemsnit for perioden 2013-2017.

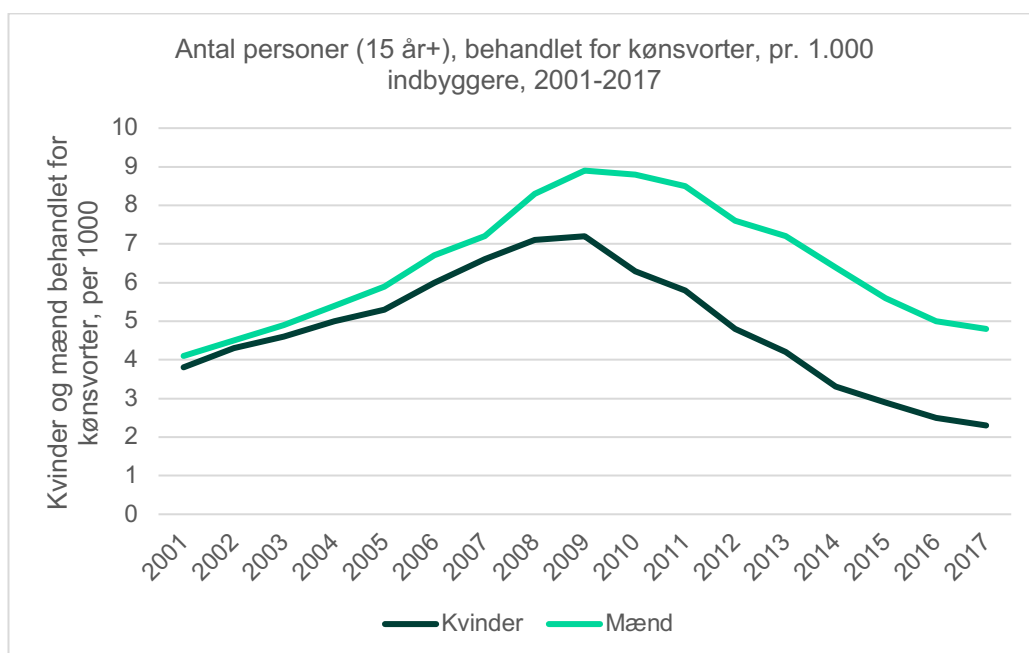
Andel af alle kræfttilfælde hos hhv. mænd og kvinder i 2017

^ Relativ 5-års overlevelse for patienter diagnosticeret i perioden 2011-2015.

2.8. Kønsvorter (kondylomer)

Kønsvorter er vortelignende godartede tumorer, som skyldes infektion med HPV, og som primært forekommer omkring penis og kvindens ydre kønsorganer, men også kan findes perianalt, analt, i urinrørsåbningen og i selve urinrøret [61]. Kønsvorter er hyppigst forekommende hos personer yngre end 30 år [62], og den selvrapporterede forekomst (nuværende og tidligere kønsvorter) blandt danske mænd i alderen 18-45 år er cirka 8 % [63], mens den er væsentligt højere hos MSM (25 %) [64]. Kønsvorter er særdeles smitsomme, op til 64 % af partnere til patienter med kønsvorter er således fundet selv at udvikle dem [65].

En ny opgørelse for antal personer behandlet for kønsvorter i perioden 2001-2017 viser, at mens der har været en stigning i det samlede antal personer behandlet for kønsvorter frem til 2009, er antallet faldet for både mænd og kvinder frem til 2017 (Figur 7). Nedgangen må formodes primært at skyldes indførelse af HPV-vaccination til piger.



Figur 7. Antal personer over 15 år som blev behandlet for kønsvorter i perioden 2001-2017. (Kilde: Sundhedsdatastyrelsens rapport, Behandling for kondylomer 2001-2017, udgivet nov. 2018. Opgørelsen er baseret på diagnosekoder fra Landspatientregisteret og indløste recepter i Lægemiddelstatistikregisteret for lægemidler, der anvendes til behandling af kønsvorter)

Lavrisiko HPV-typerne 6 og 11 forårsager omkring 90 % af alle kønsvorter [66], og generelt betragtes kønsvorter som godartede læsioner. En høj procentdel af patienter med kondylomer er samtidig inficeret med højrisiko HPV-typer, primært HPV-16 og HPV-18 [61,67,68]. Studier har således vist, at op til 25 % af MSM uden HIV-infektion og op til 50 % af MSM med HIV-infektion har samtidige moderate eller svære celleforandringer i de kønsvorter, der er lokaliseret til analkanalen [69,70]. Et dansk registerbaseret studie viste en øget risiko for senere anogenital kræft og mundsvælgekkræft hos patienter, der havde kønsvorter [57]. Udvikling af anogenitale kræftformer og forstadier til kræft hos patienter med kønsvorter formodes at være forårsaget af samtidig infektion med højrisiko HPV-typer.

Antallet af livstidsseks partnere er fundet at være associeret til selvrapporтерet forekomst af kønsvorter [63], og immunsvækkelse på grund af HIV-infektion og nyretransplantation er ligeledes fundet at øge risikoen for kønsvorter [71,72]. Rygning og HIV-smitte er herudover fundet at være associeret med tilbagefald af kønsvorter [73,74].

Kønsvorter kan behandles med lokalbehandling med creme eller med behandlinger som frysning, brænding, afklipning og CO₂-laser, hvor sidstnævnte er forbundet med sårdannelse og risiko for ardannelse, ligesom alle behandlinger er forbundet med risiko for tilbagefald efter behandling [72]. Hos en betydelig del af kønsvortepatienter har det at få konstateret kønsvorter haft en negativ påvirkning på selvopfattelse og livskvalitet [75,76].

2.9. Vortelignende godartede tumorer i struben (larynxpapillomer)

Larynxpapillomer er vortelignende godartede tumorer, som udgår fra slimhinderne i struben, hyppigst svarende til stemmebåndet, og som i lighed med kønsvorter skyldes HPV-typerne 6 og 11 [77,78]. Børn af mødre med kønsvorter har højere risiko for at få larynxpapillomer [79]. I få tilfælde ses en spredning til luftrøret og eventuelt til lungerne, og da kan tilstanden blive livstruende [80]. Papillomerne kan forekomme både hos børn og voksne og opdages typisk i forbindelse med udredning af hæshed [81]. Ligesom for kønsvorter ses hyppigt tilbagefald, og behandlingen er langvarig [82,83].

Der findes ikke tal for antallet af patienter med larynxpapillomer i Danmark, men i Norge forekommer sygdommen hos børn og voksne med en hyppighed på henholdsvis 0,17 og 0,54 ud af 100.000 indbyggere [82]. I USA er der beskrevet et gennemsnitligt antal nye tilfælde per 100.000 indbyggere per år på 4,3 hos børn og 1,8 hos voksne [84]. I mange tilfælde medfører sygdommen over 20 indlæggelser per patient, hvor papillomerne behandles med operationer og laserbehandling. Børn kræver hyppigere operationer end voksne, da deres luftrør er mindre, og papillomerne derfor hurtigere giver problemer med vejtrækningen [85].

3. Teknologi: HPV-vaccination til drenge

I dette kapitel beskrives først de i Danmark tilgængelige HPV-vacciner, erfaringerne med brugen af dem og deres potentielle effekt på HPV-relateret sygdom. Herefter gennemgås evidensen for vaccineres effekt på relevante udfaldsmål (outcomes) hos drenge.

3.1. Tilgængelige HPV-vacciner

I Europa er godkendt tre vacciner mod HPV: Cervarix®, Gardasil® og Gardasil®9. Sundhedsstyrelsen vurderede i 2017, at der med en ni-valent HPV-vaccine nu fandtes en vaccine på markedet med en betragtelig bedre forebyggelseffekt i forhold til at forebygge livmoderhalskræft og anden HPV-relateret kræft og forstadier hertil i forhold til, hvad man tidligere har set. På den baggrund blev den ni-valente HPV-vaccine, Gardasil®9, indført som tilbud til piger i det danske børnevaccinationsprogram. Både Cervarix® og Gardasil® har tidligere været benyttet i programmet. Cervarix® og Gardasil® markedsføres ifølge Lægemiddelstyrelsen ikke længere i Danmark. Alle tre vacciner beskrives her, idet de studier, der er inddraget som dokumentation for effekten af HPV-vaccination i nærværende kapitel, er de ældre vacciner.

HPV-vaccinerne er udviklet med brug af DNA-teknologi, med hvilken man kan producere dele af kapslen fra HPV (L1 protein), som efterfølgende danner viruslignende partikler, der ligner HPV og fungerer som antigen. Viruslignende partikler aktiverer immunsystemet, som dermed danner antistoffer og fremkalder en beskyttende immunreaktion hos den vaccinerede. Partiklerne indeholder ikke DNA og er derfor ude af stand til at dele sig eller forårsage infektion. Ved at inkludere flere forskellige viruslignende partikler i en vaccine, kan den fremkalde specifik antistofdannelse over for bestemte typer af HPV.

Antallet af typer af virus, som vaccinerne beskytter imod, benævnes valens, således at vaccinen Cervarix®, der beskytter mod typerne 16 og 18, benævnes to-valent (eller bivalent), Gardasil®, der beskytter mod typerne 6, 11, 16 og 18 benævnes fire-valent (eller quadrivalent) og vaccinen Gardasil®9, der beskytter mod typerne 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58, benævnes ni-valent (eller nonavalent).

For at gøre vaccinerne mere effektive indeholder de et hjælpestof (adjuvans). Næsten alle vacciner, som ikke indeholder levende, svækkede vira eller bakterier, indeholder hjælpestof, fordi den vaccinerede ellers ikke danner tilstrækkeligt immunrespons. Hjælpestoffet har flere fordele, fx kan man nøjes med færre vaccinationer og en mindre mængde antigen, når en vaccine er tilsat hjælpestof. I Gardasil® og Gardasil®9 anvendes aluminiumhydroxyfosfat-sulfat som hjælpestof, mens der i Cervarix® anvendes systemet AS04, som indeholder aluminiumhydroxy-hydrat samt monophosphoryl lipid A.

Alle tre HPV-vacciner gives i et to-dosis program for børn og unge. For Gardasil® gælder det børn og unge fra 9 år og til og med 13 år, og for Cervarix® og Gardasil®9 gælder det for børn og unge fra 9 år og til og med 14 år. Minimumsintervallet mellem de to doser er 5 måneder. For ældre aldersgrupper gives vaccinerne som et tre-dosis program, hvor minimumsintervallet fra første dosis til henholdsvis anden og tredje dosis er 1 og 6 måneder.

Da vaccinerne virker forebyggende, udnyttes effekten bedst, hvis de gives før seksuel debut.

3.1.1. Brug af kliniske endepunkter til evaluering af HPV-vaccinernes effekt

Når lægemiddelmyndigheder skal evaluere nye vacciner¹⁴, vurderer de, hvor effektive vaccinerne er til at forebygge den sygdom eller infektion, som man gerne vil vaccinere imod. Til vurdering af den beskyttende effekt anvendes som udgangspunkt måling af forsøgsdeltageres immunrespons over for vaccinen samt, hvis muligt, en mere direkte vurdering af vaccinens effekt over for den sygdom eller infektion, man ønsker at beskytte imod. Det kan dog i praksis være yderst vanskeligt og forbundet med etiske og økonomiske udfordringer at kræve, at sygdommen eller infektionen, man ønsker at beskytte imod, anvendes som klinisk endepunkt for vaccinens effekt. I tilfældet med livmoderhalskræft er der tale om en alvorlig sygdom, der udvikler sig over mange år, og som på trods af at være en relativt hyppig kræftform ikke forekommer tilstrækkeligt hyppigt til at være et hensigtsmæssigt udfaldsmål i undersøgelser som disse. Lægemiddelmyndighederne har derfor i forbindelse med vurderingen af HPV-vaccinernes effekt accepteret dokumentation for effekt på forstadier til livmoderhalskræft, da de optræder langt hyppigere og tidligere i sygdomsudviklingen og samtidig ikke er forbundet med lige så stor alvorlighed. Forstadier til livmoderhalskræft anvendes i godkendelsesstudierne som surrogatmål for livmoderhalskræft, fordi årsagssammenhængen mellem tidlige forstadier til livmoderhalskræft og egentlig kræft er veldokumenteret.

Når lægemiddelmyndigheder benytter denne metode, skal det godtgøres, at der er en dokumenteret sammenhæng mellem det, man måler på (fx celleforandringer), og det, man ønsker at beskytte sig imod – altså i dette tilfælde kræft. HPV-vaccinernes effekt er blandt andet vurderet ved at måle, hvordan immunforsvaret reagerer efter vaccination og ved at måle, hvor godt vaccinerne beskytter mod forstadier til kræft. Når man måler vaccinerne effekt, sammenligner man antallet af personer, der udvikler forstadier til kræft, i en gruppe af vaccinerede sammenholdt med antallet, der udvikler forstadier til kræft, i en tilsvarende gruppe, der ikke er vaccineret.

Surrogatmål for analkræft

I lighed med vurderingen af HPV-vaccinernes effekt over for livmoderhalskræft har Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) vurderet, at der er stærk evidens for, at anal intraepital neoplasi (AIN), på samme måde som cervical intraepithelial neoplasi (CIN), kan betragtes som et forstadium til invasiv HPV-relateret analkræft og derfor anvendes som

¹⁴ https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-new-vaccines_en.pdf

surrogatmål i vaccinstudier [86]. Man screener ikke rutinemæssigt for AIN, som tilfældet er for CIN og livmoderhalskræft.

Surrogatmål for peniskræft

Forstadier til peniskræft benævnes penil intraepithelial neoplasi (PIN), og udviklingen fra PIN til peniskræft er sandsynliggjort i flere studier. PIN er relateret til vedvarende infektion med HPV, hvilket illustreres ved den høje forekomst af HPV-DNA i PIN-tilfælde på ca. 70-100 % [4]. Med forbehold for, at peniskræft en sjælden kræfttype hvoraf ca. 51 % er forårsaget af HPV, og at en mindre del af PIN udvikler sig til peniskræft, kan PIN, i lighed med AIN's anvendelse som surrogatmål for analkræft, anvendes som surrogatmål for peniskræft. I undersøgelser af effekten ved HPV-vaccination har PIN således været anvendt som surrogatmål.¹⁵

Surrogatmål for mundsvælgkræft

Der er ingen erkendelige forstadier til mundsvælgkræft. International Agency for Research on Cancer (IARC) vurderer, at der er tilstrækkelig evidens for, at vedvarende infektion med HPV i mundhulen er relateret til en senere udvikling af en andel af kræfttilfælde i mundsvælg og mandler [2]. En ekspertgruppe under IARC har anbefalet, at vedvarende HPV-infektioner (> 6 måneder) i mundhulen kan benyttes som et muligt mål for vaccineeffekt [87]. Der er imidlertid ikke erfaring med at anvende HPV-infektion i mundhulen som surrogatmål for senere udvikling af mundsvælgkræft.

3.1.2. Vaccinernes godkendelse

HPV-vaccinerne er godkendt af EMA, og godkendelsen gælder også i Danmark. Vaccinernes effekt og sikkerhed er blevet undersøgt med data fra lodtrækningsforsøg (placebo-kontrollerede dobbeltblindede randomiserede studier), som viste, at vaccinerne forebyggede udvikling af forstadier til livmoderhalskræft og analkræft [88–91]. En udførlig gennemgang af de enkelte vacciner, og hvad der lå til grund for EMA's godkendelse af dem, herunder de relevante resultater fra lodtrækningsforsøg, findes opsummeret i deres European Public Assessment Reports (EPAR).¹⁶ Resultaterne for både piger/kvinder og drenge/mænd viste, at fordelene ved at blive vaccineret for at forebygge kræft og kønsvorter opvejede risikoen for eventuelle bivirkninger efter vaccination.¹⁷

I lodtrækningsforsøgene var der i studiets kontrol-arm anvendt en placebo-vaccine, som indeholdt hjælpestof (adjuvans) identisk med det, der fandtes i den aktive HPV-vaccine, den blev undersøgt overfor. Hjælpestoffet var tilsat for at sikre tilstrækkelig blinding mellem de to arme i forsøget, da hjælpestoffet giver anledning til lokale reaktioner og derfor,

¹⁵ https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_en.pdf

¹⁶ Se European Medicines Agency (EMA), European Public Assessment Report (EPAR) for hhv. Cervarix® (www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cervarix#product-information-section), Gardasil®9 (www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil-9) og Gardasil® (www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil).

¹⁷ https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/gardasil-9-epar-public-assessment-report_en.pdf

hvis det udelades, indirekte kan afsløre, hvilken arm i lodtrækningsforsøget, der indeholder den aktive vaccine. En kontrol-arm med en placebo vaccine med hjælpestof kan dog potentielt vanskeliggøre en vurdering af den samlede bivirkningsprofil for vaccinen, da hjælpestoffet måske kan give anledning til bivirkninger i begge forsøgsarme. For at imødegå ovenstående problemstilling er der udført lodtrækningsforsøg, hvor placebo vaccinen var tilsat saltvand i stedet for aktivt hjælpestof [92]. I et sådant studie vil bivirkninger forårsaget af både det aktive hjælpestof og den aktive vaccinekomponent kunne vurderes samlet, mens det omvendt vil være vanskeligt at afgøre, om en eventuel bivirkning er forårsaget af den aktive komponent i vaccinen eller af hjælpestoffet.

HPV-vaccinernes effekt er primært undersøgt på kvinder og mænd mellem 16 og 26 år, hvor man fandt, at vaccinerne virker optimalt hos personer, der ikke allerede har en HPV-infektion. Derfor ønskes vaccinerne anvendt blandt børn og yngre unge, og man har gennem såkaldte 'immunobridging' studier indirekte demonstreret en vaccineeffekt blandt 9- og 15-årige. Denne fremgangsmåde er anvendt for alle de markedsførte HPV-vacciner og skyldes, at effektstudierne af henholdsvis praktiske og etiske årsager er udført i den ældre aldersgruppe af 16- til 26-årige kvinder og mænd, der dog ikke er primær målgruppe for en forebyggende HPV-vaccination, der ideelt set skal gives forud for seksuel debut. I effektstudierne påvises en vaccineeffekt på forstadier til HPV-associerede kræftformer og kønssygdomme blandt 16- og 26-årige. Når man herefter ønsker at dokumentere, at vaccination også må forventes at have en forebyggende effekt blandt 9-15-årige af begge køn, undersøger man, hvorvidt det immunologiske antistofrespons efter vaccination er lige så højt eller højere blandt de 9-15-årige i forhold til det, man kan måle blandt de 16-26-årige. På den vis påviser man indirekte en effekt af vaccinerne i gruppen af børn og unge. Der er foretaget immunobridging-studier blandt både drenge og piger. Studierne viser, at HPV-vaccination giver et vedvarende immunrespons hos begge køn.¹⁸

Alle tre HPV-vacciner er godkendt til at beskytte over for forstadier til kræft i livmoderhals, ydre kvindelige kønsorganer (vagina og kønslæber) og analområdet samt mod livmoderhalskræft og analkræft forårsaget af de HPV-typer, som den pågældende vaccine beskytter imod. Derudover beskytter Gardasil® og Gardasil®9 mod kønsvorter forårsaget af HPV-typerne 6 og 11. Vaccinerne er kun til profylaktisk anvendelse og har ingen effekt på aktive HPV-infektioner eller eksisterende klinisk sygdom. Det er ikke blevet påvist, at vaccinerne har en effekt på udvikling af HPV-associerede kræftformer, hvis vaccinen gives, efter at man er blevet smittet med HPV.

Vaccinernes effekt på forebyggelse af forstadier til HPV-relateret kræft er blevet undersøgt efter ibrugtagning i vaccinationsprogrammer i blandt andet Danmark. Undersøgelser har beregnet, hvor godt vaccinerne i praksis beskytter mod udvikling af forstadier til fx livmoderhalskræft i en vaccineret fødselskohorte af piger [93]. De tilgængelige data tyder samlet på, at der er tale om effektive vacciner, der yder god beskyttelse mod forstadier til livmoderhalskræft. Se desuden afsnit 3.4.

¹⁸ Se EPAR for Gardasil 9 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil-9>

Alle tre HPV-vacciner er godkendt til brug for begge køn fra 9-års alderen. Sikkerhed og virkning hos børn under 9 år er ikke blevet undersøgt. For Gardasil® og Gardasil®9 er virkning og sikkerhed undersøgt i populationer op til og med 26 år.

Bivirkninger

HPV-vaccinerne bliver løbende sikkerhedsovervåget af både danske og internationale myndigheder, for at undersøge om der opstår potentielle bivirkninger efter markedsføring, som ikke har været identificeret forud for godkendelsen. HPV-vaccinerne inkluderet i børnevaccinationsprogrammet har alle været underlagt skærpet indberetningspligt for potentielle bivirkninger. Hvis en læge har haft mistanke om en potentiel bivirkning ved en HPV-vaccineret patient har lægen således pligt til at indberette dette til myndighederne.

Hypigheden af kendte bivirkninger anføres i vaccineres produktresuméer¹⁹ og kategoriseres efter hyppighed i henholdsvis meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældent ($< 1/10.000$) eller ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Ud over de kendte bivirkninger er formodede bivirkninger, observeret og indrapporteret efter at vaccinerne blev taget i brug, også beskrevet. De formodede bivirkninger er observeret af enten borgere eller sundhedspersonale og efterfølgende spontant indberettet til lægemiddelmyndighederne.

Tabel 3a. Bivirkninger ved Gardasil®9	
Meget almindelige (> 10 %)	Reaktioner og ubehag på indstiksstedet, fx smerte og hævelse Hovedpine
Almindelige (1-10 %)	Temperaturstigning Reaktioner og ubehag på indstiksstedet, fx blåt mærke og kløe Træthed Kvalme Svimmelhed
Spontane indberetninger efter godkendelse og markedsføring	Nældefeber Hævede lymfeknuder Trombocytopenisk purpura Ledsmerter Akut dissemineret encefalomyelitis Guillain-Barrés syndrom Besvimelse* Cellulitis på indstikssted Hypersensitivitetsreaktioner, herunder anafylaktisk/analyktoid reaktion, nældefeber og bronkospasme Opkastning Muskelsmerter

¹⁹ Der henvises til produktresuméer fra European Medicines Agency (EMA) for hhv. Gardasil®9 (www.ema.europa.eu/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_da.pdf), Cervarix® (www.ema.europa.eu/documents/product-information/cervarix-epar-product-information_en.pdf) og Gardasil® (www.ema.europa.eu/documents/product-information/gardasil-epar-product-information_en.pdf)

	Asteni Kuldegysninger Utilpashed
--	--

*Synkope kan efterfølges af toniske/kloniske bevægelser, paræstesier og synsforstyrrelser.

Tabel 3b. Bivirkninger ved Gardasil®	
Meget almindelige (> 10 %)	Reaktioner og ubehag på indstiksstedet Hovedpine
Almindelige (1-10 %)	Temperaturstigning Kvalme Reaktioner og ubehag på indstiksstedet, fx blåt mærke og kløe Smerte i arme og ben
Sjældne (< 1 %)	Nældefeber
Meget sjældne (< 0,1 %)	Bronkospasme
Spontane indberetninger efter godkendelse og markedsføring	Hævede lymfeknuder Trombocytopenisk purpura Ledsmerter Encefalomyelitis Guillain-Barrés syndrom Besvimelse* Cellulitis** Træthed Anafylaktisk reaktion Hypersensitivitetsreaktioner

* Synkope kan efterfølges af toniske/kloniske bevægelser, paræstesier og synsforstyrrelser.

**Cellulitis på indstiksstedet.

Tabel 3c. Bivirkninger ved Cervarix®	
Meget almindelige (> 10 %)	Reaktioner og ubehag på indstiksstedet Træthed Muskelsmerter Hovedpine
Almindelige (1-10 %)	Feber Mave-tarm gener (herunder mavesmerter, diarré, kvalme, opkastning) Ledsmerter Hudkløe Hududslæt

Sjældne (0,1-1 %)	Svimmelhed Infektion øvre lufveje Ubehag over indstiksstedet så som lokale føleforstyrrelser over indstiksstedet (paræstesier) og hårdhed i vævet over indstiksstedet (induration)
Spontane indberetninger efter godkendelse og markedsføring	Hævede lymfeknuder Besvimelse Allergiske reaktioner (herunder anafylaktisk reaktion) Angioødem

3.1.3. Symptomer indberettet som mistænkte bivirkninger efter HPV-vaccination

Fra 2013 og nogle år frem var der en udbredt bekymring blandt danske forældre om, hvorvidt HPV-vaccination forårsagede hidtil ukendte sjældne, alvorlige bivirkninger. Bekymringerne var formodentligt forårsaget af en stigning i antallet af indberettede formodede bivirkninger og en omfattende medieomtale, der såede tvivl om sikkerheden ved HPV-vaccination. Situationen medførte et markant fald i tilslutning til HPV-vaccination i Danmark. En tilsvarende situation opstod i enkelte andre lande.

En af årsagerne til faldet i dækning var indberetninger om symptomer hos HPV-vaccinerede piger og kvinder, der ikke umiddelbart kunne forklares, og hvor symptomdebut blev kædet sammen med tidspunktet for HPV-vaccination. Nogle af de hyppigst rapporterede symptomer var hovedpine, smerter, svimmelhed, utilpashed og træthed. Flere piger og kvinder fik syndromdiagnoserne POTS (Posturalt Ortostatisk Takykardi Syndrom) og kronisk træthedssyndrom (Myalgisk Encephalomyelitis, ME) [94,95], mellem hvilke der kan være et betydeligt overlap. POTS er en tilstand med abnorm pulsstigning i forbindelse med stillingsændring fra liggende til oprejst stilling og kan ledsages af symptomer som svimmelhed og besvimelse. Kronisk træthedssyndrom er en tilstand med en vedvarende og abnorm følelse af træthed og energiforladthed. For begge tilstande gælder, at symptomerne skal have været tilstede i mindst seks måneder og ikke kan forklares med andre medicinske tilstande. Syndromerne er ikke livstruende, men kan påvirke den daglige funktionsevne betydeligt.

På foranledning af mistanken om ikke-erkendte alvorlige bivirkninger bad den danske Lægemiddelstyrelse i 2015 EMA om at undersøge de signaler om mulige bivirkninger, som man havde registreret via bivirkningsindberetning i Danmark. I november 2015 udgav EMA en rapport, der undersøgte, om risikoen for at få POTS eller syndromet CRPS (Complex Regional Pain Syndrome) var relateret til HPV-vaccination. CRPS er en kronisk smertetilstand, hvis styrke og varighed ikke umiddelbart kan forklares. CRPS blev i en periode mistænkt som bivirkning til HPV-vaccination i Japan [96]. I rapporten gennem-

gik EMA blandt andet data fra producenterne af HPV-vaccinerne og fra visse medlemslande samt relevant litteratur og konkluderede, at der ikke er evidens for, at HPV-vaccination forårsager CRPS og POTS [97].

For at undersøge sikkerheden ved HPV-vaccination har forskere blandt andet i de skandinaviske lande gennem flere år gennemført epidemiologiske undersøgelser baseret på blandt andet registerdata om vaccinationsstatus og sundhedstilstand. Man har således undersøgt risikoen for en lang række lidelser blandt HPV-vaccinerede piger og kvinder og sammenlignet dem med risikoen i ikke-vaccinerede grupper. Det drejer sig blandt andet om følgende studier²⁰:

- To store dansk/svenske registerstudier fra henholdsvis 2013 og 2017 fandt ingen evidens for en sammenhæng mellem HPV-vaccination og en række autoimmune eller neurologiske diagnoser [98] [99]. Flere millioner piger og kvinder indgik i studierne. Et fransk studie fra 2013 fandt heller ingen øget risiko for visse autoimmune sygdomme efter HPV-vaccination [100].
- Endnu et dansk/svensk registerstudie fra 2015 fandt ingen sammenhæng mellem HPV-vaccination og multipel sclerose eller andre demyeliniserende sygdomme [101].
- To studier fra henholdsvis Norge og Storbritannien fandt ingen sammenhæng mellem HPV-vaccination og risikoen for kronisk træthedssyndrom [102,103].
- Et dansk registerstudie fandt, at kvinder HPV-vaccineret under graviditeten ikke havde en øget risiko for en række uønskede graviditetsudfald, fx lav fødselsvægt og dødfødsel [104].

Ud over ovennævnte studier, er der publiceret to danske registerstudier, der viser, at piger og kvinder, der mistænkte bivirkninger efter HPV-vaccination, var forskellige fra HPV-vaccinerede piger og kvinder, der ikke oplevede formodede bivirkninger, idet de havde flere kontakter til sundhedsvæsenet og oftere havde psykiske diagnoser, før de blev HPV-vaccineret [105,106].

I øvrigt henvises til afsnittet om risikoen for bivirkninger blandt HPV-vaccinerede drenge i afsnit 3.1.2.

3.2. Metode for vurdering af evidensen af HPV-vaccinations gavnlige effekter og skadevirkninger blandt drenge og mænd

Metoden bag litteraturgennemgangen til nedenstående vurdering af effekten af HPV-vaccination til drenge har taget udgangspunkt i GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation), som også anvendes til Sundhedsstyrelsens

²⁰ Det skal bemærkes, at der for disse studier kan være selektionsbias i den forstand, at det ikke er muligt statistisk at kontrollere for alle parametre, hvor der kan være en forskel mellem vaccinerede og ikke-vaccinerede grupper.

nationale kliniske retningslinjer (NKR), mv. Med GRADE formulerer man først det fokuserede spørgsmål, som man ønsker svar på. Her beskrives specifikt populationen, interventionen, sammenligningen og relevante udfaldsmål (outcomes). Udfaldsmål opdeles i kritiske og vigtige, afhængigt af om de er henholdsvis kritiske eller vigtige (men altså ikke kritiske) for en beslutningstagning.

Efter litteratursøgning og -gennemgang fastlægges evidensniveauet for hvert af udfaldsmålene som en indikation af, i hvor høj grad fundene er troværdige. Evidensniveauet kan enten være højt, moderat, lavt eller meget lavt.

For yderligere beskrivelse af GRADE henvises til publikationer af [GRADE-arbejdsgruppen](#) og til Sundhedsstyrelsens [metodehåndbog for nationale kliniske retningslinjer](#).

3.2.1. Fokuseret spørgsmål

Det fokuserede spørgsmål, som ønskes besvaret i denne MTV, er i samarbejde med følgegruppen blevet formuleret således:

Hvilken effekt har HPV-vaccination af drenge på en række vigtige og kritiske udfald sammenlignet med, at drengene ikke HPV-vaccineres?

Til at besvare spørgsmålet blev som udgangspunkt inkluderet evidens, der forholdt sig til effekten af HPV-vaccination af drenge uafhængigt af studiepopulationens alder, HPV-status og seksuel orientering. Kriterier for in- og eksklusion af litteratur er beskrevet i detaljer nedenfor.

3.2.2. Udfaldsmål

Som relevante udfaldsmål for det fokuserede spørgsmål er i samarbejde med følgegruppen valgt følgende:

Kritiske udfald:

- Analkræft
- Mundsvælgkræft
- Peniskræft
- Kræftrelateret død
- Alvorlige bivirkninger (serious adverse events, SAE)
- POTS, CRPS og ME

POTS (Postural Ortostatisk Takykardi Syndrom), CRPS (Complex Regional Pain Syndrome) og ME (Myalgisk Encephalomyelitis eller kronisk træthedssyndrom) er inkluderet som selvstændige udfald, da disse syndromer i offentligheden tidligere er blevet kædet sammen med HPV-vaccination af piger, jf. afsnit 3.1.3.

Vigtige udfald:

- Død af alle årsager
- Kønsvorter
- Larynxpapillomer
- Oral HPV-infektion i mundsvælget (vedvarende i > 6 måneder)

Forstadier til analkræft og peniskræft, AIN2+ og PIN2+, er ikke inkluderet som selvstændige udfald, men fungerer som surrogatmål for de pågældende kræftformer. Infektion i mundsvælg blev søgt bredt som enten vedvarende infektion og/eller som infektion påvist ved en enkelt måling.

Nedenfor gennemgås litteratursøgningerne og evidensvurderingerne i detaljer, og dokumentationen for HPV-vaccinations effekt på hvert af de specifikke udfald opsummeres.

3.3. Litteraturgennemgang af effekten af HPV-vaccination af drenge

3.3.1. Litteratursøgning

Der blev indledningsvist søgt efter sekundærlitteratur, som omfatter medicinske teknologivurderinger (MTV-rapporter), systematiske reviews og metaanalyser og dernæst efter primærlitteratur, som omfatter randomiserede kontrollerede forsøg (RCT) og observationelle studier. For de udfald, hvor der blev fundet anvendelige systematiske reviews og metaanalyser, blev der kun søgt primærlitteratur for at opdatere søgningerne fra de pågældende reviews. Kriterier for litteratursøgningerne, inklusiv årstal, udfald, population mv., blev udvalgt i samarbejde med følgegruppen. Søgetermer og inklusions- og eksklusionskriterier blev tilpasset de enkelte databaser (se specifikke søgestrengte på Sundhedsstyrelsens hjemmeside).

Søgningerne relaterede sig til de af følgegruppen valgte udfald og for både sekundær- og primærlitteratur blev der udført tre separate søgninger:

Søgning 1. Følgende udfald blev søgt kun for drenge/mænd:

- Kræftrelateret død
- Død af alle årsager
- Peniskræft og forstadier
- Analkræft og forstadier

Søgning 2. Følgende udfald blev søgt for både drenge/mænd og piger/kvinder:

- Mundsvælgkræft
- (Vedvarende) oral HPV-infektion
- Larynxpapillomer
- Kønsvorter

Søgning 3. Følgende udfald blev søgt for både drenge/mænd og piger/kvinder:

- Alvorlige bivirkninger
- CRPS, POTS og ME

Søgningerne 2 og 3 inkluderede både populationer af piger/kvinder og drenge/mænd med henvisning til, at man ikke forventer, at patogenesen for de pågældende sygdomme er væsensforskellig for henholdsvis piger/kvinder og drenge/mænd, og man ønskede derfor at inkludere al relevant litteratur for disse udfald.

HPV-vaccinerne er godkendt til at forebygge analkræft og forstadier blandt både drenge/mænd og piger/kvinder, og der var derfor en forventning om at finde relevant litteratur, der undersøgte effekten udelukkende i populationen af drenge/mænd, hvorfor man fra begyndelsen ønskede at fokusere på denne gruppe. For udfaldene omhandlende død ønskede man blandt andet af praktiske hensyn at ekskludere litteratur vedrørende livmoderhalskræft, hvorfor søgningen blev indskrænket til drenge/mænd fra begyndelsen.

Oprindeligt var det besluttet, at kønsvorter skulle søges kun for drenge/mænd. Analyser i det inkluderede systematiske review og metaanalyse af Tejada et al. [107] viste dog, at resultater udelukkende for piger/kvinder viste det samme, som når studiepopulationen bestod af både drenge/mænd og piger/kvinder, og på den baggrund blev det besluttet at anvende resultaterne, selvom studiepopulationen også inkluderede piger/kvinder.

Der blev oprindeligt søgt efter vedvarende oral HPV-infektion som udfald, men da der ikke fandtes studier, der undersøgte dette, valgte følgegruppen at inkludere forekomst af oral HPV-infektion som udfald i stedet.

Litteratursøgning efter sekundær litteratur

Første litteratursøgning inkluderede sekundærlitteratur, hvor der blev søgt efter MTV-rapporter, systematiske reviews og metaanalyser. MTV-rapporter blev søgt fra 2006 og frem, mens systematiske reviews og metaanalyser blev søgt fra 1999 og frem. Da de første HPV-vacciner blev introduceret på det internationale marked i 2006, forventedes det ikke at finde MTV-rapporter før dette, ligesom der ikke var forventning om at finde studier af effekten af HPV-vaccination før 1999.

Der blev udført systematiske sekundærlitteratursøgninger i følgende databaser/institutioner:

- HTA databasen (Centre for Reviews and Dissemination, CRD Database)
- SBU, Sverige (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering)
- Socialstyrelsen, Sverige
- Folkhälsomyndigheten, Sverige
- Helsedirektoratet, Norge
- Kunnskapssenteret, Norge (nu Folkehelseinstituttet, FHI)
- ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control)
- Medline (m/Cochrane Reviews) (OVID platform)
- Embase (OVID platform)

- Pubmed

Søgningen på systematiske reviews og metaanalyser blev opdelt i de tre tidligere nævnte separate søgninger og inkluderede relevante søgeord for HPV og vaccination samt relevante filtre, der begrænsede søgningen til systematiske reviews og metaanalyser. Derudover indgik relevante søgeord for følgende: analkræft og forstadier, peniskræft og forstadier, drenge/mænd (søgning 1), mundsvælgræft, oral HPV-infektion, larynxpapillomer, kønsvorter (søgning 2), alvorlige bivirkninger, Komplekst Regionalt Smertesyndrom (Complex Regional Pain Syndrome, CRPS), Postural Ortostatisk Takykardi Syndrom (POTS), kronisk træthedssyndrom (chronic fatigue syndrome, CFS/ Myalgisk Encephalomyelitis, ME) (søgning 3). Søgningen på MTV-rapporter inkluderede relevante søgeord for HPV og vaccination.

Litteratursøgning efter primær litteratur

Der blev søgt på både RCT'er og observationelle studier. Der blev som udgangspunkt søgt primærlitteratur fra 1999 og frem, medmindre der fandtes anvendelige systematiske reviews, der dækkede hele eller dele af perioden. Observationelle studier blev søgt fra 1999 og frem, da disse ikke var inkluderet i de systematiske reviews. Søgningen på primærlitteratur blev foretaget i de tre ovenfor nævnte separate søgninger. Alle søgninger inkluderede relevante søgeord for HPV og vaccination samt relevante filtre, der begrænsede søgningen til RCT'er og observationelle studier. Derudover indgik de samme søgeord for udfald som beskrevet ovenfor, bortset fra at kønsvorter og alvorlige bivirkninger ikke var inkluderet (se bilag 1, søgning 2 og søgning 3).

Søgning 1: Ved søgning 1 blev der taget udgangspunkt i det norske systematiske review "Effect of HPV-vaccination of boys" fra Kunnskabssentret [108]. Det norske review inkluderer RCT'er frem til 2014, hvorfor der kun blev foretaget en opfølgende søgning i forhold til den norske søgestrategi for perioden 2014 og frem. Observationelle studier blev søgt tilbage til 1999, da disse ikke indgik i det norske review.

Søgning 2: Ved søgning 2 blev der søgt efter RCT'er og observationelle studier fra 1999 og frem. Der blev ikke søgt på kønsvorter, da der blev taget udgangspunkt i det frem-søgte systematiske review fra 2017 vedrørende kønsvorter "Human papillomavirus vaccine efficacy in the prevention of anogenital warts: systematic review and meta-analysis" af Tejada et al. [107].

Søgning 3: Ved søgning 3 blev der ligeledes søgt efter RCT'er og observationelle studier fra 1999 og frem. Der blev ikke søgt bredt på alvorlige bivirkninger (serious adverse events), da der her blev taget udgangspunkt i Cochrane-reviewet "Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors (Review)" fra 2018 af Arbyn et al. [109], hvor alvorlige bivirkninger er inkluderet som et udfaldsmål.

Der blev efterfølgende udført en søgning efter primærlitteratur for udfaldene kræftrelateret død og død af alle årsager, hvor der blev søgt på RCT'er og observationelle studier

fra 1999 og frem. Denne søgning var begrænset til studier, hvor studiepopulationen udelukkende var mænd/drenge.

Der blev udført systematiske primærlitteratursøgninger i følgende databaser:

- Medline (OVID platform)
- Embase (OVID platform)

3.3.2. Sortering og udvælgelse af litteratur

Sekundær- og primærlitteratur blev først sorteret på baggrund af titel og abstract, hvor dette var tilgængeligt. Der blev herefter hentet fuldtekster til alle potentielt relevante referencer. Alle fuldtekster blev gennemgået af to personer, som uafhængigt af hinanden og med udgangspunkt i in- og eksklusionskriterierne bedømte, hvorvidt en reference skulle medtages. Uenigheder blev drøftet, indtil der blev opnået enighed om, hvorvidt en reference skulle medtages.

