

REDUKTION AF RISIKOEN FOR LIVMODER-
HALSKRÆFT VED VACCINATION MOD HUMANT
PAPILLOMVIRUS (HPV)

- En medicinsk teknologivurdering

2007

REDUKTION AF RISIKOEN FOR LIVMODER- HALSKRÆFT VED VACCINATION MOD HUMANT PAPILLOMVIRUS (HPV)

- En medicinsk teknologivurdering

Reduktion af risikoen for livmoderhalskræft ved vaccination mod humant papillomvirus (HPV) - en medicinsk teknologivurdering

C: Sundhedsstyrelsen, Enhed for Medicinsk Teknologivurdering

URL: <http://www.sst.dk>

Emneord: MTV, medicinsk teknologivurdering, HPV, humant papillomvirus, vaccination, vaccine, livmoderhalskræft, cervix cancer, kræft, cancer

Sprog: Dansk med engelsk resume

Format: pdf

Version: 2,0

Versionsdato: 7. maj 2007

Udgivet af: Sundhedsstyrelsen, maj 2007

Kategori: Rådgivning

Design: Sundhedsstyrelsen og Schultz Grafisk

Layout: Schultz Grafisk

Elektronisk ISBN: 978-87-7676-496-6

Elektronisk ISSN: 1399 2481

Denne rapport citeres således:

Reduktion af risikoen for livmoderhalskræft ved vaccination mod humant papillomvirus (HPV) - en medicinsk teknologivurdering
København: Sundhedsstyrelsen, Enhed for Medicinsk Teknologivurdering, 2007
Serienavn 2007; 9(1)

Serietitel: Medicinsk Teknologivurdering

Serieredaktion: Finn Børlum Kristensen, Mogens Hørder, Leiv Bakketeig

Serieredaktionssekretær: Stig Ejdrup Andersen

For yderligere oplysninger rettes henvendelse til:

Sundhedsstyrelsen
Enhed for Medicinsk Teknologivurdering
Islands Brygge 67
2300 København S
Tlf. 72 22 74 00

E-mail: emtv@sst.dk

Hjemmeside: www.cemtv.dk

Rapporten kan downloades fra www.cemtv.dk under publikationer

Forord

Livmoderhalskræft rammer årligt over 400 kvinder i Danmark, hvoraf ca. 175 dør af sygdommen. Danmark har trods indførelse af et screeningsprogram i alle dele af landet en af de højeste forekomster og dødeligheder af livmoderhalskræft i EU. Livmoderhalskræft begynder som celleforandringer uden symptomer og udvikler sig gradvist over mange år. Infektion med visse typer af humant papillomvirus (HPV) er en forudsætning for udvikling af livmoderhalskræft. Der er på nuværende tidspunkt afprøvet to forskellige vacciner mod HPV, hvoraf den ene har fået markedsføringstilladelse i Danmark, og den anden forventes at få det i løbet af 2007. Disse nye vacciner medfører en potentiel mulighed for at kunne reducere risikoen for livmoderhalskræft ved vaccination, hvilket giver anledning til iværksættelsen af en medicinsk teknologivurdering (MTV) på området.

Denne MTV-rapport omhandler reduktion af risikoen for livmoderhalskræft ved vaccination og belyser forhold omkring HPV-infektion, livmoderhalskræft og vaccinerne. Vaccinernes effekt på hyppigheden af HPV 16- og 18-infektion, celleforandringer samt livmoderhalskræft vurderes under forskellige vaccinationsscenerier, og de sundheds- og samfundsøkonomiske aspekter anslås. Derudover undersøges andre forudsætninger for, og konsekvenser af, at indføre HPV-vaccination i Danmark, herunder en eventuel implementering af HPV-vaccination i det danske børnevaccinationsprogram. Endelig belyses også etiske aspekter af HPV-vaccination og holdninger til og accept af HPV-vaccination blandt forældre og unge i Danmark undersøges.

Fremstillingen i denne rapport er baseret på systematiske litteraturgennemgange inden for områderne teknologi, personaspæktet, etik, organisation og økonomi i forbindelse med HPV-vaccination. Derudover er der anvendt registerdata og indsamlet originale data i form af fire fokusgruppeditiskussioner, som er foretaget i forbindelse med personaspæktet, og egen økonomiske analyse baseret på en matematisk simuleringsmodel af HPV-smitte.

Rapporten udgives af Enhed for Medicinsk Teknologivurdering (EMTV) og er et resultat af en intensiv indsats fra den tværfagligt sammensatte projektgruppe. Projektet blev sat i gang som følge af et fagligt behov for større afklaring på området. Før rapportens publikation, har den gennemgået eksternt peer-review hos relevante eksperter.

Målgruppen for rapporten er politiske, administrative og faglige beslutningstagere på et nationalt niveau, som skal tage stilling til anvendelsen af HPV-vaccination i forbindelse med reduktion af risikoen for livmoderhalskræft. Enhed for Medicinsk Teknologivurdering vil gerne takke alle projektgruppedeltagere samt andre, der har bidraget til rapporten for det store arbejde, der er udført.

*Enhed for Medicinsk Teknologivurdering
Maj 2007
Finn Børllum Kristensen
Centerchef*

Indhold	
Forord	4
Indhold	5
Sammenfatning	9
Baggrund og formål	9
Samlet vurdering og konklusioner	10
Teknologien	12
Vaccinerne	13
Personaspektet	14
Etisk vurdering	15
Organisatoriske forhold	15
Økonomisk analyse	17
Summary	18
Læsevejledning	27
Ordlister	28
1 Introduktion	32
1.1 Baggrund	32
1.1.1 Udviklingen af livmoderhalskræft	32
1.1.2 Screening for livmoderhalskræft	32
1.1.3 En vaccine til forebyggelse af livmoderhalskræft	32
1.2 Formål og afgrænsning	33
1.2.1 Formål og spørgsmål der besvares i rapporten	33
1.2.2 Afgrænsning	35
1.3 Projektgruppe	36
1.3.1 Interne projektdeltagere	36
1.3.2 Eksterne projektdeltagere	36
1.3.3 Hovedforfattere på kapitlerne	37
1.3.4 Habilitetsdeklarationer	38
2 Metode	38
3 Teknologi	39
3.1 Introduktion	39
3.2 Humant papillomvirus og livmoderhalskræft	39
3.2.1 Livmoderhalskræft	42
3.2.2 Screeningsprogram for celleforandringer og livmoderhalskræft	45
3.2.3 Fremtidig screening for livmoderhalskræft	45
3.3 Vacciner mod HPV	46
3.3.1 Tovalent vaccine rettet mod HPV 16 og 18 (Cervarix ®)	46
3.3.2 Firevalent vaccine rettet mod HPV 6, 11, 16 og 18 (Gardasil ®)	46
3.4 Vurdering af vaccinerne	47
3.4.1 Effekt af vaccinerne	47
3.4.2 Betydning af adjuvans	48
3.4.3 Varighed af beskyttelse	50
3.4.4 Typeforskydning som følge af vaccination	50
3.4.5 Sikkerhed	50

3.4.5.1	Firevalent vaccine rettet mod HPV 6, 11, 16 og 18 (Gardasil ®)	51
3.4.5.2	Tovalent vaccine rettet mod HPV 16 og 18 (Cervarix ®)	51
3.4.5.3	Samlet vurdering af sikkerhed	51
3.4.6	Administration sammen med andre vacciner.	51
3.4.6.1	Firevalent vaccine rettet mod HPV 6, 11, 16 og 18, Gardasil ®	51
3.4.6.2	Tovalent vaccine rettet mod HPV 16 og 18, Cervarix ®	52
3.4.7	Kommende vacciner	52
3.5	Kapitelsammenfatning	52
4	Person	55
4.1	Introduktion	55
4.2	Metode	55
4.2.1	Litteraturgennemgang	55
4.2.1.1	Relevanskriterier	55
4.2.1.2	Eksklusionskriterier	55
4.2.1.3	Læsning af litteraturen	56
4.2.2	Den danske undersøgelse af forældre og unges holdninger til HPV-vaccination	56
4.2.2.1	Design og metode	56
4.2.2.2	Udvælgelse af deltagere	57
4.2.2.3	Afholdelse af fokusgrupper	58
4.2.2.4	Udformning af spørgeguides	59
4.2.2.5	Databehandling og -analyse	59
4.3	Resultater af den danske fokusgruppeundersøgelse	60
4.3.1	Deltagernes generelle holdning til vaccination	60
4.3.2	Deltagernes umiddelbare holdning til vaccination mod et virus, der kan medføre livmoderhalskræft	61
4.3.3	Deltagernes holdning til HPV-vaccination efter et informationsoplæg om HPV og livmoderhalskræft	62
4.3.3.1	Den optimale alder for HPV-vaccination	62
4.3.3.2	Smittemåde og køn	63
4.3.3.3	Økonomi	63
4.3.3.4	Risikovurdering	66
4.3.3.5	Sandsynligheden for at deltagerne vil lade sig selv eller deres børn vaccinere mod HPV	67
4.4	Kapitelsammenfatning	68
5	Etiske aspekter	70
5.1	Etik i MTV	70
5.2	Etisk relevante aspekter ved indførelse af HPV-vaccination	71
5.3	Analyse på basis af litteraturen	71
5.4	Etisk vurdering	72
5.5	Konklusion	73
6	Organisatoriske forhold	74
6.1	Metode	74
6.2	Praktiske forhold omkring selve HPV-vaccination	74
6.3	Målgruppe for vaccination	74
6.4	Overvejelser om alder for HPV-vaccination	75

6.5	Catch-up program	75
6.6	Håndtering af vaccinationer i Danmark	76
6.7	Finansiering af HPV-vaccination	77
6.8	Forskellige organiseringsmodeller for indførelse af et nationalt vaccinationsprogram	78
6.8.1	Vaccinationen som en del af børnevaccinationsprogrammet	78
6.8.2	Alternative Løsningsmodeller	79
6.8.2.1	Private vaccinationsklinikker	79
6.8.2.2	Sundhedscentre	79
6.8.2.3	Skolernes sundhedsordning	79
6.8.2.4	Mobile løsninger	79
6.8.2.5	Fælles aspekter ved de alternative løsninger	80
6.9	Opfølgning af vaccinationsprogrammet	80
6.10	Information	80
6.11	Registrering	81
6.11.1	Hvad registreres i dag?	81
6.11.2	Hvad vil der være behov for at registrere?	82
6.11.3	Hvordan kan registreringen tænkes gennemført?	83
6.12	Kapitelsammenfatning	83
7	Økonomi	86
7.1	Introduktion	86
7.2	Litteraturgennemgang	86
7.2.1	Metode	86
7.2.2	Resultater af litteraturgennemgangen	86
7.3	Modellsimulationer og økonomisk analyse	89
7.3.1	Introduktion	89
7.3.2	Metode	89
7.3.2.1	Transmissionsmodellen	89
7.3.2.2	Estimering af omkostninger og effekter	93
7.3.3	Resultater	95
7.3.3.1	Omkostningsestimater	95
7.3.3.2	Resultater af modellsimulationerne	98
7.3.3.3	Omkostninger, levetidsgevinst og omkostningseffektivitet	100
7.4	Diskussion	108
7.5	Kapitelsammenfatning	109
8	Vurdering af de samlede resultater og konklusioner	110
8.1	Samlet vurdering og konklusioner	110
8.2	Sammenfattende konklusioner	112
8.3	Fremtidsperspektiver og opfølgning, herunder overvejelser vedr. evt. senere evaluering	113
8.4	Undersøgelsens begrænsninger mht. validitet og generaliserbarhed	113
Bilag 1: Litteratursøgning		115
Litteratursøgning - teknologi		115
Søgestrategi		115
Søgestrategi		116
Litteratursøgning - person		116
Søgestrategi		116

Litteratursøgning - etik	116
Søgestrategi	117
Litteratursøgning - organisation	117
Søgestrategi	117
Litteratursøgning - økonomi	117
Bilag 2: Opfølgende litteratursøgning	118
Bilag 3: Evidenstabel for teknologi	119
Bilag 4: Kondylomer og andre godartede sygdomme forårsaget af HPV-infektioner	133
Bilag 5: Litteraturoversigt til personkapitlet	134
Bilag 6: Oversigt af sekundær litteratur til personkapitlet	140
Bilag 7: Spørgeguide til forældrene i fokusgrupperne	141
Bilag 8: Spørgeguide til de 18-22 årige fokusgruppemedtagere	142
Bilag 9: Information om HPV og livmoderhalskræft til fokusgruppemedtagere	143
Bilag 10: Litteraturoversigt til økonomikapitlet	144
Bilag 11: Variable og konstanter i den individbaserede simuleringsmodel	145
Bilag 12: Habilitetserklæringer fra projektgruppens medlemmer	147

Sammenfatning

Baggrund og formål

Inden for de sidste 15 år er det påvist, at infektion med visse typer af humant papillomvirus (HPV) er en forudsætning for udvikling af livmoderhalskræft. Kun en lille andel af de kvinder, der gennem livet bliver inficeret med kræftfremkaldende HPV-typer vil udvikle livmoderhalskræft eller forstadier dertil. Der findes over 100 forskellige typer af HPV, hvoraf omkring 40 i særlig grad inficerer slimhinderne i og omkring kønsdelene og endetarmsåbningen. Ud af disse er mindst 12 HPV-typer kræftfremkaldende. Specielt HPV 16 og 18 dominerer (højrisiko-typer), idet de kan påvises i ca. 70% af kvinder med livmoderhalskræft.

Erkendelsen af, at infektion med kræftfremkaldende HPV-typer, som HPV 16 og 18, er en forudsætning for livmoderhalskræft åbnede vejen for udvikling af vacciner mod livmoderhalskræft. I 2006 blev den første vaccine mod HPV godkendt i Danmark, og godkendelsen af en anden vaccine forventes i løbet af 2007. Med disse vacciner er der skabt en mulighed for at styrke forebyggelsen af livmoderhalskræft. Visse andre, mere sjældne, kræftformer, som ligeledes skyldes infektion med HPV, vil potentielt også kunne forebygges. Desuden giver den ene af de to vacciner mulighed for at forebygge en stor andel af kønsvorter, som er en almindelig og generende, men godartet, sygdom.