Inklusionskriterier

Artikler baseret på RCT'er, observationelle studier samt MTV-rapporter og systematiske reviews eller metaanalyser blev inkluderet, hvis de opfyldte følgende kriterier:

- Artiklen rapporterede effekten af og/eller sikkerheden ved vaccination mod HPV med en vaccine, uafhængigt af antal doser.
- Artiklen rapporterede resultater for mindst ét af ovenfor nævnte udfald.
- Studiepopulationen var udelukkende drenge/mænd eller både drenge/mænd og piger/kvinder afhængigt af udfaldet.
- Kontrol- eller sammenligningsgruppen var drenge/mænd (og piger/kvinder afhængigt af udfald), som enten var uvaccinerede, eller som havde fået placebo eller en vaccine, der ikke var mod HPV.
- Artiklen var skrevet på engelsk eller et af de skandinaviske sprog.

Eksklusionskriterier

Studier blev ekskluderet, hvis de opfyldte et af følgende kriterier:

- Det var et eksperimentelt studie udført på dyr.
- Studiet rapporterede ikke mindst ét af ovenstående udfald.
- Studiet rapporterede udelukkende resultater for immunrespons af vaccinen.
- Studiets studiepopulation var udelukkende HIV-positive mænd.

Studier blev ikke ekskluderet på grund af studiepopulationens alder.

3.3.3. Dataekstrahering

Data blev ekstraheret af én person og derefter verificeret af en anden person. For sekundærlitteratur blev følgende data ekstraheret (præsenteret i Tabel 15, se bilag 1): *Forfatter, årstal, titel, studiedesign, studiepopulation (antal studier, antal observationer, køn), udfald anvendt i denne rapport*. For primærlitteratur blev følgende data ekstraheret for

hvert af de inkluderede studier (præsenteret i Tabel 16, se bilag 1): *Forfatter, årstal, titel, industrisponsorater, studiedesign, studiepopulation (alder, køn, antal), intervention (type af vaccine, antal doser), kontrol-/sammenligningsgruppe (ingenting, placebo, anden vaccine), opfølgningstid, udfald anvendt i denne rapport (inklusive HPV-type, hvor relevant)*. For observationelle studier blev der desuden ekstraheret data vedrørende confoundere.

De informationer, der indgår i evidensstaberne (antal vaccinerede/uvaccinerede observationer med/uden udfald, justerede og/eller ujusterede effektestimater) blev ekstraheret af én person og verificeret af mindst én anden person, i de fleste tilfælde af to.

For artikler baseret på RCT'er blev resultater for per-protokol-populationen (PPP) ekstraheret hvor dette var muligt, da denne population minder mest om den generelle 12-årige drengepopulation i Danmark. PPP var bl.a. en subgruppe af forsøgsdeltagere, der ikke havde været udsat for HPV-smitte.

Resultaterne er beskrevet for hvert enkelt studie for de udfald, hvor en metaanalyse ikke var mulig.

3.3.4. Vurdering af risiko for bias

To personer vurderede risiko for bias i de inkluderede studier, hvor det ikke allerede var gjort. Risiko for bias i RCT'er blev vurderet ud fra Cochranes 'risk of bias'-værktøj [110], og risiko for bias i de observationelle studier blev vurderet ud fra Cochranes 'risk of bias in non-randomized studies – of interventions (ROBINS-I)'*-værktøj* [111]. Risiko for bias blev for RCT'er kategoriseret som enten *lav*, *høj* eller *uklar* og for observationelle studier som enten *lav*, *moderat*, *alvorlig* eller *kritisk*. Vurderingerne blev foretaget uafhængigt, og uoverensstemmelser blev drøftet, indtil der blev opnået enighed. For inkluderede studier, hvor risiko for bias allerede var vurderet, blev denne gennemgået af en enkelt person og ved spørgsmål eller uklarheder blev en person mere inddraget.

3.3.5. Brug af GRADE til vurdering af evidensen

Den overordnede kvalitet af evidensen for hvert udfald blev vurderet ved brug af GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) [112]. Vurderingen af kvaliteten afspejler tiltroen til det samlede effektestimater og er derfor en samlet vurdering af alle studier inkluderet for hvert enkelt udfald. For mange af de inkluderede udfald fandtes kun ét studie, hvorfor GRADE-vurderingen kun angår dette ene studie. Det gælder også for de udfald, hvor der fandtes mere end ét studie, men hvor det ikke var muligt at lave en metaanalyse af effektestimaterne. Det er for hvert udfald bemærket, hvorvidt de inkluderede studier er sponsoreret og/eller gennemført af de to medicinalfirmaer, der har udviklet vaccinerne, men der er ikke nedgraderet alene på grund af dette. Kvaliteten blev kategoriseret som enten *meget lav*, *lav*, *moderat* eller *høj* og blev vurderet af to personer uafhængigt af hinanden. Uoverensstemmelser blev drøftet, indtil der blev opnået enighed. For de udfald, hvor der tidligere var lavet GRADE-vurdering, og hvor evidensen var baseret på de samme studier som i nærværende rapport, blev den eksisterende GRADE-vurdering gennemgået af en enkelt person. Hvis vedkommende var uenig i den allerede eksisterende GRADE-vurdering, blev uenighederne diskuteret, og GRADE-

vurderingen blev eventuelt revideret. Alle GRADE-vurderinger blev gennemgået på et møde i følgegruppen.

3.3.6. Resultat af sekundærlitteratursøgning

Som det fremgår af Figur 13 (se bilag 1) blev der undervejs i sorteringsprocessen publiceret et stort Cochrane review [109], som blev inkluderet i sorteringsprocessen. I alt blev tre referencer fundet brugbare efter fuldtekstgennemgang [107–109]. Efter søge- og vurderingsprocessen var afsluttet blev et systematisk review af effekten af HPV-vaccination blandt drenge/mænd publiceret [113]. Reviewet inkluderede udelukkende studier, som var en del af denne rapports søge- og vurderingsproces, og det blev derfor ikke inkluderet i denne rapport. Bibliografisk liste over ekskluderede studier findes i bilag 2. De tre inkluderede systematiske reviews/metaanalyser inkluderede mellem ét og 23 RCT'er med i alt mellem 402 og 71.597 deltagere. Arbyn et al. [109] inkluderede udelukkende studier baseret på pige/kvinder-populationer, mens Juvet et al. [108] udelukkende inkluderede studier baseret på drenge/mænd. Tejada et al. [107] inkluderede studier baseret både på drenge/mænd og piger/kvinder. Tabel 15 (bilag 1) giver et overblik over den inkluderede sekundærlitteratur.

Der blev taget udgangspunkt i resultaterne rapporteret i Juvet et al. [108] for de udfald, der udelukkende blev søgt for drenge/mænd (kræftrelateret død, død af alle årsager samt peniskræft og analkræft og forstadierne til disse). Da Juvet et al. kun inkluderede RCT'er blev resultaterne suppleret med en søgning på observationelle studier (se nedenfor). Juvet et al. identificerede ingen studier, der rapporterede resultater for kræftrelateret død, peniskræft, analkræft eller død af alle årsager. Ét af de inkluderede studier i Juvet et al. rapporterede resultater for død af alle årsager [114], og da det ikke var beskrevet, hvorfor studiet ikke var inkluderet for dette udfald, blev der lavet en ekstra primærlitteratursøgning for død af alle årsager og kræftrelateret død. For de resterende udfald (forstadierne AIN2+ og PIN2+) fandtes kun ét studie for hvert udfald, og disse to referencer [114,115] er derfor beskrevet under afsnittet om primærlitteratur.

3.3.7. Resultat af primær litteratursøgning

Som beskrevet i metodeafsnittet var søgningen af primærlitteratur delt i fire separate søgninger. Resultatet for hver søgning er beskrevet nedenfor. Bibliografisk liste over ekskluderede studier findes i bilag 2.

Søgning 1

Søgning 1 tog udgangspunkt i det systematiske review af Juvet et al. [108] fra 2015 og inkluderede kun populationen af drenge/mænd (kræftrelateret død, død af alle årsager, peniskræft og forstadier, analkræft og forstadier). Søgningen resulterede i to inkluderede studier [114,115] (se flowchart, Figur 14 i bilag 1).

Søgning 2

I søgning 2 blev både søgt for drenge/mænd og piger/kvinder (mundsvælghkræft, oral HPV-infektion, larynxpapillomer). To referencer blev inkluderet [116,117] (se flowchart, Figur 15 i bilag 1).

Søgning 3

I søgning 3 søgtes specifikke alvorlige bivirkninger for både drenge/mænd og piger/kvinder (Komplekst Regionalt Smertesyndrom (Complex Regional Pain Syndrome, CRPS), Postural Ortostatisk Takykardi-Syndrom (POTS), kronisk træthedssyndrom (chronic fatigue syndrome, CFS/ Myalgisk Encephalomyelitis, ME). Efter gennemgang af fuldtekster blev to studier inkluderet [102,118] (se flowchart, Figur 16 i bilag 1).

Søgning 4

I søgning 4 blev der søgt kun for drenge/mænd (kræftrelateret død og død af alle årsager) og én reference blev inkluderet [114] (se flowchart, Figur 17 i bilag 1). Denne reference var i forvejen inkluderet i forhold til et andet udfald (PIN2+).

Der blev således i alt inkluderet seks referencer [102,114–118]. I det følgende er de seks studier beskrevet, og i Tabel 16 (bilag 1) findes et overblik over karakteristika ved studierne. Tre af de seks referencer rapporterede resultater fra RCT'er [114,115,117] (de tre referencer repræsenterede to RCT'er). De resterende tre referencer rapporterede resultater fra observationelle studier; ét tværsnitstudie [116] og to register-baserede kohortestudier [102,118]. To referencer (ét RCT) inkluderede udelukkende drenge/mænd [114,115], mens tre referencer (ét RCT og to observationelle studier) udelukkende inkluderede piger/kvinder [102,117,118]. Én reference havde en studiepopulation, der bestod af både mænd og kvinder [116]. Deltagernes alder ved inklusion i studierne spændte fra 10 år til 33 år, og langt de fleste personer i studiepopulationerne var ældre end 12 år. Brobygningsstudier ('bridging studies') har til formål at overføre viden indhentet gennem undersøgelser af én bestemt gruppe til en anden, fx fra én aldersgruppe til en anden, jf. afsnit 3.1.2. I forhold til respons på HPV-vaccination, har brobygningsstudier vist større immunologisk respons blandt børn og unge i alderen 10-15 år sammenlignet med unge voksne i alderen 16-26 år [87,119], og det blev derfor vurderet, at resultaterne kan anvendes i forhold til en 12-årig drengepopulation.

Randomiserede kontrollerede forsøg

I de to inkluderede RCT'er af henholdsvis Giuliano et al. [114] og Palefsky et al. [115] var studiepopulationerne karakteriseret ved at være raske, unge mænd i alderen 16-26 år, som rapporterede at have haft mellem én og fem kvindelige og/eller mandlige seksuelle partnere. Deltagerne blev ekskluderet, hvis de havde nogen form for læsioner, som kunne tyde på en seksuelt overført ikke-HPV-relateret sygdom eller havde en historie med sådanne sygdomme. Per-protokol-populationen (PPP) skulle derudover være HPV-seronegativ på dag ét og have vaccine-HPV-DNA-negative prøver (swap og biopsi) fra dag ét til måned syv. PPP skulle have modtaget alle tre vacciner inden for et år (fire-valent HPV-vaccine eller placebo-vaccine). Den mediane opfølgningstid efter første dosis (vaccine eller placebo) var 2,9 år. Forsøget var et multicenter forsøg, og deltagerne var

fra 18 forskellige lande.

Forsøget rapporteret i Herrero et al. [117] blev udført i Costa Rica, og studiepopulationen bestod af raske kvinder i alderen 18-25 år, som ikke var gravide eller ammede, og som anvendte prævention under vaccinationsperioden. Der var ingen PPP-analyser i dette studie, og studiepopulationen bestod af alle kvinder uanset antal vaccinedoser, HPV-DNA-status i livmoderhalsen ved baseline, serologistatus ved baseline og hvorvidt kvinden havde været behandlet for forstadier til livmoderhalskræft. Vaccinationsgruppen skulle have mindst én dosis to-valent HPV-vaccine, kontrolgruppen blev vaccineret med hepatitis A-vaccine. Opfølgningstiden var ca. 4,5 år (median opfølgningstid efter første vaccine: HPV-vaccinerede=54,8 måneder, kontrolvaccinerede=54,9 måneder).

Observationelle studier

To af de tre observationelle studier var register-baserede kohortestudier udført i Skandinavien [102,118]. Det ene studie inkluderede piger fra Danmark og Sverige, som var 10-17 år mellem d. 1. oktober 2006 og d. 31. december 2010 [118]. Det andet studie inkluderede piger født mellem 1997-2002 og bosiddende i Norge i opfølgningsperioden [102]. Det sidste observationelle studie var et tværsnitsstudie udført i USA, hvor studiepopulationen bestod af personer (mænd og kvinder, 18-33 år), som takkede ja til en invitation (tilfældig udvælgelse) til at deltage i NHANES (the National Health and Nutrition Examination Survey), og som mødte op i et mobilt undersøgelsescenter til undersøgelse [116].

3.3.8. Vurdering af risiko for bias²¹

Randomiserede kontrollerede forsøg

Vurderinger af risiko for bias (RoB) blev gennemgået for de referencer, hvor dette tidligere var vurderet, hvilket ikke gav anledning til ændringer. De resterende to RCT'er blev begge vurderet til at have lav risiko for bias.

Observationelle studier

Ingen af de observationelle studier var tidligere RoB-vurderet. Ét studie blev vurderet til at have lav risiko for bias [102], ét til at have moderat risiko for bias [116] og ét til at have alvorlig risiko for bias [118].

3.3.9. Kvaliteten af evidensen for effekten af HPV-vaccination af drenge²²

Kvaliteten af evidensen for hvert enkelt udfald blev vurderet ved brug af GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation). Vurderingerne og detaljer for de enkelte domæner i GRADE-vurderingerne fremgår af evidensprofilerne.

²¹ Risk of bias-vurderinger er tilgængelige ved henvendelse til Sundhedsstyrelsen

²² Detaljerede evidensprofiler er tilgængelige ved henvendelse til Sundhedsstyrelsen

For udfaldene peniskræft og analkræft blev der taget udgangspunkt i en allerede eksisterende GRADE-vurdering (PIN2+ [108], AIN2+ [108]), som blev gennemgået og diskuteret. Der blev i forhold til den eksisterende vurdering nedgraderet for *indirectness*, da PIN2+ og AIN2+ blev anvendt som surrogatmarkør for henholdsvis peniskræft og analkræft i denne rapport. Kvaliteten af evidensen for peniskræft blev vurderet til at være meget lav, mens kvaliteten af evidensen for analkræft blev vurderet til at være lav. For alvorlige bivirkninger blev en eksisterende vurdering fra Cochrane reviewet [109] ligeledes gennemgået og diskuteret. Den tidligere samlede kvalitet af evidensen blev nedgraderet fra høj til moderat, da fem af de 28 studier i reviewet ikke rapporterede alvorlige bivirkninger, og reviewet ikke inkluderede 'trial reports' og upublicerede studier. En analyse identificerede således flere upublicerede studier og 'trial reports', som ikke var inkluderet i reviewet [109] og satte derfor spørgsmålstegn ved resultaterne [120]. Cochrane imødekom kritikken og undersøgte, hvilken betydning de manglende studier ville have på resultaterne. De konkluderede, at det ikke havde betydning for resultaterne, når de manglende studier blev inkluderet [121], hvilket imidlertid efterfølgende blev betvivlet.²³

De resterende fire udfald, hvor der ikke i forvejen fandtes en GRADE-vurdering, var død af alle årsager, kønsvorter, oral HPV-infektion og kronisk træthedssyndrom/ME. For død af alle årsager blev den samlede kvalitet af evidensen vurderet til lav (baseret på ét studie) og for kønsvorter blev den vurderet til at være høj (baseret på fire studier). For oral HPV-infektion fandtes ét RCT og ét observationelt studie. Disse blev GRADE-vurderet hver for sig, da det ikke var muligt at samle estimerne. Kvaliteten af evidensen baseret på RCT'et blev vurderet til at være moderat, mens den for det observationelle studie blev vurderet til at være lav. Kvaliteten af evidensen for udfaldet kronisk træthedssyndrom/ME blev også GRADE-vurderet for to studier hver for sig, da udfaldene ikke var præcist de samme. For det ene studie blev kvaliteten af evidensen vurderet til at være lav, mens den for det andet studie blev vurderet til at være meget lav.

²³ <https://blogs.bmj.com/bmjebmspotlight/2018/09/23/response-to-cochrane-editors-jorgensen-gotzsche-and-jefferson/>

3.3.10. Opsummering af effekt på udfaldsmål

I det følgende er resultaterne for de 13 udfald opsummeret og kort diskuteret. De fremgår desuden af nedenstående evidensstabel (Tabel 4), til hvilken der løbende henvises undervejs i afsnittet. Eksempel på læsning af Tabel 4 fra venstre mod højre for udfaldet peniskræft/PIN2+: Det estimeres på baggrund af fundene i det inkluderede studie, at der vil forekomme 24 tilfælde af peniskræft pr. 100.000 personer pr. år i en population af HPV-vaccinerede drenge, men tallet kan reelt være mellem 1 og 585 pr. 100.000 personer (kolonne 3). Til sammenligning vil der forekomme 71 tilfælde pr. 100.000 personer pr. år i en population af drenge, der ikke er HPV-vaccinerede (kolonne 2). Det svarer til, at HPV-vaccinerede drenge har en risiko for at få peniskræft, der er 66 % lavere end ikke-vaccinerede drenge – en risiko, som dog ligger inden for et interval mellem 99 % mindre risiko og otte gange så stor risiko i forhold til ikke-vaccinerede (kolonne 4). Disse estimater stammer fra et randomiseret kontrolleret studie med 2805 deltagere (kolonne 5), og evidensen er vurderet som værende meget lav (kolonne 6), hvilket er et udtryk for, at vi har meget ringe tiltro til estimaterne. I studiet var der 2,9 års opfølgning, efter at deltagerne blev vaccineret første gang (kolonne 7).

Tabel 4. Opsummering af fund ved evidensgennemgang						
Udfaldsmål	Forventede absolutte effekter* (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (studier)	Evidensvurdering (GRADE)	Kommentar
	Kontrol	HPV-vaccineret				
Dødelighed	5 per 1.000	1 per 1.000 (0 til 5)	RR 0,30 (0,08 til 1,09)	4049 (1 RCT) ^b	⊕⊕○○ LAV ^a	Population: drenge/mænd 36 måneders opfølgning
Kræftrelateret dødelighed	-	-	ikke estimerbart	(0 studier)	-	

Tabel 4. Opsummering af fund ved evidensgennemgang

Udfaldsmål	Forventede absolutte effekter* (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (studier)	Evidensvurdering (GRADE)	Kommentar
	Kontrol	HPV-vaccineret				
Peniskræft - PIN2+ (per protocol)	71 per 100.000	24 per 100.000 (1 til 585)	RR 0,34 (0,01 til 8,24)	2805 (1 RCT) ^b	⊕○○○ MEGET LAV ^{a,d,e}	Population: drenge/mænd 2,9 års opfølgning efter 1. vaccination
Analkræft - AIN2+ (per protocol)	63 per 1.000	16 per 1.000 (4 til 54)	RR 0,25 (0,07 til 0,86)	402 (1 RCT) ^g	⊕⊕○○ LAV ^{a,d,e,f}	Population: drenge/mænd (MSM) 2,2 års opfølgning efter sidste vaccination
Mundsvælgkræft	-	-	ikke estimerbart	(0 studier)	-	
Oral HPV-infektion	5 per 1.000	0 per 1.000 (0 til 3)	RR 0,067 (0,009 til 0,507)	5834 (1 RCT) ^h	⊕⊕⊕○ MODERAT ^{a,i}	Population: piger/kvinder Prøve indsamlet 4 år efter vaccination

Tabel 4. Opsummering af fund ved evidensgennemgang						
Udfaldsmål	Forventede absolutte effekter* (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (studier)	Evidensvurdering (GRADE)	Kommentar
	Kontrol	HPV-vaccineret				
Oral HPV-infektion (observationelt studie)	15 per 1.000	2 per 1.000 (0 til 14)	Prævalensproportionsratio 0,12 (0,01 til 0,94)	2627 (1 observationelt studie) ⁱ	⊕⊕○○ LAV ^k	Population: Drenge/mænd og piger/kvinder Prøve indsamlet 4,1 år efter vaccination. HPV 16/18/6/11 (hos drenge): Ujusteret: 0/102 vs. 23/1226. Justeret p-værdi: 0.007
Kønsvorter	21 per 1.000	1 per 1.000 (0 til 5)	RR 0,05 (0,01 til 0,25)	21829 (4 RCT'er) ^l	⊕⊕⊕⊕ HØJ ^{e,k}	Population: Drenge/mænd og piger/kvinder 3 til 5 års opfølgning
Larynxpapillomer	-	-	ikke estimerbart	(0 studier)	-	

Tabel 4. Opsummering af fund ved evidensgennemgang						
Udfaldsmål	Forventede absolutte effekter* (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (studier)	Evidensvurdering (GRADE)	Kommentar
	Kontrol	HPV-vaccineret				
Alvorlige bivirkninger	5 per 1.000	5 per 1.000 (5 til 6)	RR 0,98 (0,92 til 1,05)	71597 (23 RCT'er) ^m	⊕⊕⊕○ MODERAT ⁿ	Population: Piger/kvinder 0,5 til 7 års opfølgning
POTS	-	-	ikke estimerbart	(0 studier)	-	
Kronisk træthedssyndrom/ME	-	-	HR 0,86 (0,69 til 1,08)	176.453 (1 observationelt studie) ^p	⊕⊕○○ LAV	Population: Piger/kvinder 3 års opfølgning
Kronisk træthedssyndrom/ME	-	-	IRR 0,94 (0,12 til 7,27) ^q	997.585 (1 observationelt studie) ^r	⊕○○○ MEGET LAV ^{a,s,c}	Population: Piger/kvinder Omkring 2 års opfølgning. Rapporteret som IRR per 100.000 personår
Complex Regional Pain Syndrome (CRPS)	-	-	ikke estimerbart	(0 studier)	-	

Tabel 4. Opsummering af fund ved evidensgennemgang						
Udfaldsmål	Forventede absolutte effekter* (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (studier)	Evidensvurdering (GRADE)	Kommentar
	Kontrol	HPV-vaccineret				
<p>*Risikoen i interventionsgruppen (og dens konfidensinterval) er baseret på den formodede risiko i sammenligningsgruppen og den relative effekt af interventionen (og dens konfidensinterval).</p> <p>CI: Confidence interval (konfidensinterval); RR: Risk ratio; HR: Hazard Ratio</p>						
<p>Fortolkning af evidensvurderinger:</p> <p>Høj: Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt.</p> <p>Moderat: Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes.</p> <p>Lav: Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt</p> <p>Meget lav: Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.</p>						

Forklaringer

- a. Bredt konfidensinterval
- b. Giuliano 2011
- c. Outcome rapportet som "other encephalitis, myelitis and encephalomyelitis"
- d. Surrogat outcome
- e. Studie sponsoreret af vaccineproducent
- f. Studiet inkluderer kun mænd der har sex med mænd. Vi har vurderet, at den relative effekt af vaccinen vil være den samme i en heteroseksuelle mænd, men at den absolutte forekomst af AIN2+ vil være væsentlig lavere.
- g. Palefsky 2011

h. Herrero 2013

i. Studie sponsoreret af offentlige midler, men vacciner sponsoreret af vaccineproducent

j. Chaturvedi 2018

k. Både mænd og kvinder blev inkluderet i disse studier

l. Tejada 2017

m. Arbyn 2018 (Cochrane review)

n. 5 ud af 23 studier rapporterer ikke mulige bivirkninger og der er også studier med risiko for bias. Desuden er upublicerede trial reports og studier ikke inkluderet. Dette er dog imødegået af Cochrane.

p. Feiring 2017

q. Incidensrate er 0,46 (0,26-0,84) per 100.000 personår i den uvaccinerede gruppe versus 0,43 (0,05-3,09) per 100.000 personår i den vaccinerede gruppe.

r. Amheim-Dahlstrom 2013. Frisch 2018 har et lignende design og rapporterer kun for mænd, men der var ingen events hvorfor studiet ikke er angivet i ovenstående tabel [122]

s. Risiko for hyppigere/grundigere undersøgelser i den vaccinerede gruppe, og kun 80 % havde registreret deres HPV-vaccinationsstatus i det svenske register Svevac.

Død af alle årsager

Ét studie [114] rapporterede estimater for død af alle årsager blandt vaccinerede i forhold til blandt kontrolgruppen i en population af drenge og mænd. Efter knap tre år var tre personer i vaccinationsgruppen døde (3/2020), mens dette gjaldt for ti personer i kontrolgruppen (10/2029). Den relative risiko viste en lavere risiko for død af alle årsager blandt de vaccinerede, svarende til en 70 % lavere risiko i forhold til blandt kontrollerne (95 %-CI: 92 % lavere til 9 % højere). I absolutte tal svarede dette til, at efter ca. 3 år var 3 færre per 1000 personer døde blandt de vaccinerede (95 %-CI: 0-5 færre pr. 1000). Blandt de vaccinerede omkom to personer i trafikulykker, mens én person døde af skudsår. Blandt personerne i kontrolgruppen døde tre personer af skudsår, to personer af overdoser, to personer begik selvmord, én person omkom i en trafikulykke, én person døde efter kemisk forgiftning og én person døde af iskæmisk hjertesygdom. Det vurderedes ikke, at dødsfaldene var relateret til vaccination. Kvaliteten af evidensen for død af alle årsager blev vurderet som lav, blandt andet fordi dødsfaldene ikke blev vurderet til at være relateret til vaccination, og fordi ingen af dødsfaldene var forårsaget af kræft. Effektestimatet skyldes derfor sandsynligvis ikke HPV-forebyggelse. Derudover var der tale om få dødsfald, som resulterede i et usikkert estimat.

Kræftrelateret død, mundsvælgkræft, analkræft, peniskræft

For nuværende er de længste opfølgningstider i relation til effekt af HPV-vaccination under ti år. Peniskræft, analkræft og mundsvælgkræft udvikles sædvanligvis først senere i livet, og det ligger derfor i sagens natur, at der endnu ikke findes resultater, der direkte belyser effekten af vaccination på disse kræftformer eller kræftrelateret død. Giuliano et al. [114] og Palefsky et al. [115] havde henholdsvis peniskræft og analkræft som primære udfald, men der var forventeligt ingen tilfælde af disse kræftformer i hverken interventions- eller kontrolgruppen efter ca. 36 måneders opfølgningstid. Penil intraepithelial neoplasi grad 2 og højere (PIN2+) og anal intraepithelial neoplasi grad 2 og højere (AIN2+) er i denne rapport anvendt som surrogatmarkører for henholdsvis peniskræft og analkræft og er derfor beskrevet nærmere i det følgende.

Peniskræft (surrogatmarkør: penil intraepithelial neoplasi grad 2 og højere, PIN2+)

Ét studie [114] rapporterede effektestimater for udfaldet PIN2+ (dækker penil, perianal, eller perineal intraepithelial neoplasi grad 2 eller højere). Udfaldet PIN2+ skulle i dette studie være HPV-6, -11, -16, eller -18-relateret og således relateret til de HPV-typer, der indgik i den anvendte fire-valente HPV-vaccine. I PPP var der ingen i vaccinationsgruppen, der udviklede PIN2+ i opfølgningstiden (0/1397 personer), og kun én person i kontrolgruppen (1/1408 personer). Studiet viste en relativ risiko på 0,34 (95 %-CI: 0,01-8,24), svarende til at vaccinationsgruppen havde en 66 % lavere risiko for at udvikle PIN2+ sammenlignet med kontrolgruppen (se Tabel 4 ovenfor). I absolutte tal svarer det til, at på ca. tre år udviklede 47 færre ud af 100.000 personer PIN2+ i vaccinationsgruppen sammenlignet med kontrolgruppen (95 %-CI: 70 færre til 514 flere pr. 100.000). På grund af den meget korte opfølgningstid og et udfald, der sædvanligvis først viser sig senere i livet, var der meget få, der fik konstateret PIN2+ i dette studie. Det medfører en stor usikkerhed på effektestimaterne, som også er afspejlet i konfidensintervallerne. Det betyder,

at selvom effektestimaterne for PIN2+ kunne tyde på en reduceret risiko, er det ikke muligt entydigt at konkludere, hvorvidt HPV-vaccination til drenge vil reducere risikoen for dette udfald. Kvaliteten af evidensen for udfaldet peniskræft blev vurderet til at være meget lav. Kvaliteten blev blandt andet nedgraderet på grund af *indirectness*, da PIN2+ blev anvendt som surrogatmarkør for peniskræft. Derudover blev evidensen nedgraderet på grund af stor usikkerhed på effektestimaterne grundet meget få udfald og deraf meget brede konfidensintervaller.

Analkræft (surrogatmarkør: anal intraepithelial neoplasi grad 2 og højere, AIN2+)

I samme RCT, som undersøgte PIN2+ (rapporteret i Giuliano et al. [114]), blev AIN2+ undersøgt i en subpopulation af mænd, der har sex med mænd (MSM), rapporteret i Palefsky et al. [115]. I denne rapport er inkluderet de rapporterede effektestimater for AIN2+ relateret til de HPV-typer, der indgik i den anvendte fire-valente vaccine (HPV-6, 11, 16 og 18). I PPP var der tre personer, der fik konstateret AIN2+ i opfølgningstiden (3/194), mens dette var tilfældet for 13 personer i kontrolgruppen (13/208). Den relative risiko viste en 75 % lavere risiko (RR=0,25, 95 %-CI: 0,07-0,86) for udvikling af AIN2+ blandt de vaccinerede MSM sammenlignet med kontrolgruppen (se Tabel 4 ovenfor). Dette svarer i absolutte tal til, at på ca. tre år udviklede 47 færre ud af 1000 personer AIN2+ i vaccinationsgruppen sammenlignet med kontrolgruppen (95 %-CI: 9-58 færre pr. 1000). Den korte opfølgningstid resulterede i et beskedent antal udfald, hvilket øger usikkerheden på effektestimaterne. Da AIN2+ forekommer markant hyppigere blandt MSM end blandt drenge og mænd generelt, vurderes det, at den absolutte forskel blandt de to grupper (47 færre pr. 1000 personer) ikke direkte kan overføres til en generel population af 12-årige drenge i Danmark, da effektestimatet for MSM i væsentlig grad vil overvurdere effekten af HPV-vaccination i en uselekeret population af 12-årige drenge. I en sådan population i Danmark forventes den absolutte effekt at være mindre, måske i omegnen af fire færre tilfælde pr. 1000 (se Tabel 4 ovenfor). Den relative risiko vurderes til i højere grad at kunne overføres til den generelle 12-årige drengpopulation. Estimater peger på, at HPV-vaccination mindsker risikoen for udvikling af AIN2+. Kvaliteten af evidensen for udfaldet analkræft blev vurderet til at være lav. Kvaliteten af evidensen er blandt andet nedgraderet på grund af *indirectness*, da AIN2+ er anvendt som surrogatmarkør for analkræft. For det absolutte effektestimat alene vil kvaliteten af evidensen være lavere på grund af dårlig overførbarehed til den relevante drengpopulation.

Oral HPV-infektion

Effekten af HPV-vaccination på oral HPV-infektion blev rapporteret i to studier; ét RCT [117] og ét observationelt studie [116] med populationer bestående af henholdsvis piger/kvinder og piger/kvinder og drenge/mænd. Der fandtes ingen studier, der rapporterede effekten på vedvarende orale HPV-infektioner (> 6 måneder), og begge de inkluderede studier rapporterede således effekten for oral HPV-forekomst med henholdsvis HPV16/18 [117] eller HPV6/11/16/18 [116]. I RCT'et rapporteret i Herrero et al. [117] fik én person blandt de vaccinerede konstateret oral HPV-infektion ved opfølgningen ca. 4,5 år efter første vaccine (1/2910). Blandt de uvaccinerede fik 15 personer konstateret oral HPV-infektion (15/2924) efter samme tidsperiode. Den relative risiko viste en betydelig lavere risiko for forekomst af oral HPV-infektion blandt de vaccinerede i forhold til de

uvaccinerede, svarende til 93,3 % lavere (95 %-CI: 49,3-99,1 %) (se Tabel 4 ovenfor). Resultaterne viste en absolut effekt, der svarede til, at 5 færre pr. 1000 personer havde en oral HPV-infektion blandt de vaccinerede efter ca. 4,5 år (95 %-CI: 3-5 færre pr. 1000). Da forsøget ikke oprindeligt var designet til at se på oral HPV-infektion (men derimod forstadier til livmoderhalskræft), fandtes ingen oplysninger om oral HPV-infektion ved forsøgets begyndelse. Det betød, at effekten af HPV-vaccination på nye tilfælde af oral HPV-infektion ikke kunne estimeres, men kun forekomsten på undersøgelsestidspunktet. Kvaliteten af evidensen blev vurderet til moderat, blandt andet fordi meget få personer havde en oral HPV-infektion, hvilket medførte usikkerhed på effektestimaterne. I det observationelle tværsnitsstudie af Chaturvedi et al. [116] var andelen af de vaccinerede, der havde oral HPV-infektion ca. fire år efter vaccination 0,11 %, mens denne andel blandt de uvaccinerede var 1,61 %. Det svarede til en vægtet justeret ratio mellem andelen i de to grupper (prævalensproportionsratio) på 0,128 (95 %-CI: 0,015-0,943) (se Tabel 4 ovenfor), hvilket betyder, at der sås en 88,2 % lavere andel (95 %-CI: 5,7 % til 98,5 %) blandt de vaccinerede i forhold til uvaccinerede efter justering for alder, køn og etnicitet. Kvaliteten af evidensen blev vurderet til at være lav, blandt andet på grund af meget få udfald og deraf brede konfidensintervaller og på grund af risiko for confounding.

Kønsvorter

Resultaterne fra fire RCT'er, som rapporterede effekt af HPV-vaccination på kønsvorter, blev lagt sammen i en metaanalyse i det systematiske review af Tejada et al. [107], der inkluderede effekten blandt både piger/kvinder og drenge/mænd. Resultaterne var baseret på PPP, og i de fire studier fik i alt 233 personer konstateret kønsvorter i opfølgningstiden (mellem 36 og 60 måneder): fem i vaccinationsgrupperne (5/10.912) og 228 i kontrolgrupperne (228/10.917). Den relative risiko viste en betydeligt reduceret risiko for kønsvorter blandt de vaccinerede i forhold til kontrolgrupperne (RR=0,05, 95 %-CI: 0,01-0,25) (se Tabel 4 ovenfor). I absolutte tal viste resultatet af metaanalysen, at mellem tre og fem år efter vaccination fik 20 færre pr. 1000 personer (95 %-CI: 16-21 færre pr. 1000) konstateret kønsvorter blandt de vaccinerede end blandt personerne i kontrolgrupperne. Tre af de fire inkluderede studier i metaanalysen [114, 123, 124] blev vurderet til at have lav risiko for bias, mens ét studie [125] blev vurderet til at have høj risiko for bias, da flere i placebogruppen end i vaccinationsgruppen ikke blev fulgt op (hhv. 9,5 % og 3,5 %). Resultatet af metaanalysen ændredes dog ikke nævneværdigt ved eksklusion af dette studie, og resultatet for alle fire studier er derfor rapporteret. Tre af de fire studier var baseret på piger/kvinder [123–125], mens ét studie var baseret på drenge/mænd [114] (samme studie, som rapporterede resultater for PIN2+). Analyser viste dog samme resultater for pigepopulationen alene og derudover viste det studie, der var baseret på drenge/mænd, en effekt af HPV-vaccination i samme størrelsesorden som i metaanalysen (dog med et bredere konfidensinterval på grund af færre udfald). På trods af, at metaanalysen var baseret på 21.829 deltagere, var der få personer, der fik konstateret kønsvorter i vaccinationsgruppen: i to af de fire studier fik ingen konstateret kønsvorter blandt de vaccinerede [124, 125], i de to andre studier var det henholdsvis to og tre personer [114, 123]. Evidensen tyder samlet på, at der er en betydelig beskyttende effekt af den fire-valente HPV-vaccine på kønsvorter, både hos piger og drenge. Kvaliteten af evidensen for kønsvorter blev vurderet til at være høj.

Larynxpapillomer (vortelignende godartede tumorer i svælget)

Der fandtes ingen studier, der rapporterede effekten af HPV-vaccination på nye tilfælde af larynxpapillomer, hverken for piger/kvinder eller drenge/mænd. De studier, der hidtil er lavet for HPV-vaccination i relation til larynxpapillomer omhandler enten vaccination af yngre kvinder for at mindske risikoen for vertikal smitte (fra mor til barn) eller vaccination af patienter med larynxpapillomer for at mindske risikoen for recidiv (genkomst). I forhold til denne MTV er imidlertid valgt, at effekten på larynxpapillomer nødvendigvis skal være i forhold til den vaccinerede selv.

Alvorlige bivirkninger (serious adverse events, SAE)

Resultatet for alvorlige bivirkninger (serious adverse events) er baseret på et stort systematisk Cochrane review [109] publiceret i 2018 med en population af piger/kvinder. Metaanalysen vedrørende alvorlige bivirkninger var baseret på 23 RCT'er med i alt 71.597 deltagere. Opfølgningstiden for alvorlige bivirkninger var mellem seks måneder og syv år. Studierne var baseret på vaccination med enten den to-valente (15 studier), den fire-valente (syv studier) eller en ét-valent HPV-vaccine (ét studie). Den ni-valente HPV-vaccine var ikke inkluderet, da RCT'erne med denne vaccine ikke inkluderede en kontrolgruppe uden HPV-vaccination.

Risikoen for alvorlige bivirkninger var ens blandt dem, der blev vaccineret, og dem, der modtog placebo eller kontrolvaccine (RR=0,98, 95 %-CI: 0,92-1,05) (se Tabel 4 ovenfor). Der var kun lidt eller ingen forskel mellem de forskellige vacciner.

Den primære analyse af alvorlige bivirkninger var baseret på data med den længste opfølgningstid (data blev krydstjekket mellem registre over kliniske forsøg, hjemmesider med forsøgsresultater, korrespondance med forskere og de primære forsøgsrapporter). En sensitivitetanalyse begrænset til data fra artikler publiceret i tidsskrifter med peer review viste stort set samme resultater (RR=1,01, 95 %-CI: 0,95-1,06).

Kvaliteten af evidensen blev vurderet til at være moderat.

Komplekst Regionalt Smertesyndrom (Complex Regional Pain Syndrome, CRPS), Postural Ortostatisk Takykardi-Syndrom (POTS)

Der fandtes ingen studier, der rapporterede risikoen specifikt for komplekst regionalt smertesyndrom eller postural ortostatisk takykardi-syndrom blandt HPV-vaccinerede sammenlignet med en gruppe af uvaccinerede.

Kronisk træthedssyndrom (chronic fatigue syndrome, CFS/ Myalgisk Encephalomyelitis, ME)

Ét observationelt studie rapporterede effektestimater for kronisk træthedssyndrom [102] og ét observationelt studie rapporterede effektestimater for 'anden encephalitis, myelitis, encephalomyelitis' [118]. Begge studier er store register-baserede kohortestudier udført i henholdsvis Norge [102] og Danmark/Sverige [118] og med en population af piger/kvinder.

Feiring et al. [102] inkluderede 176.453 piger i alderen 12-18 år, hvoraf 145.195 piger var HPV-vaccineret, og 31.258 piger ikke var HPV-vaccineret. Efter den fulde opfølgningstid (maksimalt seks år) blev 290 piger diagnosticeret med kronisk træthedssyndrom blandt

de HPV-vaccinerede piger (84/100.000 personår). Blandt den mindre gruppe af piger uden HPV-vaccination var tallet 117 (75/100.000 personår). Da man tog højde for blandt andet alder, viste den justerede relative risiko (hazardrate-ratio), at hazard-raten for kronisk træthedssyndrom var 14 % lavere (95 %-CI: 31% lavere til 8 % højere) blandt de HPV-vaccinerede i forhold til de uvaccinerede (se Tabel 4 ovenfor). Effektestimatet var justeret for alder, fødselsår, begge forældres uddannelsesniveaue, begge forældres føde-land, bopælsregion og antal tidligere hospitalskontakter. Konfidensintervallet afspejler, at data er mest forenelige med en lavere hazard-rate blandt de vaccinerede, men at effektestimatet ikke er statistisk signifikant. Den samlede kvalitet af evidensen blev vurderet til at være lav.

I et dansk/svensk kohortestudie af Arnheim Dahlström et al. [118] var 997.585 piger i alderen 10-17 år inkluderet: 296.826 med HPV-vaccination og 700.759 uden HPV-vaccination. Inden for 180 dage efter vaccination var én HPV-vaccineret pige diagnosticeret med 'anden encephalitis, myelitis, encephalomyelitis' (incidensrate=0,43/100.000 personår, 95 %-CI: 0,06/100.000 personår-3,09/100.000 personår). Blandt de uvaccinerede blev ni piger diagnosticeret (incidensrate=0,46/100.000 personår, 95 %-CI: 0,26/100.000 personår-0,84/100.000 personår). Den ujusterede relative risiko (incidensrateratio) viste, at der ikke var forskel på incidensraterne for 'anden encephalitis, myelitis, encephalomyelitis' blandt de vaccinerede og de uvaccinerede (IRR=0,94, 95 %-CI: 0,12-7,27) (se Tabel 4 ovenfor). Meget få piger fik en diagnose i kategorien 'anden encephalitis, myelitis, encephalomyelitis' i dette studie, og det medfører en stor usikkerhed på effektestimatet, som også er afspejlet i konfidensintervallet. Derudover skal det bemærkes, at effektestimatet er baseret på ujusterede beregninger, hvilket gør risikoen for confounding betragtelig. Blandt andet på denne baggrund blev den samlede kvalitet af evidensen vurderet til at være meget lav.

3.3.11. Samlet opsummering af gennemgang af evidensen for effekten af HPV-vaccination af drenge

Nedenfor opsummeres kort de fund, der er gennemgået i detaljer ovenfor, og som beskriver evidensen for HPV-vaccinations effekt og skadevirkninger på en række priorerede udfald relevante for drenge og mænd.

Litteraturgennemgangen viste, at der er evidens for, at HPV-vaccination af drenge har en forebyggende effekt på senere udvikling af analkræft hos mænd, da det nedsætter risikoen for udvikling af forstadier, der betragtes som valid surrogatmarkør. De sparsomme data gør dog estimerne usikre, og kvaliteten af evidensen for analkræft blev vurderet til at være lav. Desuden var der evidens for, at HPV-vaccination af drenge og piger har forebyggende effekt på senere udvikling af kønsvorter. Evidensen var af høj kvalitet

Det var ikke muligt at konkludere noget på baggrund af studier, der undersøgte effekten af HPV-vaccination på peniskræft, her vurderet via surrogatmålet forstadier til peniskræft, PIN2+. Den korte opfølgningstid i studiet, der undersøgte effekten af HPV-vaccination på

forstadier til peniskræft, PIN2+, resulterede i meget sparsomme data, og kvaliteten af evidensen for peniskræft blev vurderet til at være meget lav.

Der fandtes ingen studier, der belyste effekten af HPV-vaccination på hverken mundsvælgkræft eller vedvarende orale HPV-infektioner. Der var dog studier, der viste, at HPV-vaccination reducerer risikoen for oral HPV-infektion hos begge køn. Evidensen var af henholdsvis moderat og lav kvalitet. Oral HPV-infektion er imidlertid ikke et anerkendt surrogatmål for udvikling af mundsvælgkræft, og studier, der beskriver evidens for en effekt af HPV-vaccination på en oral HPV-infektion, siger således intet om den potentielle effekt af HPV-vaccination på risikoen for mundsvælgkræft.

Effekten af HPV-vaccination på død af alle årsager blev undersøgt, fordi en sammenligning af forekomsten af dødsfald i en gruppe vaccinerede og en gruppe uvaccinerede indirekte kan anvendes til at vise, om HPV-vaccination overordnet set har positive eller skadelige effekter, uden at de nødvendigvis er nærmere defineret. Ét studie fandt evidens for en lavere risiko for død af alle årsager blandt drenge og mænd i vaccinationsgruppen i forhold til i kontrolgruppen. Kvaliteten af evidensen blev dog vurderet til at være lav, blandt andet fordi den lavere risiko formentlig ikke skyldtes HPV-vaccination, idet ingen af dødsfaldene var forårsaget af kræft, og ingen af dødsfaldene blev vurderet til at være relateret til vaccine.

Der fandtes ingen litteratur, der belyste effekten af HPV-vaccination på kræftrelateret død eller larynxpapillomer.

En stor samling af studier viste, at der var evidens for, at der ikke var forskel på risikoen for alvorlige bivirkninger blandt dem, der fik HPV-vaccine, og dem, der modtog placebo eller kontrolvaccine. Kvaliteten af evidensen blev vurderet til at være moderat. Desuden fandt to studier, at der var evidens for, at der ikke var en større risiko for kronisk træthedssyndrom blandt HPV-vaccinerede. Her blev kvaliteten af evidensen vurderet til henholdsvis lav og meget lav. Der fandtes ingen studier, der belyste risikoen for udvikling af syndromerne CRPS eller POTS blandt HPV-vaccinerede sammenlignet med en gruppe af uvaccinerede eller kontrolvaccinerede.

3.4. HPV-vaccinernes effekt ved brug i befolkninger

I lande, hvor HPV-vaccination er indført i vaccinationsprogrammer, er det ved hjælp af epidemiologiske studier muligt at undersøge, hvor effektiv vaccinen er til at forebygge HPV-relaterede sygdomme i den samlede befolkning. I forbindelse med vaccination med den ni-valente vaccine må det forventes, at virkningen af vaccinen først ses på forekomsten af kønsvorter, dernæst på HPV-forårsagede kræftforstadier og senere på antallet af HPV-forårsagede kræfttilfælde i hele befolkningen. I dette afsnit beskrives studier, som har undersøgt, hvor effektiv HPV-vaccination har været i forhold til at forebygge HPV-relateret sygdomsbyrde i Danmark, samt udvalgte udenlandske studier, hvor det pågældende lands vaccinations-strategi og målgruppe kan sammenlignes med danske forhold.

Litteraturen i dette afsnit er ikke vurderet med GRADE som ovenfor – formålet med afsnittet er ikke at beskrive effekten på sygdom forårsaget af HPV, som den dokumenteres i kontrollerede studier, men at vise, hvordan HPV-vaccinations indførelse i vaccinationsprogrammer allerede har haft eller kan have en potentiel forebyggelseeffekt.

Kræftforstadier og kræft forårsaget af HPV

I Danmark er 12-årige piger blevet tilbudt HPV-vaccination siden 2009, suppleret med catch-up programmer og tilbud om vaccination indtil det fyldte 18. år. De foreløbige effekter af HPV-vaccination i den danske befolkning på forstadier til livmoderhalskræft er beskrevet i flere studier [93,126]. I et nyligt studie sammenlignede man unge kvinder født i 1993 med piger født i 1983 [93]. 1993-kohorten blev i sin tid tilbudt HPV-vaccination som en del af et catch-up-program fra oktober 2008, og de var derfor nogle år ældre end den anbefalede alder for HPV-vaccination, som er 12 år. 1983-kohorten havde ikke været omfattet af det gratis tilbud om HPV-vaccination. Resultaterne viste, at kvinder i årgang 1993 havde en 40 % lavere risiko for at få konstateret svære celleforandringer i forbindelse med screening for livmoderhalskræft end kvinder i årgang 1983, hvilket viser, at HPV-vaccination har haft den tilsigtede effekt [93]. På nuværende tidspunkt er det endnu ikke muligt at påvise en effekt af HPV-vaccination på forekomst af livmoderhalskræft i befolkningen, da sygdommen er sjælden før 25-års alderen.

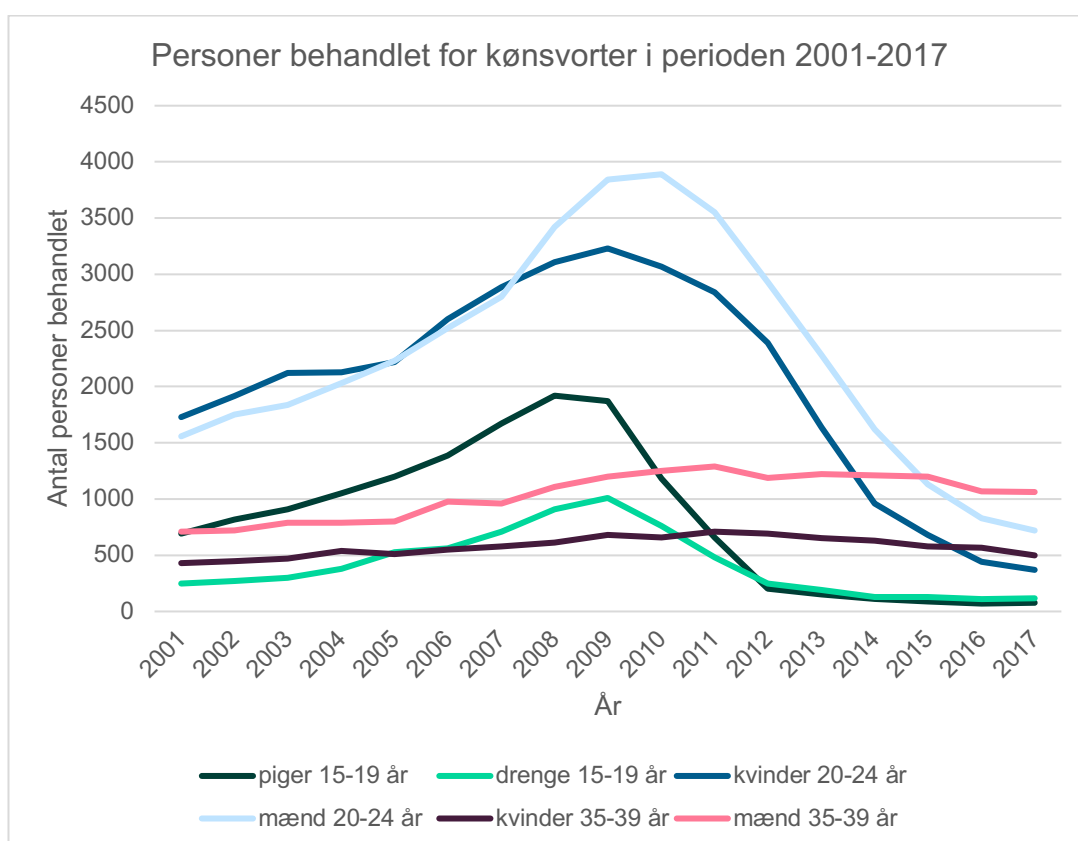
I Australien blev et nationalt HPV-vaccinationsprogram med en fire-valent HPV-vaccine indført til piger i 2007 og udvidet til også at omfatte drenge i 2013. Flere australske studier og nationale opgørelser har siden konkluderet, at HPV-vaccination mindsker forekomsten af forstadier til livmoderhalskræft i befolkningen. Australiens nationale HPV-vaccinationsprogram medførte en 47 % reduktion af forekomsten af svære celleforandringer, når man sammenlignede vaccinerede kvinder med uvaccinerede kvinder, som i 2007 var 26 år eller yngre [127]. Det største og tidligste fald i forekomsten af svære celleforandringer fandt sted blandt de yngste aldersgrupper (< 20 år), som i 2014 havde en forekomst af svære celleforandringer på 5 per 1.000 kvinder i nationale screeningsprogrammer, hvilket var mindre end halvdelen af forekomsten i 2007 [128].

Da der kan gå adskillige årtier mellem HPV-infektion og udvikling af HPV-forårsaget kræft, har opfølgningstiden efter iværksættelsen af nationale HPV-vaccinationsprogrammer rundt om i verden endnu været for kort til, at der med sikkerhed har kunnet dokumenteres en reduktion i forekomsten af livmoderhalskræft, analkræft eller andre HPV-relaterede kræftformer i befolkninger.

Kønsvorter og godartede strubeknuder (larynxpapillomer)

HPV-vaccination har haft en formodet effekt på forekomsten af kønsvorter i Danmark. Et større dansk registerbaseret studie har vist, at antallet af nye tilfælde af kønsvorter per år er faldet hos piger/kvinder under 29 år efter introduktion af den fire-valente HPV-vaccine i det danske børnevaccinationsprogram og i mindre grad hos kvinder mellem 30 til 35 år, mens der hos kvinder over 36 år ingen ændring er set [129]. Sideløbende har man registreret et noget mindre fald i forekomsten af kønsvorter blandt drenge/mænd under 30 år, mens forekomsten blandt mænd over 30 år er uændret [129]. Dette tyder på, at HPV-

vaccinerede piger og kvinder indirekte beskytter uvaccinerede drenge og mænd via flokbeskyttelse [129]. En ny opgørelse fra Sundhedsdatastyrelsen (Figur 8) påviser et betydeligt fald siden 2009 i antallet af personer på henholdsvis 15-19 år og 20-24 år, der modtager behandling for kønsvorter. Dette gælder både for piger/kvinder og for drenge/mænd som et udtryk for føromtalt flokbeskyttelse, hvor HPV-vaccinerede piger forebygger smitte af drenge. Tilsvarende fald i forekomsten af behandlingskrævende kønsvorter ses ikke blandt personer på 35-39 år, som ikke blev tilbudt HPV-vaccination som en del af børnevaccinationsprogrammet.



Figur 8. Personer behandlet for kønsvorter i forskellige aldersgrupper i perioden 2001-2017. (Kilde: Sundhedsdatastyrelsens rapport, Behandling for kondylomer 2001-2017, udgivet nov. 2018. Opgørelsen er baseret på diagnosekoder fra Landspatientregisteret og indløste recepter i Lægemiddelstatistikregisteret for lægemidler, der anvendes til behandling af kønsvorter)

Australske studier har ligeledes vist en markant effekt af HPV-vaccination på forekomsten af kønsvorter blandt kvinder og et tilsvarende fald hos mænd som udtryk for flokbeskyttelse i befolkningen [130]. Et studie undersøgte forekomsten af kønsvorter hos mænd, der har sex med mænd (MSM), efter indførelse af den fire-valente HPV-vaccine i børnevaccinationsprogrammet for piger. Der sås intet sikkert fald i antal nye tilfælde af

kønsvorter hos MSM [131], hvilket tyder på, at flokbeskyttelsen af mænd som følge af HPV-vaccination af piger ikke eller kun i ringe grad dækker denne gruppe af mænd.

HPV-vaccination har desuden resulteret i et signifikant fald i antallet af børn med larynxpapillomer fra 0,16 pr. 100.000 i 2012 til 0,02 pr. 100.000 i 2016 [132]. Sammenhængen understøttes af, at der er 231 gange højere risiko for larynxpapillomer hos børn af mødre, der tidligere har fået konstateret kønsvorter, i forhold til børn af andre mødre [79]. Der findes endnu ingen danske studier, som undersøger effekten af HPV-vaccination på forekomsten af larynxpapillomer.

3.4.1. Estimeret effekt af den ni-valente HPV-vaccine i befolkninger

Til vurdering af, om det er hensigtsmæssigt at indføre HPV-vaccination i en befolkning, er det relevant først at estimere, hvor mange kræfttilfælde HPV-vaccination potentielt kan forebygge. Et sådant skøn for hver enkelt kræftform kan opnås ud fra kendskab til a) hvor stor en andel af det samlede antal kræfttilfælde i det pågældende organ, der skyldes HPV, og b) hvor stor en andel af disse HPV-forårsagede kræfttilfælde, som skyldes infektion med de specifikke HPV-typer, som indeholdes i den pågældende HPV-vaccine. Da skøn over forekomsten af HPV i de enkelte kræftformer og den specifikke fordeling af HPV-typer varierer mellem studier og blandt andet afhænger af demografi og detektionsmetode, vil der også være en variation på estimatet af den potentielle effekt af HPV-vaccination. I Tabel 5 er angivet estimater for, hvor mange procent af det totale antal kræfttilfælde i pågældende organer, som vaccination med den ni-valente HPV-vaccine potentielt vil kunne forebygge, og estimaterne beskrives nærmere nedenfor.

Det skal understreges, at der ikke er videnskabelig dokumentation for HPV-vaccinernes forebyggende effekt på peniskræft og mundsvælgkræft. Estimaterne for disse to kræftsygdomme er derfor alene medtaget som modelleringer i forhold til anvendelse i forskellige scenarier i den sundhedsøkonomiske analyse.

Endelig skal det understreges, at de anførte estimater er ideale betragtninger, som blandt andet forudsætter, at alle i befolkningen vaccineres, at alle, der modtager vaccine er ikke-immune for de vaccineforebyggelige typer, at alle vaccinerede får fuldt immunrespons, at alle vaccineres korrekt og er fuldt kompliance, at fordelingen af HPV-typer i den vaccinerede befolkning og andelen af HPV-forårsagede kræfttilfælde svarer til ideale betragtninger, mv. Det vil i praksis betyde, at forebyggelsespotentialet ved disse estimater overvurderes i forhold til effekt ved implementering af vaccinationsprogram i virkeligheden.

Estimeret effekt på forekomst af analkræft i befolkninger

Der er dokumentation for, at HPV-vaccination forebygger analkræft, jf. afsnit 3.3.10. Da sygdommen er længe om at udvikle sig, har man imidlertid endnu ikke vist en reduktion i tilfældene af analkræft i de befolkninger, der har implementeret HPV-vaccinationsprogrammer. Derfor må effekten estimeres. I et internationalt studie blev det således estimeret, at 96 % af de HPV-forårsagede tilfælde af analkræft på globalt niveau potentielt ville kunne forebygges ved vaccination med den ni-valente HPV-vaccine [3], mens et dansk

studie estimerede, at 86 % af alle tilfælde af HPV-forårsaget analkræft vil kunne forebygges med denne vaccine [133]. Til den sundhedsøkonomiske model i kapitel 4 er anvendt et konservativt estimat på 90 % for andelen af HPV-forårsagede analkræfttilfælde, som potentielt kan forebygges med den ni-valente HPV-vaccine [3]. Da i størrelsesordenen af 95 % af alle analkræfttilfælde skyldes HPV, opnås det estimat, at 85 % af alle analkræfttilfælde er potentielt forebyggelige ved vaccination med den ni-valente HPV-vaccine. Se desuden Tabel 5.

Estimeret effekt på forekomst af peniskræft i befolkninger

Et internationalt studie estimerede, at 91 % af de HPV-forårsagede tilfælde af peniskræft ville kunne forebygges med den ni-valente vaccine [134], hvis hypotesen om, at HPV-vaccination forebygger denne kræftform, accepteres. Et andet internationalt studie estimerede, at 85 % ville kunne forebygges [3]. Et mindre dansk studie fandt HPV-16 i 92 % af alle tilfælde af HPV-relaterede tilfælde af peniskræft [40]. På baggrund af dette er der også for peniskræft anvendt et gennemsnitligt estimat på 90 % for andelen af HPV-relaterede peniskræfttilfælde, som potentielt kan forebygges med den ni-valente HPV-vaccine. Da i størrelsesordenen af 51 % af alle peniskræfttilfælde skyldes HPV, opnås det hypotetiske estimat, at 46 % af alle peniskræfttilfælde er potentielt forebyggelige ved vaccination med den ni-valente HPV-vaccine. Se desuden Tabel 5.

Estimeret effekt på forekomst af mundsvælgkræft i befolkninger

Hvis hypotesen om, at HPV-vaccination forebygger mundsvælgkræft, accepteres, estimeres det på globalt plan, at vaccination med den ni-valente HPV-vaccine potentielt vil kunne forebygge 90 % af alle tilfælde af HPV-forårsaget mundsvælgkræft [3]. Et dansk studie har estimeret, at 94 % af alle tilfælde af HPV-forårsaget mundsvælgkræft vil kunne forebygges [10]. Der er i de økonomiske beregninger anvendt et konservativt estimat på 90 % for andelen af HPV-forårsagede mundsvælgkræfttilfælde, som potentielt kan forebygges med den ni-valente HPV-vaccine (Tabel 5). Da i størrelsesordenen af 62 % af alle mundsvælgkræfttilfælde skyldes HPV, opnås det hypotetiske estimat, at 56 % af alle mundsvælgkræfttilfælde, her defineret som kræft i mandler og tungero, er potentielt forebyggelige ved vaccination med den ni-valente HPV-vaccine (Tabel 5).

Tabel 5. Potentielt forebyggelige tilfælde blandt alle sygdomstilfælde ved vaccination med ni-valent HPV-vaccine, for mundsvælgkræft og peniskræft dog kun hypotetiske estimater§**

Sygdom	Estimat (%)	Estimat kræft (antal tilfælde)	Kilde
CIN 1	61 %		[135]
CIN 2	80 %		[135]
CIN 3	91 %		[135]

Livmoderhalskræft	89 %	335	[135]
Vaginalkræft	63 %	14	[8]**
Vulvakræft	36 %	40	[8]**
Analkræft	85 %	119	[6,7]**
Mundsvælgkræft	56 %	194	[10]**
Peniskræft	46 %	29	[9]**
Kønsvorter	88 %		[67]
<p>* Estimerne relaterer sig til HPV-typerne 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58</p> <p># Stor usikkerhed på disse estimater, da der er meget stor variation mellem studier</p> <p>** Estimer beregnet på baggrund af reference og antaget dækningsgrad på 90 %</p> <p>§ For mundsvælgkræft og peniskræft gælder en antagelse om, at HPV-vaccination beskytter mod disse kræftformer. Dette er dog ikke dokumenteret.</p>			

3.5. Varighed af beskyttelse efter HPV-vaccination

Det antages, at beskyttelse mod HPV-infektion efter vaccination skyldes, at den vaccinerede udvikler antistoffer mod proteinet L1, som findes i HPV. Antistofniveauet toppe fire uger efter sidste vaccinedosis og falder til et stabilt niveau efter ca. 18 måneder. Antistofniveauet efter HPV-vaccination er højere end efter naturlig HPV-infektion, og det forventes, at der opretholdes et beskyttende niveau af antistoffer igennem mange år [136,137].

Opfølgning har vist, at antistofniveauerne forbliver høje i mindst ti år efter HPV-vaccination med den to-valente vaccine [138], ni år efter vaccination med den fire-valente vaccine [139] og mindst fem år efter vaccination med den lidt nyere ni-valente vaccine [140].

4. Økonomi

Formålet med dette kapitel er at belyse de sundhedsøkonomiske konsekvenser ved at inkludere drenge i det nuværende HPV-vaccinationsprogram. For at give en bredere forståelse af problemstillingen indledes med en gennemgang af den eksisterende litteratur på området. Formålet med dette er at perspektivere MTV'ens sundhedsøkonomiske analyse ved blandt andet at give et billede af, hvilken betydning forskellige antagelser og nationale forskelle på vaccinationsprogrammer kan have for resultaterne.

Kapitlet er således opbygget i to dele. Første del er et overblik over eksisterende økonomiske analyser af HPV-vaccination af både piger og drenge baseret på en systematisk litteraturgennemgang. Anden del er en selvstændig dansk analyse af de sundhedsøkonomiske konsekvenser ved at inkludere drenge i det nuværende HPV-vaccinationsprogram baseret på dynamisk modellering.

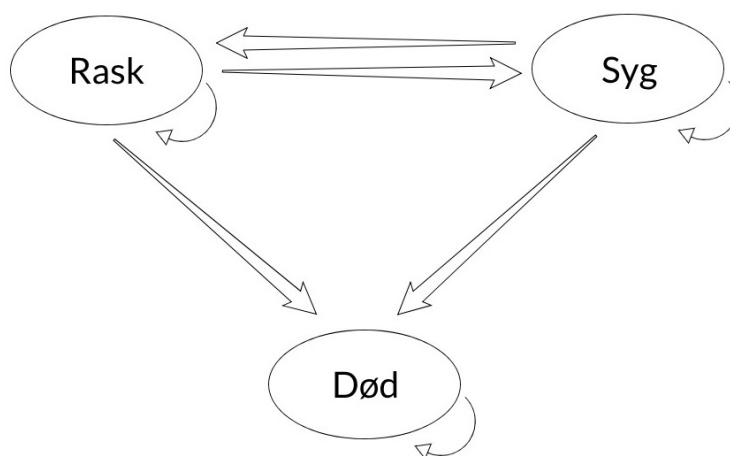
I analysen estimeres de omkostninger og effekter, der er forbundet med en sådan udvidelse, og resultatet sammenlignes med nuværende praksis defineret som HPV-vaccination af piger i alderen 12-17 år samt tilbud om regelmæssig screening for livmoderhalskræft. Således opgøres meromkostningerne og mereffekterne af at udvide HPV-vaccinationsprogrammet til også at omfatte drenge. Dette danner grundlag for at vurdere omkostningseffektiviteten af indsatsen.

Af hensyn til forståelsen af de inkluderede studier og den gennemførte økonomiske analyse følger i nedenstående afsnit en kort introduktion til sundhedsøkonomiske modeller og kerneelementerne heri.

4.1. Generelt om sundhedsøkonomiske modeller

Sundhedsøkonomiske modeller er et analyseværktøj til sammenfatning af relevant evidens fra forskellige kilder, som kan bruges til at forudsige konsekvenserne af en given intervention. Det kan dreje sig om en intervention, som endnu ikke er implementeret, eller det kan dreje sig om at undersøge alternative scenarier, som ikke umiddelbart er mulige at teste i virkeligheden. Konstruktionen af en model indebærer oftest, at man gør sig visse antagelser og ekstrapolerer resultater fra tilgængelige studier, såfremt effekterne af indsatsen strækker sig ud over studieperioden [141,142]. En model kan simulere et patient- eller populationsforløb under forskellige scenarier og kan således skabe et grundlag for en sundhedsøkonomisk analyse, hvor meromkostninger og mereffekter af en given indsats opgøres. Forholdet mellem meromkostninger og mereffekter præsenteres som en såkaldt inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER), der udtrykker den ekstra omkostning, der er forbundet med at opnå én ekstra enhed af resultatmålet, eksempelvis omkostningen i kroner pr. ekstra leveår.

I sundhedsøkonomisk modellering anvendes typisk en Markov-model (en matematisk simuleringssmodel), som er en type af model, der er hensigtsmæssig til at undersøge (sygdoms)forløb af repetitiv eller sekventiel karakter. Markov-modellen er karakteriseret ved at bestå af et antal (sundheds)tilstande, som et individ kan befinde sig i. Tilstandene kan være defineret ved fx sygdomsstadie eller behandlingsstadie. Bevægelsen mellem de enkelte tilstande sker ved hver cyklus i modellen og afhænger af sandsynligheden for, at en person i en given tilstand overgår til en anden tilstand eller forbliver i den nuværende tilstand (også kaldet transitionssandsynligheden). Individet kan kun befinde sig i én tilstand ad gangen. Til hver sundhedstilstand er der tilknyttet omkostninger og effekter, som kan opgøres for hver endt cyklus [142,143]. Figur 9 viser strukturen for en simpel Markov-model.



Figur 9. Simpel Markov-model med tre sundhedstilstande. Individet kan enten være rask, syge eller døde. Rask individ kan forblive rask, blive syge eller dø. Syge individ kan forblive syge, blive rask igen eller dø. Døde individ forbliver døde.

Der findes tre overordnede typer af modeller, hvoraf de såkaldte dynamiske modeller og hybridmodellerne er de mest hensigtsmæssige til modellering af vaccinationsscenerier, idet disse to modeller formår at inkorporere flokbeskyttelse, det vil sige den reduktion i forekomst af sygdom, som indførelse af vaccination medfører. Dynamiske og hybridmodeller tager altså højde for, at risikoen for at blive smittet med HPV ændrer sig over tid i takt med, at en større andel af befolkningen bliver vaccineret [144,145].

En model er et godt redskab til at estimere omkostninger og effekter af at udvide det nuværende HPV-vaccinationsprogram til også at omfatte drenge, men brugen af en model er imidlertid også forbundet med en række udfordringer. De epidemiologiske konsekvenser af HPV-vaccination er komplekse, dels på grund af effekten af flokbeskyttelse, dels fordi HPV-infektion er associeret med mange forskellige typer sygdomme blandt både mænd og kvinder: forstadier til kræft, kræft i forskellige organer – livmoderhalsen, anus, mundsvælget, penis, vagina og kvinders ydre kønsorganer – samt kønsvorter. Hertil

kommer, at tiden fra infektion til egentlig udvikling af HPV-relateret kræft, er lang. Desuden skal nuværende praksis i form af allerede eksisterende forebyggelsesindsatser indbygges i modellen [145], herunder screening for livmoderhalskræft samt HPV-vaccination af piger.

4.2. Gennemgang af sundhedsøkonomisk litteratur vedrørende HPV-vaccination til drenge

4.2.1. Metode

Relevante økonomiske studier blev identificeret gennem en systematisk litteratursøgning og efterfølgende gennemgang af relevante publikationer. Søgningen blev foretaget for perioden 2005 til marts 2018. Der blev søgt på engelsk-, svensk-, norsk- og dansksprogede artikler. Af Tabel 6 fremgår hvilke databaser, der blev søgt i, og anvendte søgeord. Se Sundhedsstyrelsens hjemmeside for en mere detaljeret søgebeskrivelse.

Tabel 6. Databaser og fundne referencer		
Database	Fund (før dubletsortering)	Søgedato
Forskningsdatabasen	1	27.03.2018
NORA	1	27.03.2018
DIVA	1	27.03.2018
SwePub	1	27.03.2018
Libris	2	27.03.2018
Oria (Bibsys)	1	27.03.2018
WHO	1	27.03.2018
CDR/HTA database	15	27.03.2018
Trip database	10	27.03.2018
Pubmed (inkl.Cochrane Reviews)	146	28.03.2018
Embase	279	28.03.2018
Cinahl	30	28.03.2018
Science Citat Index/SSCI	173	28.03.2018

Den identificerede litteratur blev gennemgået med afsæt i følgende in- og eksklusionskriterier:

Inklusionskriterier:

- Systematiske reviews af økonomiske analyser, der har til formål at vurdere omkostningseffektiviteten af HPV-vaccination af både piger og drenge.
- Primærstudier omhandlende samme type af økonomiske analyser, og som ikke er inkluderet i identificerede systematiske reviews.

Eksklusionskriterier:

- Systematiske reviews baseret på studier, hvor alle inkluderede studier også indgår i senere reviews.
- Analyser fra lande, der ikke vurderes umiddelbart sammenlignelige med Danmark (fx Mexico og Asien)²⁴
- Analyser, der sammenligner typer af HPV-vacciner (fx fire-valent versus ni-valent)
- Studier, der kun beskriver resultater af modelberegningerne, men mangler transparens med hensyn til anvendt metode²⁵
- HPV-vaccination af piger og drenge kun undersøgt i en følsomhedsanalyse

4.2.2. Resultater af litteraturgennemgangen

Litteratursøgningen resulterede i fundet af 476 artikler efter frasortering af identiske fund, og ved den efterfølgende gennemlæsning blev syv systematiske reviews og 19 primære økonomiske analyser af relevans for litteraturgennemgangen identificeret. Fire af de syv reviews blev efterfølgende ekskluderet, da de var baseret på studier, som også indgik i senere reviews, jf. eksklusionskriterierne. Det endelige antal reviews til gennemgang var således tre [146–148]. 16 ud af de 19 identificerede primærstudierne var inkluderet i de identificerede reviews, og kun tre primærstudier [149–151] er således inkluderet i gennemgangen af primærlitteratur. Se Tabel 17 og 18, bilag 3 for en oversigt over den inkluderede litteratur. I de følgende to afsnit gennemgås de overordnede resultater fra de tre reviews og de tre primærstudier.

Systematiske reviews

Det nyligst publicerede systematiske review, der undersøger omkostningseffektiviteten af HPV-vaccination af både piger og drenge, er reviewet af Ng et al. [146]. Forfatterne gennemgik 14 studier fra højindkomstlande, hvoraf otte konkluderede, at inklusion af drenge i vaccinationsprogrammet var omkostningseffektivt. Ifølge to af studierne forudsatte dette imidlertid en vaccinationsdækning lavere end 75 % færdigvaccinerede kvinder. Derudover pegede forfatterne på, at vaccineprisen skal være relativt lav, før vaccination af

²⁴ Det vil sige inklusion af studier fra europæiske lande, Canada, USA, Australien og New Zealand.

²⁵ Fx en foreløbig skriftlig udtalelse fra JVICI (Joint Committee on Vaccination and Immunisation) vedr. indførelse af kønsneutral HPV-vaccination i Storbritannien, som kun præsenterer analysens resultater, men ikke den anvendte model.

både piger og drenge er omkostningseffektivt. Seks ud af de otte studier, der konkluderede, at HPV-vaccination af både piger og drenge er omkostningseffektivt, inkluderede et bredt spektrum af HPV-relaterede sygdomme (heriblandt forstadier, livmoderhalskræft, kønsvorter, analkræft, vaginalkræft og kræft i kvindelige ydre kønsorganer samt peniskræft, mundsvælghkræft og nogle også larynxpapillomer), mens studierne, der konkluderede det modsatte, generelt inkluderede færre sygdomme i analysen (primært forstadier, livmoderhalskræft og kønsvorter). Størstedelen af de analyser, som vurderede, at HPV-vaccination af både piger og drenge ikke var omkostningseffektivt, inddrog kun direkte sundhedsomkostninger. De resterende analyser gav ikke et entydigt billede af, hvorvidt inddragelse af indirekte omkostninger (fx produktivitetstab og sygefravær) i sig selv påvirkede omkostningseffektiviteten positivt.

Sinisgalli et al. [147] identificerede 11 af de samme studier som Ng et al. samt fire yderligere studier [152–155]. Otte af de 15 studier pegede på HPV-vaccination af både piger og drenge som omkostningseffektivt, seks studier fandt, at HPV-vaccination af piger og drenge ikke er omkostningseffektivt, mens det sidste studie vurderede, at HPV-vaccination af både piger og drenge er omkostningseffektivt under antagelse af lav tilslutning blandt piger, og såfremt en bred vifte af sygdomme inkluderes i analysen. De studier, der pegede på omkostningseffektivitet, inkluderede ligesom ovenfor beskrevet flere HPV-relaterede sygdomme (primært kønsvorter, livmoderhalskræft, kræft i vagina og kvinders ydre kønsorganer, anal-, penis- og mundsvælghkræft og nogle også forstadier og/eller larynxpapillomer) end de studier, der ikke vurderede HPV-vaccination af både piger og drenge som omkostningseffektivt (de fleste inkluderede kun livmoderhalskræft, forstadier til livmoderhalskræft og kønsvorter). Tre ud af de fire studier, der inddrog indirekte omkostninger, fandt, at HPV-vaccination af både piger og drenge var omkostningseffektivt, hvorimod de analyser, som kun inddrog direkte sundhedsudgifter, pegede i begge retninger. Der var således ingen klar tendens at spore med hensyn til effekten af indirekte omkostninger på omkostningseffektiviteten.

Som det fremgår af ovenstående, vil en analyse, der udelukkende inkluderer HPV-relaterede kvindelige kræftformer, sandsynligvis underestimere omkostningseffektiviteten af HPV-vaccination af både piger og drenge. Dette illustreredes af Suijkerbuijk et al. [148], der sammenlignede ni analyser med inklusion af både sygdomme i livmoderhalsen og andre HPV-relaterede sygdomme med fire analyser uden inddragelse af andre HPV-relaterede sygdomme. Forfatterne fandt, at inklusion af andre HPV-relaterede sygdomme resulterede i en omkostningseffektivitetsratio, der var 2,85 gange så lav, som hvis kun livmoderhalskræft blev medtaget [148].

Sinisgalli et al. kom frem til samme konklusion om, at HPV-vaccination af både piger og drenge kan være omkostningseffektivt, såfremt vaccineprisen er lav, vaccinationsdækningen blandt kvinder er lav og alle HPV-relaterede sygdomme medtages i analysen [147].

I de inkluderede reviews var der generel konsensus om, at både omfanget af inkluderede HPV-relaterede sygdomme i analysen og antaget vaccinationsdækning blandt kvinder

havde stor betydning for, hvorvidt HPV-vaccination af både piger og drenge var omkostningseffektivt. Endvidere pegede to øvrige reviews²⁶ på HPV-vaccination af mænd, der har sex med mænd, som en mere omkostningseffektiv strategi end HPV-vaccination af både piger og drenge generelt [156, 157].

Primære økonomiske analyser

I litteratursøgningen blev identificeret tre primære økonomiske evalueringer af HPV-vaccination af både piger og drenge [149–151], som ikke var inkluderet i ovenstående reviews. De tre studier omhandlede inklusion af drenge i henholdsvis det norske, hollandske og svenske vaccinationsprogram. Den norske model var fra 2015, mens både den hollandske og den svenske model var fra 2017.

I perioden for litteratursøgningen var en medicinsk teknologivurdering under udarbejdelse af de irske sundhedsmyndigheder [158]. Rapporten indeholder blandt andet en modelbaseret økonomisk analyse af HPV-vaccination af både piger og drenge og blev sendt i offentlig høring i juli 2018. Resultaterne af analysen er således tilgængelige og vil derfor også gennemgås i det følgende.

Den norske model [151] var dynamisk og undersøgte, hvorvidt inklusion af 12-årige drenge i det norske vaccinationsprogram var omkostningseffektivt, og den primære analyse inkluderede kønsvorter, livmoderhalskræft og kræft i kvinders ydre kønsorganer. Kræft i vagina samt analkræft og forstadier hertil blev medtaget i følsomhedsanalyser²⁷. Studiet konkluderede, at HPV-vaccination af både piger og drenge formentlig ikke var en omkostningseffektiv strategi, og at en 10 %-point større tilslutning blandt kvinder umiddelbart ville være mere omkostningseffektivt end at indføre vaccination til både piger og drenge med den nuværende vaccinationsdækning på 82 %.

Den hollandske model [150] inkluderede livmoderhalskræft, kræft i anus, kvinders ydre kønsorganer og vagina, peniskræft samt HPV-relateret mundsvælgkræft, og modellen tog højde for flokbeskyttelse. Forfatterne konkluderede, at en vaccinationsdækning på 40 % blandt drenge og 60 % blandt piger ville medføre den samme øgning i leveår som en øget tilslutning blandt kvinder fra 60 % til 80 %. På den baggrund blev en større tilslutning blandt kvinder betragtet som mere omkostningseffektivt end at inkludere drenge i vaccinationsprogrammet i Holland. Analysens endelige konklusion var imidlertid, at HPV-vaccination af både piger og drenge givetvis ville være omkostningseffektivt set i lyset af den aktuelle hollandske vaccinationsdækning blandt kvinder på 60 %.

Endvidere foretog den svenske Folkhälsomyndigheten [149] i efteråret 2017 en økonomisk analyse, der sammenlignede HPV-vaccination af både piger og drenge i Sverige

²⁶ Også ekskluderet, fordi begge reviews gennemgik studier, som også var inkluderet i Ng et al., Sinisgalli et. al og/eller Suijkerbuijk et al.

²⁷ Vaginalkræft og analkræft var ikke inkluderet i primæranalysen, fordi de tilgængelige effektestimater relaterede sig til forstadier. Effektestimatet for forstadier til analkræft var baseret på en MSM-population, hvorfor estimatet ikke blev vurderet som værende repræsentativt for den totale population. Effektestimatet for forstadier til kræft i vagina blev ikke betragtet ikke som en god prædikator for denne kræftform.

med nuværende praksis, hvor kvinder tilbydes både vaccination og screening. Forfatterne anvendte en dynamisk model, der inkorporerede flokbeskyttelse og inkluderede forstadier, livmoderhalskræft, analkræft, kræft i kvinders ydre kønsorganer og vagina, peniskræft samt mundsvælgkræft. Den estimerede omkostningseffektivitetsratio afhang blandt andet af, om man medtog indirekte omkostninger og kønsvorter, men der blev ikke i analysen foretaget en vurdering af, om HPV-vaccination af både piger og drenge var omkostningseffektivt. Det er denne svenske model, som den selvstændige økonomiske analyse i dette kapitel tager afsæt i.