Der er dog uafklarede spørgsmål om brugen af HPV-vaccine. Dette skyldes blandt andet, at vaccinerne er så nye, at man endnu ikke har praktisk erfaring med anvendelse af vaccinerne i forebyggelsesprogrammer. Befolkningens holdninger til og accept af HPV-vaccination, den optimale tilrettelæggelse og organisering af et vaccinationsprogram og en vurdering af den samlede effekt for folkesundheden er dermed til dels stadig åbne spørgsmål. Indtil videre er vaccinerne således vurderet i studier med en maksimal opfølgningstid på op til fem år, hvilket er relativ kort tid når man ved, at der i gennemsnit går ca. 20 år fra udsættelse for kræftfremkaldende HPV-typer til mulig udvikling af livmoderhalskræft.

Denne rapport er en medicinsk teknologivurdering, der indgår i beslutningsgrundlaget for, hvorvidt og hvordan HPV-vaccination kan indføres i Danmark, herunder om HPV-vaccination eventuelt bør indføres i børnevaccinationsprogrammet eller et andet offentligt finansieret forebyggelsesprogram. Fokus i rapporten er først og fremmest på effekten på livmoderhalskræft og forstadier hertil. Dette skyldes dels, at det er den hyppigste kræftform, der er forbundet med HPV-infektion, dels at det er denne kræftform, der i særlig grad har været i fokus for de videnskabelige studier, der er tilgængelige.

En tværfaglig sammensat projektgruppe, nedsat efteråret 2006, fik til opgave:

- at undersøge forudsætningerne for, og konsekvenserne af, at indføre HPV-vaccination i Danmark, herunder en eventuel implementering af HPV-vaccination i det danske børnevaccinationsprogram under forskellige scenarier
- at belyse forhold omkring HPV-infektion, livmoderhalskræft og vaccinerne (teknologien)
- at undersøge og analysere forældres og unge menneskers holdning og accept af HPV-vaccination ud fra fokusgruppediskussioner
- at belyse etiske aspekter af HPV-vaccination
- at vurdere, hvordan et HPV-vaccinationsprogram kan organiseres

- at bestemme vaccinerne effekt på hyppigheden af HPV 16- og 18-infektion, celleforandringer samt livmoderhalskræft under forskellige vaccinationsscenerier
- at udføre en sundheds- og samfundsøkonomisk vurdering af et HPV-vaccinationsprogram

Samlet vurdering og konklusioner

Det er med stor sikkerhed påvist, at begge de nuværende vacciner beskytter effektivt mod vedvarende infektion med de HPV-typer, de er rettet imod. Da HPV-infektion er en nødvendig forudsætning for livmoderhalskræft, vil det derfor være sandsynligt, at der er en effekt på mindst samme størrelse for begge på risiko for livmoderhalskræft. Dette er blevet bekræftet af de studier, som har brugt celleforandringer af typen CIN 2/3 som resultatmål. Det er vigtigt at understrege, at de publicerede studier har en opfølgningstid på maksimalt fem år, og det er derfor ikke muligt at sige noget sikkert om varigheden af beskyttelsen, ligesom graden af beskyttelse mod livmoderhalskræft først kan beregnes om mange år. Der er en teoretisk mulighed for, at anvendelse af HPV-vaccination blot vil udskyde den naturlige HPV-infektion i en årrække, hvorefter vaccinerede igen vil være i risiko for infektion. Dette vurderes dog ikke særlig sandsynligt. Det kan heller ikke fuldstændigt afvises, at der kan blive brug for at supplere et evt. HPV-vaccinationsprogram med en booster-vaccination en årrække efter den primære vaccinationsserie. De publicerede studier har desuden den begrænsning, at vaccinen er anvendt i særligt udvalgte befolkningsgrupper. Det drejer sig især om kvinder i aldersgruppen 16-23 år, som har haft under fem seksualpartnere.

- HPV-vacciner tolereres godt af de vaccinerede, og der er hidtil ikke påvist alvorlige bivirkninger, der har kunnet tilskrives anvendelse af vaccinen.

Den godkendte vaccine kan anvendes sammen med andre vacciner, herunder vaccine mod mæslinger, fåresyge og røde hunde (MFR), som i dag gives i den anden dosis ved 12-års alderen. De danske forældre og unge, som deltog i fokusgrupperne angav, at det vil være optimalt at vaccinere i 12-års alderen, da børnene omkring denne alder er store nok til at tale med omkring vaccinationen, og at det er sandsynligt, at de endnu ikke har haft deres seksuelle debut. Dette kan betyde, at sandsynligheden for at flere faktisk bliver vaccineret vil stige, hvis den gives på dette tidspunkt.

Der er ikke lavet studier af vaccine-interaktion under en co-administration med MFR-vaccination. Sundhedsstyrelsen har imidlertid anbefalet, at den anden MFR-dosis flyttes til 4-års børneundersøgelsen. Gennemføres dette, er overvejelser om en interaktion med MFR-vaccination ikke længere relevant.

Den eksisterende vaccine er godkendt både til kvinder og mænd, men der er endnu kun få erfaringer med brug af vaccinen til mænd, og vaccinen effekt er ikke bestemt blandt drenge og unge mænd.

Rationalet for evt. at tilbyde vaccination til drenge/mænd er, at dette kan bidrage til at reducere HPV-transmission og dermed på sigt maksimere vaccinationsprogrammets effekt på livmoderhalskræft. Desuden vil vaccination kunne forebygge en andel af tilfælde af penis- og analskræft, der skyldes HPV-infektion. Den godkendte firevalente vaccine vil desuden have en effekt på kønsvorter. Dette kan være et yderligere argument for at tilbyde vaccination til drenge/mænd. De forældre og unge, der deltog i fokusgrupperne mener, at begge køn bør vaccineres.

- En introduktion af HPV-vaccination i vaccinationsprogrammet vil være en nyskabelse, der naturligt vil rejse en lang række spørgsmål og debat i befolkningen.

Der vil generelt i befolkningen, i målgruppens familier samt i sundhedsvæsenet være et behov for at kunne indhente viden og diskutere holdninger til vaccination. Hvis programmet skal blive en succes, er det vigtigt at imødekomme dette behov og fra samfundets og sundhedsvæsenets side aktivt støtte op om implementeringen. Dette kan bl.a. ske ved aktive indkaldelser, hvor man kan overveje at inddrage ny teknologi, evt. som SMS påmindelser. Da det formentlig er de mest sårbare piger/kvinder, der ikke vil blive fuldt vaccineret, er det særligt vigtigt at medtænke en organisation, der kan nå disse.

Det, som taler *imod at indføre* HPV-vaccination som et gratis forebyggelsestilbud er:

- HPV-vaccination er en ny teknologi, hvor langtidseffekten ikke er kendt, og der er ikke erfaring med anvendelse af vaccination i større forebyggelsesprogrammer. Den samlede nettoeffekt for folkesundheden er dermed ikke afklaret.
- At der er store omkostninger forbundet med et generelt tilbud om vaccination. Disse omkostninger er naturligvis afhængige af, til hvilken pris en vaccine kan indkøbes, og hvordan et vaccinationstilbud vil blive organiseret.
- Desuden kunne det forhold, at der gennem screeningsprogrammet allerede i dag eksisterer et tilbud, der kan forebygge de fleste tilfælde af livmoderhalskræft tale imod indførelse af HPV-vaccination. Screeningerne har resulteret i mere end en halvering af antallet af tilfælde af livmoderhalskræft over de sidste 40 år.

Det, som taler *for indførelse* er,

- At den første vaccine er godkendt som sikker og effektiv.
- At sygdomsbyrde og omkostninger som følge af livmoderhalskræft og de dertil knyttede indgreb som led i screeningsprogrammet (opfølgning efter celleforandringer og keglesnit) er ganske betydelige.
- Der vil være en betragtelig sundhedsmæssig gevinst alene ved at vaccinere en stor andel af piger omkring 10-12 års-alderen. Hertil kommer, at tilslutningsgraden til screeningsprogrammet ikke er fuldstændig, hvilket bl.a. skyldes, at programmet er baseret på, at man skal igennem gentagne undersøgelser, og der er usikkerheder i forbindelse med undersøgelser og opfølgning efter påvisning af mulige celleforandringer. Der er en social slagside i deltagelse i screeningsprogrammet, og et velopbygget vaccinationsprogram kan være et mere demokratisk tilbud, såfremt det bliver tilbudt ensartet henover demografiske og sociale grupper. Selv med fuld tilslutning til screeningsprogrammet vil der fortsat være en vis forekomst af livmoderhalskræft.

Hvis vaccinerede kvinder undlader at deltage i screeningsprogrammet mod livmoderhalskræft, vil der udvikles kræfttilfælde fra HPV-typer, der ikke er dækket af vaccination, som kunne være opdaget, hvis de deltog. Herved kan den gavnlige effekt af vaccination reduceres væsentligt eller elimineres. Det er således af største betydning, at screeningsprogrammet mod livmoderhalskræft fortsætter indtil videre i sin nuværende form. Vaccinerede kvinder bør informeres om vigtigheden af at fortsætte i dette program.

- Anvendelse af HPV-vaccination vil, afhængig af valg af vaccine og målgruppe, potentielt kunne medføre et fald i andre HPV-relaterede sygdomme, herunder kræft i skeden, kvindens ydre kønsorganer, endetarmsåbningen og penis samt kønvorter og godartet strubeknude.

Det skal også fremhæves, at den nuværende manglende viden om varighed af vaccins beskyttelse, forekomst af sjældne, utilsigtede effekter samt nettoeffekt for folkesundheden først vil kunne afklares om mange år. Det vil formentlig kun være gennem store befolkningsundersøgelser, at det vil være muligt at dokumentere dette nøjere.

Denne MTV fremlægger eksisterende forskningsbaseret viden. Analyser og vurderinger peger på såvel forhold, der taler for og forhold, der taler imod indførelse af et vaccinationsprogram.

- Beslutningsgrundlaget, som denne MTV bidrager til, er således behæftet med usikkerheder, og de endnu åbne spørgsmål vil næppe kunne afklares inden for en kort tidshorison.

Teknologien

Teknologien beskrives på baggrund af de kliniske publicerede studier, der er identificeret ved litteraturgennemgangen.

HPV er et virus, der fortrinsvist overføres ved seksuel kontakt. Der er ikke påvist en betydelig og sikker beskyttende effekt på smitte ved brug af kondom.

Livstidsrisikoen for at blive smittet med HPV er meget høj, idet størstedelen af den voksne befolkning vil have haft HPV-infektion på et eller andet tidspunkt i livet, og det er de kræftfremkaldende typer, der dominerer. I modsætning hertil er livstidsrisikoen for livmoderhalskræft omkring 1%. Denne forskel skyldes, at de fleste HPV-infektioner helbredes spontant og kun vedvarer hos en lille gruppe af kvinder.

Vedvarende HPV-infektion i cellerne i livmoderhalskanalen kan give anledning til celleforandringer, som kan være et forstadium til kræft. Celleforandringer kan udvikle sig til livmoderhalskræft, og årligt får over 400 kvinder konstateret livmoderhalskræft. Behandlingen resulterer ofte i infertilitet og efterlader hyppigt komplikationer som følge af kirurgi og/eller strålebehandling. Ca. 175 dør årligt af sygdommen. Forstadier til livmoderhalskræft repræsenterer derudover en betydelig sygdomsbyrde. Hvert år får 14.800 kvinder konstateret abnorm celleprøve ved screeningsundersøgelser og skal dermed udredes for celleforandringer, og godt 5.000 danske kvinder bliver årligt opereret med et keglesnit for celleforandringer på livmoderhalsen. Mænd kan være smittebærere af HPV og kan udvikle sjældnere former for kræft samt kønvorter.

Livmoderhalskræft forebygges gennem et screeningsprogram, som har til formål at finde og fjerne forstadier til kræft. Ved screeningsundersøgelserne foretages en almindelig gynækologisk undersøgelse med celleprøve. I Danmark indførtes de første screeninger mod livmoderhalskræft i begyndelsen af 1960'erne. Fra 1989 blev screeningsprogrammet indført mere systematisk. Screeningsundersøgelserne har medført, at antallet af diagnosticerede tilfælde af livmoderhalskræft er blevet reduceret markant. Danmark har dog fortsat en af de højeste forekomster af livmoderhalskræft i EU. Tilslutningen til screeningen, som rettes mod kvinder i alderen 23-60 år, varierer mellem landsdelene og ligger i gennemsnit på omkring 70%. Selv ved en optimal organisering og fuldstændig deltagelse

se i screening vil det ikke være alle tilfælde af livmoderhalskræft, der vil kunne fanges i tide og forebygges.

Vaccinerne

Der er nu godkendt én vaccine til markedsføring i Danmark, og en anden vaccine forventes i løbet af 2007. Begge vacciner består af et protein, som danner virus-lignende partikler, der sammen med et hjælpestof (adjuvans) kan udløse et immunsvær. Dette immunsvær har vist sig at være meget større end ved en naturlig HPV-infektion. Da virus-lignende partikler ikke indeholder arvmasse (DNA), kan de ikke inficere den vaccinerede. Dette er i modsætning til vacciner, der er lavet af et levende, men svækket, virus. De vaccinerede bliver derfor ikke smittet med HPV i forbindelse med vaccination.

Vaccinerne er afprøvet i studier med en maksimal opfølgningstid på ca. 5 år. Dette betyder, at det endnu ikke har været muligt at beregne, hvor godt vaccinerne beskytter mod udvikling af kræft. Det er dog vist, at vaccinerne beskytter mod celleforandringer af typen CIN 2/3, som er et forstadium til livmoderhalskræft. Disse celleforandringer er af WHO og den amerikanske Food and Drug Administration anerkendt som et gyldigt mål for beskyttelse mod kræft, der udvikles senere i livet. Begge vacciner beskytter kvinder, der ikke tidligere har haft HPV-infektion, effektivt mod vedvarende infektion med de HPV-typer, der er i vaccinen. De tilgængelige data tyder samlet på, at der er tale om meget effektive vacciner, der vil yde god beskyttelse mod sygdom forårsaget af de specifikke HPV-typer, der er i vaccinen.

Begge vacciner skal gives i tre doser inden for 6-12 måneder. Da vaccinerne virker forebyggende, udnyttes effekten bedst, hvis de gives før seksuel debut.

Begge vacciner giver hyppigt lokale reaktioner i form af rødme, hævelse og smerte ved indstiksstedet, og forbigående almenreaktioner som feber og sygdomsfornemmelse ses også ret hyppigt, dvs. hos ca. 10%. Indtil videre er der ikke konstateret alvorlige bivirkninger som følge af vaccinerne. Der er dog endnu begrænsede erfaringer med brug af vaccinerne i meget store befolkningsstudier og over lang tid. Derfor er det endnu ikke muligt at udelukke meget sjældne og alvorlige bivirkninger samt ikke-specifikke effekter.

Selv om vaccinerne er lavet ud fra identiske principper, er der nogle vigtige forskelle:

- Den nu godkendte vaccine (Gardasil®) er rettet mod fire HPV-typer (6, 11, 16 og 18) og vil dermed potentielt kunne forebygge ca. 70% af tilfælde af livmoderhalskræft samt en del af de andre HPV-relaterede kræftformer i kønsdele og endetarmsåbning, men også en stor andel af kønsvorter. Kønsvorter er en meget almindelig og generende, men godartet, sygdom, hvor 90% er forårsaget af HPV 6 og 11. Vaccinen er godkendt til personer i alderen 9-26 år.
- Den anden vaccine, som forventes godkendt i 2007 (Cervarix®), er rettet mod HPV 16 og 18. Den adskiller sig fra den firevalente vaccine ved at indeholde et andet hjælpestof (adjuvanssystem). Det er påvist, at dette medfører et højere og mere langvarigt immunsvær end det traditionelle alum-adjuvans, der bl.a. er anvendt i den firevalente vaccine og i øvrigt mange andre vacciner. Om brugen af det nye adjuvans betyder, at denne vaccine over tid vil beskytte mere effektivt mod HPV 16 og 18 vides ikke, ligesom man ikke ved, om det nye adjuvans kan betyde, at vaccinen vil blive dårligere tolereret af de vaccinerede, og at der kommer flere sjældne bivirkninger.

Vaccinerne dækker som nævnt både HPV 16 og 18, der samlet er associeret med 70% af alle tilfælde af livmoderhalskræft, dermed er der 30%, der ikke er dækket. Med de aktuelle vacciner vil der stadig være brug for at fortsætte screeningsprogrammerne uændret. Hvis vaccinerede kvinder undlader at deltage i screeningsprogrammet mod livmoderhalskræft, vil nogle af disse kvinder kunne udvikle kræft fra HPV-typer, der ikke er dækket af vaccinen. Da disse tilfælde først vil opdages sent, kan den gavnlige effekt af vaccinationsprogrammet reduceres væsentligt eller muligvis elimineres.

Da der er tale om nye vacciner, er der endnu ikke erfaring med deres nettoeffekt på folkesundheden ved brug i vaccinationsprogrammer. Effekten af vacciner er blevet demonstreret i op til fem år efter vaccination, men et eventuelt behov for en booster-dosis på et senere tidspunkt, fx 10-20 år efter den primære vaccinationsserie, er ikke afklaret.

Personaspektet

For at belyse holdning til, og accept af, muligheden for vaccination mod livmoderhalskræft blev der indledningsvis foretaget en litteraturgennemgang.

Litteraturgennemgangen viste, at de fleste undersøgelser om holdning til, og accept af, HPV-vaccinationer mod livmoderhalskræft er fra USA, og nogle få er fra England og Australien. Holdning til HPV-vaccination anses for at være kontekstafhængig, bl.a. ud fra befolkningens seksualmoral, forestillinger om sundhed og sygdom samt sundhedssystemets organisering og finansiering. Det blev derfor besluttet at gennemføre en dansk undersøgelse med en kvalitativ tilgang til problemstillingen. Denne blev gennemført som fokusgruppediskussioner med forældre til børn i alderen 9-10, 11-12, 13-17 år samt unge i alderen 18-22 år.

De deltagende forældre og unge var positivt indstillet over for vaccination, der kan forebygge alvorlige sygdomme. Især forældrene har dog brug for en stor tryghed og tillid til, at en vaccine er tilstrækkeligt gennemtestet og ikke medfører alvorlige bivirkninger.

Deltagerne i fokusgrupperne var overvejende positivt indstillede over for en vaccine mod livmoderhalskræft. Ønsket om vaccination var dog ikke uden forbehold. Mange af de deltagende forældre oplever et dilemma, fordi de på den ene side føler, at de bør lade deres børn vaccinere, fordi muligheden nu er her, men på den anden side er vaccinen så ny, at de er bekymrede for bivirkninger på længere sigt. Blandt deltagerne var der et stort behov for mere viden om HPV-vaccination. De unge i undersøgelsen vil gerne vaccinere mod HPV, men tvivler på, at de faktisk vil få det gjort, hvis de selv skal betale for den. Spørgsmålet om økonomi er meget vigtigt for danske forældre og unge, hvoraf de fleste mener, at HPV-vaccination bør indgå som en del af børnevaccinationsprogrammet. De udtrykker et ønske om lige adgang til denne vaccination.

De fleste deltagere peger på 12-års alderen som det bedste tidspunkt for HPV-vaccination. Her er man sikker på at nå børnene inden deres seksuelle debut, og børnene er gamle nok til at forstå vaccinationens betydning. Det er vigtigt for forældrene i undersøgelsen at kunne tale med børnene om vaccination og begrunde dens nødvendighed. Forældrene til teenagebørnene ønsker også at få vaccineret deres børn på trods af muligheden for, at de allerede kan være blevet smittet med HPV.

Det forhold, at HPV overføres seksuelt har i øvrigt ikke betydning for de danske forældre og unge i undersøgelsen, tværtimod mener flere, at det er væsentligt, at man ikke fokuserer så meget på det seksuelle aspekt som på det forhold, at HPV-infektion kan medføre livmoderhalskræft. Smittemåden betyder, at alle deltagerne mener, at vaccination bør gives til både piger og drenge.

Etisk vurdering

For at belyse de etiske aspekter blev der gennemført en litteraturgennemgang. Den etiske vurdering belyses i forhold til respekt for autonomi, ikke at volde skade, godgørenhed samt retfærdighed. Under forudsætning af, at screening for livmoderhalskræft fortsat gennemføres, vil indførelse af HPV-vaccination før den seksuelle debut styrke forebyggelsen af en alvorlig, og i mange tilfælde dødelig, sygdom, som rammer mange kvinder. HPV-vaccination har indtil videre ikke vist sig at medføre kendte alvorlige bivirkninger. Der er dog det forbehold, at der ikke er erfaringer med anvendelse af vaccinerne i store programmer, hvorfor der stadig er usikkerhed vedrørende meget sjældne bivirkninger og ikke-specifikke effekter. Ud fra autonomiprincippet er det vigtigt at understrege de begrænsede erfaringer med HPV-vaccination, samt at kendskab til smitteveje og til sammenhængen mellem HPV og livmoderhalskræft sikres gennem grundig information. En sådan information er en vigtig del af grundlaget for en selvstændig og ansvarlig livsførelse. Da det er en alvorlig lidelse, der forebygges, forekommer det ud fra en etisk retfærdighedsbetragtning berettiget, at der sikres økonomisk lige adgang til vaccination.

Organisatoriske forhold

For at belyse de organisatoriske aspekter er der taget udgangspunkt i en litteraturgennemgang. De organisatoriske forhold handler om, hvordan man bedst muligt implementerer HPV-vaccination. Der stilles de samme krav til HPV-vaccination som til andre vaccinationer med hensyn til udstyr, observation og opbevaring af selve vaccinen. Da vaccination helst skal gives inden den seksuelle debut, vil vaccinationstidspunktet sandsynligvis ligge mellem 9 og 12 år. For at sikre, at også personer over 12 år kan blive vaccineret ved en eventuel indførelse i et nationalt vaccinationsprogram, kan man gennemføre et såkaldt catch-up program. Et catch-up program betyder, at man ved indførelse af et program tilbyder en række årgange over vaccinationsalderen at blive vaccineret i en periode, fx over et til to år. Dette vil dels fremskynde tidspunktet, hvor man opnår såkaldt flokimmunitet, dels vil det fremskynde det tidspunkt, hvor man i befolkningen vil kunne se effekten af vaccinationsprogrammet.

Der er fire overordnede scenarier for målgruppen for et vaccinationsprogram med HPV-vaccination:

- piger i en bestemt alder, fx 12 år
- piger og drenge i en bestemt alder
- piger i en bestemt alder, inklusive et catch-up program
- piger og drenge i en bestemt alder, inklusive et catch-up program

På nuværende tidspunkt indgår der vaccinationer i børnevaccinationsprogrammet i aldrene 3, 5, 12 og 15 måneder samt 5 og 12 år. Vaccinen i 12-års alderen er den anden MFR-vaccination, som Sundhedsstyrelsen anbefaler flyttes til 4-års børneundersøgelsen.

Vaccinationerne i børnevaccinationsprogrammet er et gratis tilbud for borgerne, idet vaccinationerne betales af staten, og vaccinationsydelsen betales af regionsrådene. Indføres HPV-vaccination også i et nationalt vaccinationsprogram, vil det betyde knap 100.000 konsultationer mere om året, hvis kun piger vaccineres og det dobbelte, hvis også drenge vaccineres. Finansiering af et vaccinationsprogram kan principielt foregå på tre måder: fuld brugerbetaling, delvis brugerbetaling og fuld dækning fra det offentlige. En HPV-vaccination er allerede i dag tilgængelig mod fuld brugerbetaling. Ved medicintilskud vil det være muligt at indføre delvis brugerbetaling. Indførelse i børnevaccinationsprogrammet vil svare til fuld dækning af udgifterne fra det offentlige.

Hvis det vælges at indføre vaccination i børnevaccinationsprogrammet, vil vaccinationerne, som loven ser ud i dag, foregå hos de praktiserende læger. Der vil i gennemsnit blive tale om mellem 27 og 55 ekstra konsultationer pr. praktiserende læge pr. år pr. årgang som vaccineres, hvilket såvel Praktiserende Lægers Organisation (PLO) som Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) mener ikke vil give anledning til problemer.

Det er en fordel, at det er den praktiserende læge, som varetager HPV-vaccination. De praktiserende læger har kendskab til, og kontakt med deres patienter, og der vil være mulighed for at stille spørgsmål, både før eventuel deltagelse i vaccinationsprogrammet og spørgsmål, som måtte opstå efterfølgende. Da vaccinen ikke dækker alle kræftfremkaldende HPV-typer, er det i særdeleshed vigtigt at oplyse om, at vaccinen ikke beskytter 100% mod livmoderhalskræft. Derfor er det fortsat nødvendigt at vaccinere piger/kvinder følger screeningsprogrammet for livmoderhalskræft, når de når den relevante alder. Det er den praktiserende læge, der står for screeningsprogrammet, hvorfor det videnskabsmæssigt vil være en ulempe at sprede opgaverne på flere hænder.

Alternativt kan man forestille sig, at vaccinationerne lægges ud til private vaccinationsklinikker, sundhedscentre, gennem skolernes sundhedsordninger eller til "mobile" ordninger i gymnastiksale, forsamlingshuse eller vaccinationsbusser.

Da det er vigtigt at få alle tre vaccinationer inden for det givne tidsrum, kan det blive nødvendigt at etablere en påmindelsesordning for at sikre, at så mange som muligt gennemfører alle tre vaccinationer.

For at kunne indsamle viden om, hvem der er blevet vaccineret, og hvem der ikke er, samt om alle vaccinationer er blevet givet, bør der snarest etableres et registreringssystem, som registrerer personidentitet, dato for givne vaccinationer, produkttype, batch/lotnummer og læge/vaccinator. Dette er væsentligt for på længere sigt at kunne vurdere effekten af vaccinen på livmoderhalskræft og andre celleforandringer. Vaccinationer i børnevaccinationsprogrammet registreres via vaccinationsydelsen allerede i dag på personniveau, men uden oplysninger om produktnavn og lotnummer. Desuden bliver personer, der selv henvender sig og betaler for vaccinationen, ikke registreret. En naturlig løsning er at etablere denne registrering i forbindelse med afregningen af vaccinationer, idet man dermed undgår dobbeltregistrering. Dette register bør dog også omfatte selvbetalte vacciner. En anden mulighed er at knytte løsningen til sundhed.dk, der er tænkt som fælles indgang til sundhedssystemet for såvel borgere som behandlere.

Økonomisk analyse

Den økonomiske analyse bestod dels af en gennemgang af den eksisterende litteratur på området, og dels af en selvstændig økonomisk analyse. Sidstnævnte blev gennemført ved udarbejdelse af en matematisk simuleringsmodel af HPV-smitte ved forskellige vaccinationsscenerier, en såkaldt individ-baseret simuleringsmodel. Resultatet af disse simuleringer blev derefter anvendt til den egentlige økonomiske analyse. Analysen estimerer omkostningerne og effekterne på livmoderhalskræft i form af levetidsgevinst ved introduktion af en vaccination mod HPV 16 og 18. Analyserne blev gennemført, idet resultater fra udenlandske økonomiske analyser ikke er fuldt dækkende for en dansk kontekst, da fx behandlingspraksis og omkostningsniveau er forskellige.

Modelsimuleringerne viste, at forekomsten af HPV 16 og 18 vil falde få år efter indførelse af vaccination, og at HPV 16 og 18 teoretisk set vil udryddes efter hhv. 33 og 50 år ved en vaccinationsdækning på 70%. Denne observation kan tilskrives effekt af flok-immunitet, dvs. at sandsynligheden for at blive smittet falder markant, selv om ikke alle er vaccinerede. Et catch-up program vil accelerere denne udvikling.