Endelig konkluderede den irske analyse, at HPV-vaccination af både piger og drenge var omkostningseffektivt, såfremt betalingsvilligheden lå under €45.000/QALY. Primæranalysen inkluderede kønsvorter, livmoderhalskræft, vulvakræft, analkræft, larynxpapillomer samt forstadier til henholdsvis livmoderhalskræft, vulvakræft og vaginalkræft. I følsomhedsanalyser blev mundsvælgkræft og peniskræft desuden inkluderet. Resultatet var følsomt over for tilslutningen blandt kvinder, idet resultatet oversteg €45.000/QALY med en tilslutning på 80 %. En lavere tilslutning på 60 % betød derimod, at indsatsen kunne betragtes som omkostningseffektiv selv ved en betalingsvillighed på €20.000/QALY.

I hverken Norge, Holland eller Sverige findes en officiel grænse for, hvad der konkret betragtes som omkostningseffektivt, det vil sige hvilken omkostningseffektivitetsratio, der er acceptabel. Det samme gør sig gældende i Irland, om end der henvises til tidligere anvendte grænseværdier på € 45.000/QALY og € 20.000/QALY. Forskellene i modellens resultater og konklusioner kan formentlig tilskrives forskelle i inkluderede sygdomme, effektmål samt vaccinationsdækningen blandt kvinder. Den estimerede omkostningseffektivitetsratio i den norske model var væsentligt højere end i den hollandske og den svenske model, hvilket kan skyldes, at modellen inddrog færre sygdomme end de to øvrige modeller (kun kønsvorter, livmoderhalskræft og kræft i kvinders ydre kønsorganer i den primære analyse). De hollandske og svenske modeller inddrog begge kræfttilfælde hos både mænd og kvinder, men den hollandske model estimerede en lavere omkostningseffektivitetsratio end den svenske. Dette kan formentlig tilskrives dels den lavere vaccinationsdækning (60 % versus 80 %), dels at modellen, i modsætning til den svenske, estimerede leveår og ikke kvalitetsjusterede leveår. Den irske model estimerede en omkostningseffektivitetsratio på niveau med den svenske model under forudsætning af en vaccinationsdækning blandt piger på 70 %. Endeligt demonstrerede både den norske og den svenske model, at inddragelse af indirekte omkostninger medførte en lavere omkostningseffektivitetsratio, end når blot direkte sundhedsudgifter blev medtaget. Dette underbygges imidlertid ikke af de gennemgåede reviews.

Opsummering af litteraturgennemgang

Eksisterende analyser af HPV-vaccination af både piger og drenge pegede på, at en sådan indsats kan være omkostningseffektiv, men at konklusionen afhænger af 1) den nuværende vaccinationsdækning blandt kvinder, 2) vaccinepris og 3) hvilke sygdomme som antages forebygget af HPV-vaccinationen. I forhold til sidstnævnte bør alle HPV-relaterede sygdomme så vidt muligt inkluderes i modelberegninger for at opnå et estimat for den potentielle fulde effekt af HPV-vaccination. Flere af de inkluderede studier (reviews

såvel som primærstudier) antydede, at en øget tilslutning blandt kvinder umiddelbart ville være en bedre strategi end inklusion af drenge i vaccinationsprogrammet. Endeligt blev det antydnet, at målrettet HPV-vaccination af højrisikogrupper som mænd, der har sex med mænd, kan være en fordelagtig indsats som supplement til allerede eksisterende HPV-vaccination og screening for livmoderhalskræft.

4.3. Sundhedsøkonomisk analyse af HPV-vaccination til drenge

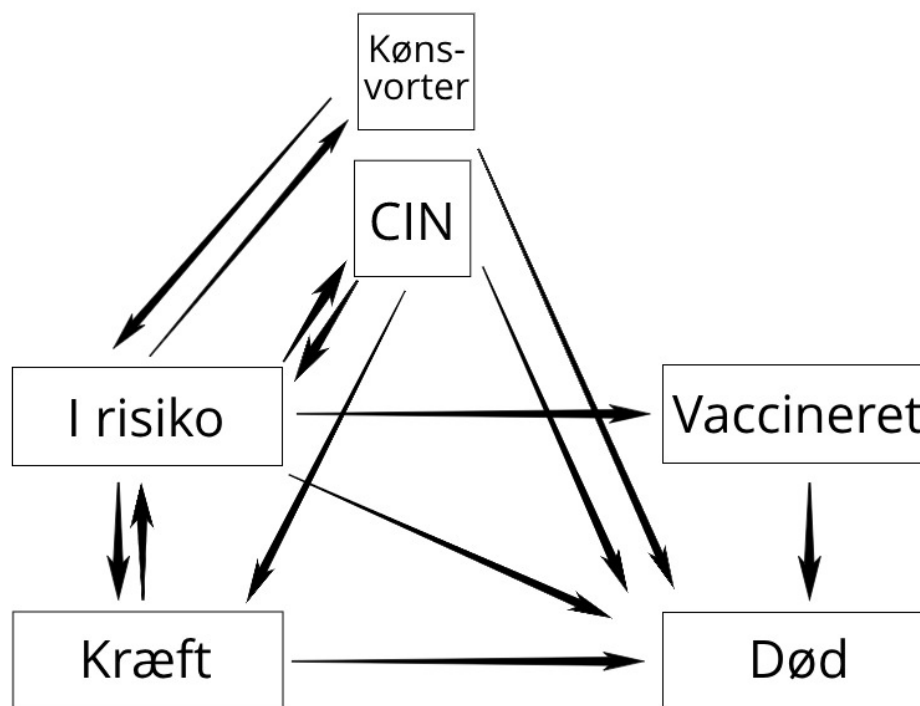
Følgende afsnit består af en selvstændig økonomisk analyse af sundhedsøkonomiske konsekvenser ved at udvide det nuværende HPV-vaccinationsprogram i Danmark til også at omfatte drenge. Som fundament for analysen er anvendt en svensk model fra 2017 [149].

4.3.1. Metode

Den anvendte model modellerer HPV-relaterede sygdomme separat for mænd og kvinder: forstadier (CIN 1, 2 og 3), livmoderhalskræft, kræft i vagina, kræft i kvinders ydre kønsorganer, analkræft, mundsvælghkræft og kønsvorter for kvinder samt analkræft, peniskræft, mundsvælghkræft og kønsvorter for mænd. I primæranalysen sammenlignes to scenarier: den nuværende situation, hvor kun piger tilbydes HPV-vaccination, og et alternativt scenarie, hvor også drenge tilbydes HPV-vaccination. Modellen er tilpasset dansk kontekst med hensyn til parameterestimer, hvor danske data foreligger. Data er udtrukket fra registre eller baseret på ekspertvurderinger fra følgegruppen. For parametre, hvor danske data ikke har været tilgængelige, er der anvendt svenske parameterestimer efter rådførelse med eksperter. Dette beskrives nærmere i bilag 4, hvor parameterestimerne fremgår.

4.3.2. Den anvendte sundhedsøkonomiske model

Modellen er en såkaldt udvidet SIR-model (susceptible, infected, recovered) og er opbygget som en klassisk Markov-model, hvor individer kan bevæge sig mellem forskellige sundhedstilstande, jf. figur 10.



Figur 10. Illustration af den anvendte model

Sundhedstilstanden 'kræft' repræsenterer alle inkluderede kræftformer, som modelleres separat. Hver af kræftformerne er underinddelt i alvorlighedsstadier. Til hver sundhedstilstand er der tilknyttet omkostninger og effekter i form af kvalitetsjusterede leveår (QALY – Quality-Adjusted Life Years). Der er konstrueret to primære selvstændige modeller – én for mænd og én for kvinder – som påvirker hinanden gennem flokbeskyttelse (se uddybning af dette i Bilag 4).

Hver af de to modeller består af otte submodeller, som repræsenterer forskellige aldersgrupper (10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-84 og 85+ år). Hvert år indtræder en kohorte med start-alder 10 år i tilstandene 'i risiko' og 'vaccineret' i overensstemmelse med vaccinationsdækningen. Overgangen mellem submodellerne, det vil sige alderskategorierne, sker ligeledes årligt på den måde, at 1/10 af individerne i én alderskategori overgår til den næste alderskategori.

Modellen er konstrueret sådan, at det i pigemodellen kun er den ikke-vaccinerede population, der modelleres, idet der antages fuldstændig immunitet blandt gruppen af vaccinerede kvinder. Det er således de ikke-vaccinerede kvinder, der kan opnå beskyttelse gennem flokbeskyttelse som følge af vaccination af drenge. Blandt de vaccinerede vil være en vis andel, som ikke er beskyttet af vaccination (de såkaldte "non-responders"). Dette modelleres ikke, men det har ikke væsentligt betydning for analysen, idet formålet er at

undersøge effekten af at introducere vaccination af drenge. Bevægelse mellem sundhedstilstande i modellen afgøres af alders- og kønsspecifikke overgangssandsynligheder, det vil sige, at risiko for udvikling af sygdom er forskellig mellem kønnene og for forskellige alderskategorier. Cykluslængden er sat til 1 år, det vil sige, at individer kan bevæge sig mellem sundhedstilstande med 1 års-intervaller. Med andre ord er der hvert år en sandsynlighed for henholdsvis at udvikle sygdom, at forblive i risiko eller at dø. Død kan forekomme som følge af kræftsygdom eller som følge af den naturlige dødelighed i populationen. Af modeltekniske årsager modelleres CIN separat fra forekomsten af livmoderhalskræft, men dette har ingen betydning for modellens resultater. De anvendte QALY-tab fremgår af Tabel 27 i Bilag 4. Modellens tidshorisont er 100 år grundet HPV-infektions lange latenstid. Således ekskluderes individer enten ved død eller efter 100 år.

Kønsvorter er modelleret i en tredje selvstændig model, der simulerer de kønsspecifikke gennemsnitlige antal nye sygdomstilfælde om året af kønsvorter henholdsvis med og uden vaccination af drenge over den samme periode på 100 år. Det totale antal kønsvortetilfælde, som modellen genererer, er efterfølgende tilknyttet relaterede omkostninger samt tab af kvalitetsjusterede leveår og endeligt lagt til omkostnings- og effektestimaterne fra analysen af forstadier og kræft.

Således er primæranalysen det samlede resultat af drenge-, pige- og kønsvortemodellerne. Resultatet præsenteres som meromkostningerne og mereffekterne af at vaccinere både drenge og piger sammenlignet med kun at vaccinere piger.

Den årlige diskonteringsrate for både omkostninger og effekter er sat til 4 % i år 0-35, 3 % i år 36-70 og 2 % i år 71-100, jf. Finansministeriets anbefalede samfundsøkonomiske diskonteringsrente [159].

For yderligere information om modellen henvises til den svenske rapport [149].

4.3.3. Parameterestimer

Til modellen er anvendt en lang række parameterestimer, som fremgår af bilag 4, hvor det ligeledes angives, hvilke kilder der er anvendt.

Der er anvendt nutidige parameterestimer, hvilket betyder, at fx incidensen i en given aldersgruppe er antaget at være den samme perioden ud. Det betyder altså, at modellen ikke kan korrigere for eventuelle ændringer i parameterestimaterne i løbet af de 100 år. Ligeledes er det antaget, at den nuværende screeningspraksis forbliver uændret.

4.3.4. Resultater af den sundhedsøkonomiske analyse

Resultaterne af den økonomiske analyse præsenteres som meromkostningen og mereffekten (vundne QALYs) samt den heraf afledte omkostningseffektratio af at inkludere drenge i det nuværende HPV-vaccinationsprogram.

Den primære analyse

I den primære analyse sammenlignes et scenarie, hvor 80 % piger og 0 % drenge vaccineres, med et scenarie hvor 80 % piger og 80 % drenge vaccineres. Udvidelsen af det nuværende HPV-vaccinationsprogram vil under antagelse af en vaccinationsdækning på 80 % for både drenge og piger resultere i en meromkostning til vaccination på ca. 730 millioner kr. Samlet set (det vil sige både inklusiv omkostninger til vaccination og direkte sundhedsmkostninger til behandling) vil udvidelsen koste omkring 370 millioner kr. i nutidsværdi over en periode på 100 år. Samtidig vil udvidelsen af programmet resultere i ca. 9.309 kvalitetsjusterede leveår. Dette leder til en omkostningseffektratio på 33.815 kr. per QALY, se Tabel 7.

Tabel 7. Resultat af primæranalyse (vaccinationsdækning 80 % blandt både piger og drenge)			
	Kun vaccination af piger	Vaccination af piger og drenge	Forskel
Omkostninger til vaccination af drenge	0 kr.	728.785.808 kr.	728.785.808 kr.
Direkte sundhedsomkostninger	793.450.825 kr.	375.529.651 kr.	- 417.921.174 kr.
Totale omkostninger	793.450.825 kr.	1.104.315.459 kr.	310.864.634 kr.
QALY	38.805.190	38.814.693	9.504
ICER*			32.710 kr./QALY

* ICER = den ekstra omkostning forbundet med én ekstra enhed i effekt, dvs. omkostningen per vunden QALY.

Følsomhedsanalyser

Der er foretaget envejs følsomhedsanalyser, hvor effekten af alternative estimater for følgende parametre er undersøgt:

1. Vaccinationsdækning
 - a. Vaccinationsdækning på 50 % for begge køn svarende til den nuværende dækning for piger
2. Eksklusion af effekten på kønsvorter
3. Eksklusion af effekten på CIN 1, 2 og 3

4. Eksklusion af effekten på mundsvælg- og peniskræft (på grund af usikker vaccinationseffekt på disse kræftformer)
5. Tidshorisont
 - a. Tidshorisont reduceret til 50 år
6. Vaccinepris
 - a. Vaccineprisen øget til 500 kr.
7. Behandlingsomkostninger
 - a. 20 % højere behandlingsomkostninger
 - b. 20 % lavere behandlingsomkostninger
8. Diskonteringsrate
 - a. Effekter diskonteret med 0 %
 - b. Effekter og omkostninger diskonteret med 0 %

Desuden er foretaget tovejs følsomhedsanalyser, hvor estimater for to af parametrene ændres samtidigt.

Antages en vaccinationsdækning på 50 % for både drenge og piger vil en udvidelse af programmet reducere meromkostningen til 113 millioner danske kroner samt effekten til 7.471 vundne kvalitetsjusterede leveår. Dette leder til en omkostningseffektratio på 15.187 kr. per QALY, se Tabel 8. Den højere pris per QALY ved en højere dækningsgrad på 80 % skyldes, at betydningen af flokbeskyttelse mindskes, når andelen af piger, der allerede er dækket, er høj.

Tabel 8. Resultat af følsomhedsanalyse – 50 % dækning blandt både piger og drenge

	Kun vaccination af piger	Vaccination af piger og drenge	Forskel
Omkostninger til vaccination af drenge	0 kr.	455.491.130 kr	455.491.130 kr
Direkte omkostninger	1.306.918.338 kr	962.340.363 kr	- 344.577.975 kr
Totale omkostninger	1.306.918.338	1.417.831.492	110.913.155 kr.

QALY	48.256.471	48.264.065	7.594
ICER			14.606 kr./QALY

For de øvrige følsomhedsanalyser er antaget en vaccinationsdækning på 80 %, og resultaterne af disse fremgår i Tabel 9.

Tabel 9. Resultater af envejs følsomhedsanalyser – 80 % dækning blandt både piger og drenge			
	Meromkostning	Mereffekt (QALY)	ICER
Primæranalyse	310.864.634 kr.	9.504	32.710 kr./QALY
Eksklusion af effekten på kønsvorter	527.832.914 kr.	3.197	165.084 kr./QALY
Eksklusion af effekten på mundsvælgkræft og peniskræft	424.541.889 kr.	7.674	55.320 kr./QALY
Eksklusion af effekten på CIN 1, 2 og 3	361.350.164 kr.	8.672	41.669 kr./QALY
Tidshorisont 50 år	389.370.048 kr.	3.609	107.885 kr./QALY
Vaccinepris 500 kr.	641.619.743 kr.	9.504	67.513 kr./QALY
20 % højere behandlingsomkostninger	229.464.695 kr.	9.504	24.145 kr./QALY
20 % lavere behandlingsomkostninger	395.905.066 kr.	9.504	41.658 kr./QALY
Diskonteringsrate 0 % for effekter	310.864.634 kr.	43.074	7.217 kr./QALY
Diskonteringsrate 0 % for både omkostninger og effekter	254.409.752 kr.	43.074	5.906 kr./QALY

Af tabellen fremgår det, at resultatet især er følsomt over for tidshorisont og inklusion af kønsvorter, men også vaccinepris og eksklusion af effekten på mundsvælg- og peniskræft medfører en højere omkostningseffektratio. Især eksklusion af effekten på kønsvorter påvirker resultatet, hvilket understreger, at kønsvorter er af stor betydning for omkostningseffektiviteten. En ændret diskonteringsrate påvirker også resultatet markant. Hvis effekterne ikke diskonteres, medfører det omkring 42.000 vundne kvalitetsjusterede leveår sammenlignet med (kun) ca. 9.000 i primæranalysen. Samtidig vil en tidshorisont på 50 år medføre en markant reduktion i kvalitetsjusterede leveår. Dette demonstrerer, at der er tale om effekter af udvidelsen, som ligger langt ude i fremtiden. Ingen af følsomhedsanalyserne demonstrerer dog en omkostningseffektratio, som overstiger, hvad der almindeligvis betragtes som omkostningseffektivt.

Resultatet af tovejs følsomhedsanalyserne har imidlertid en væsentlig effekt på resultatet. Disse er præsenteret i Tabel 10.

Tabel 10. Resultater af tovejs følsomhedsanalyser, 80 % dækning blandt både piger og drenge			
	Meromkostning	Mereffekt (QALY)	ICER
Primæranalyse	310.864.634 kr.	9.504	32.710 kr./QALY
Tidshorisont 50 år samt eksklusion af effekten på kønsvorter	485.215.761 kr.	715	678.225 kr./QALY
Vaccinepris 500 kr. samt eksklusion af effekten på kønsvorter	858.588.023 kr.	3.197	268.531 kr./QALY
Eksklusion af effekten på mundsvælgkræft, peniskræft og kønsvorter	639.689.922 kr.	1.368	467.626 kr./QALY

Resultaterne understreger, at omkostningseffekten hovedsageligt afhænger af inklusion af kønsvorter. Når effekten af kønsvorter ekskluderes fra analysen, medfører både en kort tidshorisont, en højere vaccinepris samt eksklusion af effekten på mundsvælg- og peniskræft en højere omkostningseffektivitetsratio, end hvad der normalt vil være at betragte som omkostningseffektivt. Det er især bemærkelsesværdigt, at effekten reduceres til kun ca. 700 kvalitetsjusterede leveår ved eksklusion af kønsvorter og en tidshorisont på 50 år.

En tidshorizont på 50 år medfører øgede omkostninger, mens vundne kvalitetsjusterede leveår reduceres væsentligt. Det skyldes, at effekterne af udvidelse af HPV-vaccinationsprogrammet ligger længere ude i fremtiden, end omkostningerne til vaccination falder. Idet den ni-valente vaccine beskytter mod HPV 6 og 11 er effekten på kønsvorter inkluderet i primæranalysen, men eksklusion af denne effekt påvirker resultatet væsentligt. Hvis kønsvorter udelades fra analysen, har øvrige følsomme parametre markant større effekt på omkostningseffektiviteten og derved på analysens endelige konklusion.

4.3.5. Styrker og svagheder ved analysen

En væsentlig styrke ved den sundhedsøkonomiske analyse er, at den bygger på en model, der simulerer et stort omfang af HPV-relaterede sygdomme, som påvirker både mænd og kvinder, og som samtidig inkorporerer flokbeskyttelse i populationen. Modellen har en lang tidshorizont, som er nødvendig, fordi de modellerede sygdomme er længe om at udvikle sig.

Analysen har imidlertid også visse svagheder. For det første er mange af de svenske parameterestimater genbrugt i den danske analyse, fordi danske data ikke har været umiddelbart tilgængelige. Det drejer sig især om data på behandlingsomkostninger. Det er imidlertid blevet bekræftet af eksperter, at de svenske omkostningsestimater formentlig svarer til de danske. For at imødegå en eventuel usikkerhed i forhold til de reelle danske behandlingsomkostninger er der foretaget følsomhedsanalyser, hvor behandlingsomkostningerne er henholdsvis øget og reduceret med 20 %. Det antages, at de reelle danske omkostningsestimater formentlig befinder sig i dette interval. Følsomhedsanalyserne demonstrerede, at ændringer i de direkte omkostninger ikke havde nævneværdig betydning for resultaterne.

Endvidere bygger analysen i høj grad på estimater, hvor usikkerheden kan være svær at kvantificere.

4.3.6. Forskellige strategier for forebyggelse af HPV-relateret sygdom

Som berørt i litteraturgennemgangen peger nogle studier på, at en øget vaccinationsdækning blandt piger ville være en mere omkostningseffektiv strategi end udvidelse af vaccinationsprogrammet til også at omfatte drenge. For at vurdere dette i en dansk kontekst er der foretaget en scenarieanalyse, hvor det totale antal kræfttilfælde er opgjort under fire forskellige vaccinationsscenerier: (1) 80 % dækning blandt både piger og drenge (primæranalysen), (2) 50 % dækning blandt både piger og drenge (følsomhedsanalysen), (3) 90 % dækning blandt piger og ingen vaccination af drenge²⁸, samt (4) 80 % dækning blandt piger og ingen vaccination af drenge. For hvert scenarie er der foretaget analyser, hvor henholdsvis kønsvorter og kræftforstadier er udeladt af beregningerne.

²⁸ Det skal bemærkes, at resultatet af en øget tilslutning blandt piger overestimeres en smule, idet der for vaccinerede pigerne antages fuld immunitet, mens der for vaccinerede drenge antages 90 % beskyttelse. I praksis vil beskyttelsen af piger være en smule mindre end 100 %.

Modellens konstruktion muliggør ikke en direkte sammenligning af scenarier med henholdsvis både vaccination af drenge og piger samt med udelukkende højere vaccinationsdækning blandt kvinder. Det vil sige, at der ikke kan estimeres omkostningseffektivitetsratioer i scenarieanalysen på samme måde som i primæranalysen. I stedet er der alene estimeret de absolutte antal kræfttilfælde, som vaccination kan forebygge under de respektive scenarier (1-4). For overskuelighedens skyld, og da der alene er tale om en illustrativ analyse, er der valgt ikke at diskontere sygdomstilfældene samt de associerede QALY-tab, som gjort i primæranalysen. Derfor er QALY-tabene i scenarieanalysen væsentligt højere end i primæranalysen.

Resultaterne af analysen fremgår af Tabel 11a-11c nedenfor. Samlet set vil der over en periode på 100 år totalt blive forebygget flest kræfttilfælde under scenarie 1 med 80 % vaccinationsdækning for begge køn. Analysen demonstrerer desuden, at det mest fordelagtige vaccinationsscenario i forhold til at forebygge kræfttilfælde blandt kvinder er scenarie 3, det vil sige et scenarie med en højere vaccinationstilslutning blandt piger og ingen vaccination af drenge. Hvis man vil forebygge kræfttilfælde blandt mænd er scenarie 1 og 2 mest fordelagtige, det vil sige scenarier hvor både drenge og piger vaccineres. Det skyldes, at drengene i disse scenarier er beskyttet direkte af vaccination og ikke kun af flokbeskyttelse. QALY-tabet i de enkelte scenarier understøtter ovenstående resultater: Det totale QALY-tab er mindst under scenarie 1, mens QALY-tabet blandt kvinder er mindst under scenarie 3, og QALY-tabet blandt mænd er mindst under scenarie 1 og 2, hvor både drenge og piger vaccineres.

I nærværende analyse er der ikke taget højde for omkostningerne under de forskellige scenarier. Det er imidlertid værd at pointere, at en øget tilslutning blandt kvinder vil medføre færre meromkostninger til vaccination end at indføre vaccination af drenge. Dette taget i betragtning vil en øget tilslutning blandt piger under et scenarie med lav vaccinationsdækning umiddelbart være en bedre strategi i forhold til at reducere den samlede sygdomsbyrde end inklusion af et tilsvarende antal drenge.

Tabel 11a-11c. Forebyggelse af sygdomstilfælde under forskellige vaccinations-scenarier				
Sygdomstilfælde blandt kvinder (forstadier ekskluderet)			QALY-tab (inkl. forstadier)	
Scenarie	Ekskl. kønsvorter	Inkl. kønsvorter	Ekskl. kønsvorter	Inkl. kønsvorter
(1) 80 % dækning, begge køn	4.343	37.604	17.551	19.956
(2) 50 % dækning, begge køn	11.292	103.144	47.889	54.530
(3) 90 % dækning, kun kvinder	2.407	23.714	10.923	12.464

(4) 80 % dækning, kun kvinder	4.814	47.428	21.847	24.928
Sygdomstilfælde blandt mænd			QALY-tab (inkl. forstadier)	
Scenarie	Ekskl. kønsvorter	Inkl. kønsvorter	Ekskl. kønsvorter	Inkl. kønsvorter
(1) 80 % dækning, begge køn	2.109	88.136	2.563	8.783
(2) 50 % dækning, begge køn	4.186	196.230	8.401	22.285
(3) 90 % dækning, kun kvinder	7.473	293.598	14.939	35.626
(4) 80 % dækning, kun kvinder	7.519	462.256	15.089	47.967
Totale sygdomstilfælde (forstadier ekskluderet)			QALY-tab (inkl. forstadier)	
Scenarie	Ekskl. kønsvorter	Inkl. kønsvorter	Ekskl. kønsvorter	Inkl. kønsvorter
(1) 80 % dækning, begge køn	6.451	125.740	20.114	28.739
(2) 50 % dækning, begge køn	15.478	299.374	56.289	76.815
(3) 90 % dækning, kun kvinder	9.880	317.312	25.863	48.090

(4) 80 % dækning, kun kvinder	12.334	509.684	36.936	72.894
----------------------------------	--------	---------	--------	--------

4.3.7. Opsamling på den sundhedsøkonomiske analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse bygger på en model, der simulerer HPV-infektion og udvikling af HPV-relaterede sygdomme i en population af henholdsvis mænd og kvinder, som påvirker hinanden gennem flokbeskyttelse. Den primære analyse er foretaget med en vaccinationsdækning på 80 % blandt begge køn. Resultatet er, at med en antaget vaccinationsdækning på 80 %, vil en udvidelse af HPV-vaccinationsprogrammet koste 33.815 kr. per kvalitetsjusterede leveår (QALY).

Med en antagelse om en vaccinationsdækning på 80 % blandt begge køn, en dokumenteret effekt af HPV-vaccination blandt drenge og mænd udelukkende på analkræft og kønsvorter samt en tidshorizont for både udgifter og besparelser på 100 år er resultatet, at en udvidelse af HPV-vaccinationsprogrammet vil koste 55.320 kr. per kvalitetsjusteret leveår (QALY). Begge omkostningseffektivitetsratioer ligger under grænsen for det, der normalt anses som værende omkostningseffektivt. Det engelske NICE (National Institute for Health and Care Excellence)²⁹ bruger fx et interval på £ 20.000-30.000 som grænse svarende til et interval på 166.000-250.000 danske kroner.

En parameter af væsentlig betydning for vurderingen af HPV-vaccination til drenge som en omkostningseffektiv intervention er inklusion af effekten på kønsvorter, som er den parameter, der hovedsageligt driver omkostningseffektiviteten. Øvrige parametre af betydning for resultatet omfatter blandt andet vaccinepris og inklusion af effekten på mundsvælg- og peniskræft.

Følsomhedsanalysen demonstrerede en lavere omkostningseffektratio under antagelse af en lavere vaccinationsdækning (50 %), og en dækning på 80 % i primæranalysen kan derfor betragtes som et konservativt estimat.

Resultaterne af den økonomiske analyse stemmer overens med resultaterne af litteraturgennemgangen: Et bredt spektrum af HPV-relaterede sygdomme, en lav vaccinepris samt en lav tilslutning blandt piger påvirker omkostningseffektiviteten positivt. I litteraturgennemgangen fandtes imidlertid ikke et entydigt billede af effekten af inklusion af kønsvorter, som i nærværende analyse spiller en væsentlig rolle i forhold til omkostningseffektiviteten.

I den supplerende analyse, der sammenligner antallet af forebyggede kræfttilfælde under forskellige vaccinationsscenerier, var resultatet, at man samlet set forebygger flest kræfttilfælde ved at sikre en dækning på 80 % blandt både piger og drenge. Denne strategi vil

²⁹ <https://www.nice.org.uk/>

imidlertid være markant dyrere end en øget vaccinationsdækning kun blandt piger, hvilket derfor i en situation med lav dækning blandt piger kan anses som en bedre strategi til at reducere den samlede sygdomsbyrde.

5. Målgruppeanalyse

Første del af dette kapitel beskriver, hvordan målgruppen for HPV-vaccination af drenge – primært forældre, men også drengene selv – forholder sig til et eventuelt tilbud om gratis HPV-vaccination, og det afdækkes, hvor meget de ved om HPV, HPV-relateret kræft og vaccination, samt hvad deres bekymringer om vaccination måtte være. Afdækningen baserer sig på en kombination af kvantitativ og kvalitativ metode med det formål både at kortlægge de generelle tendenser i forældremålgruppen og at give dybere og nuanceret indsigt i nogle af disse tendenser.

Anden del af kapitlet belyser gennem tre interviews med mænd med henholdsvis mundsvælgræft, analkræft og kønsvorter, hvordan HPV-relateret sygdom påvirker de personer, der rammes. Interviewene er foretaget med udgangspunkt i etnografisk metode og "the native's point of view" [160]. Det er dybdegående interviews, der afdækker personernes fortælling om, hvad det vil sige at være patient med særligt fokus på diagnosens betydning for deres liv, herunder hvilke bivirkninger behandlingen har medført på kort og lang sigt.

5.1. Undersøgelse blandt forældre og drenge

Spørgeskemaundersøgelse

Spørgeskemaundersøgelsen har afsat i et spørgeskema med i alt 24 spørgsmål, der har fokus på at afdække fordelingen af forældremålgruppens vidensniveau, relevansopfattelse og holdninger i relation til HPV-vaccination af deres søn. Spørgeskemaet er blevet sendt ud i Userneeds' Danmarkspanel og besvaret af 540 forældre til 10-15-årige drenge. Panelundersøgelser som denne baserer sig i sagens natur på de respondenter, som er tilmeldt det pågældende panel, og det vil derfor kunne diskuteres, i hvor høj grad populationen repræsenterer den danske befolkning. I forhold til repræsentativitet i dataindsamlingen for denne spørgeskemaundersøgelse opgør Danmarks Statistik ikke den demografiske repræsentative fordeling for forældre til drenge i alderen 10-15 år. Derfor er det i stedet tilstræbt at komme så tæt som muligt på den demografiske repræsentative fordeling af den generelle voksenbefolkning. Da tidsrammen for undersøgelsen imidlertid har været kort i forhold til at sikre spredning i en meget smal målgruppe, er repræsentativiteten tilstræbt med fokus på spredning på følgende parametre:

- Forælders køn
- Forælders bopæl
- Forælders uddannelsesniveau
- Søns alder inden for aldersspændet

Interviews med forældre og drenge

De kvalitative interviews har været fordelt på tre fokusgrupper med forældre og otte duointerviews med drenge, og fokus har været på at udfolde de personlige nuancer i vidensniveau, relevansopfattelse og holdninger til HPV-vaccination af drenge. Afholdelse af fokusgrupper og duointerviews har været fordelt på København, Sydsjælland og Vejle for at repræsentere både by og provins.

Både forældre og drenge er blevet rekrutteret gennem Userneeds' Danmarkspanel. Drengene blev rekrutteret via deres forældre, da man i Danmark ikke kan være tilmeldt et befolkningspanel, når man er under 16 år. Ligesom for den kvantitative spørgeskemaundersøgelse gør det sig her gældende, at man kan diskutere selektionsbasis, når man rekrutterer gennem et panel, og der har inden for rammerne af undersøgelsen været fokus på skabe så god en demografisk spredning som muligt.

Fokusgrupper med forældre

Der er blevet afholdt to fokusgrupper med mødre til 10-15-årige drenge og én fokusgruppe med fædre til 10-15-årige drenge – alle med en varighed på ca. 2,5 time. Fokusgrupperne har været kønsopdelt og med en overvægt af mødre. Tidligere lignende undersøgelser har vist, dels at mødre og fædre tendentielt har en lidt forskellig indgangsvinkel til HPV-vaccination, dels at mødre i højere grad end fædre tager initiativ, når det handler om deres barns lægebesøg og vaccinationer.

Både mødre og fædre er blevet rekrutteret med afsæt i at skabe spredning på følgende parametre:

- Søns alder inden for aldersspændet
- Forælders umiddelbare tilgang til HPV-vaccination af søn
- Forælders uddannelsesniveau
- Forælders politiske ståsted

De i alt 24 forældre har profilmæssigt fordelt sig som angivet i Tabel 12.

Tabel 12: Deltagere i fokusgrupper

		ANTAL DELTAGERE
Køn	Mand	7
	Kvinde	17
Har søn(ner), der er HPV-vaccineret	Ja	3
	Nej	21
	10-11	10

Sønners alder i målgruppen (nogle har mere end én søn i aldersgruppen)	12-13	10
	14-15	7
Tilgang til HPV-vaccination af søn(ner)	For	12
	I tvivl	11
	Imod	1
Total		24

Da der netop har været fokus på at skabe en spredning på de ovenstående parametre, har fokusgruppeditagernes vidensniveau og umiddelbare tilgang til HPV-vaccination af deres søn også været forskellig. For at kunne afdække forskellighederne, inden fokusgruppeditagerne blev påvirket af både andre deltageres viden og tilgang og af gruppedynamikken i det hele taget, har moderator gjort brug af forskellige interviewmetodiske teknikker, som har sikret, at det individuelle vidensniveau og den individuelle tilgang er blevet kortlagt, inden gruppediskussionen er gået i gang. På den måde har det gennem fokusgrupperne været muligt hele tiden at kunne holde deltagernes udtalelser op imod det afsæt, de kom ind med, og det er dette afsæt, som analyseresultaterne er afrapporteret ud fra.

Duointerviews med drenge

Der blev afholdt otte duointerviews med vennepar af 12-15-årige drenge – alle med en varighed på ca. 45 minutter.

Drengene blev rekrutteret med afsæt i at skabe spredning på følgende parametre:

- Alder inden for aldersspændet
- Forælders umiddelbare tilgang til HPV-vaccination af søn
- Søstre over 12 år og deres HPV-vaccinationsstatus
- Forælders uddannelsesniveau
- Forælders politiske ståsted

De i alt 16 drenge har profilmæssigt fordelt sig som angivet i nedenstående skema.

Tabel 13: Deltagere i duointerviews

		ANTAL DELTAGERE
Alder	12-13	11
	14-15	5

Er HPV-vaccineret	Ja	2
	Nej	14
Total		16

5.1.1. Forældrenes tilgang til og viden om HPV-vaccination af drenge

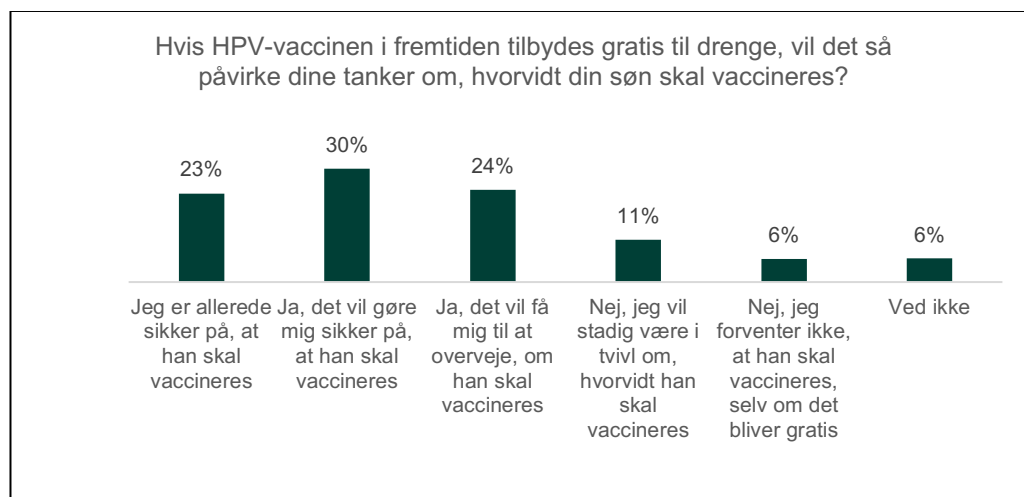
Tillid til andre vacciner

84 % (455/540) af forældrene i spørgeskemaundersøgelsen svarer, at de har tillid til de øvrige vacciner i børnevaccinationsprogrammet. Blandt de forældre, som har døtre i alderen 10-19 år, svarer 86 % (184/227), at deres datter er eller skal HPV-vaccineres. Herudover er der henholdsvis 7 % (15/227), der er i tvivl, og 7 % (15/227), der ikke forventer, at deres datter skal vaccineres. Det samme overordnede billede viser sig i fokusgrupperne, hvor tilgangen er overvejende positiv, både hvad angår det generelle børnevaccinationsprogram og HPV-vaccination af piger.

Tilgang til HPV-vaccination af søn

Når det kommer til HPV-vaccination af drenge, er kendskabsniveauet mindre, men tilgangen er også her overvejende positiv. I spørgeskemaet svarer 5 % (25/540) af forældrene i målgruppen, at deres søn allerede er HPV-vaccineret. Af de respondenter, hvis søn ikke allerede er vaccineret, svarer 77 % (395/515), at de er sikre på eller vil overveje at vaccinere deres søn, hvis HPV-vaccination bliver gratis, mens 17 % (88/515) er i tvivl eller ikke forventer, at deres søn skal vaccineres, jf. Figur 11.

Figur 11: Holdning til HPV-vaccination af sønner



Vurdering af vaccines relevans

Spørgeskemaundersøgelsen viser, at mødre i gennemsnit i lidt højere grad end fædre vurderer, at HPV-vaccination af deres søn er relevant, mens uddannelsesniveau også har en positiv indflydelse på vurderingen af relevans. Geografi har ingen indflydelse på opfattelsen af relevans, hvilket sønnens alder, politisk ståsted, eller hvorvidt forældrene har døtre mellem 10 og 19 år heller ikke har.

Spørgeskemaundersøgelsen viser også, at HPV-vaccination af piger generelt vurderes som mere relevant end HPV-vaccination af drenge. Dette understøttes af fokusgrupperne, hvor forældrene har en formodning om, at drenge har mindre risiko end piger for at udvikle HPV-relaterede kræftformer.

Baggrund for tvivl

Når tvivlerne og de, der ikke forventer at vaccinere deres sønner, i spørgeskemaundersøgelsen bliver spurgt til baggrunden for standpunktet, er mangel på viden og bekymring for bivirkninger de væsentligste faktorer, der spiller ind.

Tabel 14. Årsager til ikke at vaccinere sine sønner

HVAD ER ÅRSAGERNE TIL, AT DU ER I TVIVL ELLER IKKE FORVENTER, AT DIN SØN SKAL HPV-VACCINERES, HVIS DET BLIVER GRATIS? (MULIGHED FOR AT AFKRYDSE FLERE SVAR)	
Jeg ved ikke nok om vaccinen	43 % (104)
Jeg er bekymret for bivirkninger ved vaccinen	40 % (98)
Jeg har ikke hørt om, at vaccinen er relevant for drenge	32 % (78)
Vaccinen er så ny for drenge, at jeg ikke føler mig tryk ved, at min søn skal have den	22 % (54)
Jeg har hørt eller læst negativ omtale af HPV-vaccination	15 % (37)
Min egen læge har ikke anbefalet det	12 % (30)
Der er ikke en officiel anbefaling fra sundhedsmyndighederne	12 % (29)
Jeg tror ikke, vaccinen beskytter drenge særligt godt	4 % (9)
Jeg har dårlige oplevelser med tidligere vacciner af mine børn	2 % (5)
Ved ikke	6 % (14)

I fokusgrupperne er tendensen, at tvivlerne og de skeptiske forældre ikke i så høj grad er blevet eksponeret for information om HPV-vaccination af drenge og heller ikke aktivt har fulgt udviklingen i den løbende debat om HPV-vaccination af piger. Heriblandt findes også de, som er bekymrede for bivirkninger, og for hvem debatten om mistænkte bivirkninger stadig er en stærk association, som står uimodsagt – netop fordi de ikke er stødt på eller har opsøgt sagens videre udvikling. Fordi de ikke har nogen viden om forskellen mellem HPV-vaccination af piger og drenge, er deres forventning, at bivirkninger i lige så høj grad kan ramme drenge som piger.