Såfremt der introduceres en årlig vaccination af 12-årige piger med 70% vaccinationsdækning uden et catch-up program, estimeres en omkostningseffektratio på ca. 85.000 kr. pr. vundet leveår uden inklusion af de indirekte omkostninger. Et catch-up program for de 13-15-årige er forbundet med en relativ høj stigning i levetidsgevinsten, samtidig med at omkostningseffektration kun stiger fra ca. 85.000 kr. pr. vundet leveår til ca. 89.000 kr. pr. vundet leveår. Inklusion af 12-årige drenge i vaccinationsprogrammet medfører en fordobling af de årlige vaccinationsomkostninger, og ekstra-effekten er relativt beskedent. Stort set den samme effekt kan opnås ved et catch-up program for de 13-19-årige piger til færre omkostninger. Disse analyser er naturligvis forbundet med usikkerhed, hvilket der er redegjort for. For at imødegå nogle af disse usikkerheder er der gennemført scenarie- og følsomhedsanalyser på udvalgte parametre.

Summary

Background and purpose

Within the last 15 years it has been demonstrated that infection with certain types of human papillomavirus (HPV) is a prerequisite for developing cervical cancer. Only a small proportion of the women who are infected with oncogenic HPV types during life will develop cervical cancer or its precursors. There are more than 100 different types of HPV of which around 40 especially infect the mucous membranes in and around the genital organs and the anus. At least 12 of these HPV types are oncogenic. Especially HPV 16 and 18 are dominant (those with the highest risk) since they can be detected in approximately 70% of women with cervical cancer.

The realisation that infection with oncogenic HPV types, like HPV 16 and 18, is a prerequisite for cervical cancer prepared the way for the development of vaccines against cervical cancer. In 2006, the first vaccine against HPV was licensed in Denmark and the licensure of a second vaccine is expected during 2007. These vaccines make it possible to improve the prevention of cervical cancer. Furthermore, there will be a potential to prevent certain other - rarer - cancer forms that are also the result of an HPV infection. In addition, one of the two vaccines makes it possible to prevent a large proportion of venereal warts - a common and troublesome, but benign disease.

There are, however, unsolved questions about the use of the HPV vaccine. Amongst others, this is related to the vaccines themselves being so new that there is still no practical experience from the use of the vaccines in prevention programmes. The public attitude to and acceptance of HPV vaccination, the optimum planning and organisation of a vaccination programme and an assessment of the total effect in terms of public health are thus partly still unanswered questions. So far the vaccines have been assessed in studies with a maximum follow-up of up to five years which is a relatively short period of time when it is known that it takes approximately 20 years on average from exposure to oncogenic HPV type to possible development of cervical cancer.

This report is a health technology assessment. It forms part of the basis for the decision of whether and how HPV vaccination may be introduced in Denmark, including whether HPV vaccination should possibly be introduced in the childhood immunisation programme or in another publicly financed prevention programme. This report primarily focuses on the effect of cervical cancer and its preliminary stages. This is partly due to the fact that it is the most frequent cancer form associated with HPV infection and partly due to the fact that this is the cancer form which has especially been in focus in the scientific studies available.

An interdisciplinary project group established in the autumn of 2006 was commissioned to:

- Investigate the prerequisites for and consequences of introducing the HPV vaccination in Denmark, including a possible implementation of HPV vaccination in the Danish childhood immunisation programme in different scenarios.
- Analyse circumstances of HPV infection, cervical cancer and the appropriate vaccines (the technology).
- Investigate and analyse parents' and young peoples' attitude to and acceptance of HPV vaccination based on focus group discussions.
- Focus on ethical aspects of HPV vaccination.

- Assess how to organise an HPV vaccination programme.
- Determine the vaccines' effect on the frequency of HPV 16 and 18 infection, cell changes as well as cervical cancer in different vaccination scenarios.
- Perform a health economic assessment of an HPV vaccination programme.

Overall assessment and conclusions

It has been demonstrated with great certainty that both the existing vaccines protect efficiently against persistent infection with the HPV types at which they are aimed. Since HPV infection is a prerequisite for cervical cancer, it is thus likely that there will be an effect of at least the same order of magnitude for both regarding the risk of cervical cancer. This has been confirmed by the studies that have used cell changes of the type CIN 2/3 as their endpoint. It is important to stress that the published studies have a follow-up period of maximum five years and thus, it is impossible to predict of the duration of the protection, just as the actual degree of protection against cervical cancer can only be calculated in many years' time. There is a theoretical possibility that the use of HPV vaccination will only postpone the natural HPV infection for a number of years, after which the vaccine recipients again run the risk of infection. However, this is estimated to be not especially likely. It cannot be completely dismissed that it will be necessary to supplement a possible HPV vaccination programme with a booster vaccination some years after the primary vaccination series. The published studies furthermore have the limitation that the vaccine has been used only for specially selected population groups. It concerns especially women in the age group 16-23 years with a lifetime history of fewer than five sexual partners.

- HPV vaccines are well tolerated by the recipients and so far no serious adverse reactions attributable to the use of the vaccine have been demonstrated.

The vaccine is approved for use together with other vaccines, including that for the prevention of measles, mumps and rubella (MMR), which is currently given in the second dose at the age of 12 years. The Danish parents and young people taking part in the focus groups stated that the optimum would be to vaccinate at the age of 12 years, as the children had to see the doctor anyway in connection with the second MMR vaccination. Other reasons for this vaccination age are that the children in this age group are old enough to understand the vaccination, and that it is likely that they have not yet had their sexual debut. This may mean that there is a likelihood of an increase in the number of recipients, if the vaccine is given at this age.

There have been no studies of vaccine interaction during co-administration with the MMR vaccination. The National Board of Health has recommended the second MMR dose moved to the age of 4 years. If this is carried out considerations of an interaction with MMR vaccination are less relevant; however, it may still be a good idea to aim at the age of 12 years as the time of vaccination.

The existing vaccine is approved for both women and men, but there is as yet only little experience with using the vaccine in men and the efficacy of the vaccine has not been determined for boys and young men.

The rationale for possibly offering the vaccination to boys/men is that this may contribute to reducing HPV transmission and thus in the longer term maximise the effectiveness of the vaccination programme on cervical cancer. In addition, the vaccination would prevent a proportion of cases of penile and anal cancer caused by HPV infection. Furthermore, the approved 4-valent vaccine will have an effect on venereal warts. This may be an additional reason for offering the vaccination to boys/men. The parents and young people taking part in the focus groups find that both sexes should be vaccinated.

- An introduction of the HPV vaccination into the vaccination programme would be an innovation that will naturally lead to a number of questions and public debate.

Generally, in the public at large, in the families of the target group and in the health service there will be a need for obtaining information and discussing attitudes to vaccination. If the programme is to become a success it is important to meet this need and for society and health service to actively support the implementation. This can be done using active call for vaccination notifications possibly with the use of new technology, e.g. text reminders. As it is probably the most vulnerable girls/women who will not be fully vaccinated it is especially important to include an organisation capable of reaching such groups.

Speaking *against introducing* HPV vaccination as a free offer of prevention it is:

- That HPV vaccination is a new technology, the long-term effects of which are not yet known, and there is no experience from using vaccination in large prevention programmes. Thus the total net effectiveness in terms of public health is not yet established.
- That heavy expenses are associated with a general offer of vaccination. Naturally, these expenses depend on the price at which a vaccine can be purchased and on how such a vaccination offer is organised.
- Also, the fact that an offer already exists today - via the screening programme - which can prevent most cases of cervical cancer could speak against introducing HPV vaccination. The screenings have resulted in more than a halving of the number of cases of cervical cancer during the last 40 years.

Speaking *for an introduction* is:

- That the first vaccine has been approved as safe and efficient.
- That disease burden and expenses due to cervical cancer and the associated interventions as part of the screening programme (follow-up after cell changes and conisation) are quite significant.
- The health gain from vaccinating a large proportion of girls in the age group around 10 - 12 years will be significant. In addition to this the participation in the screening programme is not 100%, due amongst other things to the programme requiring repeated examinations and to the uncertainties in connection with examinations and follow-up after the detection of possible cell changes. Participation in the existing screening programme is socially lopsided, and a well-structured vaccination programme could be a more "democratic" offer if it is made available uniformly across demographic and social groups. Even with complete backing of the screening programme there will still be occurrences of cervical cancer.

If vaccinated women choose not to participate in the screening programme against cervical cancer, cancer cases will develop from HPV types that are not covered by vaccination, and which could have been discovered had they participated. The beneficial effect of the vaccination is thus significantly reduced or eliminated. Consequently it is paramount that the screening programme against cervical cancer continues in its present form for the time being. Vaccinated women should be informed of the importance of continuing in this programme.

Depending on the selection of vaccine and target group, the use of HPV vaccination might potentially lead to a reduction in other HPV-related diseases, including cancer of the vagina, vulva, anus and penis as well as venereal warts and respiratory papillomatosis.

It should be stressed that the present lack of knowledge about the duration of the protection of the vaccine, occurrence of rare adverse effects as well as net effectiveness in terms of the public health will only be known in years to come. To document this more closely will probably require large population studies. This HTA presents existing research-based knowledge. Analyses and assessments point out both circumstances speaking for and circumstances speaking against the introduction of a vaccination programme.

- The basis for the decision to which this HTA contributes is thus vitiated by uncertainties, and it will probably not be possible to solve the still unanswered questions within a short time frame.

Technology

The technology is described based on the published clinical studies identified during the literature review.

HPV is a virus that is mainly transmitted through sexual contact. The use of condoms has however shown no significant and important protective effect on infection.

The lifetime risk of being infected with HPV is very high as the majority of people have had an HPV infection at some point in life, and it is the oncogenic types that are dominant. Contrary to this, the lifetime risk of cervical cancer is around 1%. This difference is due to the fact that most HPV infections are cleared spontaneously and only persist in a small group of women.

Persistent HPV infection of the cells of the cervix uteri can cause cell changes, which may be a precursor of cancer. Cell changes can develop into cervical cancer and annually more than 400 women are diagnosed with cervical cancer. The treatment often results in infertility and frequently leads to complications from surgery and/or radiation. Annually, approximately 175 die of the disease. Furthermore, the preliminary stages of cervical cancer represent a significant disease burden. Every year 14,800 have an abnormal smear at the screening and these are to be resolved regarding cell changes. Annually, conisation is performed on just over 5,000 Danish women as a result of cell changes in the cervix uteri. Men can be carriers of HPV and may develop rarer forms of cancer as well as venereal warts.

Cervical cancer is prevented through a screening programme that aims at detecting and removing precursors to and early stages of cancer. At the screening an ordinary gynaecological examination with a smear is performed. In Denmark, the first screenings of cer-

vical cancer were introduced at the beginning of the 1960s. From 1989 the screening programme was more systematically introduced. The screenings have resulted in a significant reduction in the number of diagnosed cases of cervical cancer. However, Denmark still has one of the highest incidences of cervical cancer in the EU. The uptake of the screening aimed at women in the age group 23-60 years varies between regions and is on average around 70%. Even with an optimum organisation and complete participation in the screening programme it will not be possible to detect and prevent all cases of cervical cancer in time.

Vaccines

One vaccine has now been licensed in Denmark and another vaccine is expected to be on the market during 2007. Both vaccines comprise a protein that forms virus-like particles which together with an adjuvant can trigger an immune response. This immune response has turned out to be much larger than for a natural HPV infection. Since virus-like particles do not contain genome (DNA), they cannot infect the recipient of the vaccine. This is contrary to vaccines produced from a living, but weakened virus. Thus, the recipients will not be infected with HPV due to the vaccination.

As already mentioned, the vaccines have been tested in studies with a maximum follow-up period of approximately 5 years. Consequently, it has not yet been possible to estimate how well the vaccines protect against the development of cancer. However, it has been shown that the vaccines protect against cell changes of the type CIN 2/3, which is a preliminary stage of cervical cancer. These cell changes have been acknowledged by WHO and the FDA (United States Food and Drug Administration) as a valid indicator for the protection against cancer which develops later in life. Both vaccines efficiently protect women without any previous HPV infection against persistent infection with the HPV types present in the vaccine. Overall, the available data suggest that the vaccines are very efficient and that they will protect well against disease caused by the specific HPV types in the vaccine.

Both vaccines must be administered in three doses within 6-12 months. Since the vaccines are preventive the effect is best utilised if they are administered prior to the sexual debut.

Both vaccines often result in local reactions like redness, swelling and pain at the injection site, and temporary systemic reactions like fever and malaise are also seen rather frequently, i.e. in approximately 10%. No serious adverse reactions as a result of the vaccines have been observed so far. However, experience is limited regarding the use of the vaccines in very large population studies and over a long time. Consequently, it is not yet possible to exclude very rare and serious reactions, nor non-specific effects.

Even though the vaccines are produced based on identical principles there are some very important differences:

- The now authorised vaccine (Gardasil®) is aimed at four HPV types (6, 11, 16 and 18) and will thus potentially be able to protect approximately 70% of the cervical cancer cases as well as some of the other HPV-related cancer forms in genital organs and anus, but also a large proportion of venereal warts. Venereal warts is a very common and troublesome but benign disease, 90% of which is caused by HPV 6 and 11. The vaccine is authorised for persons in the age group 9-26 years.

- The second vaccine which is expected to be approved in 2007 (Cervarix®) is aimed at HPV 16 and 18. It differs from the 4-valent vaccine by containing another adjuvant (adjuvant system). It has been demonstrated that this leads to a better and longer lasting immune response than the traditional alum adjuvant, which is used in the 4-valent vaccine as well as in many other vaccines. Whether the use of this new adjuvant implies that this vaccine, over time, will protect more efficiently against HPV 16 and 18 is unknown, as it is unknown whether the new adjuvant may lead to the vaccine being tolerated less well by the recipients and to an increase in the number of rare adverse reactions.

The vaccines cover, as mentioned, both HPV 16 and 18, which collectively are associated with 70% of all cervical cancer cases; thus 30% are not covered. With the existing vaccines it will still be necessary to continue the screening programmes unchanged. If vaccinated women choose not to participate in the screening programme against cervical cancer, some of these women will be at risk of developing cancer from HPV types not covered by the vaccine. Since these cases will only be detected late the beneficial effect of the vaccination programme may be significantly reduced or possibly eliminated.

As this concerns new vaccines there is no experience from their net effectiveness on the public health when used in vaccination programmes. The efficacy of vaccines has been demonstrated for up to five years after the vaccination but any requirement for a booster dose at a later time, e.g. 10-20 years after the primary vaccination series, has not yet been established.

The personal aspect

Initially a literature review was undertaken to illustrate the attitude to and acceptance of the possibility of vaccination against cervical cancer. The review showed that the majority of studies of the attitude to and acceptance of HPV vaccinations against cervical cancer is from the USA and a few are from United Kingdom and Australia. The attitude to HPV vaccination is considered to be context dependent, e.g. based on the population's sexual morality, conceptions of health and disease as well as the organisation and financing of the health service. Consequently, it was decided to carry out a Danish study with a qualitative approach to the problem. This was done as focus group discussions with parents of children in the age groups 9-10, 11-12, 13-17 years as well as young people in the age group 18-22 years. This summary is based on the focus group discussions.

The participating parents and young people were positive towards vaccination that can prevent serious diseases. However, especially the parents need a large amount of reassurance and confidence that a vaccine has been adequately well-tested and does not lead to serious adverse reactions.

The focus group participants were predominantly positive towards a cervical cancer vaccine. However, the request for vaccination is not without reservations. Many parents experience a dilemma because, on the one hand, they feel that they ought to have their children vaccinated since they have the opportunity, but on the other hand, the vaccine is so new that they are worried about the adverse reactions in the longer term. There was a large need for more knowledge about HPV vaccination among the participants. The young people want to be vaccinated against HPV, but doubt that they will actually do it if they have to pay for it themselves. The financial question is very important for Danish parents and young people, and the majority think that the HPV vaccination should be made part of the childhood immunisation programme. There is an explicit request for equal access to this vaccination.

Most participants suggest the age of 12 years as the best time for the HPV vaccination. You are then certain to reach the children before their sexual debut and the children are old enough to understand the significance of the vaccination. It is important for the parents to be able to talk to the children about the vaccination and state the reasons for the necessity. The parents of teenagers also want to have their children vaccinated despite the possibility that they may already have been infected with HPV.

The fact that HPV is sexually transmitted incidentally has no significance for the Danish parents and young people in the study. On the contrary, several participants find that it is essential that there is less focus on the sexual aspect than on the fact that HPV infection may lead to cervical cancer. The mode of infection means that all participants think that the vaccination should be given to both girls and boys.

Ethical assessment

A literature review was carried out to illustrate the ethical aspects. The ethical assessment is made in relation to respect for autonomy, not inflicting damage, beneficence and fairness. Provided that cervical cancer screening is continued the introduction of HPV vaccination prior to the sexual debut would strengthen the prevention of a serious and in many cases terminal disease which hits many women. So far the HPV vaccination has not shown to cause known serious adverse reactions. However, there is the reservation that there is no experience from using the vaccines in large programmes, and for that reason there is still uncertainty about very rare adverse reactions and non-specific effects. Based on the principle of autonomy it is important to emphasise the limited experience with HPV vaccination and to emphasise that knowledge of modes of transmission and connection between HPV and cervical cancer is ensured via thorough information. Such information is an important part of the basis for an independent and responsible way of life. Since it is a serious disease that is prevented, it appears justified - from a point of ethical fairness - to ensure economic equal access to the vaccination.

Organisational aspects

A literature review forms the basis for the analysis of the organisational aspects. These aspects concern the best possible implementation of the HPV vaccination. The HPV vaccination must comply with the same requirements that apply to other vaccinations as regards equipment, observation and storage of the vaccine. As the vaccination should preferably be given before the sexual debut the time of vaccination will probably be at the age of 9-12 years. In order to ensure that persons above the age of 12 years can be vaccinated, in the case of a possible implementation of a national vaccination programme, a so-called catch-up programme may be implemented. A catch-up programme means that, when implementing a programme, a number of age groups above the vaccination age will be offered the vaccine for a given period, e.g. during 1-2 years. This would partly accelerate the time of a so-called herd immunity and partly accelerate the time at which the effect of the vaccination programme can be seen among the population.

There are four general target group scenarios for a vaccination programme with the HPV vaccination:

- girls of a certain age, e.g. 12 years
- girls and boys of a certain age
- girls of a certain age, including a catch-up programme
- girls and boys of a certain age, including a catch-up programme

At present, the vaccinations in the childhood immunisation programmes are given at the ages of 3, 5, 12 and 15 months as well as at the ages of 5 and 12 years. The vaccine at the age of 12 years is the second MMR vaccination. It is recommended to move this vaccination to the age of 4 years.

The vaccinations of the childhood immunisation programme are offered free of charge to the citizens, as the vaccines are paid for by the state and the vaccination fee is paid by the regional councils. If the HPV vaccination is also implemented in a national vaccination programme this will imply almost an additional 100,000 consultations annually if only girls are vaccinated and twice as many if boys are vaccinated as well. In principle, a vaccination programme may be financed in three ways: complete user fee, partial user fee and complete payment by public financial sources. Even today, an HPV vaccination is available for a user fee. With a reimbursement it will be possible to introduce a partial user fee. The introduction in the childhood immunisation programme will correspond to complete payment of the costs by public finances.

If the vaccination is introduced in the childhood immunisation programme the general practitioners will administer the vaccinations according to the current legislation. On average, it will amount to 27-55 additional consultations per general practitioner per year per vaccinated year group, which will not cause any problems according to the Organisation of General Practitioners (Praktiserende Lægers Organisation, PLO) and the Danish College of General Practitioners (Dansk Selskab for Almen Medicin, DSAM). It is an advantage if it is the general practitioners who administer the HPV vaccination. They are familiar with and in contact with their patients and it will be possible to ask questions before the possible participation in the vaccination programme as well as questions which may arise afterwards. As the vaccine does not cover all oncogenic HPV types it is particularly important to inform the patients that the vaccine does not afford 100% protection against cervical cancer. It is still necessary that vaccinated girls/women follow the screening programme for cervical cancer when they reach the relevant age. The general practitioners are responsible for the screening programme and it will thus be a disadvantage in terms of knowledge to spread vaccination over several professional groups.

Alternatively the vaccinations could be administered by private vaccination clinics, health care centres, via the health care schemes at the schools or "mobile" schemes in gymnasiums, village halls or vaccination buses.

As it is important to get all three vaccinations within the given period of time it may be necessary to establish a reminder scheme to ensure that as many as possible will complete all three vaccinations.

In order to gather information about those who have been vaccinated and those who have not, as well as knowledge about all administered vaccinations, a register should be established as soon as possible in order to register personal identity, vaccination dates, type of product, batch/lot number and general practitioner/vaccinator. This is important in order to be able to evaluate the effect of the vaccine on cervical cancer and other cell changes in the long term. Vaccinations in the childhood immunisation programme are already today registered via the vaccination fee on a personal level but the registration does not include the product name and lot number. Furthermore, those who contact the general practitioner themselves and pay for the vaccination are not registered. A natural solution is to establish this registration in connection with the payment of vaccinations as a double registration can thereby be avoided. This register should, however, also inclu-

de vaccines paid for by the patient. Another possibility is to link the solution with www.sundhed.dk, which is meant to be a common access to the health service for both citizens and health care providers.

Health economical analysis

The economic analysis consisted of a review of the existing literature in the area and an independent economic analysis. The latter was carried out by means of a mathematical simulation model of the HPV infection in different vaccination scenarios; a so-called subject-based simulation model. The result of these simulations was subsequently used for the actual economic analysis. The analysis includes an estimate of the costs and effects of cervical cancer in the form of life benefit when introducing a vaccine against HPV 16 and 18. The analyses were carried out as results from foreign economic analyses are not adequate in a Danish context due to for instance varying treatment practices and levels of costs.

The simulation models showed that the frequency of HPV 16 and 18 will decrease a few years after the introduction of the vaccination and that HPV 16 and 18 will theoretically be eradicated after 33 and 50 years respectively with a vaccination coverage of 70%. This observation may be attributed to the effect of herd immunity, i.e. the likelihood of being infected decreases significantly even though not everybody has been vaccinated. A catch-up programme will accelerate this development.

If an annual vaccination of 12-year old girls is introduced with a vaccination cover of 70% without a catch-up programme a cost-effect ratio of approx. DKR 85,000 (15500 USD, 11400 Euro) is estimated per gained year of life, excluding indirect costs. A catch-up programme for the 13 to 15 year age group involves a relatively large increase in the life benefit while the cost-effectiveness ratio will only increase from approx. DKR 85,000 (15500 USD, 11400 Euro) per gained year of life to approx. DKR 89,000 (16200 USD, 11900 Euro) per gained year of life. The inclusion of 12-year old boys in the vaccination programme implies a doubling of the annual vaccination costs and the additional effect is relatively modest. On the whole, the same effect is obtainable by means of a catch-up programme for the 13-19 year old girls, at a lower cost. Naturally, these analyses involve uncertainty and variability, which has been explained in the report. In order to meet part of this uncertainty scenario and sensitivity analyses have been carried out for selected parameters.

Læsevejledning

Denne rapport omhandler reduktion af risikoen for livmoderhalskræft ved vaccination, og rapportens opbygning er følgende:

Rapporten indledes med en sammenfatning på både dansk og engelsk. Ordlisten beskriver forskellige faglige udtryk og ord anvendt i rapporten. Hvert kapitel afsluttes med en sammenfatning. I kapitel 1 bliver baggrund, formål og afgrænsning for projektet gennemgået. I kapitel 2 er en beskrivelse af projektets brug af metode. I kapitel 3 er det teknologiske aspekt af denne medicinske teknologivurdering (MTV) gennemgået, herunder en introduktion til humant papillomvirus og livmoderhalskræft samt en gennemgang af vaccinerne i fokus og en vurdering af disse. Kapitel 4 omhandler personaspøktet af MTV'en, hvor resultaterne fra en dansk kvalitativ undersøgelse af forældre og unges holdninger til HPV-vaccination gennemgås. I kapitel 5 gennemgås de etiske overvejelser i forbindelse med HPV-vaccination. Det organisatoriske aspekt af MTV'en er behandlet i kapitel 6, herunder bl.a. overvejelser i forbindelse med indførelse af catch-up programmer, opfølgning og registrering af de, som bliver vaccineret. Den økonomiske analyse og beskrivelse af den matematiske model, som ligger til grund herfor behandles i kapitel 7. Endelig findes en samlet vurdering af rapportens resultater samt en efterfølgende diskussion heraf i kapitel 8.

Ordliste

Adjuvans	Hjælpestof, der øger en vaccines evne til at beskytte mod sygdom ved at stimulere immunsvaret mod antigenet
Administrationsmåde	Den måde, et lægemiddel eller vaccine gives på
Anogenitalregionen	Området omkring kønsdelene og endetarmens udmunding
Anti-HBs	Antistoffer mod hepatitis B virus overfladeantigen (s=surface)
Antigen	Individfremmet stof, der ved indsprøjtning eller anden indbringelse i et individ forårsager immunisering; dette kan indirekte måles i form af antistoffer eller bestemte celler, som f.eks. T-celler
Associeret	Sammenhængende eller sammenfaldende med
Atypi	Betegnelse for celler, der afviger fra deres normale type
Baculovirus-system	Baculovirus er en familie af insektvirus. Baculovirus har vist sig nyttige til bioteknologiske formål, idet de kan bringes til at producere store mængder proteiner i dyrkede insektceller; dette kaldes et baculovirus-system
Booster-dosis	En vaccineindsprøjtning, der gives for at forstærke den beskyttelse (immunitet), der er opnået ved hjælp af den første vaccinationsserie
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
Bronchospasmer	Krampelignende sammentrækninger af muskulaturen omkring bronkierne, som medfører aflukning af bronkierne
Børnevaccinationsprogrammet	Betegnelse for det samlede tilbud af vaccinationer til børn samt den organisation, der er bygget om dette tilbud
Cancer	Kræft
Carcinoma in situ	Forandringer i flerlaget pladeepitel. Forandringerne strækker sig igennem hele epitelets tykkelse, men gennembryder ikke den underliggende basalmembran, der afgrænser epitelet fra det underliggende væv
Celleproliferation	Celleformering
CIN	Celleforandringer, cervikal intraepithelial neoplasi
CIN 1	Lette celleforandringer
CIN 2	Moderate celleforandringer
CIN 3	Omfatter de sværeste celleforandringer
CIS	Carcinoma in situ; forstadiet til livmoderhalskræft, der ikke har gennembrudt en membran, der adskiller slimhinden fra det underliggende væv. Er at betragte som den sværeste celleforandring umiddelbart før livmoderhalskræft