"Bivirkninger er min første tanke. På den ene side er det tryghed for mine børn at få en vaccine, og på den anden side kan der være en risiko. Det er lidt løst, men jeg ved heller ikke ret meget om det." – Mor, København

"Jeg er egentlig ret præget af ikke at vide nok. Og jeg har egentlig ikke lyst til at træffe beslutningen. Jeg vil måske gerne have, at nogen træffer beslutningen for mig."
– Mor, København

En stor del af tvivlerne i fokusgrupperne er dog ikke bekymrede for bivirkninger, men er i tvivl, fordi de simpelthen ikke kender til argumenterne for at vaccinere drenge. De ved typisk ikke, hvilke kræftformer det drejer sig om, hvor stor risikoen er for at få dem, og hvordan vaccinerne virker. Og de tager for givet, at hvis man skal betale for vaccination til drenge – modsat til piger – må det betyde, at det ikke er vurderet som værende vigtig nok af sundhedsmyndighederne.

"Jeg tænker: Er det så vigtigt – altså, hvorfor skal man gøre det? HPV og livmoderhalskræft var ligesom de to ord, man hørte sammen. Men hvorfor skal min søn så have den? Det giver jo ikke logisk mening. Men så var min næste tanke, at hvis der er en grund til, drenge skal have den, så skal han vel også, men hvorfor skal drengene så betale? Så er det igen sådan lidt, at det måske ikke er så vigtigt." – Mor, Vejle

Baggrund for tilbageholdenhed hos de, som er sikre eller hælder til vaccination

I fokusgrupperne tegner sig et billede af, at de sikre forældre og de, som hælder til vaccination, har en umiddelbar tiltro til, at vaccinerne er sikre, og at fordelene ved at blive vaccineret overstiger eventuelle ulemper. Baggrunden for, at de fleste af disse forældre alligevel endnu ikke har fået HPV-vaccineret deres søn, har dog lidt forskellig toning.

Nogle forældre afventer, om vaccination officielt bliver anbefalet af Sundhedsstyrelsen, fordi det vil give dem en vished for, at nogle relevante fagpersoner har afgjort, at der er god grund til at vaccinere drenge.

"Jeg venter på nogle ordentlige og reelle informationer. Hvis det er noget, der bliver anbefalet, så har jeg tiltro til systemet, og hvis det anbefales, så er der ikke så meget at diskutere" – Far, Vejle

De mest sikre forældre har typisk fulgt debatten i medierne og hørt, at gratis vaccination måske er på vej. Disse forældre har vurderet, hvor lang tid de har at løbe på, inden deres

søn bliver seksuelt aktiv og håber, vaccination snart bliver gratis, så de kan spare udgiften og samtidig få den fulde effekt.

"Jeg har ikke vaccineret min dreng på 12. Men jeg afventer også lidt, for jeg har hørt snak om, at den måske kunne blive gratis. For jeg kan sagtens vente med at vaccinere ham, til han bliver 14. Så jeg har to år at løbe på, inden jeg behøver lægge pengene på bordet."

– Mor, Vejle

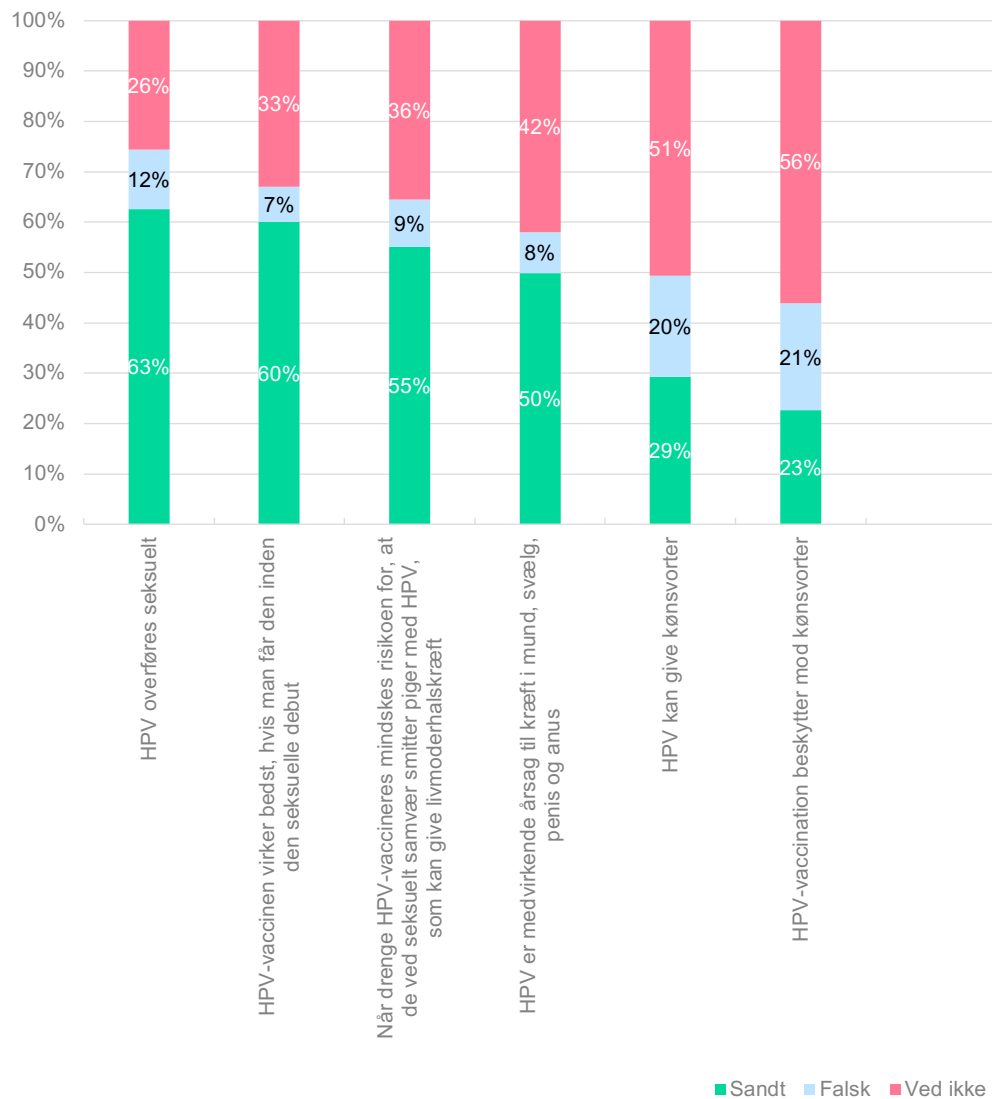
Hos de sikre og de, som hælder til vaccination, fylder bekymringen for bivirkninger ikke så meget. De har enten aldrig stillet spørgsmålstegn ved vaccineres sikkerhed, eller også er de blevet overbevist, efter at fokus i medierne har flyttet sig fra bivirkning til de positive effekter.

"Lige da debatten var oppe i medierne, overvejede jeg, om det var en god idé med min datter. Men nu har det jo lagt sig, og man har fundet fokus på de gode ting. Og hvis min datter skal have vaccinen, så skal min søn også. Så det var mere med hende, lige da debatten var på sit højeste med de bivirkninger der, at jeg var i tvivl." – Mor, Vejle

Vidensniveau

Som nævnt ses en tendens til, at jo mindre forældrene ved om HPV-vaccination af drenge, des mere i tvivl er de, om deres søn skal vaccineres. Når man ser på det konkrete vidensniveau om HPV-vaccination i den kvantitative undersøgelse, viser det sig også, at der er mange forældre, der ikke kender til basale fakta. Kun 63 % (339/540) af forældrene ved fx, at HPV overføres seksuelt, 55 % (298/540) ved, at når drenge HPV-vaccineres, mindskes risikoen for, at de ved seksuelt samvær smitter piger med HPV, som kan give livmoderhalskræft. Og bare 50 % (271/540) ved, at HPV er medvirkende årsag til kræft i mund, svælg, penis og anus. Vidensniveauet er generelt højest blandt mødre og forældre med længerevarende uddannelser.

Figur 12: Vidensniveau om HPV og HPV-vaccination af drenge



I fokusgrupperne blev forældrene spurgt uddybende ind til, hvilke fakta der betyder mest for dem i forhold til at tage stilling til, om deres søn skal HPV-vaccineres. Her viste sig en klar tendens til, at tre typer af information var afgørende for forældrene:

- HPV-relaterede kræftformer hos drenge og vaccineres effekt på disse
- Enighed blandt læger og forskere om, at fordelene ved HPV-vaccination af drenge langt overstiger ulemperne
- Sundhedsmyndighedernes anbefaling af HPV-vaccination til drenge i en række andre lande, som Danmark normalt sammenligner sig med

Forældrene i fokusgrupperne blev desuden spurgt til, om det gjorde en forskel for deres vurdering af, om deres søn skal HPV-vaccineres, om HPV-vaccinations effekt på en række HPV-relaterede kræftsygdomme var veldokumenteret eller ej. Her var der bred enighed om, at det ikke var afgørende, om der for nogle kræftformer ikke er en dokumenteret effekt af vaccination, når blot der er dokumenteret effekt for én af kræftformerne.

”Så længe der bare er et håb om effekt, er man så ikke villig til hvad som helst? Altså, hvis der er mulighed for, at det kan hjælpe? Jeg tænker lidt, at nogle af de der anbefalinger, der går så lang tid, inden noget er dokumenteret. Så derfor synes jeg... altså, kan man tillade sig og vente, indtil det er dokumenteret? Jo flere data jo bedre, men de kommer jo først langt ude i fremtiden. Så jo, han skal have vaccinen nu.” – Mor, Vejle

Kanaler til viden og troværdige aktører

Den viden, som forældrene på nuværende tidspunkt har om HPV-vaccination af drenge, har de primært fra tv, radio og aviser (62 %, 33/540), mens 21 % (111/540) har den fra personlige relationer, 16 % fra egen læge (84/540) og 13 % (71/540) fra sociale medier. Den information, som forældrene er stødt på, vurderer 47 % (207/437) som overvejende positiv og 11 % (46/437) som overvejende negativ.

I fokusgrupperne er tendensen, at den information om HPV-vaccination til drenge, som deltagerne er blevet eksponeret for, ikke har fyldt meget i bevidstheden. Og selvom fokusgruppedeltagerne er blevet eksponeret for information en gang eller to via medier eller relationer, har de fleste ikke selv aktivt opsøgt yderligere viden. De opfatter ikke emnet som noget, de på nuværende tidspunkt selv skal handle på, men forventer, at de vil blive orienteret – via nye udmeldinger i medier, fra lægen eller sundhedsmyndigheder – hvis/når de skal tage mere konkret stilling.

”Jeg ved ikke så meget, men jeg er heller ikke gået i søge-mode efter at få det at vide endnu. Min kone er begyndt at snakke mere om det... og så på et tidspunkt går man vel ned og snakker med lægen om det.” – Far, København

I forhold til generel information om HPV-vaccination viser spørgeskemaundersøgelsen, at egen praktiserende læge, Statens Serum Institut, Sundhedsstyrelsen og Kræftens Bekæmpelse af forældrenes vurderes som de fire mest troværdige aktører.

5.1.2. Drengenes viden om og tilgang til HPV-vaccination

Størstedelen af de interviewede drenge kan ikke huske at have hørt om HPV-vaccination fra hverken deres forældre, venner eller fra andre relationer og kanaler, og de har intet kendskab til, hvad vaccinationen går ud på. Enkelte, som har en ældre søster, ved, at denne søster er vaccineret, og de få af drengene, som er blevet HPV-vaccineret, ved, at de har fået den. Uanset om drengene har hørt om eller fået HPV-vaccination eller ej, er det dog ikke et emne, som optager dem. HPV-vaccination indskrives sig for drengene blot i rækken af vaccinationer, som de generelt ikke forholder sig aktivt til, hvad enten det drejer sig om MFR, stivkrampe eller vaccinationer i forbindelse med udlandsrejser.

De få drenge, som kan huske at have hørt om HPV-vaccination, eller som selv er vaccineret, ved på overskriftsniveau, at det handler om kræft, og nogle ved også, at det er en vaccine, man giver til piger, men de har ikke nærmere kendskab til, hvorfor man vaccinerer.

"Er det ikke noget med piger? P står for piger, måske? Jeg tænker H, det står for helbred." – Dreng, København

"Det er noget med kræft, tror jeg?" – Dreng, Vejle

Drengene har heller ikke viden om, at HPV-vaccinationen relaterer sig til deres forestående seksualliv, og de forbinder derfor heller ikke umiddelbart det at tale med deres forældre om denne vaccination med noget akavet. Præsenteret for fakta om, hvordan HPV smitter, og at de relaterede kræftformer blandt andet kommer i intime kropsdele, påvirkes drengene ikke nævneværdigt i forhold til en eventuel samtale med forældrene. Emnet er komplekst, og fakta-forklaringerne afkodes som værende relateret til deres helbred mere end seksualliv.

Drengene har stor tillid til, at deres forældre har sat sig ind i, hvad der er bedst for dem i forhold til vaccinationer, og de betragter emnet som noget, der er op til forældrene at tage stilling til, og som de hverken behøver eller er særligt interesserede i at skulle forholde sig nærmere til. Dette gælder på tværs af aldersspændet 12-15 år. Nogle af drengene vil gerne kort informeres om, hvorfor de skal vaccineres, og hvad vaccinerne beskytter imod, mens andre ikke går op i det og er mest optagede af at få stikket overstået.

"Jeg får bare at vide fx hvis vi skal op og have en vaccine, så at det er den dag, og så gør jeg det. Altså jeg spørger selvfølgelig lige, hvorfor det er, men det er ikke sådan, at jeg går og tænker over det." – Dreng, Vordingborg

Generelt anerkender drengene vaccinationer som noget positivt, og den eneste barriere, som nogle af dem oplever, er, at det ikke altid er så sjovt at skulle til læge og særligt ikke, hvis man skal stikkes med en nål.

"Der er fx mange børn, der ikke så godt kan lide at gå til læge, så hvis man bare måtte vælge selv, så er der mange børn, der bare ville sige nej. Fordi de er bange. Så jeg synes det er godt, at man skal gøre, hvad forældrene siger." – Dreng, Vejle

Dette stemmer overens med forældrenes udmeldinger om beslutningsprocessen i både den kvantitative og kvalitative del af undersøgelsen. Her ses det, at 74 % (380/515) af forældrene svarer, at det er forældrene, der tager beslutningen om, hvorvidt deres søn skal vaccineres, og at 24 % (126/515) svarer, at beslutningen tages i fællesskab mellem forældre og søn, mens kun 1 % (2/515) mener, at det er op til drengen selv, og 1 % ikke ved det (7/515).

"Vi har ikke som sådan spurgt ham, hvad han synes om det. Vi har besluttet, at det var det, han skulle, og så forklaret ham, at lige nu er det pigerne, der får det, men at det vil vi

gerne gøre for dig og sådan. Og hvis han havde nogle spørgsmål, måtte han gerne stille dem. Men når man er 14 år, tænker man ikke ret meget over sådan noget.” – Mor, Vejle

5.2. Interviews med personer med HPV-relateret kræft

I anden del af dette kapitel beskriver tre personer deres liv med HPV-relateret sygdom. Historierne er medtaget for at give et perspektiv på de pågældende sygdomme, der rækker ud over selve diagnosen og behandlingen, men også giver et indblik i de gener og bekymringer, sygdommene kan medføre på længere sigt, og som HPV-vaccination potentielt kan forebygge.

De tre personer er rekrutteret via Øre-Næse-Halskirurgisk & Audiologisk Klinik på Rigshospitalet, Klinikken for kønssygdomme på Bispebjerg Hospital og patientforeningen Tarmkræftforeningen. Til interviewene blev anvendt en spørgeguide struktureret ud fra en række overordnede temaer, men som ikke indeholdt udførlige underspørgsmål, for derved at lade interviewpersonerne selv komme til orde. I afrapporteringen er interviewpersonerne anonymiseret og optræder ikke under eget navn.

De interviewede er mænd i alderen 37 til 58 år. De har forskellige baggrunde og sygehistorier, men der er også flere lighedstræk fx i forhold til, hvordan de forholder sig til deres diagnose og de bivirkninger efter behandling, som de døjer med. De har indstillet sig på, at diagnosen er et livsvilkår.

Mand med analkræft

Jesper er 43 år og single. Han gik til lægen med symptomer på det, han selv mente var en hæmoride og fik en kikkertundersøgelse af tarmen. Derefter fik han en henvisning til et kræftpakkeforløb, fordi det ikke kunne udelukkes, at knuden i tarmen var ondartet. Indtil da havde han ikke tænkt, at det var noget alvorligt. Han havde næsten lige løbet en maraton og følte sig i god form. Analkræft-diagnosen slog ham helt ud.

Han fik 30 strålebehandlinger over seks uger suppleret med kemoterapi i anden og femte uge. Han var ikke særligt påvirket af selve strålebehandlingerne udover træthed, men bivirkningerne af kemoterapien slog ham ud. Særligt den sidste uge var slem både fysisk og psykisk:

”Jeg tror, man kalder det for kemohjerne. [...] Kognitivt bliver man virkelig forstyrret i hovedet. Det gjorde jeg i hvert fald. Det var noget med, når jeg skulle sige mit cpr-nummer, ting, der bare ligger på ryggraden, kunne jeg simpelthen ikke sige det. Jeg sagde det forkert, bagfra. [...] Jeg var virkelig påvirket af det. Og så ondt i kroppen og kvalme og alt det der.”

Fordi Jesper kom relativt godt igennem strålebehandlingerne, kom de efterfølgende bivirkninger som en stor overraskelse. Han fik så mange smerter, at morfinen ikke virkede. Han beskriver det som et 'smertehelvede'. Det gjorde usigeligt ondt at gå på toiletet:

"Op til otte timer efter gjorde det så ondt, hvor jeg bare vandrede rundt og tog medicin og prøvede at få det til at gå væk. Jeg plejer ikke at være sart, men det var noget af en omgang. Jeg tror, at det der med, at det var efter forløbet egentlig var slut, at det var aller-værst – det overraskede mig. Og det er, fordi de der stråler, de virker jo et par uger efter, man er holdt op. [...] Og lige præcis der begyndte jeg at få rigtig mange sår. Så det var både sår – og det var det mindste af det – det er selvfølgelig ubehageligt, at huden falder af osv. Fra dag til dag fik jeg bare større sår. Man bliver sådan, hvornår holder det op igen? [...] Man bliver jo bestrålet hele vejen rundt, så det er hele det område, man får sår, især fik jeg også rigtig meget sår i skridtet, og det gjorde selvfølgelig utroligt ondt. Men det værste var, at det gjorde ondt ligesom indeni, i tarmen og i bækkenet – det var det, der gjorde allermest ondt."

Jesper fik kontakt til en kvinde fra Tarmkræftforeningen, der selv var behandlet for analkræft, og hun hjalp ham. De talte om sår og seksualitet og angsten for at dø. Jesper er homoseksuel og opfatter sin seksualitet som en stor del af sin identitet. Han havde så ondt, at sex ikke var en mulighed. Han synes, at det er svært, at noget, der normalt forbindes med nydelse, har været forbundet med så megen smerte:

"Jeg plejer at være seksuelt aktiv, og det har været helt væk. Det har været ikke-eksisterende, og en del af det har været på grund af smerter, men det kan også være, fordi min hormonproduktion har været nedsat."

Lægerne har fortalt, at langt de fleste tilbagefald sker inden for de første to år, så tanken om, at sygdommen kan komme tilbage, ligger i baghovedet hele tiden:

"Man går hele tiden og tænker på: Kommer det tilbage igen? Er der noget, jeg skal gøre? Skal jeg være på en bestemt diæt eller? [...] Der har sundhedssystemet ingenting, ingen tilbud."

Nu hvor behandlingen er slut, og smerterne er aftaget, er Jesper så småt ved at få sin hverdag tilbage og begynder at se fremad. Han har længe følt, at han var i en venteposition, fordi han ventede på svar på forskellige prøver og undersøgelser. Han spekulerer på, om behandlingen overhovedet har virket, og om han er rask, og hvad han skal bruge sin tid på, hvis han ikke bliver rask. Diagnosen har på flere måder ændret hans liv. Han synes, at han hele tiden bliver bedre til at nyde livet og prioritere. Han har lært, at det er vigtigt ikke at udskyde at gøre de ting, man har lyst til.

Mand med mundsvælgkræft

Peter er 58 år og gift. Han var hos lægen med symptomer, der mindede om halsbetændelse og fik penicillin. Det hjalp ikke, og han havde selv en fornemmelse af, at der var noget alvorligt galt. Alligevel blev han helt slået ud, da det viste sig, at han havde kræft i mundsvælget.

Han fik strålebehandling seks dage om ugen i godt fem uger, kombineret med kemoterapi en dag om ugen. Cirka halvvejs i behandlingen havde han tabt sig omkring 30 kg og vejede 62 kg. Han kunne ikke holde hverken mad eller væske i sig og måtte indlægges under resten af behandlingen. Da han blev udskrevet kunne han næsten ingenting og

meldte sig til et af kommunens træningshold for kræftramte. Det hjalp ham med at komme ovenpå igen.

Peter dør med en række bivirkninger efter behandlingen såsom ophobning af væske (lymfødem) på halsen og manglende spyttproduktion. Begge dele er varige bivirkninger, som han er ved at vænne sig til at leve med. Strålebehandlingen har også påvirket hans smagsløg, så de er meget sarte. Lægerne har sagt, at der kan gå op til to år, før smagsløgene er 'på plads' igen. Han kan heldigvis mærke, at det går fremad.

Peter går til kontrol en gang om måneden for sit lymfødem og skal ellers selv 'holde det nede'.

"Mine lymfer er brændt. De er ødelagt. I stedet for så har jeg sådan en stor bule (lige under hagen). Det er ikke pænt. Det er også ubehageligt."

Af hjælpemidler har han en maske, han sover med:

"Det er ligesom et elastikbind, et sportsbind. Den er så syet, så den passer rundt om hovedet. Så spænder man om på nakken og så strammer den."

Han har også en krave, som han bruger, når han kører bil eller ser fjernsyn. I kraven er der kugler, som masserer ødemet og dermed medvirker til at mindske hævelsen.

Han fortæller, at strålebehandlingen har gjort ham 'kostmæssigt handicappet'. Den manglende spyttproduktion betyder fx, at han ikke kan spise brød, fordi det lægger sig som en pølse lige over strubelåget.

"Jeg spiser mindre og meget meget langsomt, for jeg har heller ingen spyttproduktion, så det er svært for mig at synke de forskellige ting."

Peter bliver ikke længere bange, hvis noget sætter sig fast, fordi han nu ved, hvordan han får det ned eller hoster det op. Det kan være lidt belastende socialt at være inviteret til middag, men når han er på restaurant, går det bedre, for der kan han selv vælge maden. Den manglende spyttproduktion gør det desuden svært for ham at tale i længere tid. Når han fx skal drøfte noget med en kollega, kan han blive så tør i halsen, at han til sidst ikke kan tale.

Peter har fået at vide, at sygdommen er HPV-relateret, og at det betyder, at prognosen er god. Han siger, at han er ved godt mod og ikke giver op. Han beskriver sygdommen som et wake up call. Han er holdt op med at ryge og er kommet i bedre form end tidligere.

Mand med kønsvorter

Anders er 37 år og single. Han har været i behandling for kønsvorter i godt 10 år. I starten troede han, at de ville gå væk på et tidspunkt, men de har ikke rigtigt villet slippe ham. De er svære at se, for de ikke er meget større end knappenålshoveder. Han har både

fået laser- og frysebehandlinger, men kønsvorterne er altid kommet igen. Nu hjemmebehandler han med en creme, der skal påføres tre gange om ugen morgen og aften.

Kønsvorterne i sig selv generer ham ikke. Det, der generer, er de daglige bivirkninger af cremen. Den er besværlig at smøre på, fordi kønsvorterne er små og svære at få øje på, så han skal sidde på hug over et spejl imens. Behandlingen er forbundet med svie og smerte, fordi han ikke kan undgå at komme til at ramme huden omkring selve kønsvorterne. Det medfører sår og sprækker. Det svier og gør ondt – ikke kun de dage, hvor han smører sig, men også de efterfølgende dage. Nogle gange bliver det så slemt, at han må holde pause i behandlingen. I baghovedet lurer tanken om, at det en dag kan risikere at blive værre:

"Hvis du har gjort det, lad os bare sige i to uger, så kan huden godt nå at blive rigtig rigtig generet af det. Så er det virkelig ubehageligt. Jeg kan nærmest ikke gå ud og løbe en tur eller noget bagefter, fordi så svier det simpelthen så meget. [...] Det er lidt et irritationsmoment i dagligdagen, når man prøver at få bugt med noget, der ikke skal udvikle sig. For det frygter jeg jo selvfølgelig stadigvæk. At det en eller anden dag skal vokse sig større eller blive noget, der kommer til at gøre ondt hele tiden."

Anders går jævnlige til kontrol og anslår, at han har tilbragt flere hundrede timer i venteværelset på Klinikken for kønssygdomme. De første år var han på klinikken hver anden uge. Desuden bruger han mange penge på cremebehandlingen.

Det påvirker både hans dagligdag, arbejdsliv og hans sexliv, men han har lært at leve med diagnosen:

"Altså man kan sige, at det heldigvis er en af vores største forcer som mennesker, at lære at leve med tingene, ikk'? [...] Det her er jo et irritationsmoment i dagligdagen, også for hver gang hvis jeg som single skal møde en ny, så er det hele tiden oppe i ens baghoved: Gad vide, hvad hun synes, hvis jeg først bliver rigtig glad for hende og så skal fortælle det her. Det er en hurdle, vil jeg sige."

Anders er meget opmærksom på at bruge kondom og fortælle en eventuel partner om kønsvorterne, selvom det kan være svært. Han har indstillet sig på, at behandlingen nok vil være livslang.

6. Etik

I dette kapitel diskuteres de etiske problemstillinger, der er forbundet med at tilbyde eller ikke at tilbyde drenge HPV-vaccination som en del af børnevaccinationsprogrammet. I kapitlet berøres følgende principper:

- Retfærdighed og ulighed
- Solidaritet og ansvar
- Bekymring

6.1. Retfærdighed og ulighed

Et argument for at indføre HPV-vaccination til drenge på lige fod med piger er, at der bør være ligestilling mellem kønnene. Rent sundhedsfagligt bør vurderingen af ligestillingen dog baseres på risikoen for at udvikle de HPV-relaterede kræftformer, som HPV-vaccination beskytter imod. For førstnævnte – det vil sige analkræft hos begge køn og kræft i henholdsvis livmoderhalsen, vagina og de ydre kønsorganer hos kvinder – er kun analkræft aktuelt for mænd. Mænd har en livstidsrisiko på 0,1 % for at udvikle analkræft, mens den for kvinder er 0,2 %, hvilket er et udtryk for, at kvinder har større risiko for at få analkræft, end mænd har. En undtagelse er dog som tidligere beskrevet mænd, der har sex med mænd. De øvrige kræftformer, som HPV-vaccinerne har dokumenteret forebyggelseeffekt mod, rammer kun kvinder, og for den mest udbredte af disse – livmoderhalskræft – er livstidsrisikoen 1 %. Kvinder har således større risiko for at få en af de kræftformer, som der er dokumentation for, at HPV-vaccinerne beskytter imod. På trods af den højere forekomst af vaccineforebyggelig kræft blandt kvinder, kan man imidlertid argumentere for, at muligheden for at forebygge kræftsygdom bør tilfalde begge køn uanset hyppighed i forekomst, alene fordi der er tale om en alvorlig sygdom. Omvendt kan man mene, at en så relativt lille forekomst af forebyggelig kræft blandt mænd ikke retfærdiggør vaccination af hele årgange af drenge.

Når ikke alle drenge tilbydes gratis HPV-vaccination, vil nogle forældre vælge selv at betale for vaccinerne. Et dansk studie har vist, at der derved opstår en social skævhed i forhold til, hvilke drenge der bliver HPV-vaccineret. Sønner af socialt udsatte mødre er i lavere grad vaccineret, mens sønner af læger og sygeplejersker i højere grad er det [161].

Det er tidligere beskrevet i denne rapport, at MSM har en højere risiko for at få analkræft end andre mænd. Dette bør der være en særlig opmærksomhed på, når forebyggelsespotentialet af HPV-vaccination skal opgøres. Derfor blev der i 2018 indført et midlertidigt tilbud til drenge, der var tiltrukket af drenge, om at blive HPV-vaccineret for at beskytte dem mod HPV-smitte.

Et oplagt opmærksomhedspunkt ved at tilbyde HPV-vaccination udelukkende til gruppen af drenge, der er tiltrukket af drenge, er, om tilstrækkeligt mange i målgruppen vil have erkendt deres seksuelle orientering i tide og i så fald have lyst til at tage imod et tilbud, der kræver, at de bekender sig til den. Et etisk argument for at indføre HPV-vaccination til alle drenge kan således være, at man dermed sikrer, at drenge, der er tiltrukket af drenge, vil få mulighed for at blive HPV-vaccineret, uanset om de først senere i livet bliver MSM, eller om de ønsker at være private omkring deres seksuelle orientering.

6.2. Solidaritet og ansvar

En gevinst ved at vaccinere drenge mod HPV er, at vaccinerede drenge undgår at bringe HPV-smitte videre til uvaccinerede piger og dermed beskytter dem mod livmoderhalskræft og andre HPV-relaterede sygdomme. En sådan form for indirekte beskyttelse af pigerne er solidarisk, men stiller store krav til sikkerheden ved at blive HPV-vaccineret i den forstand, at de dokumenterede fordele ved at blive vaccineret som dreng til en vis grad tilfalder hans uvaccinerede kvindelige sexpartner i form af beskyttelsen mod de HPV-relaterede kvindelige kræftformer, mens risikoen for alvorlige bivirkninger ved vaccination – om end den er meget lille – utvetydigt ligger hos den vaccinerede dreng. Og en sådan risiko bør vægtes tungere, når man vaccinerer raske individer. Som det fremgår ovenfor vil vaccinerede drenge ved at tage imod tilbuddet dog også mindske deres egen risiko for den alvorlige sygdom analkræft. Desuden er de beskyttet mod de ikke-livstruende men ubehagelige kønsvorter.

Vaccination af alle drenge i en årgang vil ligeledes være solidarisk i den forstand, at det bidrager til beskyttelse af den mindre gruppe af drenge, der bliver mænd, der har sex med mænd. Ved at tilbyde vaccination til alle drenge bidrager man således til at beskytte de af drengene, der har et særligt behov for beskyttelse mod HPV.

Andre vacciner er før indført i børnevaccinationsprogrammet med det formål også at beskytte andre den vaccinerede selv. Det gælder fx vaccination mod pneumokokker, som blev en del af børnevaccinationsprogrammet i 2007 til børn på henholdsvis 3, 5 og 12 måneder. Forventningen var, at man ved at tilbyde pneumokokvaccination til børn kunne beskytte både småbørnene selv og ældre personer over 65 år, som til sammen udgør de to grupper, hvor risikoen for invasiv pneumokoksygdom er størst.³⁰ De ældre personer vil i så fald være indirekte beskyttet via flokbeskyttelsen. Denne forventning er siden blevet indfriet, idet antallet af tilfælde af invasiv pneumokoksygdom er faldet i begge aldersgrupper.³¹

På et overordnet plan vil HPV-vaccination af alle drenge bidrage til nedsat cirkulation af HPV, hvilket med tiden og i samspil med et effektivt screeningsprogram vil kunne bidrage til elimination af livmoderhalskræft i Danmark, sådan som det for nyligt blev spået vil ske i

³⁰ <https://www.sst.dk/~media/5E49959978314BF6BE57471203B8C4F3.ashx>

³¹ <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsovervaagning/i/invasiv-pneumokoksygdom--opgoerelse-over-sygdomsforekomst-2017>

Australien inden for en årrække [162]. Fra et folkesundhedsmæssigt perspektiv er dette et legitimt formål, men etisk bør der være et gode for drengene selv ved at blive vaccineret. I denne henseende den nedsatte risiko for analkræft og beskyttelsen mod kønsvorter.

Set i et nytteetisk perspektiv – det vil sige et perspektiv, der definerer den etisk bedste handling som den, der skaber størst mulig nytte for det størst mulige antal mennesker – vil HPV-vaccination af drenge gavne andre end de vaccinerede drenge selv, og det vil derfor være en god handling. Pligtetisk bør man derimod vurdere handlingen i sig selv og ikke ud fra dens konsekvenser og derfor udelukkende forholde sig til den gavn, den vaccinerede dreng selv får af at blive HPV-vaccineret, det vil sige en afvejning af forebyggelses-effekten i forhold til analkræft og kønsvorter over for risikoen for alvorlige bivirkninger.

6.3. Bekymring

Et tilbud om vaccination til drenge og deres forældre vil betyde, at de skal forholde sig til risikoen for at få HPV-relateret kræft. En sådan tvungen opmærksomhed på en risiko, som de muligvis ikke tidligere har tænkt over eller kendt til, kan føre til unødigt bekymring i familierne og blandt drengene.

En bevidsthed om, at HPV overføres seksuelt, og at smitte ikke kan forebygges med kondom, kan desuden føre til en uhensigtsmæssig opfattelse af sex som noget farligt, man kan få kræft af.

På den anden side kan en øget opmærksomhed omkring sexsygdomme også bidrage til mere viden blandt drenge i forhold til muligheder for forebyggelse og beskyttelse samt en større ansvarlighed, hvilket kan være gavnligt både for drengene og deres partnere samt medvirke til at nedbryde tabuer og falske forestillinger om sex og sexsygdomme.

Ovenstående overvejelser gælder ikke kun for HPV-vaccination af drenge, men vil i lige så høj grad kunne appliceres på en tilsvarende overvejelse om HPV-vaccination til piger. Selvom der er forskelle i risikoen for HPV-relateret kræft for de to køn, bør det overvejes, om disse forskelle trods alt er store nok til, at argumentet om unødigt bekymring bør vægtes tungere i en diskussion om vaccination af drenge end i en tilsvarende om vaccination af piger.

6.4. Andre overvejelser

Et tilbud om HPV-vaccination til alle drenge vil tage ressourcer, der i sagens natur ikke kan bruges på andre forebyggelsesindsatser. Selvom omkostningseffektivitetsratioen ved inklusion af drenge i HPV-vaccinationsprogrammet ligger under den grænse, man normalt anser som omkostningseffektivt, bør det alligevel overvejes, om andre indsatser for

at forebygge kræft i stedet bør prioriteres. Dette især set i lyset af, at omkostningseffektiviteten i høj grad afhænger af forebyggelsen af kønsvorter og ikke kræft, og at vundne kvalitetsjusterede leveår derfor bliver væsentligt dyrere, hvis kønsvorter ekskluderes af analysen. På den anden side findes der få så effektive måder at forebygge kræft på som HPV-vaccination, og man kan argumentere for, om det er etisk ikke at benytte sig af muligheden for denne forebyggelsesmetode, særligt set i lyset af, at vaccinen er sikker.

I etiske drøftelser vægtes typisk paternalisme over for autonomi. Det vil sige handlinger, der foretages uden personers vidende eller eksplicitte accept men antageligt til deres eget bedste, over for friheden og retten til selv at vælge. I relation til HPV-vaccination kan man diskutere, om man ved at indføre HPV-vaccination som kræftforebyggelse lægger et vist pres på forældre om at tilvælge HPV-vaccination, fordi mange forældre muligvis vil føle, at de på deres sønners vegne bør tage imod en vaccine mod en potentielt dødelig sygdom, som myndighederne anbefaler. Om end dette ikke nødvendigvis i sig selv er argument nok til at undlade at tilbyde gratis HPV-vaccination til drenge, bør det være et opmærksomhedspunkt i en eventuel informationsindsats, at forældre skal have mulighed for at træffe et velinformeret, autonomt valg baseret på viden om det dokumenterede forebyggelsespotentiale ved HPV-vaccination.

6.5. Opsamling på etiske overvejelser

HPV-vaccination af drenge vil beskytte uvaccinerede piger mod HPV-relaterede kvindelige kræftformer og sikre, at drenge, der vokser op og bliver MSM, er beskyttet uden at skulle erkende eller oplyse deres seksualitet. Desuden vil HPV-vaccination beskytte drengene selv mod analkræft og mod de ikke-livstruende kønsvorter.

Ved at tilbyde HPV-vaccination til drenge vil nogle forældre og drenge muligvis kunne blive bekymrede over den lille risiko for analkræft. På den anden side vil mange forældre og drenge formentlig se en fordel i, at drenge bliver beskyttet mod den hyppige sexsygdom kønsvorter.

Et tilbud om HPV-vaccination til alle drenge vil tage ressourcer, der i sagens natur ikke kan bruges på andre forebyggelsesindsatser over for kræft, men der findes få indsatser, som er så effektive som HPV-vaccination.

7. Organisation

Dette kapitel gennemgår de organisatoriske forhold, der allerede gør sig gældende ved det nuværende børnevaccinationsprogram samt hvilke aspekter, der bør overvejes ved inklusion af HPV-vaccination til drenge i programmet. Desuden opridses kort mulighederne for forskellige catch-up-programmer.

7.1. Alder ved vaccination

Danske piger tilbydes gratis HPV-vaccination, når de fylder 12 år, og samme model kan benyttes ved et eventuelt tilbud til drenge.

Beslutningen om at vaccinere piger i 12-årsalderen blev i sin tid taget af flere årsager:

- Manglende sikkerhed for varigheden af immunitet efter vaccination gjorde, at man ikke ønskede et vaccinationstidspunkt, der lå for tidligt i forhold til at sikre længerevarende immunitet, der kunne dække den livsperiode, hvor HPV-infektion er mest udbredt.
- Når formålet er at forebygge en seksuelt overført sygdom, vil det muligvis skabe større motivation til at blive vaccineret, hvis det foregår tæt på seksuel debut.
- Vaccination ved 12-års alderen gav forældre en mulighed for at tale med børnene om vaccinationen og dens nødvendighed.
- Ved vaccination ældre end 12 år, risikeres det, at flere har haft seksuel debut og dermed været i risiko for at blive smittet med HPV, hvilket reducerer effekten af vaccination.

Senere studier har vist, at forventningen om vaccineres langtidseffekter ser ud til at blive indfriet [163]. En eventuel overvejelse om at rykke vaccinationstidspunktet ligger uden for denne MTV's fokus.

7.2. Praktiske forhold

Langt de fleste piger bliver HPV-vaccineret i almen praksis, men mulighederne for at supplere tilbuddet i praksis afprøves visse steder. Fx har Københavns Kommune i nogle måneder i 2018 forsøgsvist tilbudt HPV-vaccination til piger på enkelte skoler i kommunen. Kommunen har efterfølgende afsat midler til at udrulle indsatsen til alle skoler i to år. De private skoler kan selv vælge, om de vil deltage i indsatsen. Tilbuddet er frivilligt og vil blive tilbudt alle piger og drenge og deres forældre i 6. klasse fra skoleåret 2019, og det betyder, at alle børn i 6. klasse kan blive HPV-vaccineret i skoletiden direkte på deres skole. Tilbuddet er supplement til de børn, som ikke kommer til egen læge og bliver vaccineret.