Co-administration	Indtagelse eller indgift af to eller flere lægemidler på én gang
Compliance	Patienters villighed til at tage et lægemiddel/følge en behandling som foreskrevet af lægen
Cylinderepitel	Se epitel
Cytologisk	Cytologi er læren om celler. I denne MTV bruges ordet i en indsnævret betydning som betegnelse for cytologisk diagnostik, dvs. diagnostik baseret på mikroskopisk undersøgelse af celler tilvejebragt ved et celleskrab fra livmoderhalsen (i modsætning til en egentlig vævsprøve; en biopsi)
Dysplasi	Celleforandringer i et epitel. Forandringerne kan ofte forsvinde af sig selv, men kan også udvikle sig til forstadier til kræft, som carcinoma in situ
Epitel	Væv uden blodkar, der beklæder hud og slimhinder, og som næsten udelukkende består af celler. Klassificeres på grundlag af cellernes form og egenskaber i pladeepitel, cylinderepitel, overgangsepitel og fimreepitel
Fase 1 forsøg	Den kliniske lægemiddeludvikling inddeles i fire faser, hvor fase 1-3 finder sted før tilladelse til markedsføring, og fase 4 finder sted efter. Hovedformålet med en fase 1 undersøgelse af en vaccine er at afprøve, hvordan vaccinen tolereres af forsøgspersonerne, og hvorvidt der dannes antistoffer mod vaccineantigenet. Omfatter ofte mindre end tyve forsøgspersoner
Fase 2 forsøg	Hovedformålet med fase 2 undersøgelser er at bestemme den nødvendige mængde antigen i vaccinen ved at måle antistoffer eller andre immunologiske mål. Der kan også indgå data om beskyttelse over for infektion eller sygdom, og der vil indsamles data om bivirkninger. Omfatter typisk mindst 50 forsøgspersoner
Fase 3 forsøg	Hovedformålet med fase 3 undersøgelser er at bestemme, hvor effektiv og sikker en vaccine er. Fase 3 undersøgelserne er meget større end fase 2 undersøgelserne og indeholder klinisk relevante udfald, som for eksempel celleforandringer af typen CIN 2 og 3 i dette tilfælde. Der vil fortsat indhentes data på bivirkninger
Fase 4 forsøg	Hovedformålet med fase 4 undersøgelser er at bestemme den samlede effekt af en vaccine, når den anvendes i en klinisk praksis. Det er ofte først gennem fase 4 undersøgelse, at data om langtids-effekt, varighed af beskyttelse og sjældne bivirkninger afdækkes
Fertilitet	Frugtbarhed
Firevalent	Rettet mod fire typer
Flok-immunitet	Se herd-immunity
Gammafordeling	En af flere matematiske fordelinger, som er "skæve", forstået på den måde, at en del af data er placeret "i en hale"; denne "hale" kan repræsentere observationer, der afviger væsentligt fra de gennemsnitlige observationer (for eksempel særligt smitsomme individer). Dette i modsætning til for eksempel en normalfordeling, der er symmetrisk
Gastroenteritis	Betændelse eller funktionsforstyrrelse i mave-tarm-kanalens slimhinder

Genital	Relation til kønsorganerne
Genom	Summen af gener i individets kromosomsæt /det samlede antal gener, individet består af
Herd-immunity	Samlede immunologiske status i en population
Histologisk	Undersøgelse af vævsprøve
HPV	Humant papillomvirus
Hypertension	Betyder forhøjet tryk og oftest refererer ordet til forhøjet blodtryk (hypertension arterialis)
Immunitet	Uimodtagelighed mod smitte/infektion
Immunogenicitet	En vaccines evne til at rejse et immunsvær hos den vaccinerede
Immunrespons	Immunsystemets reaktion
Incidens	Antal nye sygdomstilfælde i løbet af en tidsperiode, typisk angivet i antal per år
Inkremental effekt	Forskel i effekt (fx restlevetid) mellem to interventioner/alternativer, som sammenlignes
Inkrementale omkostninger	Forskel i omkostninger (differensomkostninger) mellem to interventioner/alternativer, som sammenlignes
Intention to treat	Deltagere grupperes i hht. randomisering uanset compliance
Intraepitelial	Inden i epitellaget/cellelaget
Intrakavitær strålebehandling	En form for strålebehandling, hvor den radioaktive kilde placeres i et hulrum (kavitet), fx i skeden.
Invasiv	Infiltrerende
ITT	Forkortelse for "intention to treat"
Kappeprotein	Viruskapslens proteindel
Kolposkopi	Inspektion af skeden og den synlige del af livmoderhalsen vha. kolposkop (mikroskop)
Konkomitant	Ledsagende
Larynxpapillomer	Godartet strubeknude
Markør	Målbare parameter, som ændres efter en sygdoms aktivitet
Neoplasi	Vævsnydannelse
Neoplastisk	Resultat af en neoplasi
Onkologisk	Relateret til kræft (onkologi er læren om svulster, deres opståen, udvikling og behandling)
Papillom	Godartet svulst
Paraklinisk	Resultatet af laboratorieundersøgelser, biopsier o. lign. ikke-kliniske undersøgelser

Paraklinisk markør	Givet af sammensætningen af to ovenstående
Per protocol	Forsøgsresultater fra personer, der har fuldført forsøgsprotokollen
Per protocol population	De personer, der har fuldført forsøgsprotokollen fuldt ud (i modsætning til intention-to-treat)
Persisterende	Vedvarende, bruges fx om en infektion, som forbliver i kroppen
Pladeepitel	Celler ud mod overfladen, som har form af tynde plader, parallelle med overfladen
Planocellulært	Kræftceller udgået fra pladeepitel
Post-licensure	Efter godkendelsen af præparatet
Progrediere	Fremadskridende sygdom
Prævalens	Den andel af befolkningen, som har sygdommen på et givet tidspunkt
QALY	Quality Adjusted Life-Years (kvalitetsjusterede leveår). Kvalitetsjusterede leveår er et effektmål, der dels inkorporerer ændringer i restlevetid (mortalitet) og livskvaliteten i denne restlevetid (morbiditet)
Randomiseret forsøg	Forsøg med tilfældig inddeling ved lodtrækning, anvendes til sammenligninger af forskellige behandlinger
Regrediere	Tilbagegang af en sygdom/patologisk proces
Replikation	Fordobling/formering af genetisk materiale (DNA)
Respondent	En patient som reagerer med antistofdannelse efter fx vaccination
Serokonvertere	Ændring i patientens antistoffer i blodet mod en bestemt bakterie/virus fra negativ (ingen antistoffer) til positiv (påvisning af antistoffer)
Serologisk	Påvisning i blodet, kommer af serologi (læren om antigener og antistoffer i blodet)
Seropositiv	Antistoffer i patientens blod mod en bakterie eller et virus
Surrogatmål	Erstatningsmål
Tovalent	Rettet mod to typer
Transmissionsdynamik	Måden hvorved en bestemt virus- eller bakteriesygdom overføres fra en person til en anden
Viral transkription	Omskrivning af virus DNA til virus RNA inde i værtscellen, som medvirker til dannelsen af nye viruspartikler
VLP	Virus lignende peptid (peptid= molekyler opbygget af aminosyrer)
Warty/basaloid	Vortelignende/basalcellelignende
Økologisk niche	En naturlig biotop, reservoir eller vært for en organisme eller et smitstof

1 Introduktion

1.1 Baggrund

Inden for de sidste 15 år er det blevet påvist, at infektion med visse typer af humant papillomvirus (HPV) er en forudsætning for udvikling af livmoderhalskræft (1). De typer HPV, som forårsager kræft, betegnes som kræftfremkaldende (onkogene) typer, og kun en meget lille andel af de kvinder, der gennem livet bliver inficeret med kræftfremkaldende HPV-typer vil udvikle livmoderhalskræft eller forstadier dertil.

Der findes over 100 forskellige typer af HPV, hvoraf omkring 40 i særlig grad inficerer slimhinderne (epitelet) i og omkring kønsdelene og endetarmsåbningen (anogenital-regionen). Ud af disse er mindst 12 HPV-typer kræftfremkaldende (høj-risiko typer). Specielt HPV 16 og 18 dominerer, idet de kan påvises i ca. 70% af kvinder med livmoderhalskræft (2).

Erkendelsen af, at infektion med kræftfremkaldende HPV-typer som HPV 16 og HPV 18 er en forudsætning for livmoderhalskræft åbnede vejen for udvikling af vacciner mod livmoderhalskræft. Tanken om, at det kunne være muligt at forebygge denne hyppige kræftform gennem vaccination blev bl.a. støttet af epidemiologiske studier, der viser at smitte med HPV er hyppigst i årene efter den seksuelle debut(3).

1.1.1 Udviklingen af livmoderhalskræft

HPV er et virus, der fortrinsvist overføres ved seksuel kontakt. Livstidsrisikoen for at blive smittet med HPV er meget høj. I modsætning hertil er livstidsrisikoen for livmoderhalskræft omkring 1%. Denne forskel skyldes, at de fleste HPV-infektioner helbredes spontant og kun vedvarer hos en lille gruppe af kvinder.

Vedvarende HPV-infektion i cellerne i livmoderhalskanalen kan give anledning til celleforandringer (dysplasi), som kan være et forstadium til kræft. Årligt får over 400 kvinder konstateret livmoderhalskræft. Behandlingen resulterer ofte i infertilitet og efterlader hyppigt komplikationer som følge af kirurgi og/eller strålebehandling, og årligt dør ca. 175 af sygdommen (4). Forstadier til livmoderhalskræft repræsenterer derudover en betydelig sygdomsbyrde. Hvert år bliver godt 5.000 danske kvinder opereret med et keglesnit for celleforandringer på livmoderhalsen.

1.1.2 Screening for livmoderhalskræft

I modsætning til de fleste andre kræftformer kan forstadier til livmoderhalskræft opda- ges gennem undersøgelse og prøvetagning ved en almindelig gynækologisk undersøgelse med celleprøve. I Danmark indførtes den første screening for livmoderhalskræft i begyn- delsen af 1960'erne. Der er nu screeningsprogrammer i alle dele af landet. Selvom antal- let af livmoderhalskræfttilfælde har været faldende siden midten af 1960'erne, har Danmark dog fortsat en af de højeste forekomster i EU.

1.1.3 En vaccine til forebyggelse af livmoderhalskræft

Som nævnt var det erkendelsen af, at infektion med kræftfremkaldende HPV-typer er en forudsætning for livmoderhalskræft, der åbnede vejen for udvikling af vaccine mod liv- moderhalskræft samt andre sygdomme, som kan forårsages af HPV-infektion. Vaccinen administreres ved indsprøjtning og virker formentlig ved at stimulere immunforsvaret mere effektivt end en naturlig infektion, som er lokaliseret overfladisk i livmoderhalsens slimhinde (5).

I 2006 blev den første vaccine mod HPV godkendt i Danmark, og godkendelsen af en anden vaccine forventes i løbet af 2007. Ved at anvende disse vacciner kan det være muligt at forebygge en stor andel af tilfældene af livmoderhalskræft. Visse andre mere sjældne kræftformer, som ligeledes skyldes infektion med HPV, vil muligvis også kunne forebygges. Desuden giver den ene af de to vacciner mulighed for at forebygge en stor andel af kønsvorter (kondylomer), som er en meget almindelig og generende, men godartet, sygdom.

Der er mange uafklarede spørgsmål om brugen af HPV-vaccine. Dette skyldes blandt andet, at vaccinerne er så nye, at man endnu ikke har praktisk erfaring med anvendelse af vaccinerne i større forebyggelsesprogrammer. Befolkningens holdninger til, og accept af, HPV-vaccination, den optimale tilrettelæggelse og organisering af et vaccinationsprogram og en vurdering af den samlede langtidseffekt for folkesundheden er dermed til dels stadig åbne spørgsmål. Indtil videre er vaccinerne således vurderet i studier med en maksimal opfølgningstid på op til fem år, hvilket er relativt kort tid når man ved, at der i gennemsnit går ca. 20 år fra udsættelse for kræftfremkaldende HPV-typer til udvikling af livmoderhalskræft.

Denne rapport er en medicinsk teknologi vurdering (MTV), som er en evidensbaseret udredning, der kan indgå i beslutningsgrundlaget for, hvorvidt og hvordan HPV-vaccination kan indføres i Danmark, herunder om HPV-vaccination eventuelt bør indføres i børnevaccinationsprogrammet eller et andet offentligt finansieret forebyggelsesprogram.

1.2 Formål og afgrænsning

1.2.1 Formål og spørgsmål der besvares i rapporten

Formålet er:

- at undersøge forudsætningerne for og konsekvenserne af at indføre HPV-vaccination i Danmark, herunder en eventuel implementering af HPV-vaccination i det danske børnevaccinationsprogram under forskellige scenarier
- at belyse forhold omkring HPV-infektion, livmoderhalskræft og vaccinerne (teknologien)
- at undersøge og analysere forældre og unge menneskers holdninger og accept af HPV-vaccination ud fra fokusgruppediskussioner
- at belyse etiske aspekter af HPV-vaccination
- at vurdere, hvordan et HPV-vaccinationsprogram kan organiseres
- at bestemme vaccineres effekt på hyppigheden af HPV 16- og 18-infektion, celleforandringer samt livmoderhalskræft under forskellige vaccinationsscenarier
- at udføre en sundheds- og samfundsøkonomisk vurdering af et HPV-vaccinationsprogram

I det følgende ses, hvilke emner, der gennemgås og hvilke spørgsmål, der besvares i rapporten.

I teknologikapitlet:

- beskrives de HPV-relaterede sygdommes epidemiologi i Danmark
- gennemgås de forskellige HPV-vacciner på markedet og deres effekt (efficacy og effectiveness) og bivirkninger
- analyseres mulige vaccinationsstrategier for HPV (indførelse i børnevaccinationsprogrammet med og uden kønsdifferentiering)
- undersøges HPV-vaccinationens mulige interaktion med andre vacciner i børnevaccinationsprogrammet

MTV-spørgsmål:

- Hvilke virkninger og bivirkninger er der af HPV-vaccination?
- Hvordan er spredningen af HPV-virus i befolkningen på forskellige alderstrin?
- Hvor længe kan immuniseringen forventes at holde?
- Hvilken interaktion er der med andre vacciner i børnevaccinationsprogrammet?

I personkapitlet:

- vurderes børnefamiliers viden og accept af HPV-vaccination gennem fokusgruppediskussioner.

MTV-spørgsmål:

- Hvilken indflydelse har valg af vaccinationsalder på accept af vaccinationen?
- Hvilke holdninger har forældre og unge til vaccination mod HPV?

I etikkapitlet:

- beskrives og vurderes de etiske overvejelser, i forbindelse med HPV-vaccination
MTV-spørgsmål:
- Hvilke særlige etiske problemer knytter der sig til HPV-vaccination?