Vaccination kan foretages af en læge med autorisation til selvstændigt virke³² eller på denne delegation.³³ Regionsrådet affholder honorar for vaccinationsydelsen. For at blive økonomisk kompenseret, skal der således være indgået aftale med Regionsrådet herom.³⁴ Vaccinerne betales af staten og rekvireres gratis fra Statens Serum Institut, der er ansvarlige for vaccineforsyningen³⁵ til det danske børnevaccinationsprogram.

For den ni-valente HPV-vaccine, som på nuværende tidspunkt er en del af børnevaccinationsprogrammet, gælder, at vaccinen skal gives to gange. Første dosis gives, når barnet er fyldt 12 år, og den anden dosis gives mellem fem og 13 måneder efter den første. Hvis den gives tidligere end fem måneder efter den første dosis, skal man i stedet have tre doser. Personer på 15 år eller derover skal altid have tre doser, der skal gives inden for en periode på et år.

7.3. Overvågning af tilslutning og indberetning af bivirkninger

Det er lovpligtigt at indberette vaccinationer³⁶ til Det Danske Vaccinationsregister (DDV).

Statens Serum Institut overvåger tilslutningen til det danske børnevaccinationsprogram via DDV, og opgørelserne over tilslutningen til vaccinerne i børnevaccinationsprogrammet er offentligt tilgængelige på [Statens Serum Instituts hjemmeside](#).

Både sundhedspersoner og borgere kan indberette formodede bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen på www.meldenbivirkning.dk. Danske indberetninger om formodede bivirkninger til børnevaccinationsprogrammet præsenteres hvert halve år for Lægemiddelstyrelsens Vaccinationspanel, som består af repræsentanter fra Lægemiddelstyrelsen, Sundhedsstyrelsen og Statens Serum Institut. Resultaterne bliver offentliggjort på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.

7.4. Catch-up program

HPV-vaccination til piger på 12 år blev indført i det danske børnevaccinationsprogram i 2009, og desuden blev piger født i 1993, 1994 og 1995 tilbudt gratis HPV-vaccination i et catch-up program fra oktober 2008 og indtil udgangen af 2010 og igen i 2013-2015,

³² BEK nr 245 af 23/03/2018 om gratis vaccination mod visse smitsomme sygdomme m.v. <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=200193>

³³ BEK nr 1219 af 11/12/2009 om autoriserede sundhedspersoners benyttelse af medhjælp (delegation af forbeholdt sundhedsfaglig virksomhed) <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=129042>

³⁴ BEK nr 245 af 23/03/2018 om gratis vaccination mod visse smitsomme sygdomme m.v. <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=200193>

³⁵ LBK nr 1286 af 02/11/2018 Sundhedloven <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=203757>

³⁶ BEK nr 1615 af 18/12/2018 om adgang til og registrering m.v. af lægemiddel- og vaccinationsoplysninger <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=205925>

denne gang også til piger fra årgang 1996 og 1997, der ikke allerede var vaccineret. Derudover blev unge kvinder født mellem 1985 og 1992 tilbudt HPV-vaccination i 2012-2013., jf. afsnit 1.3.

Ved en eventuel vurdering af omkostninger og effekter ved et catch-up program til drenge ældre end 12 år, bør følgende overvejelser inddrages:

- HPV-vaccination gives optimalt før seksuel debut, og jo ældre en gruppe af årgange man tilbyder vaccination, jo flere af dem vil have passeret det punkt, hvor vaccination vil have den optimale forebyggende effekt.
- Vaccination af drenge vil bidrage til øget flokbeskyttelse, som vil beskytte deres fremtidige seksualpartnere, der ikke selv er vaccineret.

7.5. Information til målgruppen

En høj tilslutning til HPV-vaccination blandt 12-årige drenge vil kræve en aktiv indsats for at informere forældre om tilbuddet og om, hvorfor det kan være relevant for deres sønner at blive vaccineret. Målgruppeundersøgelsen i afsnit 5.1 viste, at der især bør fokuseres på at besvare følgende spørgsmål i en informationsindsats til forældre:

- Hvordan smitter HPV, og hvor hyppigt er det?
- Hvorfor kan HPV-vaccination være relevant for drenge?
- Hvilke sygdomme forebygger vaccination blandt drenge og mænd, og har den bivirkninger?

Det er afgørende, at forældre træffer beslutning på et oplyst grundlag, og læger bør derfor ligesom før al anden påbegyndelse af behandling oplyse om HPV-vaccinations dokumenterede effekter på risikoen for kræft og kønsvorter samt risikoen for at opleve bivirkninger efter vaccination.

Der vil ved indførelse af HPV-vaccination til drenge være et behov for at udarbejde informationsmateriale til både forældre og sundhedspersonale. Dette kan oplagt gøres som en del af den allerede igangværende informationsindsats om HPV-vaccination til forældre til uvaccinerede piger, "Stop HPV – stop livmoderhalskræft", hvilket i sagens natur vil kræve en revision af indsatsens udtryk og materiale. Desuden bør overvejes særskilt information om det nye tilbud til drenge målrettet sundhedspersonale, herunder særligt almen praksis og sundhedsplejersker.

7.6. Særlig indsats for unge mænd, der er tiltrukket af mænd

Mænd, der har sex med mænd (MSM), har en højere risiko for at få analkræft end andre mænd, og de har ringe gavn af flokbeskyttelse. Det gør gruppen af MSM særligt sårbar, og det bør overvejes, om der bør tilrettelægges en særlig indsats til unge mænd, der er

tiltrukket af mænd. En sådan indsats kunne fx være i form af en fokuseret informationsindsats med ledsagende vaccinationstilbud, således som det blev afprøvet i pilotprojektet, hvor 15-19-årige unge mænd, der er tiltrukket af mænd, i 2018 blev tilbudt gratis HPV-vaccination som et midlertidigt tilbud. Vaccinationen foregik i AIDS-Fondets Checkpoint klinikker. Ved tilrettelæggelsen af et catch-up program bør erfaringerne fra det midlertidige tilbud inddrages.

8. Projektorganisation

Følgegruppen, der har deltaget i arbejdet og rådgivet Sundhedsstyrelsen i relation til MTV'en, består af følgende:

Repræsentant	Udpeget af
Christian von Buchwald Klinisk professor Institut for Klinisk Medicin HovedOrtoCentret, Rigshospitalet	Dansk Selskab for Otorhinolaryngologi, Hoved- & Halskirurgi (DSOHH)
Jakob Kristian Jakobsen Afdelingslæge, Aarhus Universitetshospital	Dansk Urologisk Selskab
Thomas Larsen Ledende overlæge Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling Aalborg Universitetshospital	Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi
Pernille Lassen Afdelingslæge, ph.d. Afdeling for Onkologi og Eksperimentel Klinisk Onkologi Aarhus Universitetshospital	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Jan Sørensen Professor, Director of the Healthcare Outcomes Research Centre RCSI Research Centre, Royal College of Surgeons in Ireland	Sundhedsstyrelsen

Janne Villemoes Bigaard Projektchef, overlæge Forebyggelse & Oplysning	Kræftens Bekæmpelse
Palle Valentiner-Branth Afdelingslæge, sektionsleder Infektionsepidemiologi & Forebyggelse Statens Serum Institut	Statens Serum Institut
Morten Frisch Overlæge, adjungeret professor, dr. med., ph.d. Afdeling for Epidemiologisk Forskning Statens Serum Institut	Statens Serum Institut
John Brodersen Professor, ph.d., speciallæge i almen medicin Center for Forskning & Uddannelse i Almen Medicin Forskningsenheden for Almen Praksis, Region Sjælland Institut for Folkesundhedsvidenskab Københavns Universitet	Dansk Selskab for Almen Medicin
Helle Kiellberg Larsen Afdelingslæge Leder af Klinik for kønssygdomme Bispebjerg Hospital	Dansk Dermatologisk Selskab
Anne-Dorthe Sørensen Seniorkonsulent Center for Sundhed og Sociale Indsatser	Danske Regioner
Kirstine Moll Harboe Overlæge, PhD Enhed for Medicinsk Evaluering & Biostatistik	Lægemiddelstyrelsen

Kirsten Egebjerg Juul Akademisk medarbejder, ph.d. Enhed for Lægemiddelsikkerhed og Medicinsk Udstyr	
--	--

8.1. Sundhedsstyrelsens sekretariat og projektgruppe

Henrik Stig Jørgensen, centerchef, Center for Evidens, Uddannelse og Beredskab

Bolette Søborg, overlæge, Center for Evidens, Uddannelse og Beredskab

Stine Ulendorf Jacobsen, specialkonsulent,
Center for Evidens, Uddannelse og Beredskab

Vibe Cecilie Ballegaard, læge, Center for Evidens, Uddannelse og Beredskab

Stine Kjær Urhøj, fagkonsulent

Jeppe Bennekou Schroll, metodekonsulent

Kirsten Birkefoss, informationsspecialist

8.2. Bidragsydere til kapitler

Kapitel 2 om HPV-relateret sygdom i Danmark:

- Morten Frisch, overlæge, dr.med., Afdeling for Epidemiologisk Forskning, Statens Serum Institut
- Christian von Buchwald, klinisk professor, Institut for Klinisk Medicin, HovedOrtoCentret, Rigshospitalet
- Helle Kiellberg Larsen, afdelingslæge og leder af Klinik for kønssygdomme, Bispebjerg Hospital
- Jakob Kristian Jakobsen, afdelingslæge, Aarhus Universitetshospital
- Pernille Tine Jensen, professor, overlæge, Odense Universitetshospital

Kapitel 3 om teknologi:

- Stine Kjær Urhøj, post.doc., Afdeling for Epidemiologi, Københavns Universitet
- Jeppe Bennekou Schroll, PhD, læge og forskningskoordinator, Afdeling for obstetrik og gynækologi, Hvidovre Hospital
- Palle Valentiner-Branth, afdelingslæge, Statens Serum Institut

Kapitel 4 om økonomi:

- Jakob Kjellberg, professor, Betina Højgaard, projektchef, og Arendse Tange Larsen, studentemedhjælper, VIVE – det Nationale Forsknings- og Analysecenter for Velfærd

Kapitel 5 om målgruppe:

- Marie Als og Caroline Petrovska, kommunikationsbureauet Advice A/S
- Ann-Britt Kvernrød, antropolog, Forebyggelse & Oplysning, Kræftens Bekæmpelse

Referenceliste

1. Drolet M, Bénard É, Boily M-C, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* **2015**; 15:565–580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25744474>.
2. International Agency for Cancer Research. IARC monographs 100B - Human papillomaviruses. IARC Monogr **2012**; 100B:255–314. Available at: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100B-11.pdf>.
3. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer* **2017**; 141:664–670.
4. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX de SS. Human Papillomavirus and Related Diseases Report - Europe. ICO/IARC Inf Cent HPV Cancer **2018**; :1–278. Available at: www.hpvcentre.net.
5. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, et al. NORDCAN – a Nordic tool for cancer information, planning, quality control and research. *Acta Oncol (Madr)* **2010**; 49:725–736. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20491528>. Accessed 20 December 2018.
6. Abramowitz L, Jacquard A-C, Jaroud F, et al. Human papillomavirus genotype distribution in anal cancer in France: the EDiTH V study. *Int J cancer* **2011**; 129:433–9. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.25671>. Accessed 16 October 2018.
7. Hillman RJ, Garland SM, Gunathilake MPW, et al. Human papillomavirus (HPV) genotypes in an Australian sample of anal cancers. *Int J Cancer* **2014**; 135:996–1001.
8. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: A meta-analysis. *Int J Cancer* **2009**; 124:1626–1636. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19115209>. Accessed 20 December 2018.
9. Olesen TB, Sand FL, Rasmussen CL, et al. Prevalence of human papillomavirus DNA and p16INK4a in penile cancer and penile intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* **2019**; 20:145–158. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147020451830682X>. Accessed 24 January 2019.

10. Carlander A-LF, Grønhøj Larsen C, Jensen DH, et al. Continuing rise in oropharyngeal cancer in a high HPV prevalence area: A Danish population-based study from 2011 to 2014. *Eur J Cancer* **2017**; 70:75–82.
11. Nielsen A, Munk C, Kjaer SK. Trends in incidence of anal cancer and high-grade anal intraepithelial neoplasia in Denmark, 1978-2008. *Int J Cancer* **2012**; 130:1168–1173. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21469144>. Accessed 16 October 2018.
12. Lin C, Franceschi S, Clifford GM. Human papillomavirus types from infection to cancer in the anus, according to sex and HIV status: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* **2018**; 18:198–206. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309917306539>. Accessed 16 October 2018.
13. Frisch M. On the etiology of anal squamous carcinoma. *Dan Med Bull* **2002**; 49:194–209. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12238281>. Accessed 16 October 2018.
14. Machalek DA, Poynten M, Jin F, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* **2012**; 13:487–500. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204512700803>. Accessed 16 October 2018.
15. Frisch M, Fenger C, van den Brule AJ, et al. Variants of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomaviruses. *Cancer Res* **1999**; 59:753–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9973228>. Accessed 16 October 2018.
16. Hoots BE, Palefsky JM, Pimenta JM, Smith JS. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. *Int J cancer* **2009**; 124:2375–83. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.24215>. Accessed 16 October 2018.
17. Bentzen AG, Balthesgard L, Wanderås EH, et al. Impaired health-related quality of life after chemoradiotherapy for anal cancer: Late effects in a national cohort of 128 survivors. *Acta Oncol (Madr)* **2013**; 52:736–744. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23438358>. Accessed 16 October 2018.
18. Richel O, de Vries HJ, van Noesel CJ, Dijkgraaf MG, Prins JM. Comparison of imiquimod, topical fluorouracil, and electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men who have sex with men: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* **2013**; 14:346–353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23499546>. Accessed 16 October 2018.
19. Leon O, Guren M, Hagberg O, et al. Anal carcinoma - Survival and recurrence in a large cohort of patients treated according to Nordic guidelines. *Radiother Oncol*

- 2014**; 113:352–8. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814014004083>. Accessed 16 October 2018.
20. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog risks to humans **2004**; 83:1–1438.
 21. Jensen JS, Jensen DH, Grønhøj C, et al. Incidence and survival of oropharyngeal cancer in Denmark: a nation-wide, population-based study from 1980 to 2014. *Acta Oncol (Madr)* **2018**; 57:269–275. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29057724>. Accessed 8 October 2018.
 22. Mehanna H, Beech T, Nicholson T, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer—systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck* **2013**; 35:747–55. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/hed.22015>. Accessed 8 October 2018.
 23. Näsman A, Attner P, Hammarstedt L, et al. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: An epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer* **2009**; 125:362–366.
 24. Garnaes E, Kiss K, Andersen L, et al. A high and increasing HPV prevalence in tonsillar cancers in Eastern Denmark, 2000-2010: the largest registry-based study to date. *Int J cancer* **2015**; 136:2196–203.
 25. Garnaes E, Kiss K, Andersen L, et al. Increasing incidence of base of tongue cancers from 2000 to 2010 due to HPV: the largest demographic study of 210 Danish patients. *Br J Cancer* **2015**; 113:131–4. Available at: <http://www.nature.com/articles/bjc2015198>.
 26. Chancellor JA, Ioannides SJ, Elwood JM. Oral and oropharyngeal cancer and the role of sexual behaviour: a systematic review. *Community Dent Oral Epidemiol* **2017**; 45:20–34. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/cdoe.12255>. Accessed 8 October 2018.
 27. D'Souza G, Wentz A, Kluz N, et al. Sex Differences in Risk Factors and Natural History of Oral Human Papillomavirus Infection. *J Infect Dis* **2016**; 213:1893–1896. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26908748>. Accessed 8 October 2018.
 28. Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, et al. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Int J Epidemiol* **2010**; 39:166–81. Available at: <https://academic.oup.com/ije/article-lookup/doi/10.1093/ije/dyp350>. Accessed 8 October 2018.
 29. Høxbroe Michaelsen S, Grønhøj C, Høxbroe Michaelsen J, Friberg J, von Buchwald C. Quality of life in survivors of oropharyngeal cancer: A systematic

- review and meta-analysis of 1366 patients. *Eur J Cancer* **2017**; 78:91–102. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804917308249>. Accessed 8 October 2018.
30. Larsen CG, Jensen DH, Carlander A-LF, et al. Novel nomograms for survival and progression in HPV+ and HPV- oropharyngeal cancer: a population-based study of 1,542 consecutive patients. *Oncotarget* **2016**; 7:71761–71772.
 31. Douglawi A, Masterson TA. Updates on the epidemiology and risk factors for penile cancer. *Transl Androl Urol* **2017**; 6:785–790. Available at: <http://tau.amegroups.com/article/view/15046/17373>. Accessed 17 October 2018.
 32. Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM, Smith JS. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer Causes Control* **2009**; 20:449–457. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19082746>. Accessed 20 December 2018.
 33. Jakobsen JK, Krarup KP, Kirrander P, et al. Penile cancer in Scandinavia: Current practice and future perspectives. *Scand J Urol* **2016**; 50:90–92. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25438987>. Accessed 17 October 2018.
 34. Gruppe DUC. DaPeCa, Data Dansk Penis Cancer Database, Dansk Urologisk Cancer Gruppe, National årsrapport 2017-2018. 2018.
 35. Baldur-Felskov B, Hannibal CG, Munk C, Kjaer SK. Increased incidence of penile cancer and high-grade penile intraepithelial neoplasia in Denmark 1978-2008: a nationwide population-based study. *Cancer Causes Control* **2012**; 23:273–280.
 36. Frisch M, Ulf-Moller CJ, Simonsen J. Questionable evidence of increasing incidence of invasive penile cancer in Denmark. *Cancer Causes Control*. 2012; 23:652–659.
 37. Dillner J, Meijer CJ, von Krogh G, Horenblas S. Epidemiology of human papillomavirus infection. *Scand J Urol Nephrol Suppl* **2000**; :194–200.
 38. Krustrup D, Jensen HL, van den Brule AJC, Frisch M. Histological characteristics of human papilloma-virus-positive and -negative invasive and in situ squamous cell tumours of the penis. *Int J Exp Pathol* **2009**; 90:182–9. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2613.2008.00636.x>. Accessed 17 October 2018.
 39. Kirrander P, Kolaric A, Helenius G, et al. Human papillomavirus prevalence, distribution and correlation to histopathological parameters in a large Swedish cohort of men with penile carcinoma. *BJU Int* **2011**; 108:355–359. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21044240>. Accessed 17 October 2018.
 40. Madsen BS, van den Brule AJC, Jensen HL, Wohlfahrt J, Frisch M. Risk factors for squamous cell carcinoma of the penis—population-based case-control study in

- Denmark. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **2008**; 17:2683–91.
41. Dillner J, von Krogh G, Horenblas S, Meijer CJ. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scand J Urol Nephrol Suppl* **2000**; :189–93.
 42. Mortensen GL, Jakobsen JK. Patient perspectives on quality of life after penile cancer. *Dan Med J* **2013**; 60:A4655. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23809966>. Accessed 18 October 2018.
 43. Skeppner E, Windahl T, Andersson S-O, Fugl-Meyer KS. Treatment-seeking, aspects of sexual activity and life satisfaction in men with laser-treated penile carcinoma. *Eur Urol* **2008**; 54:631–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18788122>. Accessed 18 October 2018.
 44. Jaisamrarn U, Castellsagué X, Garland SM, et al. Natural History of Progression of HPV Infection to Cervical Lesion or Clearance: Analysis of the Control Arm of the Large, Randomised PATRICIA Study. *PLoS One* **2013**; 8:e79260.
 45. Luhn P, Walker J, Schiffman M, et al. The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. *Gynecol Oncol* **2013**; 128:265–270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23146688>. Accessed 17 October 2018.
 46. Oh HY, Kim MK, Seo S-S, Lee J-K. Association of Combined Tobacco Smoking and Oral Contraceptive Use With Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 or 3 in Korean Women. *J Epidemiol* **2016**; 26:22–29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26441210>. Accessed 17 October 2018.
 47. Rogers L, Siu SSN, Luesley D, Bryant A, Dickinson HO. Adjuvant radiotherapy and chemoradiation after surgery for cervical cancer. In: Rogers L, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2009: CD007583. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821430>. Accessed 17 October 2018.
 48. Bergmark K, Åvall-Lundqvist E, Dickman PW, Henningsohn L, Steineck G. Vaginal Changes and Sexuality in Women with a History of Cervical Cancer. *N Engl J Med* **1999**; 340:1383–1389. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10228188>. Accessed 17 October 2018.
 49. Jensen PT, Groenvold M, Klee MC, Thranov I, Petersen MA, Machin D. Longitudinal study of sexual function and vaginal changes after radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2003**; 56:937–49. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829128>. Accessed 17 October 2018.
 50. Haie-Meder C, Chargari C, Rey A, Dumas I, Morice P, Magné N. MRI-based low dose-rate brachytherapy experience in locally advanced cervical cancer patients initially treated by concomitant chemoradiotherapy. *Radiother Oncol* **2010**; 96:161–165. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20655120>.

Accessed 17 October 2018.

51. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* **2006**; 78:67–77. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814005005463>. Accessed 17 October 2018.
52. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* **1990**; 38:352–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2227547>. Accessed 17 October 2018.
53. Sundhedsstyrelsen. Screening for livmoderhalskræft - anbefalinger. 2018.
54. Hacker NF, Leuchter RS, Berek JS, Castaldo TW, Lagasse LD. Radical vulvectomy and bilateral inguinal lymphadenectomy through separate groin incisions. *Obstet Gynecol* **1981**; 58:574–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7301232>. Accessed 17 October 2018.
55. Nordcan. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer Danmark - Vulvkræft 2011-2015.
56. Sand FL, Munk C, Jensen SM, Svahn MF, Frederiksen K, Kjaer SK. 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**; 25:1090–1097. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27358257>. Accessed 20 December 2018.
57. 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**; 205:1544–53. Available at: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/jis228>. Accessed 18 October 2018.
58. Madsen BS, Jensen HL, van den Brule AJC, Wohlfahrt J, Frisch M. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina—Population-based case–control study in Denmark. *Int J Cancer* **2008**; 122:2827–2834. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18348142>. Accessed 20 December 2018.
59. Hacker NF, Leuchter RS, Berek JS, Castaldo TW, Lagasse LD. Radical vulvectomy and bilateral inguinal lymphadenectomy through separate groin incisions. *Obstet Gynecol* **1981**; 58:574–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7301232>. Accessed 18 October 2018.
60. van der Velden J, van Lindert AC, Lammes FB, et al. Extracapsular growth of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the vulva. The impact on

- recurrence and survival. *Cancer* **1995**; 75:2885–90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7773938>. Accessed 18 October 2018.
61. 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**; 94:207–11. Available at: <http://www.medicaljournals.se/acta/content/?doi=10.2340/00015555-1718>. Accessed 18 October 2018.
62. Ingles DJ, Pierce Campbell CM, Messina JA, et al. Human papillomavirus virus (HPV) genotype- and age-specific analyses of external genital lesions among men in the HPV Infection in Men (HIM) Study. *J Infect Dis* **2015**; 211:1060–7.
63. Munk C, Nielsen A, Liaw K-L, Kjaer SK. Genital warts in men: a large population-based cross-sectional survey of Danish men. *Sex Transm Infect* **2012**; 88:640–4. Available at: <http://sti.bmj.com/lookup/doi/10.1136/sextrans-2012-050512>. Accessed 18 October 2018.
64. Skaaby S, Kofoed K. Anogenital warts in Danish men who have sex with men. *Int J STD AIDS* **2011**; 22:214–7. Available at: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1258/ijisa.2011.010372>. Accessed 18 October 2018.
65. Oriel JD. Natural history of genital warts. 1971. *Sex Transm Infect* **2000**; 76 Suppl 1:S21. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10911854>. Accessed 18 October 2018.
66. Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. *Vaccine* **2008**; 26 Suppl 10:K17-28. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X08007469>. Accessed 18 October 2018.
67. Aubin F, Pr  tet J-L, Jacquard A-C, et al. Human papillomavirus genotype distribution in external acuminata condylomata: a Large French National Study (EDiTH IV). *Clin Infect Dis* **2008**; 47:610–5. Available at: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/590560>. Accessed 18 October 2018.
68. Azevedo J, Pista A, Lisboa C, et al. Epidemiology of human papillomavirus on anogenital warts in Portugal - The HERCOLES study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **2017**; 31:1342–1348. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/jdv.14311>. Accessed 18 October 2018.
69. McCloskey JC, Metcalf C, French MA, Flexman JP, Burke V, Beilin LJ. The frequency of high-grade intraepithelial neoplasia in anal/perianal warts is higher than previously recognized. *Int J STD AIDS* **2007**; 18:538–42. Available at: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1258/095646207781439694>. Accessed 18

October 2018.

70. Schlecht HP, Fugelso DK, Murphy RK, et al. Frequency of occult high-grade squamous intraepithelial neoplasia and invasive cancer within anal condylomata in men who have sex with men. *Clin Infect Dis* **2010**; 51:107–10. Available at: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/653426>. Accessed 18 October 2018.
71. Neme S, Wahome E, Mwashigadi G, et al. Prevalence, Incidence, and Clearance of Anogenital Warts in Kenyan Men Reporting High-Risk Sexual Behavior, Including Men Who Have Sex With Men. *Open forum Infect Dis* **2015**; 2:ofv070. Available at: <https://academic.oup.com/ofid/article-lookup/doi/10.1093/ofid/ofv070>. Accessed 18 October 2018.
72. Larsen HK, Kofoed K. [Ano-genital warts are more than benign lesions]. *Ugeskr Laeger* **2018**; 180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29798751>. Accessed 18 October 2018.
73. Kaderli R, Schnüriger B, Brügger LE. The impact of smoking on HPV infection and the development of anogenital warts. *Int J Colorectal Dis* **2014**; 29:899–908. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s00384-014-1922-y>.
74. Jiamton S, Leeyaphan C, Maneeprasopchoke P, Omcharoen V. Prevalence and clinical manifestations of male patients with anogenital warts attending a sexually transmitted disease clinic prior hpv vaccine recommendation. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* **2014**; 45:1337–43.
75. Mortensen GL, Larsen HK. The quality of life of patients with genital warts: a qualitative study. *BMC Public Health* **2010**; 10:113. Available at: <http://bmcpublikealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-10-113>. Accessed 18 October 2018.
76. Drolet M, Brisson M, Maunsell E, et al. The impact of anogenital warts on health-related quality of life: a 6-month prospective study. *Sex Transm Dis* **2011**; 38:949–56. Available at: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00007435-201110000-00015>. Accessed 18 October 2018.
77. Godínez JM, Nicolás-Párraga S, Pimenoff VN, et al. Phylogenetically related, clinically different: human papillomaviruses 6 and 11 variants distribution in genital warts and in laryngeal papillomatosis. *Clin Microbiol Infect* **2014**; 20:406–413.
78. Tjon Pian Gi REA, San Giorgi MRM, Slagter-Menkema L, et al. Clinical course of recurrent respiratory papillomatosis: comparison between aggressiveness of human papillomavirus-6 and human papillomavirus-11. *Head Neck* **2015**; 37:1625–32.
79. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah K V. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory

- papillomatosis. *Obstet Gynecol* **2003**; 101:645–52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12681865>. Accessed 18 October 2018.
80. Omland T, Akre H, Lie KA, Jebsen P, Sandvik L, Brøndbo K. Risk factors for aggressive recurrent respiratory papillomatosis in adults and juveniles. *PLoS One* **2014**; 9:1–13.
 81. Campisi P, Hawkes M, Simpson K, et al. The epidemiology of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis derived from a population level national database. *Laryngoscope* **2010**; 120:1233–1245.
 82. Omland T, Akre H, Vårdal M, Brøndbo K. Epidemiological aspects of recurrent respiratory papillomatosis: a population-based study. *Laryngoscope* **2012**; 122:1595–9.
 83. Rasmussen ER, Schnack DT, Jørkov AS, Raja AA, Olsen CH, Homøe P. Long-term follow-up and outcome in patients with recurrent respiratory laryngeal papillomatosis. *Dan Med J* **2017**; :1–5.
 84. Marsico M, Mehta V, Chastek B, Liaw K-L, Derkay C. Estimating the incidence and prevalence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis in publicly and privately insured claims databases in the United States. *Sex Transm Dis* **2014**; 41:300–5. Available at: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00007435-201405000-00005>. Accessed 24 January 2019.
 85. Nielsen N, Rasmussen N. Larynxpapillomer behandlet med CO₂-laser. *Dan Med J* **2010**; 172:284–289.
 86. EMA. EMA - scientific discussion Gardasil. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-discussion/gardasil-epar-scientific-discussion_en.pdf.
 87. Lowy DR, Herrero R, Hildesheim A. Primary endpoints for future prophylactic human papillomavirus vaccine trials: towards infection and immunobridging. *Lancet Oncol* **2015**; 16:e226–e233.
 88. Joura EA, Giuliano AR, Iversen O-E, et al. A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *N Engl J Med* **2015**; 372:711–723. Available at: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1405044>.
 89. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases. *N Engl J Med* **2007**; 356:1928–1943. Available at: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa061760>. Accessed 12 November 2018.
 90. Group TFIS. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent

- High-Grade Cervical Lesions. *N Engl J Med* **2007**; 356:1915–1927. Available at: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa061741>. Accessed 12 November 2018.
91. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* **2012**; 13:89–99.
92. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, et al. Safety and Persistent Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus Types 6, 11, 16, 18 L1 Virus-Like Particle Vaccine in Preadolescents and Adolescents. *Pediatr Infect Dis J* **2007**; 26:201–209. Available at: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00006454-200703000-00003>. Accessed 21 December 2018.
93. Thamsborg LH, Napolitano G, Larsen LG, Lynge E. Impact of HPV vaccination on outcome of cervical cytology screening in Denmark-A register-based cohort study. *Int J Cancer* **2018**; 143:1662–1670.
94. Brinth LS, Pors K, Theibel AC, Mehlsen J. Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papilloma virus. *Vaccine* **2015**; 33:2602–2605. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25882168>. Accessed 8 November 2018.
95. Brinth L, Pors K, Anna-Alex, Hoppe ra G, Badreldin I, Mehlsen J. Is Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis a Relevant Diagnosis in Patients with Suspected Side Effects to Human Papilloma Virus Vaccine? *Int J Vaccines Vaccin* **2015**; 1:1–0. Available at: <https://medcraveonline.com/IJVV/IJVV-01-00003>. Accessed 8 November 2018.
96. Kinoshita T, Abe R, Hineno A, Tsunekawa K, Nakane S, Ikeda S. Peripheral Sympathetic Nerve Dysfunction in Adolescent Japanese Girls Following Immunization with the Human Papillomavirus Vaccine. *Intern Med* **2014**; 53:2185–2200. Available at: <http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/internalmedicine/53.3133?lang=en&from=CrossRef&type=abstract>. Accessed 8 November 2018.
97. European Medicines Agency. Human papillomavirus (HPV) vaccines. 2015. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/referral/hpv-vaccines-article-20-procedure-assessment-report_en.pdf.
98. Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ* **2013**; 347:f5906. Available at: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.f5906>. Accessed 8 November 2018.

99. Hviid A, Svanström H, Scheller NM, Grönlund O, Pasternak B, Arnheim-Dahlström L. Human papillomavirus vaccination of adult women and risk of autoimmune and neurological diseases. *J Intern Med* **2018**; 283:154–165.
100. Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, et al. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med* **2014**; 275:398–408. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/joim.12155>. Accessed 8 November 2018.
101. Scheller NM, Svanström H, Pasternak B, et al. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA* **2015**; 313:54–61.
102. Feiring B, Laake I, Bakken IJ, et al. HPV vaccination and risk of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A nationwide register-based study from Norway. *Vaccine* **2017**; 35:4203–4212.
103. Donegan K, Beau-Lejdstrom R, King B, Seabroke S, Thomson A, Bryan P. Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. *Vaccine* **2013**; 31:4961–7. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X13011158>. Accessed 8 November 2018.
104. Scheller NM, Pasternak B, Molgaard-Nielsen D, Svanstrom H, Hviid A. Quadrivalent HPV Vaccination and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* **2017**; 376:1223–1233.
105. Mølbak K, Hansen ND, Valentiner-Branth P. Pre-Vaccination Care-Seeking in Females Reporting Severe Adverse Reactions to HPV Vaccine. A Registry Based Case-Control Study. *PLoS One* **2016**; 11:e0162520.
106. Lützen TH, Bech BH, Mehlsen J, et al. Psychiatric conditions and general practitioner attendance prior to HPV vaccination and the risk of referral to a specialized hospital setting because of suspected adverse events following HPV vaccination: a register-based, matched case-control study. *Clin Epidemiol* **2017**; Volume 9:465–473.
107. Tejada RA, Vargas KG, Benites-Zapata V, Mezones-Holguín E, Bolaños-Díaz R, Hernández A V. Human papillomavirus vaccine efficacy in the prevention of anogenital warts: systematic review and meta-analysis. *Salud Publica Mex* **2017**; 59:84–94.
108. Juvet LK, Sæterdal I, Couto E, Harboe I, Klemp M. Effect of HPV vaccination of boys. 2015.
109. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* **2018**; Available at:

<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009069.pub3>. Accessed 8 November 2018.

110. Higgins JP, Altman DG. Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JP, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Cochrane Book Series*. 2008: 187–241.
111. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* **2016**; 355:i4919.
112. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* **2011**; 64:383–394.
113. Harder T, Wichmann O, Klug SJ, van der Sande MAB, Wiese-Posselt M. Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review. *BMC Med* **2018**; 16:110.
114. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males. *N Engl J Med* **2011**; 364:401–411.
115. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV Vaccine against Anal HPV Infection and Anal Intraepithelial Neoplasia. *N Engl J Med* **2011**; 365:1576–1585.
116. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, et al. Effect of Prophylactic Human Papillomavirus (HPV) Vaccination on Oral HPV Infections Among Young Adults in the United States. *J Clin Oncol* **2018**; 36:262–267.
117. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, et al. Reduced Prevalence of Oral Human Papillomavirus (HPV) 4 Years after Bivalent HPV Vaccination in a Randomized Clinical Trial in Costa Rica. *PLoS One* **2013**; 8:e68329.
118. Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanstrom H, Sparen P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ* **2013**; 347:f5906.
119. Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A Review of Clinical Trials of Human Papillomavirus Prophylactic Vaccines. *Vaccine* **2012**; 30:F123–F138.
120. Jørgensen L, Gøtzsche PC, Jefferson T. The Cochrane HPV vaccine review was incomplete and ignored important evidence of bias. *BMJ Evidence-Based Med* **2018**; 23:165–168.
121. Tovey D, Soares-Weiser K. Cochrane's Editor in Chief responds to a BMJ Evidence - Based Medicine article criticizing the Cochrane Review of HPV vaccines. *Cochrane Database Syst Rev* **2018**;

122. Frisch M, Besson A, Clemmensen KKB, Valentiner-Branth P, Mølbak K, Hviid A. Quadrivalent human papillomavirus vaccination in boys and risk of autoimmune diseases, neurological diseases and venous thromboembolism. *Int J Epidemiol* **2018**; 47:634–641. Available at: <https://academic.oup.com/ije/article/47/2/634/4840712>. Accessed 21 December 2018.
123. Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ* **2010**; 340:c3493.
124. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, et al. End-of-study safety, immunogenicity and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24–45 years of age. *Br J Cancer* **2011**; 105:28–37.
125. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* **2006**; 95:1459–1466.
126. 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**; 25:915–922.
127. Brotherton JML, Malloy M, Budd AC, Saville M, Drennan KT, Gertig DM. Effectiveness of less than three doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical intraepithelial neoplasia when administered using a standard dose spacing schedule: Observational cohort of young women in Australia. *Papillomavirus Res* **2015**; 1:59–73. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405852115000063>. Accessed 24 January 2019.
128. Aihw. Cervical screening in Australia 2013-2014 CANCER SERIES NO. 97. Available at: <https://www.aihw.gov.au/getmedia/c5e7776b-907e-4467-b435-8d6863ef33e7/19750.pdf.aspx?inline=true>. Accessed 24 January 2019.
129. Bollerup S, Baldur-Felskov B, Blomberg M, Baandrup L, Dehlendorff C, Kjaer SK. Significant Reduction in the Incidence of Genital Warts in Young Men 5 Years into the Danish Human Papillomavirus Vaccination Program for Girls and Women. *Sex Transm Dis* **2016**; 43:238–42. Available at: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00007435-201604000-00005>. Accessed 18 October 2018.
130. Patel C, Brotherton JM, Pillsbury A, et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill* **2018**; 23.

131. Donovan B, Franklin N, Guy R, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis* **2011**; 11:39–44. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309910702255>. Accessed 18 October 2018.
132. Novakovic D, Cheng ATL, Baguley K, et al. Juvenile recurrent respiratory papillomatosis: 10-year audit and Australian prevalence estimates. *Laryngoscope* **2016**; 126:2827–2832.
133. Skorstengaard M, Thamsborg LH, Lyng E. Burden of HPV-caused cancers in Denmark and the potential effect of HPV-vaccination. *Vaccine* **2017**; 35:5939–5945.
134. Alemany L, Cubilla A, Halec G, et al. Role of Human Papillomavirus in Penile Carcinomas Worldwide. *Eur Urol* **2016**; 69:953–961.
135. Kjær SK, Munk C, Junge J, Iftner T. Carcinogenic HPV prevalence and age-specific type distribution in 40,382 women with normal cervical cytology, ASCUS/LSIL, HSIL, or cervical cancer: what is the potential for prevention? *Cancer Causes Control* **2014**; 25:179–189.
136. World Health Organization (WHO). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* **2017**; 92:241–268.
137. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: human papillomaviruses. Lyon: 2007.
138. Schwarz TF, Galaj A, Spaczynski M, et al. Ten-year immune persistence and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in females vaccinated at 15-55 years of age. *Cancer Med* **2017**; 6:2723–2731.
139. Nygård M, Saah A, Munk C, et al. Evaluation of the Long-Term Anti-Human Papillomavirus 6 (HPV6), 11, 16, and 18 Immune Responses Generated by the Quadrivalent HPV Vaccine. *Clin Vaccine Immunol* **2015**; 22:943 LP-948.
140. Guevara A, Cabello R, Woelber L, et al. Antibody persistence and evidence of immune memory at 5 years following administration of the 9-valent HPV vaccine. *Vaccine* **2017**; 35:5050–5057.
141. Drummond, M.F., McGuire A. Economic evaluation in health care: merging theory with practice. New York: Oxford University Press, 2001.
142. Gold, M.R., Siegel, J.E., Russell LB, editor. Cost-effectiveness in health and medicine. New York: Oxford University Press; 1996, 1996.
143. Gray, A.M., Clarke, P.M., Wolstenholme, J.L., Wordsworth S, editor. Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Health Care. Oxford: Oxford University

Press, 2011.