I organisationskapitlet:

- vurderes konsekvenserne af vaccination med HPV for sundhedssektoren ved forskellige modeller for vaccinationsprogrammer, herunder betydningen for det nuværende screeningsprogram for livmoderhalskræft

MTV-spørgsmål:

- Hvilke konsekvenser vil en sammenkobling med det eksisterende børnevaccinationsprogram have?
- Hvilke vaccinationsbehov vil der være i en overgangsfase udover dette?
- Hvilke konsekvenser vil forskellige vaccinationsstrategier have?
- Hvad er behovet for systematisk registrering af vaccinationerne?
- Hvilken registrering foretages i dag, og hvilke registreringsmuligheder eksisterer der i fremtiden?

I økonomikapitlet:

- vurderes de sundhedsøkonomiske konsekvenser af anvendelse af HPV-vaccination i Danmark, såvel økonomisk som samfundsøkonomisk i henhold til valg af vaccine og vaccinationsstrategi

MTV-spørgsmål:

- Hvad vil forskellige modeller for vaccinationsprogram (kun kvinder/både kvinder og mænd, med eller uden catch-up, forskellige aldersintervaller for catch-up) have af nytteeffekt i forhold til omkostninger, når såvel sparede sygdomme, livskvalitet, omlagt screeningsprogram mv. tænkes ind i modellen?

1.2.2 Afgrænsning

Fokus i denne MTV er på livmoderhalskræft, idet det er langt den hyppigste af de kræftformer, som HPV er associeret med. Det er forventet, at det især er ud fra effekten på livmoderhalskræft, at der vil blive taget en beslutning om mulig anvendelse af HPV-vaccine i et offentligt finansieret program. Det skal her tilføjes, at den litteratur, der er på området fokuserer langt overvejende på forebyggelse af livmoderhalskræft.

Effekten af, at inkludere HPV-vaccination i et offentligt forebyggelsesprogram vil først have en effekt på forekomsten af livmoderhalskræft om mange år. Derfor er det givet, at de eksisterende screeningsprogrammer vil fortsætte i en rum tid. Når et eventuelt vaccinationsprogram begynder at have sin effekt, vil præmisserne for screeningsprogrammet dog gradvist blive ændret. Da de nuværende vacciner er rettet mod virus, som forårsager omkring 70% af alle livmoderhalskræfttilfælde, vil der dog stadig være et behov for at finde de resterende tilfælde, hvorfor screeningsprogrammerne må fortsætte¹. Det kan forventes, at der på et tidspunkt vil være både nye teknologier for screening samt nye HPV-vacciner på markedet, hvorfor vi afstår fra at beskrive, hvordan screeningsprogrammerne vil se ud i fremtiden.

Som nævnt er der en del andre kræftformer, der er forbundet med HPV-infektion. Det drejer sig om bestemte kræftformer i de ydre dele af de kvindelige kønsorganer (vulva), skeden (vagina), penis samt endetarmsåbningen (anus). På grund af manglende datagrundlag og MTV-projektets tidsplan vil rapporten ikke bestemme effekten på forekomst af disse. Det samme gælder andre sygdomme, som kønsvorter og vorter i struben (larynxpapillomer), der ligeledes er forbundet med HPV-infektion.

Denne MTV er ikke en vejledning i anvendelse af vacciner mod HPV. Hvis HPV-vaccination bliver omfattet af et offentligt forebyggelsesprogram, vil dette tilbud omfatte en bestemt målgruppe. Det forventes, at der vil være en efterspørgsel for vaccinen uden for denne målgruppe. Dette kan dreje sig om kvinder og/eller mænd, der ikke tilhører den relevante målgruppe, personer i en særlig risiko (6), for eksempel mænd, der har sex med mænd, personer med dårligt immunforsvar samt personer med familiær HPV-relateret sygdomshistorik. Ansatte i sundhedssektoren vil få brug for vejledning i forhold til disse grupper, men dette er uden for rammerne af denne MTV.

¹ Således er den nuværende vaccine godkendt med følgende bemærkning: "Vaccination er ikke en erstatning for rutinemæssig cervikal screening. Eftersom ingen vaccine er 100% effektiv, og Gardasil ikke vil yde beskyttelse imod ikke-vaccine-HPV-typer, eller imod eksisterende HPV infektioner, er rutinemæssig cervikal screening fortsat af kritisk vigtighed og skal udføres i overensstemmelse med lokale retningslinier." (45)

1.3 Projektgruppe

1.3.1 Interne projektdeltagere

Projekter Finn Børlum Kristensen, centerchef, speciallæge, ph.d.
Enhed for Medicinsk Teknologivurdering (EMTV), Sundhedsstyrelsen

Projektleder (til 31. marts 2007) Mads Frelsen, læge
Enhed for Medicinsk Teknologivurdering (EMTV), (til 31. marts 2007),
Sundhedsstyrelsen
Enhed for Tilsyn, Sundhedsstyrelsen pr. 1. april 2007

Projektkoordinator (projektleder pr. 1. april 2007) Diana Reerman,
cand. scient. san. publ.
Enhed for Medicinsk Teknologivurdering (EMTV), Sundhedsstyrelsen

Projektgruppemedlem Birgitte Holm Petersen, bibliotekar
Enhed for Medicinsk Teknologivurdering (EMTV), Biblioteket, Sundhedsstyrelsen

Projektgruppemedlem Christina Stentoft Hoxer, praktikant, studentermedhjælp,
stud. scient. san. publ.
Enhed for Medicinsk Teknologivurdering (EMTV), Sundhedsstyrelsen

Projektgruppemedlem Birgitte M. Bonnevie, MTV-konsulent, cand. scient. san
Enhed for Medicinsk Teknologivurdering (EMTV), Sundhedsstyrelsen

1.3.2 Eksterne projektdeltagere

Projektgruppeformand Kåre Mølbak, afdelingschef, overlæge, dr. med.
Epidemiologisk afd., Statens Serum Institut

Projektgruppemedlem Susanne Krüger Kjær, professor, overlæge, dr. med.
Juliane Marie Centret, Rigshospitalet samt Kræftens Bekæmpelse

Projektgruppemedlem Danny Svane, overlæge, ph.d. Gynækologisk Obstetrisk afde-
ling, Odense Universitetshospital

Projektgruppemedlem Jens Olsen, cand. oecon.
Center for Anvendt Sundhedstjenesteforskning og Teknologivurdering (CAST),
Syddansk Universitet

Projektgruppemedlem Gitte Lee Mortensen, mag. art. i etnografi og socialantropologi
Center for Anvendt Sundhedstjenesteforskning og Teknologivurdering (CAST),
Syddansk Universitet

Projektgruppemedlem Martin Rudbeck Jepsen, cand. scient. ph.d.
Epidemiologisk afdeling, Statens Serum Institut

Projektgruppemedlem Svend Andersen, professor, dr. theol.
Center for Bioetik og Nanoetik, Aarhus Universitet

Projektgruppemedlem Gitte Strauss, dr.med
Dermatologisk afdeling, Bispebjerg Hospital

Projektgruppemedlem Lene Flachs, alment praktiserende læge
Nørrebrogade 183, 2200 København N

1.3.3 Hovedforfattere på kapitlerne

Teknologikapitlet: Kåre Mølbak, Danny Svane og Susanne Krüger Kjær

Personkapitlet: Gitte Lee Mortensen og Diana Reerman

Etikkapitlet: Svend Andersen

Organisationskapitlet: Diana Reerman, Mads Frellsen og Christina Stentoft Hoxer

Økonomikapitlet: Jens Olsen, Martin Jepsen og Mads Frellsen

1.3.4 Habilitetsdeklarationer

Alle gruppens medlemmer har skrevet en habilitetserklæring eller underskrevet en uafhængighedserklæring (jf. bilag 12).

2 Metode

Denne MTV-rapport er opbygget på traditionel måde med et teknologikapitel, et kapitel omhandlende personaspæktet, et kapitel om etiske aspekter, et kapitel om organisatoriske aspekter samt et kapitel om økonomiske aspekter. Til sidst følger en samlet vurdering, hvor resultaterne diskuteres og vurderes i sammenhæng.

Til alle kapitlerne er der udført en systematisk gennemgang og vurdering af litteraturen, og der er anvendt registerdata.

For at belyse personkapitlet er der gennemført dels en systematisk litteraturgennemgang og dels en kvalitativ empirisk undersøgelse af danske forældre og unges holdninger til at vaccinere mod en virus, der kan medføre livmoderhalskræft. Der er gennemført en dansk undersøgelse, da resultater fra andre lande ikke umiddelbart kan overføres til en dansk kontekst.

De økonomiske analyser er gennemført dels via en litteraturgennemgang, og dels i en selvstændig dansk omkostnings-effekt analyse, som er baseret på en matematisk model. Overførelse af resultater fra udenlandske økonomiske analyser til en dansk kontekst er problematisk, idet fx der kan være forskelle i behandlingspraksis og omkostningsniveau. Se de enkelte kapitler for nærmere metodebeskrivelser.

Sproget i rapporten er dansk. Der er fra forfatterens side søgt at anvende et sprog som er let forståeligt, og så vidt muligt er der anvendt danske ord. Hvor dette ikke har været muligt, er der udarbejdet en ordliste.

3 Teknologi

3.1 Introduktion

I dette kapitel beskrives HPV, sammenhængen mellem HPV og livmoderhalskræft, relevante aspekter vedrørende livmoderhalskræft og screeningsprogrammet samt de to nuværende HPV-vacciner. Den ene er godkendt, og den anden afventer godkendelse. Der er blevet identificeret 12 kliniske, publicerede studier, hvor vaccinekandidater er afprøvet, og dette materiale vil blive gennemgået. Kapitlet afsluttes med en sammenfattende oversigt.

3.2 Humant papillomvirus og livmoderhalskræft

HPV er en gruppe af virus, som består af et dobbeltstrengt, cirkulært DNA-molekyle bestående af 8.000 basepar, som er omgivet af en proteinkappe. Arvemassen (genomet) indeholder områder, som koder for forskellige egenskaber, som fx regulering af viral transskription (E2), viral DNA replikation (E1 og E2), celleproliferation (E5, E6, E7), kappeproteinerne (L1, L2) samt gen-ekspression og DNA-replikation. Det er kappeproteinet L1, der er anvendt som det aktive antigen i fremstilling af vacciner.

På nuværende tidspunkt er mere end 100 typer af HPV karakteriseret molekylærbiologisk. Omkring 40 HPV-typer er i stand til at inficere hud og slimhinderne i området omkring kønsdelene og endetarmsåbningen. I modsætning til adskillige andre virus kan HPV ikke dyrkes i laboratoriet (i cellekulturer eller lignende). HPV infektion påvises ved at demonstrere tilstedeværelse af HPV-arvemasse (DNA eller RNA sekvenser) i celler eller vævsprøver. Det er også muligt at påvise antistoffer mod HPV i blodet. Immunsystemets svar på infektion med HPV er langsomt og tager nogle måneder. Antistoffer kan påvises i blodet længe efter, at infektion er overstået, men ikke alle personer udvikler antistoffer. Dette er anvendt i epidemiologiske undersøgelser, og i forbindelse med afprøvning af mulige vacciner mod HPV. Antistofundersøgelser har ikke værdi til diagnostik, bl.a. fordi infektionen ikke altid efterlader antistoffer, der kan måles i blodet.

På basis af molekylærbiologiske undersøgelser og epidemiologiske undersøgelser opdeles de genitale HPV-typer i følgende grupper (7):

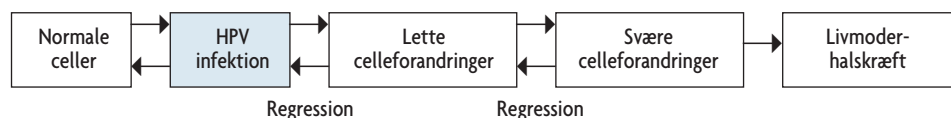
- Høj-risiko (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59)
- Sandsynligvis høj-risiko (HPV 26, 53, 66, 68, 73, 82)
- Lav-risiko (HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108)

HPV-infektion i kønsdelene er hyppigst uden symptomer, men kan give kønsvorter. Undersøgelser har vist, at de fleste HPV-infektioner er forbigående og forsvinder spontant inden for maksimalt 1-2 år. Høj-risiko HPV-typer tenderer til at have en længere varighed end lav-risiko HPV-typer (6). Hos nogle kvinder bliver HPV-infektionen dog vedvarende (persisterende), og disse kvinder har en øget risiko for celleforandringer på livmoderhalsen og, i værste fald, livmoderhalskræft. Der findes ikke nogen fastlagt definition af, hvornår en infektion kan kaldes vedvarende. Vedvarende HPV-infektion er en forudsætning for udvikling af livmoderhalskræft (8). HPV kan også forårsage lette såvel som svære celleforandringer (cervikal intraepithelial neoplasi; CIN) (9, 10), som kan udvikle sig til livmoderhalskræft (Figur 3.1).

Høj-risiko HPV-typer kan påvises i praktisk taget alle tilfælde af livmoderhalskræft. Udover HPV-infektion er der andre risikofaktorer af betydning for livmoderhalskræft, herunder tobaksrygning og andre livsstilsfaktorer (6, 11-13).

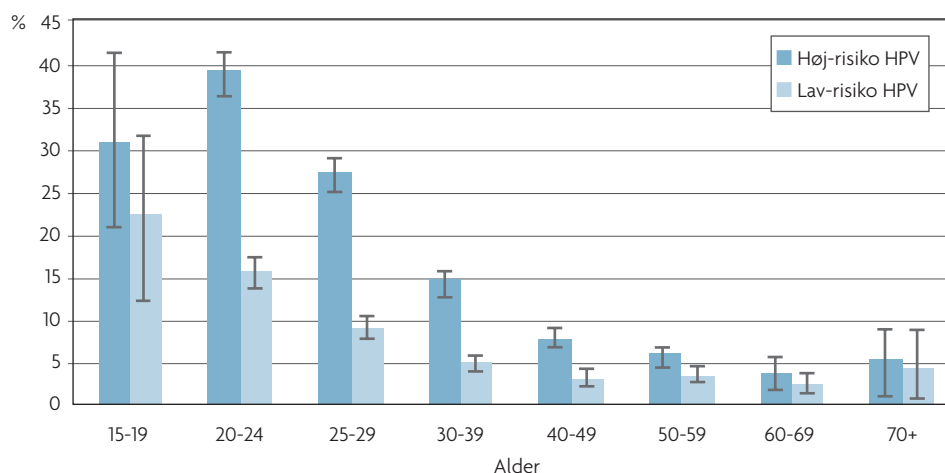
Figur 3.1. Naturhistorien af livmoderhalskræft. Jo sværere celleforandringer desto:

- Større andel med påvist HPV-infektion
- Stigende andel af HPV 16 og 18



HPV-infektion i kønsdelene (genital infektion) er hyppig, idet størstedelen af alle seksuelt aktive kvinder og mænd vil have haft en HPV-infektion på et eller andet tidspunkt i livet (14). Forekomsten af genital HPV-infektion er relateret til alder (Figur 3.2) (15), idet forekomsten er høj omkring den alder, hvor man får sin seksuelle debut, hvorefter den falder indtil omkring 30-40-års alderen til et efterfølgende stabilt niveau.