144. Kim JJ, Brisson M, Edmunds WJ, Goldie SJ. Modeling Cervical Cancer Prevention in Developed Countries. *Vaccine* **2008**; 26:K76–K86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18847560>. Accessed 24 January 2019.
145. Dasbach EJ, Elbasha EH, Insinga RP. Mathematical Models for Predicting the Epidemiologic and Economic Impact of Vaccination against Human Papillomavirus Infection and Disease. *Epidemiol Rev* **2006**; 28:88–100. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16740585>. Accessed 24 January 2019.
146. Ng SS, Hutubessy R, Chaiyakunapruk N. Systematic review of cost-effectiveness studies of human papillomavirus (HPV) vaccination: 9-Valent vaccine, gender-neutral and multiple age cohort vaccination. *Vaccine* **2018**; 36:2529–2544.
147. Sinisgalli E, Bellini I, Indiani L, et al. HPV vaccination for boys? A systematic review of economic studies Vaccinazione anti-HPV anche per i maschi? Una revisione sistematica degli studi farmaco-economici. 2015.
148. Suijkerbuijk AWM, Donken R, Lugnér AK, et al. The whole story: a systematic review of economic evaluations of HPV vaccination including non-cervical HPV-associated diseases. *Expert Rev Vaccines* **2017**; 16:361–375.
149. Folkhälsomyndigheten. Health economic evaluation of universal HPV vaccination within the Swedish national vaccination programme for children. 2017.
150. Qendri V, Bogaards JA, Berkhof J. Health and Economic Impact of a Tender-Based, Sex-Neutral Human Papillomavirus 16/18 Vaccination Program in the Netherlands. *J Infect Dis* **2017**; 216:210–219.
151. Jiménez E, Torkilseng EB, Klemp M. Cost-Effectiveness of HPV-Vaccination of Boys Aged 12 in a Norwegian Setting. **2015**;
152. Burger EA, Sy S, Nygård M, Kristiansen IS, Kim JJ. Prevention of HPV-related cancers in Norway: cost-effectiveness of expanding the HPV vaccination program to include pre-adolescent boys. *PLoS One* **2014**; 9:e89974.
153. Pearson AL, Kvizhinadze G, Wilson N, Smith M, Canfell K, Blakely T. Is expanding HPV vaccination programs to include school-aged boys likely to be value-for-money: a cost-utility analysis in a country with an existing school-girl program. *BMC Infect Dis* **2014**; 14:351.
154. Kulasingam S, Connelly L, Conway E, et al. A cost-effectiveness analysis of adding a human papillomavirus vaccine to the Australian National Cervical Cancer Screening Program. *Sex Health* **2007**; 4:165–75. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17931529>. Accessed 24 January 2019.
155. Olsen J, Jørgensen TR, Kofoed K, Larsen HK. Incidence and cost of anal, penile,

- vaginal and vulvar cancer in Denmark. *BMC Public Health* **2012**; 12:1082. Available at: <http://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-12-1082>.
156. Seto K, Marra F, Raymakers A, Marra CA. The cost effectiveness of human papillomavirus vaccines: a systematic review. *Drugs* **2012**; 72:715–43. Available at: <http://link.springer.com/10.2165/11599470-000000000-00000>. Accessed 24 January 2019.
157. Ben Hadj Yahia M-B, Jouin-Bortolotti A, Dervaux B. Extending the Human Papillomavirus Vaccination Programme to Include Males in High-Income Countries: A Systematic Review of the Cost-Effectiveness Studies. *Clin Drug Investig* **2015**; 35:471–85. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s40261-015-0308-4>. Accessed 24 January 2019.
158. The Health Information and Quality Authority I. Draft report for public consultation - Health technology assessment (HTA) of extending the national immunisation schedule to include HPV vaccination of boys. 2018.
159. Finansministeriet. Dokumentationsnotat - Den samfundsøkonomiske diskonteringsrente. 2018.
160. Geertz C. From the Native's Point of View: On the Nature of Anthropological Understanding. In: *Local knowledge*. Fontana Press, 1993: 664–670.
161. Bollerup S, Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Kjaer SK. Socioeconomic predictors of human papillomavirus vaccination in Danish men - A nationwide study. *Papillomavirus Res (Amsterdam, Netherlands)* **2017**; 3:18–23. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405852116300489>. Accessed 12 November 2018.
162. Hall MT, Simms KT, Lew J-B, et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *Lancet Public Heal* **2018**; 0.
163. Kjaer SK, Nygård M, Dillner J, et al. A 12-Year Follow-up on the Long-Term Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in 4 Nordic Countries. *Clin Infect Dis* **2018**; 66:339–345. Available at: <http://academic.oup.com/cid/article/66/3/339/4283361>. Accessed 8 November 2018.
164. Svahn MF, Munk C, von Buchwald C, Frederiksen K, Kjaer SK. Burden and incidence of human papillomavirus-associated cancers and precancerous lesions in Denmark. *Scand J Public Health* **2016**; 44:551–559.
165. Sundhedsdatastyrelsen. Behandlinger for kondylomer 2001-2017. 2018.
166. Olsen J, Jepsen MR. Human papillomavirus transmission and cost-effectiveness of introducing quadrivalent HPV vaccination in Denmark. *Int J Technol Assess*

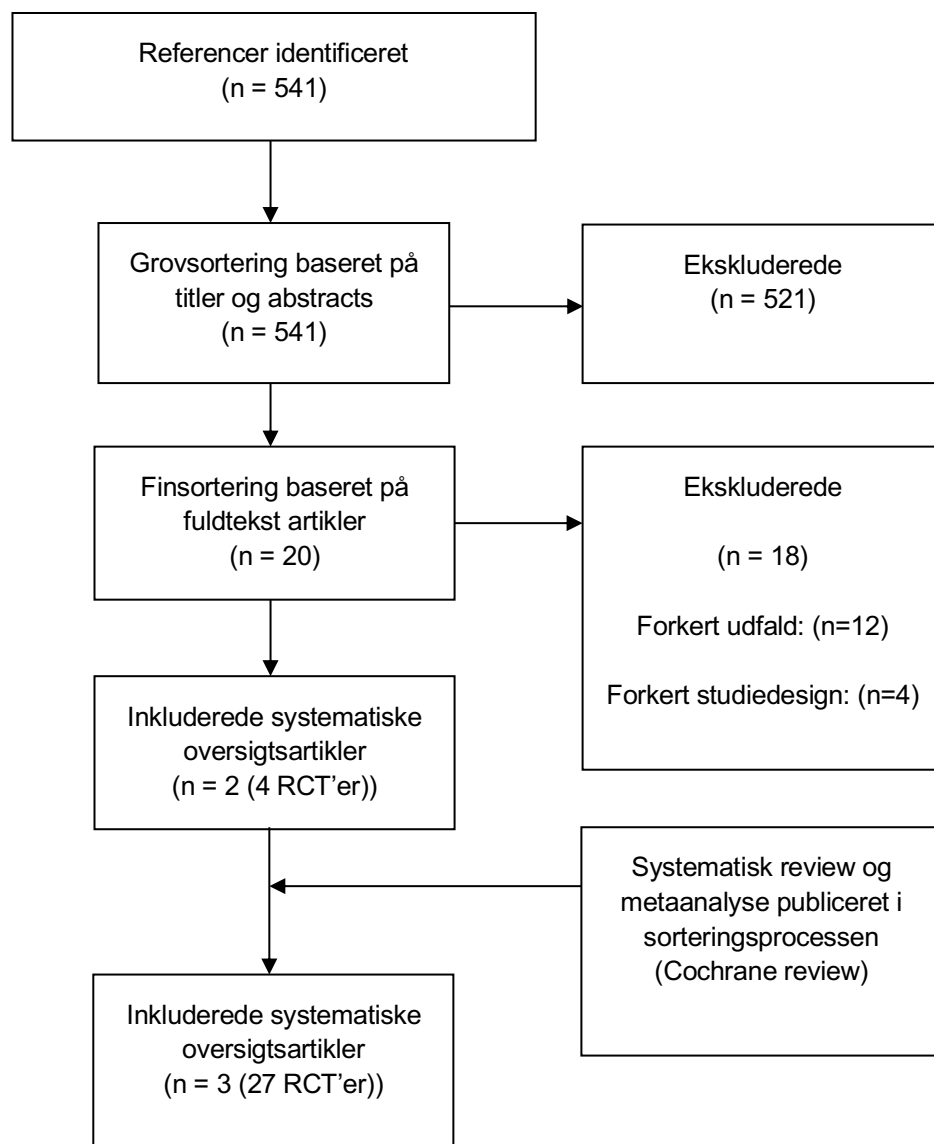
- Health Care **2010**; 26:183–91.
167. Myers EG, Lipkus I. Patient preferences for health states related to HPV-infection: visual analogue scales vs time trade-off elicitation [abstract]. In: Proceeding of the 21st International Papillomavirus Conference. Mexico City, Mexico: 2004.
 168. Dolan P. Modeling Valuations for EuroQol Health States. *Med Care* **1997**; 35:1095–1108.
 169. Conway EL, Farmer KC, Lynch WJ, Rees GL, Wain G, Adams J. Quality of life valuations of HPV-associated cancer health states by the general population. *Sex Transm Infect* **2012**; 88:517–21.

Bilagsfortegnelse

- Bilag 1:** Flowcharts og oversigt over inkluderet litteratur vedrørende effekt af HPV-vaccination
- Bilag 2:** Bibliografisk liste over ekskluderede studier vedrørende effekt af HPV-vaccination
- Bilag 3:** Inkluderet litteratur om sundhedsøkonomiske analyser af HPV-vaccination af drenge
- Bilag 4:** Parameterestimer og antagelser til sundhedsøkonomisk model

Bilag 1 Flowcharts og inkluderet litteratur vedrørende effekt af HPV-vaccination

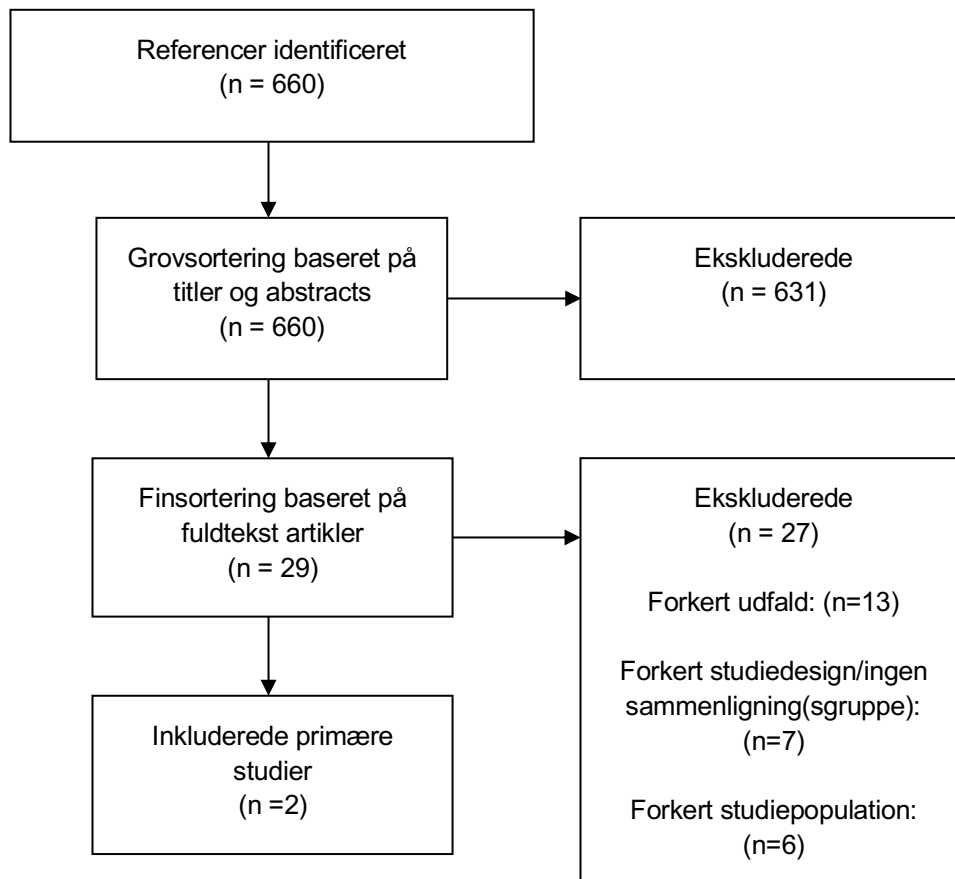
Figur 13. Flowchart, systematiske reviews og metaanalyser

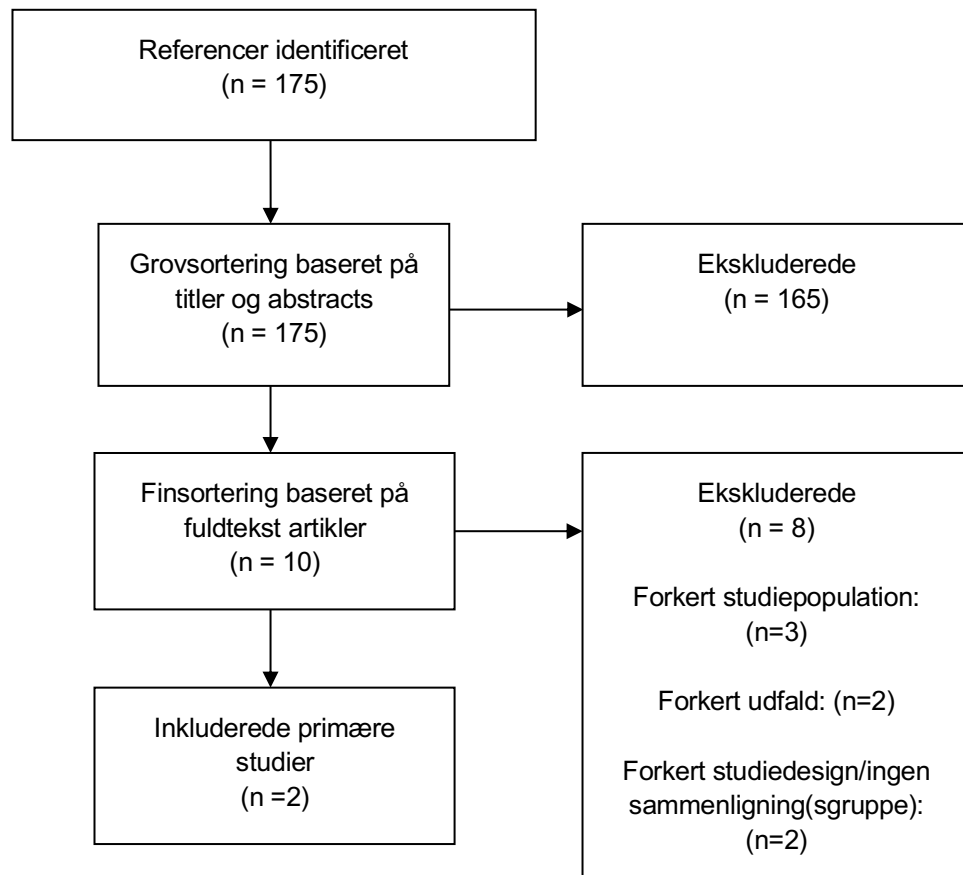


Tabel 15. Karakteristika ved de inkluderede studier (sekundærlitteratur)

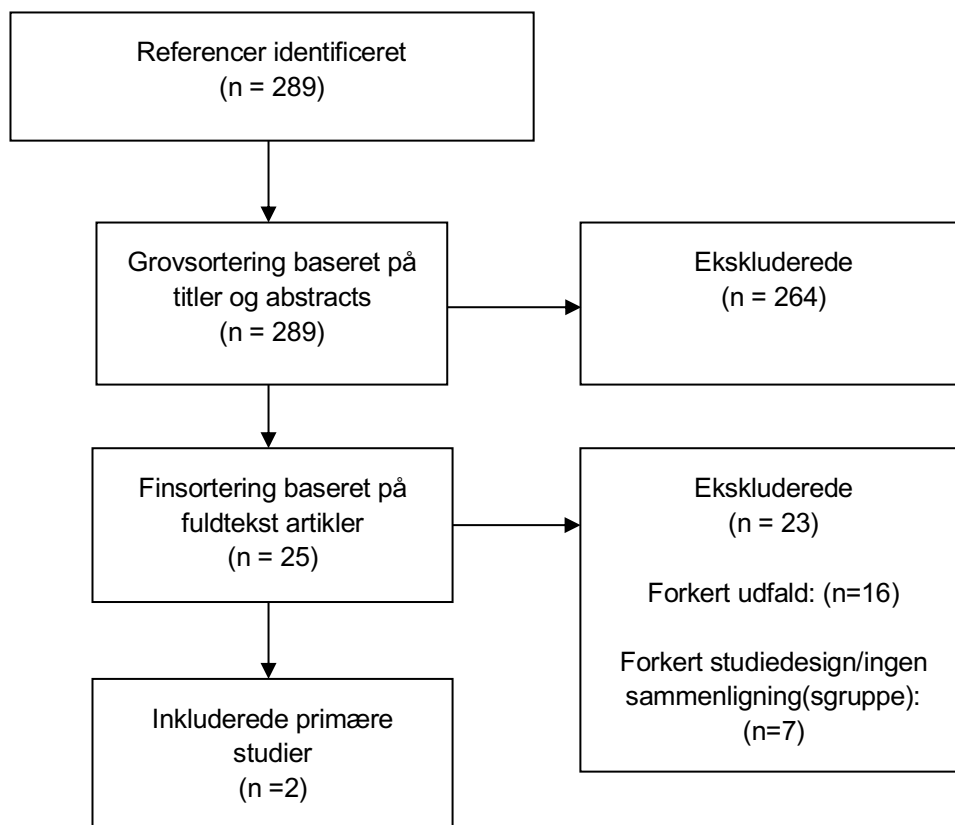
Førsteforfatter, årstal, Titel	Studiedesign	Population	Udfald anvendt i denne rapport
Arbyn M, 2018 [109] <i>Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors (Cochrane Review)</i>	Systematisk review og meta-analyse	Piger/kvinder. 23 RCT'er med i alt 71.597 deltagere: 36.000 HPV-vaccinerede, 35.597 ikke HPV-vaccinerede	Alvorlige bivirkninger (Serious adverse events, SAE)
Tejada RA, 2017 [107] <i>Human papillomavirus vaccine efficacy in the prevention of anogenital warts: systematic review and meta-analysis</i>	Systematisk review og meta-analyse	Drenge/mænd og piger/kvinder. Fire RCT'er med i alt 21.829 deltagere: 10.912 HPV-vaccinerede, 10.917 ikke HPV-vaccinerede	Kønsvorter
Juvel LK, 2015 [108] <i>Effect of HPV-vaccination of boys.</i> <i>(Report from Kunnskapssenteret no. 1-2015)</i>	Systematisk review og meta-analyse	Drenge/mænd. Ét studie per udfald: Studiepopulationerne er derfor beskrevet i afsnittet om primærlitteratur (Giuliano et al.	AIN2+ PIN2+

		2011 [114] og Palefsky et al. 2011 [115])	
--	--	---	--

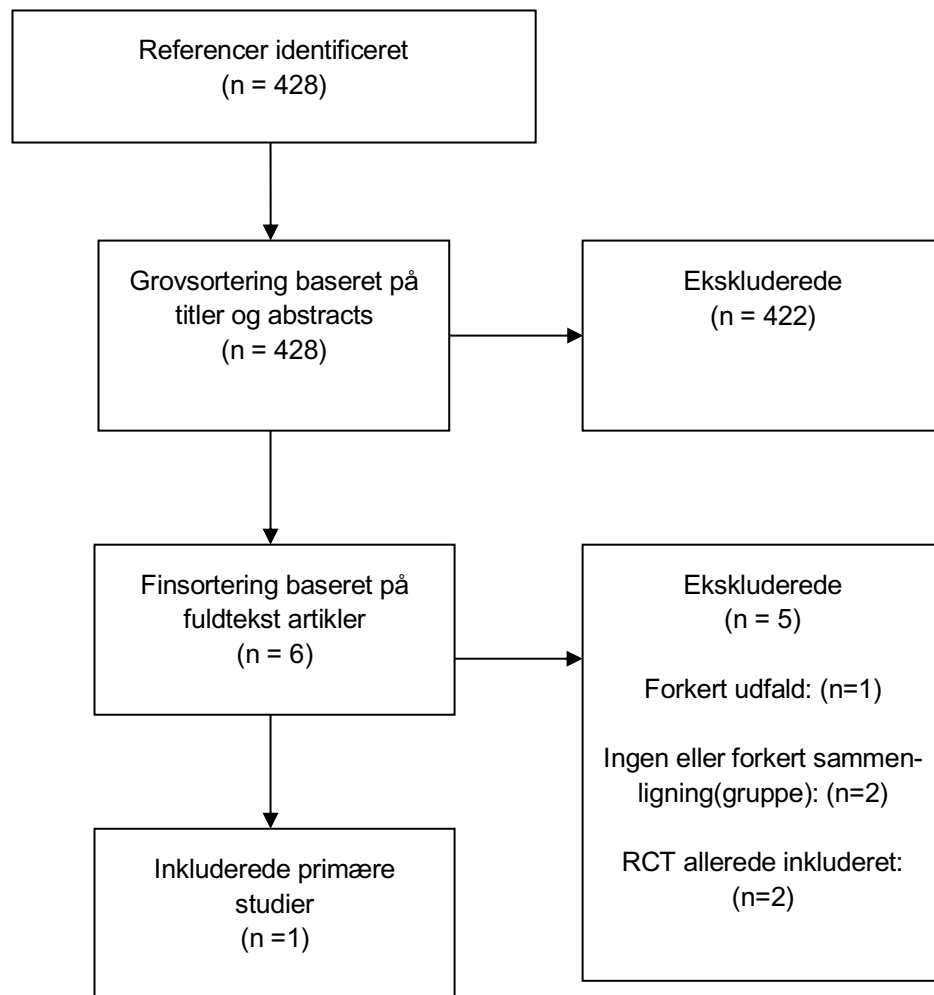
Figur 14. Flowchart, primærlitteratur, søgning 1

Figur 15. Flowchart, primærlitteratur, søgning 2

Figur 16. Flowchart, primærlitteratur, søgning 3



Figur 17. Flowchart, primærlitteratur, søgning 4



Tabel 16. Karakteristika ved de inkluderede studier (primærlitteratur)

Førsteforfatter, årstal, titel	Clinical-trial.gov-nummer	Sponseret af industrien	Studie-design	Studiepopulation	Intervention	Kontrol-/sammenligningsgruppe	Opfølgningstid	Udfald anvendt i denne rapport	Justeret for følgende konfoundere (for observationelle studier)
Giuliano, 2011[114] <i>Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males</i>	NCT00090285	Merck	RCT (samme forsøg som Pa-lefsky, 2011[115])	Mænd, 16-26 år. PPP: Ud af 4055 deltagere indgik 2805 i PPP: 1397 modtog HPV-vaccine, 1408 modtog placebo.	Tre doser fire-valent HPV-vaccine	Placebo	Median opfølgningstiden efter første dose (vaccine eller placebo) var 2,9 år.	Penil, perianal, eller perineal intraepithelial neoplasi grad 2 eller højere, PIN2+ (HPV-6, 11, 16, eller 18-relateret) Død af alle årsager	

				<p>Sikkerhedspopulation (død af alle årsager):</p> <p>Ud af 4049 deltagere havde 3895 deltagere opfølgingsdata og indgik i sikkerhedspopulationen:</p> <p>1945 modtog vaccine,</p> <p>1950 modtog placebo</p>					
<p>Palefsky, 2011[115]</p> <p><i>HPV Vaccine against Anal HPV Infection and Anal</i></p>	NCT00090285	Merck	RCT (samme forsøg som Giuliano, 2011[114])	<p>Samme forsøg som Giuliano 2011[114], men dette studie er udført på en subpopulation, som bestod af mænd, som har sex med</p>	Mindst én dosis fire-valent HPV-vaccine	Placebo	PPP blev fulgt i gennemsnit 2,2 år efter måned 7 af forsøget.	<p>Anal intraepithelial neoplasia grad to eller højere, AIN2+</p> <p>(HPV-6, 11, 16, eller</p>	

<p><i>Intraepithelial Neoplasia</i></p>				<p>mænd (MSM), 16-26 år:</p> <p>PPP:</p> <p>Ud af 598 deltagere i PPP indgik 402 i analysen:</p> <p>194 modtog HPV-vaccine, 208 modtog placebo.</p>				<p>18-relateret)</p>	
<p>Herrero, 2013[117]</p> <p><i>Reduced Prevalence of Oral Human Papillomavirus (HPV) 4 Years after Bivalent HPV Vaccination in a Randomized Clinical Trial in Costa Rica</i></p>	<p>NCT00128661</p>	<p>Vacciner sponsoreret af GlaxoSmithKline Biologicals (GSK)</p>	<p>RCT</p>	<p>Kvinder, 18-25 år.</p> <p>Ud af 7466 deltagere indgik 5834 i analysen vedr. oral HPV-infektion efter fire år:</p> <p>2910 modtog HPV-vaccine,</p>	<p>Mindst én dosis to-valent HPV-vaccine</p>	<p>Hepatitis A-vaccine</p>	<p>Ca. 4,5 år: median opfølgningstid efter første vaccine var 54,8 måneder for HPV-vaccinerede og 54,9 for kontrolvaccinerede.</p>	<p>Oral HPV-infektion (HPV-16 eller 18-relateret)</p>	

				2924 modtog kontrolvaccine					
Chaturvedi 2018[116]			Tværsnitsstudie	Mænd og kvinder, 18-33 år. 2627 deltagere: 496 med HPV-vaccination, 2131 uden HPV-vaccination	Mindst én dose af en hvilken som helst HPV-vaccine	Sammenligningsgruppen er personer uden HPV-vaccination	Oral HPV-prævalens blev i gennemsnit målt 4,1 år efter vaccination (4,2 år for kvinder og 3,7 år for mænd)	Oral HPV-infektion (HPV-6, 11, 16, eller 18-relateret)	Alder, køn, race/etnicitet

<p>Feiring, 2017[102]</p> <p><i>HPV vaccination and risk of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A nationwide register-based study from Norway</i></p>			<p>Regi-ster-ba-seret ko-hortestu-die</p>	<p>Piger, 12-18 år.</p> <p>176.453 piger:</p> <p>145.195 med HPV-vaccination (346.717 personår), 31.258 uden HPV-vaccination (156.475 personår)</p>	<p>Mindst én dosis af en hvilken som helst HPV-vaccine</p>	<p>Sammenligningsgruppen er personer uden HPV-vaccination</p>	<p>Varierende opfølgningstid; de piger, der blev fulgt længst blev fulgt seks år.</p> <p>I gennemsnit ca. tre år.</p>	<p>Kronisk træthedssyndrom (chronic fatigue syndrome, CFS/ Myalgisk Encephalomyelitis, ME)</p>	<p>Alder + fødselsår (også i crude). Derudover: begge forældres uddannelsesniveau, forældres fødeland, bopælsregion, antal tidligere hospitalskontakter</p>
<p>Arnheim-Dahlström, 2013[118]</p> <p><i>Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls</i></p>			<p>Regi-ster-ba-seret ko-hortestu-die</p>	<p>Piger, 10-17 år.</p> <p>997.585 piger:</p> <p>296.826 med HPV-vaccination,</p> <p>700.759 uden HPV-vaccination</p>	<p>Mindst én dosis fire-valent HPV-vaccine</p>	<p>Sammenligningsgruppen er personer uden HPV-vaccination</p>	<p>Varierende opfølgningstid; de piger, der blev fulgt længst blev fulgt fire år og tre måneder.</p> <p>Udfaldet blandt de vaccinerede blev målt inden for 180 dage efter vaccination.</p>	<p>Anden encephalitis, myelitis, encephalomyelitis</p>	<p>Estimatet for udfaldet anvendt i denne rapport er justeret.</p> <p>Andre estimater er justeret for: alder, ka-</p>

<p><i>with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study</i></p>									<p>lenderår, forældres føde-land, forældres uddannelsesniveau, forældres socioøkonomiske status</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

Bilag 2 Ekskluderet litteratur vedrørende effekt af HPV-vaccination

Anderson, Jonathan S.; Hoy, Jennifer; Hillman, Richard; Barnden, Megan; Eu, Beng; McKenzie, Andrew; Gittleson, Charmaine. A randomized, placebo-controlled, dose-escalation study to determine the safety, tolerability, and immunogenicity of an HPV-16 therapeutic vaccine in HIV-positive participants with oncogenic HPV infection of the anus. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: JAIDS* 2009;52(3):371-381

Angelo, Maria-Genalin; David, Marie-Pierre; Zima, Julia; Baril, Laurence; Dubin, Gary; Arellano, Felix; Struyf, Frank. Pooled analysis of large and long-term safety data from the human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine clinical trial programme. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety* 2014;23(5):466-479

Arrossi, Silvina; Temin, Sarah; Garland, Suzanne; Eckert, Linda O'Neal; Bhatla, Neerja; Castellsague, Xavier; Alkaff, Sharifa Ezat; Felder, Tamika; Hammouda, Doudja; Konno, Ryo; Lopes, Gilberto; Mugisha, Emmanuel; Murillo, Raul; Scarinci, Isabel C.; Stanley, Margaret; Tsu, Vivien; Wheeler, Cosette M.; Adewole, Isaac Folorunso; de Sanjose, Silvia. Primary Prevention of Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Guideline. *Journal of Global Oncology* 2017;3(5):611-634

Block, Stan L.; Brown, Darron R.; Chatterjee, Archana; Gold, Michael A.; Sings, Heather L.; Meibohm, Anne; Dana, Adrian; Haupt, Richard M.; Barr, Eliav; Tamms, Gretchen M.; Zhou, Haiping; Reisinger, Keith S. Clinical trial and post-licensure safety profile of a prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) I1 virus-like particle vaccine. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2010;29(2):95-101

Borja-Hart, Nancy L.; Benavides, Sandra; Christensen, Crystal. Human papillomavirus vaccine safety in pediatric patients: an evaluation of the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Annals of Pharmacotherapy* 2009;43(2):356-359

Brinth, Louise; Theibel, Ann Cathrine; Pors, Kirsten; Mehlsen, Jesper. Suspected side effects to the quadrivalent human papilloma vaccine. *Danish Medical Journal* 2015;62(4):A5064

Chao, C.; Klein, N. P.; Velicer, C. M.; Sy, L. S.; Slezak, J. M.; Takhar, H.; Ackerson, B.; Cheetham, T. C.; Hansen, J.; Deosaransingh, K.; Emery, M.; Liaw, K-L; Jacobsen, S. J. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Journal of internal medicine* 2012;271(2):193-203

Cheng, Shu-Hsing; Liao, Kuo-Sheng; Wang, Chi-Chao; Cheng, Chien-Yu; Chu, Fang-Yeh. Multiple types of human papillomavirus infection and anal precancerous lesions in HIV-infected men in Taiwan: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2018;8(1):e019894

Chow, Eric P. F.; Machalek, Dorothy A.; Tabrizi, Sepehr N.; Danielewski, Jennifer A.; Fehler, Glenda; Bradshaw, Catriona S.; Garland, Suzanne M.; Chen, Marcus Y.; Fairley, Christopher K. Quadrivalent vaccine-targeted human papillomavirus genotypes in heterosexual men after the Australian female human papillomavirus vaccination programme: a retrospective observational study. *The Lancet Infectious Diseases* 2017;17(1):68-77

Cockerill C.C.; Orvidas L.J.; Moore E.J.; Duresko B.J.; Tombers N.; Cockerill F.R.; Pritt, B. S. Human papillomavirus infection in benign tonsil swabs and tonsillectomy specimens. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)*. Conference: Annual Meeting of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation 2014. Orlando, FL United States. Conference Publication: (var.pagings) 2014;151(1 SUPPL. 1):P41-P42

Coskuner, Enis Rauf; Ozkan, Tayyar Alp; Karakose, Ayhan; Dillioglugil, Ozdal; Cevik, Ibrahim. Impact of the quadrivalent HPV vaccine on disease recurrence in men exposed to HPV Infection: a randomized study. *Journal of Sexual Medicine* 2014;11(11):2785-2791

Costa A.P.F.; Cobucci R.N.O.; Da Silva J.M.; Da Costa Lima P.H.; Giraldo P.C.; Goncalves, A. K. Safety of human papillomavirus 9-valent vaccine: A meta-analysis of randomized trials. *Journal of Immunology Research* 2017; 2017: 3736201.

Cramon, Cecilie; Poulsen, Christina Lindegaard; Hartling, Ulla Birgitte; Holden, Inge Kristine; Johansen, Isik Somuncu. Possible adverse effects of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Region of Southern Denmark: a retrospective, descriptive cohort study. *Danish Medical Journal* 2017;64(7)

Cranston, Ross D.; Cespedes, Michelle S.; Paczuski, Pawel; Yang, Ming; Coombs, Robert W.; Dragavon, Joan; Saah, Alfred; Godfrey, Catherine; Webster-Cyriaque, Jennifer Y.; Chiao, Elizabeth Y.; Bastow, Barbara; Wilkin, Timothy; ACTG 5298 Study Team. High Baseline Anal Human Papillomavirus and Abnormal Anal Cytology in a

Phase 3 Trial of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals Older Than 26 Years: ACTG 5298. Sexually transmitted diseases 2018;45(4):266-271

Descamps, Dominique; Hardt, Karin; Spiessens, Bart; Izurieta, Patricia; Verstraeten, Thomas; Breuer, Thomas; Dubin, Gary. Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials. Human Vaccines 2009;5(5):332-340

Ferris, Daron G.; Samakoses, Rudiwilai; Block, Stanley L.; Lazcano-Ponce, Eduardo; Restrepo, Jaime Alberto; Mehlsen, Jesper; Chatterjee, Archana; Iversen, Ole-Erik; Joshi, Amita; Chu, Jian-Li; Krick, Andrea Likos; Saah, Alfred; Das, Rituparna. 4-Valent Human Papillomavirus (4vHPV) Vaccine in Preadolescents and Adolescents After 10 Years. Pediatrics 2017;140(6): pii: e20163947

Ferris, Daron; Samakoses, Rudiwilai; Block, Stan L.; Lazcano-Ponce, Eduardo; Restrepo, Jaime Alberto; Reisinger, Keith S.; Mehlsen, Jesper; Chatterjee, Archana; Iversen, Ole-Erik; Sings, Heather L.; Shou, Qiong; Sausser, Timothy A.; Saah, Alfred. Long-term study of a quadrivalent human papillomavirus vaccine. Pediatrics 2014;134(3):e657-65

Garland, S. M.; Pitisuttithum, P.; Ngan, H. Y. S.; Cho, C-H; Lee, C-Y; Chen, C-A; Yang, Y. C.; Chu, T-Y; Twu, N-F; Samakoses, R.; Takeuchi, Y.; Cheung, T. H.; Kim, S. C.; Huang, L-M; Kim, B-G; Kim, Y-T; Kim, K-H; Song, Y-S; Lalwani, S.; Kang, J-H; Sakamoto, M.; Ryu, H-S; Bhatla, N.; Yoshikawa, H.; Ellison, M. C.; Han, S. R.; Moeller, E.; Murata, S.; Ritter, M.; Sawata, M.; Shields, C.; Walia, A.; Perez, G.; Luxembourg, A. Efficacy, Immunogenicity, and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine: Subgroup Analysis of Participants From Asian Countries. Journal of Infectious Diseases 2018;218(1):95-108

Geier, David A.; Geier, Mark R. A case-control study of quadrivalent human papillomavirus vaccine-associated autoimmune adverse events. Clinical rheumatology 2015;34(7):1225-

Geier, David A.; Geier, Mark R. Quadrivalent human papillomavirus vaccine and autoimmune adverse events: a case-control assessment of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) database. Immunologic research 2017;65(1):46-54

Glisson B.; Massarelli E.; William W.N.; Johnson F.M.; Kies M.S.; Ferrarotto R.; Guo M.; Peng S.A.; Lee J.J.; Tran H.; Kim Y.U.; Haymaker C.; Bernatchez C.; Curran M.; Sanchez Espiridion B.; Rodriguez Canales J.; Wistuba I.I.; Van Der Burg S.; Wang J.; Melief, C. Nivolumab and ISA 101 HPV vaccine in incurable HPV-161 cancer. Annals of Oncology 2017;Conference(Journal Article):42n. Spain. 28 (Supplement 5) (pp v403-v404), 2017

Goldstone, S. Efficacy of the quadrivalent hpv vaccine to prevent anal intraepithelial neoplasia among young men who have sex with men. Sexually Transmitted Infections. Conference: 19th Biennial Conference of the International Society for Sexually Transmitted Diseases Research. Quebec City, QC Canada. Conference Publication:2011;87(SUPPL. 1):A352

Goncalves, Ana Katherine; Cobucci, Ricardo Ney; Rodrigues, Hugo Marcus; de Melo, Amanda Gossion; Giraldo, Paulo Cesar. Safety, tolerability and side effects of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review. Brazilian Journal of Infectious Diseases 2014;18(6):651-659

Graham, Donna M.; Isaranuwatthai, Wanrudee; Habbous, Steven; de Oliveira, Claire; Liu, Geoffrey; Siu, Lillian L.; Hoch, Jeffrey S. A cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination of boys for the prevention of oropharyngeal cancer. Cancer 2015;121(11):1785-1792

Hansen, Bo T.; Campbell, Suzanne; Nygard, Mari. Long-term incidence trends of HPV-related cancers, and cases preventable by HPV vaccination: a registry-based study in Norway. BMJ Open 2018;8(2):e019005

Hillman R.J.; Giuliano A.R.; Palefsky J.M.; Goldstone S.; Moreira Jr. E.D.; Vardas E.; Aranda C.; Jessen H.; Ferris D.G.; Coutlee F.; Marshall J.B.; Vuocolo S.; Haupt R.M.; Guris D.; Garner, E. I. O. Immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (type 6/11/16/18) vaccine in males 16 to 26 years old. Clinical and Vaccine Immunology 2012;19(2):261-267

Hillman, R. J. The efficacy of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine against HPV-related genital disease and infection in HIV negative young men. Sexual Health. Conference: 2009 Australasian Sexual Health Conference. Gold Coast, QLD Australia. Conference Publication:2009;6(4):357

Hirth, Jacqueline M.; Chang, Mihyun; Resto, Vicente A.; HPV Study Group. Prevalence of oral human papillomavirus by vaccination status among young adults (18-30years old). Vaccine 2017;35(27):3446-3451

Huh W.K.; Joura E.A.; Giuliano A.R.; Iversen O.E.; de Andrade R.P.; Ault K.A.; Bartholomew D.; Cestero R.M.; Fedrizzi E.N.; Hirschberg A.L.; Mayrand M.H.; RuizSternberg A.M.; Stapleton J.T.; Wiley D.J.; Ferenczy A.; Kurman R.; Ronnett B.M.; Stoler M.H.; Cuzick J.; Garland S.M.; Kjaer S.K.; Bautista O.M.; Haupt R.; Moeller E.; Ritter M.; Roberts C.C.; Shields C.; Luxembourg, A. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. The Lancet 2017;390(10108):2143-2159

Intlekofer, Karlie A.; Cunningham, Michael J.; Caplan, Arthur L. The HPV vaccine controversy. *The Virtual Mentor* 2012;14(1):39-49

Jara, Luis J.; Garcia-Collinot, Grettel; Medina, Gabriela; Cruz-Dominguez, Maria Del Pilar; Vera-Lastra, Olga; Carranza-Muleiro, Rosa A.; Saavedra, Miguel A. Severe manifestations of autoimmune syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome). *Immunologic research* 2017;65(1):8-16

Jessen, H. HPV-Impfung bei Männern. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. Conference: Jubiläumskongress der DSTIG und zum Leopoldina-Symposium 2012. Berlin Germany. Conference Publication:2012;10(SUPPL. 3):30

Kahn, Jessica A.; Rudy, Bret J.; Xu, Jiahong; Secord, Elizabeth A.; Kapogiannis, Bill G.; Thornton, Sarah; Gillison, Maura L. Behavioral, immunologic, and virologic correlates of oral human papillomavirus infection in HIV-infected youth. *Sexually transmitted diseases* 2015;42(5):246-252

Kahn, Jessica A.; Xu, Jiahong; Kapogiannis, Bill G.; Rudy, Bret; Gonin, Rene; Liu, Nancy; Wilson, Craig M.; Worrell, Carol; Squires, Kathleen E. Immunogenicity and safety of the human papillomavirus 6, 11, 16, 18 vaccine in HIV-infected young women. *Clinical Infectious Diseases* 2013;57(5):735-744

Kinoshita, Tomomi; Abe, Ryu-Ta; Hineno, Akiyo; Tsunekawa, Kazuhiro; Nakane, Shunya; Ikeda, Shu-Ichi. Peripheral sympathetic nerve dysfunction in adolescent Japanese girls following immunization with the human papillomavirus vaccine. *Internal Medicine* 2014;53(19):2185-2200

Klein, Nicola P.; Hansen, John; Chao, Chun; Velicer, Christine; Emery, Michael; Slezak, Jeff; Lewis, Ned; Deosaransingh, Kamala; Sy, Lina; Ackerson, Bradley; Cheetham, T. Craig; Liaw, Kai-Li; Takhar, Harpreet; Jacobsen, Steven J. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine administered routinely to females. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2012;166(12):1140-1148

Kuhs K.A.L.; Gonzalez P.; Struijk L.; Castro F.; Hildesheim A.; Van Doorn L.J.; Rodriguez A.C.; Schiffman M.; Quint W.; Lowy D.R.; Porras C.; Delvecchio C.; Katki H.A.; Jimenez S.; Safaeian M.; Schiller J.; Solomon D.; Wacholder S.; Herrero R.; Kreimer, A. R. Prevalence of and risk factors for oral human papillomavirus among young-women in Costa Rica. *Journal of Infectious Diseases* 2013;208(10):1643-1652

Langer-Gould, Annette; Qian, Lei; Tartof, Sara Y.; Brara, Sonu M.; Jacobsen, Steve J.; Beaver, Brandon E.; Sy, Lina S.; Chao, Chun; Hechter, Rulin; Tseng, Hung Fu. Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. *JAMA Neurology* 2014;71(12):1506-1513

Lehtinen, Matti; Apter, Dan; Baussano, Iacopo; Eriksson, Tiina; Natunen, Kari; Paavonen, Jorma; Vanska, Simopekka; Bi, Dan; David, Marie-Pierre; Datta, Sanjoy; Struyf, Frank; Jenkins, David; Pukkala, Eero; Garnett, Geoff; Dubin, Gary. Characteristics of a cluster-randomized phase IV human papillomavirus vaccination effectiveness trial. *Vaccine* 2015;33(10):1284-1290

Lehtinen, Matti; Eriksson, Tiina; Apter, Dan; Hokkanen, Mari; Natunen, Kari; Paavonen, Jorma; Pukkala, Eero; Angelo, Maria-Genalin; Zima, Julia; David, Marie-Pierre; Datta, Sanjoy; Bi, Dan; Struyf, Frank; Dubin, Gary. Safety of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in adolescents aged 12-15 years: Interim analysis of a large community-randomized controlled trial. *Human vaccines & Immunotherapeutics* 2016;12(12):3177-3185

Lehtinen, Matti; Soderlund-Strand, Anna; Vanska, Simopekka; Luostarinen, Tapio; Eriksson, Tiina; Natunen, Kari; Apter, Dan; Baussano, Iacopo; Harjula, Katja; Hokkanen, Mari; Kuortti, Marjo; Palmroth, Johanna; Petaja, Tiina; Pukkala, Eero; Rekonen, Sirpa; Siitari-Mattila, Mari; Surcel, Helja-Marja; Tuomivaara, Leena; Paavonen, Jorma; Dillner, Joakim; Dubin, Gary; Garnett, Geoffrey. Impact of gender-neutral or girls-only vaccination against human papillomavirus-Results of a community-randomized clinical trial (I). *International Journal of Cancer* 2018;142(5):949-958

Macartney, Kristine K.; Chiu, Clayton; Georgousakis, Melina; Brotherton, Julia M. L. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Drug Safety* 2013;36(6):393-412

Macki, Mohamed; Dabaja, Ali A. Literature review of vaccine-related adverse events reported from HPV vaccination in randomized controlled trials. *Basic & Clinical Andrology* 2016;26:16

Mahajan, Deepika; Dey, Aditi; Cook, Jane; Harvey, Bronwen; Menzies, Rob; Macartney, Kristine. Surveillance of adverse events following immunisation in Australia annual report, 2013. *Communicable Diseases Intelligence Quarterly Report* 2015;39(3):E369-86

Mariani, Luciano; Vici, Patrizia; Suligoj, Barbara; Checcucci-Lisi, Giovanni; Drury, Rosybel Early direct and indirect impact of quadrivalent HPV (4HPV) vaccine on genital warts: a systematic review. *Advances in Therapy* 2015;32(1):10-30

Martinez-Lavin, M.; Amezcua-Guerra, L. Serious adverse events after HPV vaccination: a critical review of randomized trials and post-marketing case series. *Clinical rheumatology* 2017;36(10):2169-2178

McCarthy N.L.; Gee J.; Sukumaran L.; Weintraub E.; Duffy J.; Kharbanda E.O.; Baxter R.; Irving S.; King J.; Daley M.F.; Hechter R.; McNeil, M. M. Vaccination and 30-day mortality risk in children, adolescents, and young adults. *Pediatrics* 2016;137(3):e20152970

Miranda, Sara; Chaignot, Christophe; Collin, Cedric; Dray-Spira, Rosemary; Weill, Alain; Zureik, Mahmoud. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2million young girls in France. *Vaccine* 2017;35(36):4761-4768

Molbak, Kare; Hansen, Niels Dalum; Valentiner-Branth, Palle. Pre-Vaccination Care-Seeking in Females Reporting Severe Adverse Reactions to HPV Vaccine. A Registry Based Case-Control Study. *PLoS ONE [Electronic Resource]* 2016;11(9):e0162520

Moreira, Edson D. Jr; Block, Stan L.; Ferris, Daron; Giuliano, Anna R.; Iversen, Ole-Erik; Joura, Elmar A.; Kosalaraksa, Pope; Schilling, Andrea; Van Damme, Pierre; Bornstein, Jacob; Bosch, F. Xavier; Pils, Sophie; Cuzick, Jack; Garland, Suzanne M.; Huh, Warner; Kjaer, Susanne K.; Qi, Hong; Hyatt, Donna; Martin, Jason; Moeller, Erin; Ritter, Michael; Baudin, Martine; Luxembourg, Alain. Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials. *Pediatrics* 2016;138(2):pii: e20154387

Moreira, Edson D. Jr; Palefsky, Joel M.; Giuliano, Anna R.; Goldstone, Stephen; Aranda, Carlos; Jessen, Heiko; Hillman, Richard J.; Ferris, Daron; Coutlee, Francois; Vardas, Eftyhia; Marshall, J. Brooke; Vuocolo, Scott; Haupt, Richard M.; Guris, Dalya; Garner, Elizabeth I. O. Safety and reactogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 viral-like-particle vaccine in older adolescents and young adults. *Human Vaccines* 2011;7(7):768-775

Mouchet, Julie; Salvo, Francesco; Raschi, Emanuel; Poluzzi, Elisabetta; Antonazzo, Ippazio Cosimo; De Ponti, Fabrizio; Begaud, Bernard. Human papillomavirus vaccine and demyelinating diseases-A systematic review and meta-analysis. *Pharmacological Research* 2018;132:108-118

Novakovic, Daniel; Cheng, Alan T. L.; Zurynski, Yvonne; Booy, Robert; Walker, Paul J.; Berkowitz, Robert; Harrison, Henley; Black, Robert; Perry, Christopher; Vijayasekaran, Shyan; Wabnitz, David; Burns, Hannah; Tabrizi, Sepehr N.; Garland, Suzanne M.; Elliott, Elizabeth; Brotherton, Julia M. L. A Prospective Study of the Incidence of Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis After Implementation of a National HPV Vaccination Program. *Journal of Infectious Diseases* 2018;217(2):208-212

Nyitray, Alan G.; Carvalho da Silva, Roberto J.; Chang, Mihyun; Baggio, Maria Luiza; Ingles, Donna J.; Abrahamsen, Martha; Papenfuss, Mary; Lin, Hui-Yi; Salmeron, Jorge; Quiterio, Manuel; Lazcano-Ponce, Eduardo; Villa, Luisa L.; Giuliano, Anna R. Incidence, Duration, Persistence, and Factors Associated With High-risk Anal Human Papillomavirus Persistence Among HIV-negative Men Who Have Sex With Men: A Multinational Study. *Clinical Infectious Diseases* 2016;62(11):1367-1374

Ogawa Y.; Takei H.; Ogawa R.; Mihara, K. Safety of human papillomavirus vaccines in healthy young women: A meta-analysis of 24 controlled studies. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences* 2017;3:18

Ottria, L.; Candotto, V.; Cura, F.; Baggi, L.; Arcuri, C.; Nardone, M.; Gaudio, R. M.; Gatto, R.; Spadari, F.; Carinci, F. Human Papilloma Virus associated with oral cancer and preventive strategies: the role of vaccines. *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents* 2018;32(2 Suppl. 1):61-65

Palmieri B.; Poddighe D.; Vadala M.; Laurino C.; Carnovale C.; Clementi, E. Severe somatoform and dysautonomic syndromes after HPV vaccination: Case series and review of literature. *Immunologic research* 2017;65(1):106-116

Papaioannou, V-A; Lux, A.; Voigt-Zimmermann, S.; Arens, C. Treatment outcomes of recurrent respiratory papillomatosis : Retrospective analysis of juvenile and adult cases. *HNO* 2018;66(Suppl 1):7-15

Riethmuller, Didier; Jacquard, Anne-Carole; Lacau St Guily, Jean; Aubin, Francois; Carcopino, Xavier; Pradat, Pierre; Dahlab, Andre; Pretet, Jean-Luc. Potential impact of a nonavalent HPV vaccine on the occurrence of HPV-related diseases in France. *BMC Public Health* 2015;15:453

Ruiz-Sternberg, Angela Maria; Moreira, Edson D. Jr; Restrepo, Jaime A.; Lazcano-Ponce, Eduardo; Cabello, Robinson; Silva, Arnaldo; Andrade, Rosires; Revollo, Francisco; Uscanga, Santos; Victoria, Alejandro; Guevara, Ana Maria; Luna, Joaquin; Plata, Manuel; Dominguez, Claudia Nossa; Fedrizzi, Edison; Suarez, Eugenio; Reina, Julio C.; Ellison, Misoo C.; Moeller, Erin; Ritter, Michael; Shields, Christine; Cashat, Miguel; Perez, Gonzalo; Luxembourg, Alain. Efficacy, immunogenicity, and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine in Latin American girls, boys, and young women. *Papillomavirus Research* 2017;5:63-74

Schofield J.R.; Hendrickson, J. E. Autoimmunity, Autonomic Neuropathy, and the HPV Vaccination: A Vulnerable Subpopulation. *Clinical pediatrics* 2018;57(5):603-606

Schwarz T.; Spaczynski M.; Kaufmann A.; Wysocki J.; Galaj A.; Schulze K.; Suryakiran P.; Thomas F.; Descamps, D. Persistence of immune responses to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15-55 years and first-time modelling of antibody responses in mature women: Results from an open-label 6-year follow-up study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2015;122(1):107-118

Swedish, Kristin A.; Factor, Stephanie H.; Goldstone, Stephen E. Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study. *Clinical Infectious Diseases* 2012;54(7):891-898

Tan P.; Wang X.; Wei S.; Liu Y.; Wei Q.; Dong, Q. Efficacy and safety of prophylactic human papillomavirus vaccination in healthy males: A meta-analysis. *Reviews in Medical Microbiology* 2015;26(4):143-153

Tomljenovic, Lucija; Spinosa, Jean Pierre; Shaw, Christopher A. Human papillomavirus (HPV) vaccines as an option for preventing cervical malignancies: (how) effective and safe? *Current pharmaceutical design* 2013;19(8):1466-1487

Trimble, C. L. Preventing human papillomavirus disease. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30(25):3037-3038

Ventimiglia, Eugenio; Horenblas, Simon; Muneer, Asif; Salonia, Andrea. Human Papillomavirus Infection and Vaccination in Males. *European Urology Focus* 2016;2(4):355-362

Weber, Sandra Kohli; Schlagenhaut, Patricia. Childhood vaccination associated adverse events by sex: a literature review. *Travel Medicine & Infectious Disease* 2014;12(5):459-480.

Wheeler C.M.; Skinner S.R.; Del RosarioRaymundo M.R.; Garland S.M.; Chatterjee A.; LazcanoPonce E.; Salmeron J.; McNeil S.; Stapleton J.T.; Bouchard C.; Martens M.G.; Money D.M.; Quek S.C.; Romanowski B.; Vallejos C.S.; ter Harmsel B.; Prilepskaya V.; Fong K.L.; Kitchener H.; Minkina G.; Lim Y.K.T.; Stoney T.; Chakhtoura N.; Cruickshank M.E.; Savicheva A.; da Silva D.P.; Ferguson M.; Molijn A.C.; Quint W.G.V.; Hardt K.; Descamps D.; Suryakiran P.V.; Karkada N.; Geeraerts B.; Dubin G.; Struyf, F. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *The Lancet Infectious Diseases* 2016;16(10):1154-1168

Wilkin, Timothy J.; Chen, Huichao; Cespedes, Michelle S.; Leon-Cruz, Jorge T.; Godfrey, Catherine; Chiao, Elizabeth Y.; Bastow, Barbara; Webster-Cyriaque, Jennifer; Feng, Qinghua; Dragavon, Joan; Coombs, Robert W.; Presti, Rachel M.; Saah, Alfred; Cranston, Ross D. A randomized, placebo-controlled trial of the quadrivalent HPV vaccine in HIV-infected adults age 27 years or older: AIDS Clinical Trials Group protocol A5298. *Clinical Infectious Diseases* 2018;67(9):1339-1346

Yoneda, M. Acute disseminated encephalomyelitis following immunization with human papillomavirus vaccines. *Internal Medicine* 2016;55(21):3077-3078

Ziada M.; Bunker C.B.; Muneer, A. Premalignant penile lesions. *Journal of Clinical Urology* 2016;9(4):216-222

Bilag 3: Inkluderet litteratur om sundhedsøkonomiske analyser af HPV-vaccination af drenge

Tabel 17. Inkluderede systematiske reviews

Forfatter og titel	Ng, S. S., Hutubessy, R., & Chaiyakunapruk, N. (2018). <i>Systematic review of cost-effectiveness studies of human papillomavirus (HPV) vaccination: 9-Valent vaccine, gender-neutral and multiple age cohort vaccination</i> . Vaccine.	Sinisgalli, E., Bellini, I., Indiani, L., Sala, A., Bechini, A., Bonanni, P., & Boccalini, S. (2015). <i>HPV vaccination for boys? A systematic review of economic studies</i> . Epidemiol Prev.	Suijkerbuijk, A. W., Donken, R., Lugnér, A. K., de Wit, G. A., Meijer, C. J., de Melker, H. E., & Bogaards, J. A. (2017). <i>The whole story: a systematic review of economic evaluations of HPV vaccination including non-cervical HPV-associated diseases</i> . Expert review of vaccines.
År	2018	2015	2017
Formål	At opdatere den økonomiske evidens for HPV-vaccination ift. 1) ni-valent versus to- eller fire-valente vaccine, 2) <u>kønsneutral vaccination sammenlignet med vaccination kun af piger</u> , og 3) vaccinator af multiple alderskohorter sammenlignet med enkeltårs kohorte	At foretage et systematisk review af økonomiske studier, der har undersøgt inklusion af drenge i et HPV-vaccinationsprogram	At gennemgå publiceret litteratur om omkostningseffektiviteten af HPV-vaccination med fokus på alle HPV-relaterede sygdomme. Særligt fokus på at undersøge, hvordan hhv. kønsneutral vaccination og vaccination kun af kvinder påvirker omkostningseffektiviteten, når ikke-cervikale outcomes medtages
Periode for literatursøgning	Frem til juni 2016	2005-2015	Frem til 18. januar 2016
Inklusionskriterier	Egentlig økonomisk evaluering af ni-valente vaccine <u>eller</u> kønsneutral HPV-vaccination <u>eller</u>	Sprog: Engelsk eller Italiensk	Økonomisk evaluering af HPV-vaccination inkluderende <u>mere</u> end blot cervix cancer

	vaccination af multiple alderskohorter, der tager både omkostninger og effekter i betragtning	Evaluering af omkostningseffektiviteten af inklusion af drenge sammenlignet med vaccination kun af piger	Sprog: Engelsk
Eksklusionskriterier	Reviews, editorials og konferenceabstracts Studier, der evaluerer specifikke grupper, som fx HIV-positive patienter	Ikke økonomisk evaluering	Ikke økonomisk evaluering Editorials og konferenceabstracts o.lign.
Antal inkluderede studier (der undersøger vaccination af både piger og drenge)	14	15	9
Lande	Østrig, USA, UK, Brasilien, Canada, Danmark, Italien, Vietnam, Mexico	USA, Brasilien, Mexico, New Zealand, Østrig, UK, Norge, Danmark, Canada	New Zealand, Danmark, USA, UK, Norge, Østrig, Italien
Modeltyper	Dynamiske	Dynamiske og hybride	Dynamiske og hybride
Inkluderede sygdomme	4 analyser: CIN, cervix, anal, vaginal, vulva, penis og oropharynx cancer, kønsvorter og larynxpapillomer 3 analyser: CIN, cervix, anal, vaginal, vulva, penis og oropharynx cancer og kønsvorter 1 analyse: Cervix, anal, vaginal, vulva, penis og oropharynx cancer 3 analyser: Cervix cancer, CIN og kønsvorter 2 analyser: Cervix cancer og CIN 1 analyse: Cervix cancer	1 analyser: CIN, cervix, anal, vaginal, vulva, penis og oropharynx cancer, kønsvorter og larynxpapillomer 1 analyser: CIN, cervix, anal, vaginal, vulva, penis og oropharynx cancer, kønsvorter 4 analyser: CIN, cervix, anal, vaginal, vulva og oropharynx cancer samt kønsvorter 1 analyse: CIN, cervix, anal, vulva og oropharynx cancer samt kønsvorter. 4 studier: CIN, cervix cancer og kønsvorter 2 analyser: CIN og cervix cancer 1 analyse: CIN, cervix cancer, kønsvorter, larynxpapilloma 1 analyse: Aldersspecifik HPV-incidens	4 analyser: Cervix, anal, vaginal, vulva, penis og oropharynx cancer, kønsvorter og larynxpapillomer 3 analyser: Cervix, anal, vaginal, vulva, penis og oropharynx cancer samt kønsvorter 1 analyse: Cervix, anal, vulva, penis og oropharynx cancer samt kønsvorter 4 analyser: Cervix cancer

Konklusion	<ul style="list-style-type: none">• Inklusion af drenge i vaccinationsprogrammet er omkostningseffektivt, hvis vaccinepris og vaccinationsdækning er lav (< 75%)• Lav tilslutning blandt kvinder og flere outcomes påvirker omkostningseffektiviteten positivt. Mange studier medtog ikke kræftformer som penis og analcancer --> potentielt underestimering• At øge tilslutningen blandt kvinder bør prioriteres, da det er mere effektivt og mindre omkostningsfuldt end at inkludere drenge	<ul style="list-style-type: none">• Inklusion af drenge er omkostningseffektivt eller potentielt omkostningseffektivt i 53% (8 stk) og 7% af studierne. 40% (6 stk) konkluderer, at inklusion af drenge <u>ikke</u> er omkostningseffektivt• Omkostningseffektivitetsratio spændende fra ~ 74.800 DKK - 519.000 DKK/QALY (omregnet fra € og \$)• Omkostningseffektivitet stærkt påvirket af vaccinepris og tilslutning blandt kvinder	<ul style="list-style-type: none">• Ved inklusion af ikke-cervikale sygdomme, er omkostningseffektivitetsratioen 2,85 så lav som hvis kun cervix cancer inkluderes
------------	--	---	--

Tabel 18 Inkluderede primærstudier

Forfatter og titel	Jiménez, E., Torkilseng, E. B., & Klemp, M. (2015). <i>Cost-effectiveness of HPV-vaccination of boys aged 12 in a Norwegian setting.</i> Norwegian Knowledge Centre for the Health Services.	Qendri, V., Bogaards, J. A., & Berkhof, J. (2017). <i>Health and economic impact of a tender-based, sex-neutral human papillomavirus 16/18 vaccination program in the Netherlands.</i> The Journal of infectious diseases	Folkhälsomyndigheten (2017). <i>Health economic evaluation of universal HPV vaccination within the swedish national vaccination programme for children.</i> Folkhälsomyndigheten
År	2015	2017	2017
Land	Norge	Holland	Sverige
Formål	At undersøge, hvorvidt HPV-vaccination af både 12-årige drenge og piger er omkostningseffektivt	At evaluere, hvorvidt HPV-vaccination af drenge er mere eller mindre efficient end at øge tilslutningen blandt piger samt at undersøge, hvorvidt kønsneutral vaccination er omkostningseffektiv	At vurdere omkostningseffektiviteten af HPV-vaccination som tilføjelse vaccinationsprogrammet i Sverige
Inkorporerer flokbeskyttelse	Ja	Ja	Ja
Sammenligningsgrundlag	Nuværende praksis: HPV-vaccination kun af piger (12 år)	Nuværende praksis: HPV-vaccination kun af piger	Nuværende praksis: HPV-vaccination af piger samt screening
Sygdomme inkluderet	Cervix og vulva cancer samt kønsvorter Inklusion af vaginal og anale præcancer læsioner og anal cancer i følsomhedsanalyse	Cervix, vulva, vaginal, anal, oropharynx og penis cancer	CIN, Cervix, vulva, vaginal, anal, penis og oropharynx cancer Inklusion af kønsvorter i subanalyse
Effektmål	Kvalitetsjusterede leveår	Leveår	Kvalitetsjusterede leveår
Inkluderede omkostninger	Direkte og indirekte omkostninger	Direkte omkostninger	Direkte og indirekte omkostninger i primære analyse Kun direkte omkostninger i følsomhedsanalyse

Konklusion	<ul style="list-style-type: none">• Det er formentlig ikke omkostningseffektivt at inkludere 12-årige drenge i vaccinationsprogrammet• Omkostningseffektivitetsratio hhv. med og uden inddragelse af indirekte omkostninger: 1.626.261 NOK /QALY (~1,3 mio. DKK) og 1.789.463 NOK/QALY (~1,4 mio. DKK)• Større tilslutning blandt piger (fra 82 til 92%) lader til at være mere omkostningseffektivt end at vaccinere både drenge og piger, hvis tilslutningen er 82 %	<ul style="list-style-type: none">• Kønsneutral vaccination er formentlig omkostningseffektivt givet aktuelle vaccinationsdækning i Holland• HPV-vaccination af 40 % drenge og 60 % piger medfører samme øgning i leveår som øget tilslutning fra 60 % til 80 % blandt kvinder• Omkostningseffektivitetsratio: 9.134 €/leveår (~68.000 DKK)	<ul style="list-style-type: none">• Omkostningseffektivitetsratio hhv. med og uden inddragelse af indirekte omkostninger: 375.000 SEK/kvalitetsjusteret leveår (~ 269.000 DKK) og 400.000 SEK/kvalitetsjusteret leveår (~ 287.000 DKK)• Omkostningseffektivitetsratio ved inklusion af kønsvorter: 290.000 SEK/kvalitetsjusteret leveår (~208.000 DKK)
------------	--	---	---

Bilag 4: Parameterestimater og antagelser til sundhedsøkonomisk model

Vaccine og dosis

Vaccinen, der modelleres, er Gardasil®9, som beskytter mod HPV-typerne 11, 18, 31, 33, 45, 52, 6, 58 og 16.³⁷ Der antages et to-dosis-vaccinationsprogram.

Vaccinationsdækning

I primæranalysen er antaget en vaccinationsdækning på 80 %, som er højere end den nuværende dækning blandt piger, fordi forventningen er, at vaccinationsdækningen vil stige i løbet af de kommende år og igen nå på niveau med dækningen i ældre årgange af vaccinerede piger. En dækning på 50 % er undersøgt i en følsomhedsanalyse.

Vaccinens effekt

Som beskrevet i metodeafsnittet, antages der fuldstændig immunitet blandt vaccinerede piger. Desuden antages det, at beskyttelsen er livslang. Virkningsgraden antages at være 90 % for HPV-relaterede kræftformer blandt mænd samt kønsvorter [3,66]. Dette svarer til den andel af HPV-relaterede tilfælde, som Gardasil®9 beskytter imod.

Flokbeskyttelse

I modellen er inkorporeret en justeringsfaktor, som ganges på sandsynligheden for HPV-infektion i forskellige aldersgrupper. Således tages der højde for den reduktion i HPV-prævalens, som vaccination af drenge vil medføre.

Risikoen for HPV-relateret kræft er beregnet som en funktion af den køns- og aldersspecifikke risiko for HPV-relateret kræft ved HPV-vaccination kun af piger og en justeringsfaktor, som tager højde for ændringer i sandsynligheden for HPV-infektionen i de respektive aldersgrupper.

Reduktionen i risiko for HPV-infektion for henholdsvis drenge og piger på en given alder i et givent år er beregnet som en funktion af sandsynligheden for HPV-infektion for enten piger eller drenge på en bestemt alder på et givent tidspunkt ved HPV-vaccination kun af piger og sandsynligheden for HPV-infektion for piger eller drenge på en bestemt alder på et givent tidspunkt ved HPV-vaccination af både drenge og piger. Det er antaget, at 90 % af individerne i populationen har seksuelle kontakter, der ligger inden for deres eget 10-års aldersinterval.

Der er beregnet en justeringsfaktor for henholdsvis drenge- og pigemodellen. I pigemodellen er effekten af flokbeskyttelse kun 'aktiveret' i scenariet med HPV-vaccination af både drenge og piger, mens drengene i begge scenarier får gavn af flokbeskyttelse som følge af vaccination af pigerne. Mænd, der har sex med mænd (MSM), har ikke gavn af

³⁷ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_en.pdf

den flokbeskyttelse, som vaccination af piger medfører. Det er efter aftale med Sundhedsstyrelsen antaget, at 5 % af danske drenge er MSM.

Tabel 19 illustrerer vaccinationsdækningen i forskellige aldersgrupper, som er anvendt til at beregne justeringsfaktoren. Estimerne for dækningen i aldersgrupperne 26-49 og 50+ svarer til den nuværende dækning, og dækningen i aldersgruppen 10-25 år svarer til dækningen i primæranalysen.³⁸

Tabel 19. Vaccinationsdækning i forskellige aldersgrupper (færdigvaccinerede)			
Aldersgruppe	Dansk estimat for piger	Dansk estimat for drenge	Kilde
10-25 år	80 %	80 %	Sundhedsstyrelsen
26-49 år	38 %	1 %	Sundhedsstyrelsen
50+ år	0 %	0 %	Sundhedsstyrelsen

Incidens

Risikoen for at udvikle henholdsvis HPV-relateret kræft, CIN og kønsvorter er beregnet på baggrund af det gennemsnitlige antal sygdomstilfælde fordelt på køn og alder samt andelen af tilfælde, som kan tilskrives HPV og således kan forebygges ved HPV-vaccination. Fra Cancerregistret er udtrukket den gennemsnitlige årlige incidens af CIN og de respektive kræftformer i perioden 2010-2014, og herefter er den HPV-specifikke incidens beregnet ved hjælp af estimerne i Tabel 20.

Tabel 20. Andel af sygdomstilfælde i Danmark, der kan tilskrives HPV (alle typer)³⁹		
Sygdom	Estimat	Kilde
CIN 1	89 %	[135]
CIN 2	95 %	[135]
CIN 3	98 %	[135]
Livmoderhalskræft	100 %	[135]
Vaginalkræft	77 %	[8]
Vulvakræft	40 %	[8]

³⁸ I følsomhedsanalysen er samme fordelinger anvendt, men med 50 % dækning i aldersgruppen 10-25 år.

³⁹ Alle estimer er tilvejebragt af Sundhedsstyrelsen på baggrund af de respektive kilder

< 50 år	15 %	[164]
50-69 år	37 %	[164]
>= 70 år	48 %	[164]
Analkræft	95 %	[7]
Mundsvælgkræft	62 %	[10]
Peniskræft	51 %	[9]
Kønsvorter	99 %	[67]
# Estimerer er behæftet med en vis usikkerhed, da der er stor variation mellem studier.		

De HPV-relaterede incidenser fremgår af Tabel 21. Den HPV-relaterede incidens af CIN er beregnet særskilt for CIN 1, 2 og 3 og herefter summeret til et samlet estimat for HPV-relateret CIN. Såfremt incidensen i Cancerregistret er angivet som < 3, er regnet med 1,5 tilfælde. Da Cancerregistret ikke indeholder incidenser for kønsvorter, er disse estimeret på baggrund af litteratur, se Tabel 22.

Tabel 21. HPV-relateret incidens – gennemsnitligt, årligt antal tilfælde, der kan tilskrives HPV (2010-2014)									
Aldersgrupper	0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-84	85+	
CIN (1, 2 og 3)*	42,7	2009,7	1548,3	836,2	225,8	121,9	27,9	3,4	
Livmoderhalskræft [§]	0,6	30,7	85,1	88,6	54,9	47,0	52,4	13,3	
Vulvakræft [§]	0,2	0,5	2,0	7,3	10,0	12,9	12,5	6,8	
Vaginalkræft [§]	0,0	0,0	0,2	1,5	2,1	3,3	5,9	1,8	
Anal-kræft [§]	Mænd	0,0	0,2	0,6	4,4	10,0	11,1	11,7	1,5
	Kvinder	0,0	0,6	1,2	9,7	24,6	25,8	22,1	5,7
Mundsvælgkræft [§]	Mænd	0,0	0,0	0,9	13,8	52,4	58,5	25,2	1,3
	Kvinder	0,0	0,1	0,9	4,5	17,4	18,1	11,0	1,9
Peniskræft [§]	0,0	0,0	0,4	1,8	4,5	9,9	12,3	3,9	
	Mænd	230	3757	2735	1324	441	147	37	3

Køns- vorter*	Kvin- der	172	2.253	1564	819	273	91	23	2
<p>Antagelse om tilfælde af kønsvorter i ældre aldersgruppe (der findes ikke tilgængelige data). I de ældre aldersgrupper (40-49, 50-59, 60-69) antages det at incidensen falder til 1/3 af incidens i yngre aldersgruppe, mens aldersgruppen 70-84 falder til 1/4, og aldersgruppen +85 til 1/10.</p> <p>§ Kilde: Cancerregistret + SST</p> <p>* Kilde: SST</p>									

Tabel 22. Årligt antal kønsvortetilfælde, der kan tilskrives HPV* fordelt på køn og alder (2017)

Aldersgruppe	Mænd	Kvinder	Kilde
12-19	120	80	[165]
20-29	2.440	1.070	[165]
30-39	2.570	1.070	[165]
40-49	1.680	930	[165]
50-59	920	450	[165]
60-69	330	170	[165]
70-84	130	80	[165]
85+	3	3	[165]
<p>* Det er forudsat, at alle kønsvortetilfælde er forårsaget af HPV</p> <p>** Der findes ikke tilgængelige data for disse aldersgrupper. Det antages, at incidensen falder til 1/3 af incidensen i yngre aldersgruppe, mens incidensen i aldersgruppen 70-84 falder til 1/4, og incidensen i aldersgruppen 85+ til 1/10.</p> <p>Ikke alle tilfælde, der fremgår af tabellen, er nødvendigvis nydiagnosticerede, hvilket kan føre til en overestimering. Til gengæld vil ikke samtlige nye tilfælde af kønsvorter blive registreret, hvilket kan føre til en underestimering.</p>			

Definition af alvorlighedsstadier

Hver diagnose er underinddelt i alvorlighedsstadier defineret i Tabel 23. Den svenske modelstruktur forudsætter opdeling i to til tre alvorlighedsstadier for hver sygdom (på nær kønsvorter) [149]. De danske definitioner af alvorlighedsstadier adskiller sig med hensyn

til peniskræft og analkræft. For peniskræft eksisterer der ikke noget stadie A (i den svenske model omfatter stadie A ikke-invasive tumorer, hvilke ikke medtages i de danske definitioner), og for analkræft opererer det danske klassifikationssystem med fire stadier, som derfor er tilpasset modellen.

Tabel 23. Definition af alvorlighedsstadier				
	A	B	C	
CIN	I	II	III	Følgegruppe
Livmoderhalskræft	1A + 1B*	2*	3+*	Følgegruppe
Vaginalkræft	1A + 1B*	2	3+	Følgegruppe
Vulvakræft	1A + 1B*	2	3+	Følgegruppe
Peniskræft	-	Invasive tumorer, uden lymfeknudemetastaser	Invasive tumorer, med lymfeknudemetastaser	Følgegruppe
Analkræft	-	I **	II + III + IV **	Sundhedsstyrelsen
Mundsvælghkræft	-	I + II	III + IV	Følgegruppe
* Baseret på FIGO stadieinddeling				
** Baseret på TNM stadieinddeling: I: T1 (<4-5 cm), N0, M0 II: IIA (T2, N0, M0), IIB (T3, N0, M0) III: IIIA (T1, N1, M0 eller T2, N1, M0), IIIB (T4, N1, M0), IIIC (T3, N0, M0), IIIC (T3, N1, M0 eller T4, N1, M0) IV (Any T, Any N, M1)				

Fordeling af tilfælde i forhold til alvorlighed ved diagnose

Tabel 24. Fordeling af tilfælde i forhold til alvorlighed							
	< 50 år			> 50 år			Kilde
	A	B	C	A	B	C	
CIN	12 %	22 %	66 %	13 %	23 %	64 %	Cancerregistret ⁴⁰
Livmoderhalskræft	82 %	12 %	6 %	40 %	25 %	35 %	[149]*
Vaginalkræft	40 %	20 %	40 %	31 %	27 %	41 %	[149]*
Vulvakræft	66 %	19 %	15 %	35 %	31 %	33 %	[149]*
Peniskræft	0 %	75 %	25 %	0 %	78 %	22 %	Følgegruppe
Analkræft	-	25 %	75 % **	-	25 %	75 % **	Sundhedsstyrelsen
Mundsvælgkræft, mænd	-	10 %	90 %	-	23 %	77 %	Følgegruppe
Mundsvælgkræft, kvinder	-	13 %	87 %	-	23 %	77 %	Følgegruppe
* Efter rådførelse med Kræftens Bekæmpelse og Sundhedsstyrelsen							
** Stadiet II: 52 %, stadiet III: 17 % og stadiet IV = 6 %							

I Tabel 24 fremgår fordelingen af sygdomstilfælde i forhold til alvorlighed ved diagnosticeringstidspunkt. Estimer for CIN er beregnet på baggrund af tal fra Cancerregistret i perioden 2010-2014.⁴¹ Efter rådførelse med Kræftens Bekæmpelse og Sundhedsstyrelsen er de svenske estimer anvendt for livmoderhalskræft, kræft i vagina og kræft i ydre kønsorganer. Fordi det danske klassifikationssystem ikke indeholder et stadium A for peniskræft, er andelen i dette stadium sat til 0 %.

⁴⁰ Beregning for < 50 år: Total = 4.436,9; CIN 1 = 523,3; CIN 2 = 986,9; CIN 3 = 2926,7

Beregning for > 50 år: Total = 378,9, CIN 1 = 49,2; CIN 2 = 88,3; CIN 3 = 241,5

⁴¹ Perioden 2010-2014 er anvendt, idet CIN 1 fortsat var anmeldelsespligtig i denne periode. Dette er ikke længere tilfældet. Der er anvendt følgende kategorisering/definition, jf. Lægehåndbogen.dk.

CIN 1: 501 Let dysplasi, cervix uteri

CIN 2: 502 Moderat dysplasi, cervix uteri

CIN 3: 503 Svær dysplasi, cervix uteri + 601 CIS cervix uteri

Femårs relativ overlevelse

På samme måde er den fem års relative overlevelse for hver diagnose fordelt på alvorlighedsstadiet og alder estimeret. Også her er svenske estimater anvendt for livmoderhalskræft, kræft i vagina og kræft i kvinders ydre kønsorganer efter rådførelse med Kræftens Bekæmpelse og Sundhedsstyrelsen. Overlevelsesestimaterne fremgår af Tabel 25.

Tabel 25. 5-års relativ overlevelse							
	< 50 år			> 50 år			Kilde
	A	B	C	A	B	C	
Livmoderhalskræft	94 %	72 %	38 %	84 %	54 %	24 %	[149]*
Vaginalkræft	31 %	33 %	18 %	31 %	33 %	18 %	[149]*
Vulvakræft	45 %	33 %	18 %	45 %	33 %	18 %	[149]*
Peniskræft	-	94 %	46 %	-	81 %	46 %	Følgegruppe
Analkræft	-	70 %	50,7 %**	-	70 %	50,7 %**	Sundhedsstyrelsen
Mundsvælghkræft	-	65 %	50 %	-	60 %	45 %	Følgegruppe
* Efter rådførelse med Kræftens Bekæmpelse og Sundhedsstyrelsen							
** Beregnet som vægtet overlevelse på baggrund af overlevelse i stadie II, III og IV							

Ressourceforbrug og behandlingsomkostninger

Omkostninger til vaccination udgøres af to gange ydelseshonorar á 140,68 kr.,⁴² samt pris for selve vaccinen (to doser), som antages at udgøre 300 kr. ex. moms per dosis. Således er de totale omkostninger til vaccination af én dreng 881,36 kr. En alternativ vaccinepris er undersøgt i en følsomhedsanalyse, da prisen på vaccinen vil være afhængig af resultatet af en udbudsproces.

Totale direkte omkostninger knyttet til behandlingsomkostningerne er opgjort for hver enkelt sygdom i hvert enkelt stadium og er estimeret for en fem-årig periode, jf. antagelsen om, at individer, som udvikler kræft, men ikke dør, forbliver i den givne tilstand i fem år. Omkostninger til kønsvorter er estimeret på baggrund af litteratur [166]. Efter rådførelse

⁴² PLO. HONORARTABEL. DAGTID. Overenskomst om almen praksis. 1. april 2018 til 30. september 2018. 2018.

med Sundhedsstyrelsen og Kræftens Bekæmpelse er det besluttet at anvende svenske omkostningsdata omregnet til danske kroner og bruge dette estimat i primæranalysen, da disse var mere præcise end danske estimater for behandlingsomkostninger til de øvrige sygdomme. Estimaterne kan derfor betragtes som konservative estimater, idet større omkostninger medfører flere penge sparet, hvilket vil påvirke omkostningseffektiviteten positivt. Efter rådførelse med Sundhedsstyrelsen og Kræftens Bekæmpelse er det besluttet også at anvende svenske omkostningsdata omregnet til danske kroner som udgangspunkt for følsomhedsanalyser. Direkte omkostninger til de enkelte sygdomme og stadier er angivet i Tabel 26.

Tabel 26. Behandlingsomkostninger over en fem-årig periode		
Sygdom/tilstand	Direkte omkostninger	Kilde
Kønsvorter	2.466,6 kr. *	[166]
CIN		
1	14.409,39 kr. **	[149]
2	14.409,39 kr. **	[149]
3	14.409,39 kr. **	[149]
Livmoderhalskræft		
A	110.298,76 kr. **	[149]
B	122.574,66 kr. **	[149]
C	299.157,82 kr. **	[149]
Vaginalkræft		
A	62.119,80 kr. **	[149]
B	78.174,28 kr. **	[149]
C	78.174,28 kr. **	[149]
Vulvakræft		
A	68.038,56 kr. **	[149]
B	90.204,16 kr. **	[149]
C	90.204,16 kr. **	[149]
Peniskræft		

B	73.746,36 kr.	[149]
C	90.721,56 kr.	[149]
Analkræft		
A	124.362,03 kr. **	[149]
B	178.116,93 kr. **	[149]
Mundsvælgkræft		
A	119.001,93 kr. **	[149]
B	146.351,96 kr. **	[149]
<p>* Diskonteret (3 %) til 2018-værdi</p> <p>** Omregnet fra SEK til DKK i overensstemmelse med Nationalbankens valutakurs per 14.09.2018 (100 SEK = 70,73 DKK)</p>		

Sundhedsrelateret livskvalitet

Sundhedsrelateret livskvalitet for de enkelte stadier er hentet fra international litteratur og fremgår af Tabel 27. Rent beregningsteknisk er det QALY-tabet over en fem-årig periode, der er tilknyttet de respektive kræftformer. For kønsvorter og CIN 1 er der antaget en formindskelse over periode på ét år, og for CIN 2 og 3 over en periode på to år.

Tabel 27. QALY-vægte		
Sundhedstilstand	QALY-vægt	Kilde
Rask	1	Antagelse
Kønsvorter	0,93	[149]
CIN		
1	0,93	[167]
2	0,86	[167,168]
3	0,86	[167,168]
Livmoderhalskræft		
A	0,76	[167]
B	0,67	[167]
C	0,48	[167]

Vaginalkræft		
A	0,64	[169]
B	0,59	[169]
C	0,54	[169]
Vulvakræft		
A	0,70	[169]
B	0,65	[169]
C	0,60	[169]
Peniskræft		
B	0,79	[169]
C	0,74	[169]
Analkræft		
A	0,57	[169]
B	0,52	[169]
Mundsvælgkræft		
A	0,58	[169]
B	0,53	[169]
Død	0	Antagelse

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S

www.sst.dk

Sundhed for alle ♥ + ●