Figur 3.2. Prævalens af genital HPV-infektion i relation til alder blandt mere end 11.000 danske kvinder med normal smear med sikkerhedsintervaller. (16)



Genital HPV-infektion overføres fortrinsvis ved seksuel kontakt (16). Selvom der også kan findes infektion med de genitale HPV-typer i munden og på fingrene, synes mundgenital (oral-genital) eller fingre-genital (digital-genital) smitteoverførsel minimal (17). Smitte af HPV fra moder til det nyfødte barn kan også finde sted, men data tyder på, at dette er sjældent og sandsynligvis ikke fører til en vedvarende infektion (18). Smitte fra moder til det nyfødte barn kan medføre udvikling af vorteagtige gevækster (papillomatose) øverst i de nedre luftveje (larynx) hos barnet. Dette er en meget sjælden, men alvorlig sygdom (19)(jf. bilag 4).

De fleste undersøgelser vedrørende kondomers beskyttelse over for HPV-infektion har ikke kunnet vise nogen sikker effekt eller nogen effekt af betydning (20). Dette kan måske delvist skyldes, at kondom oftere bruges ved nye partnere eller mere kortvarige forhold, hvor sandsynligheden for en smittet partner alt andet lige er større. Men det kan

også skyldes, at selv ved omhyggelig kondombrug er der en risiko for HPV-smitte mellem de områder i og omkring kønsdelene, der ikke er beskyttet af kondomet (6, 21).

Baseret på analyser af 14.500 tilfælde af livmoderhalskræft er det fundet, at de samme otte HPV-typer (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58) er de mest hyppige HPV-typer af livmoderhalskræft i alle regioner af verden (Europa, Nordamerika, Sydamerika, Afrika og Asien) med HPV 16 som den hyppigste type (22). Tilsammen er HPV 16 og 18 ansvarlige for 70% af alle tilfælde af livmoderhalskræft, og de otte hyppigste typer forårsager tilsammen 90% (2, 22).

Også i den generelle befolkning er HPV 16 den mest prævalente HPV-type. I en samlet analyse af mere end 15.000 kvinder i alderen 15-74 år er følgende HPV-typer fundet at være de hyppigste: HPV 16, 42, 58, 31, 18, 56, 81, 35, 33, 45, og 52 (23).

Tilsvarende fund er gjort i en stor dansk undersøgelse af mere end 11.000 kvinder fra den generelle befolkning, som screenes for livmoderhalskræft (15). Blandt kvinder med normal smear fandtes genital HPV hos 23%. I alt 19% havde en eller flere høj-risiko HPV-typer, og 7% havde lav-risiko HPV-typer. HPV 16 var langt den hyppigste type. Blandt kvinder med normal smear havde ca. 8% af 15-19 årige kvinder HPV 16 og/eller 18, og det tilsvarende tal for 20-24-årige var omkring 16% (24). HPV 16 og 18 var tilsammen ansvarlige for i alt 65% af alle tilfælde af svære celleforandringer af typen CIN3 (omfatter svær dysplasi og carcinoma in situ) og 68% af alle livmoderhalskræfttilfælde.

HPV er også stærkt associeret til andre kræftformer i kønsdele og endetarmsåbningen, som fx kræft i skede, kvindens ydre kønsorganer (vulva), analcancer og peniscancer samt celleforandringer (intraepitelial neoplasi) i kønsdele og endetarmsåbningen (jf. tabel 3.1). Endvidere er HPV-infektion noget svagere associeret til visse former for kræft uden for kønsdele og anus, eksempelvis nogle typer af hoved-halscancer (jf. tabel 3.1) (25, 26).

Tabel 3.1. Oversigt over kræfttyper, som helt eller delvis er forårsaget af humant papillomvirus og HPV 16 og 18. Modificeret fra Parkin & Bray 2006 (25).

Kræfttype	Andel (%) forårsaget af HPV	Andel af de HPV relaterede, der skyldes HPV 16 og 18	Gennemsnitligt antal tilfælde pr. år i Danmark***
Livmoderhalskræft	100%*	70%*	430
Kræft i skede (vagina)	64-91% (26).	80%*	25
Kræft i ydre kønsdele (vulva)**	40%*	80%*	85
Kræft i penis**	40%*	63%*	30-50
Kræft i endetarmens udmunding (anus)	90%*	92%*	60-80
Ikke genitale kræftformer			
Kræft i svælget bag munden	12%*	89%*	150
Kræft i mundhule	3%*	95%*	180

* (25)

** For kræft i vulva og penis er det i særdeleshed én bestemt type, warty-basaloid type, der er forbundet med HPV-infektion. For disse er 60-90% associeret med HPV.

*** Baseret på danske statistikker: (4, 27-29)

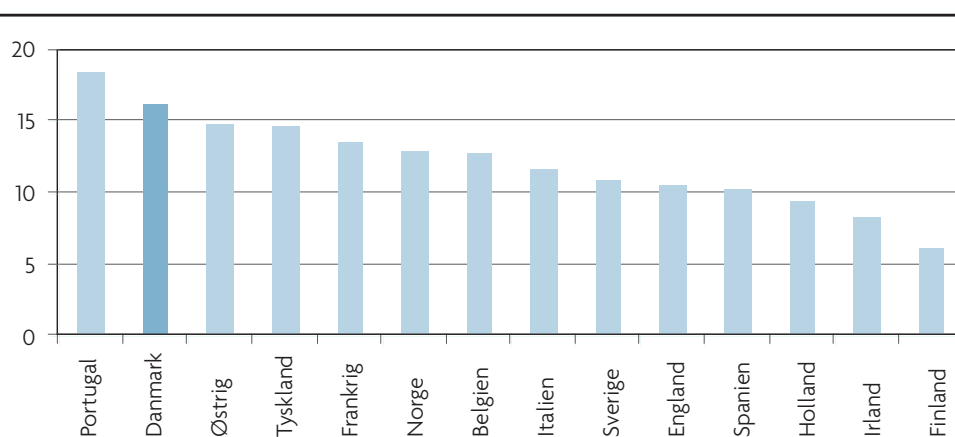
3.2.1 Livmoderhalskræft

Selvom Danmark var et af de første lande i verden til at indføre screening mod livmoderhalskræft, har Danmark en af de højeste forekomster og dødelighed af livmoderhalskræft i EU, hhv. Figur 3.3 (30), Figur 3.4. (30).

Figur 3.3. Aldersstandardiseret forekomst pr. 100.000 af livmoderhalskræft i 14 europæiske lande (30).

Forekomst (incidensrate) af livmoderhalskræft i 14 europæiske lande

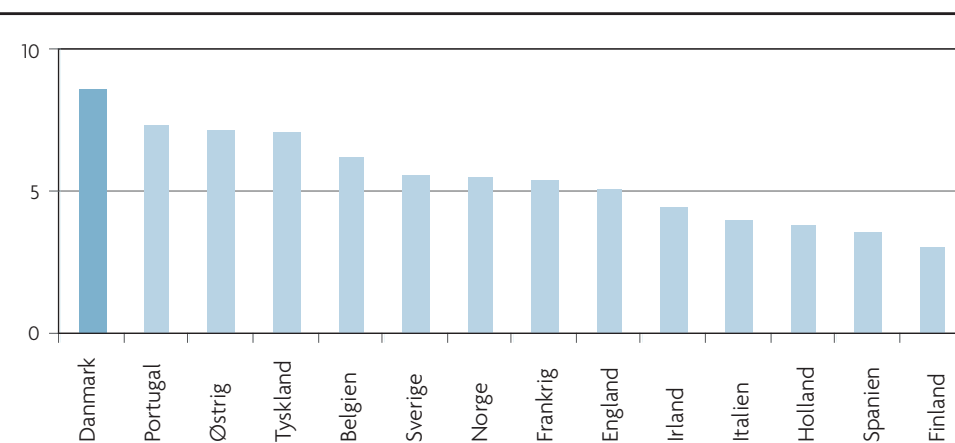
Pr. 100.000 personer pr. år



Figur 3.4. Aldersstandardiseret dødelighed pr. 100.000 af livmoderhalskræft i 14 europæiske lande (30).

Dødelighed (mortalitetsrate) af livmoderhalskræft i 14 europæiske lande

Pr. 100.000 personer pr. år



Sygdommen rammer cellerne i livmoderhalsen på den nederste del, se figur 3.5. På dette sted består livmoderhalsen af to typer celler (pladeepitelceller og cylinderepitelceller), der støder op mod hinanden og danner den såkaldte overgangszone (transformationszone).

Figur 3.5 Illustration af livmoderhalsens placering



Cellerne er på dette sted karakteriseret af en hurtig celledeling og er samtidig et let angrebepunkt for HPV-infektion og dermed også celleforandringer med risiko for udvikling af livmoderhalskræft.

Livmoderhalskræft begynder som celleforandringer uden symptomer og udvikler sig gradvist over mange år. Celleforandringerne begrænser sig ved forstadierne til livmoderhalsens slimhindes celler, og efterhånden som de forandrede celler gennemvokser en underliggende basalmembran, der afgrænser slimhinden til det underliggende væv, udvikler der sig et egentligt kræfttilfælde med risiko for spredning.

På de fleste patologiske afdelinger i Danmark klassificeres celleforandringer traditionelt i henhold til WHO klassifikation, tabel 3.2 (31-33). De cytologiske forandringer, som findes ved screeningen efterfølges af en histologisk diagnose fra vævsprøver (biopsier), som udføres af en speciallæge i gynækologi ved hjælp af et særligt forstørrelsesapparat (kolposkop).

Lettere celleforandringer forsvinder oftest af sig selv, hvorimod sværere celleforandringer hyppigere udvikler sig til carcinoma in situ (CIS), der er en lokaliseret og afgrænset kræftsvulst, og til egentlig livmoderhalskræft.

Tabel 3.2. Oversigt over klassifikation af celleforandringer.

Histologiklassifikation							
WHO 2006	normal	atypi	let dysplasi/ koilocytose	moderat dysplasi	svær dysplasi	Carcinoma in situ	Invasivt karcinom
BSCC	normal	atypi	CIN 1/flat kondylom	CIN 2		CIN 3	Invasivt karcinom
Cytologiklassifikation							
Modificeret WHO (Danmark)	normal	atypi	let dysplasi	moderat dysplasi	svær dysplasi	Carcinoma in situ	Invasivt karcinom
Andet dansk system	normal	atypi				Malignitetssuspekte	
BSCC (England)	normal	atypi	CIN 1	CIN 2		CIN 3	Invasivt karcinom
WHO 2006 Bethesda (Internationalt)	normal	ASC-US ASC-H	LSIL		HSIL		Invasivt karcinom

CIN: cervical intraepithelial neoplasia

LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesion

HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion

ASC-US: atypical squamous cells of undetermined significance

ASC-H: atypical squamous cells, kan ikke udelukke high-grade squamous intraepithelial lesion

Den internationale Føderation af Gynækologer og Obstetrikere (FIGO) har udarbejdet en klassifikation til stadieinddeling (staging) af livmoderhalskræft, som er baseret på klinisk vurdering (34). Stadieinddelingen danner baggrund for valg af behandling og er samtidig af prognostisk betydning. Ved stadieinddelingen gradueres livmoderhalskræft i stadier fra I ved tidlig sygdom til IV ved sen sygdom. I Danmark henvises patienter med livmoderhalskræft til bestemmelse af stadie og derefter til behandling på en af de gynækologisk-onkologiske afdelinger i Aalborg, Skejby, Vejle, Odense, Herlev eller Rigshospitalet. Stadieinddelingen foregår altid som et samarbejde mellem gynækologer og onkologer. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi har udgivet nationale retningslinier for behandling og kontrol af forstadier til livmoderhalskræft(35). Ligeledes har selskabet Dansk Gynækologisk Cancer udarbejdet nationale retningslinier for behandling og kontrol af livmoderhalskræft (36).

Behandlingen af livmoderhalskræft afhænger af stadiet på diagnostidspunktet. Den tidlige livmoderhalskræft (stadium I-IIa) kan behandles kirurgisk, hvorimod senere stadier behandles udelukkende med stråle- og kemoterapi. Den kirurgiske behandling i de tidlige stadier består af hel eller delvis fjernelse af livmoderen. Ved mere fremskredne stadier, hvor kræftknuden vokser ud over livmoderhalsen, eller hvor den er mere end fire cm stor, behandles der primært med strålebehandling og samtidig kemoterapi. Såvel den kirurgiske behandling som strålebehandlingen medfører ofte, at den behandlede kvinde mister fertiliteten. Kun i få tilfælde kan der foretages en fertilitetsbevarende operation. Begge behandlingsmetoder, men specielt strålebehandlingen, er forbundet med en lang sygdomsperiode og betydelig risiko for komplikationer på kort og lang sigt.

Prognosen ved kræft i livmoderhalsen er generelt god med en fem-års overlevelse for alle stadier på omkring 65-70%. Patienter med stadium-I sygdom og ingen påvist spredning til lymfekirtler har en fem-års overlevelse på 90-95%. For stadium-IV er overlevelsen omkring 10% (37).

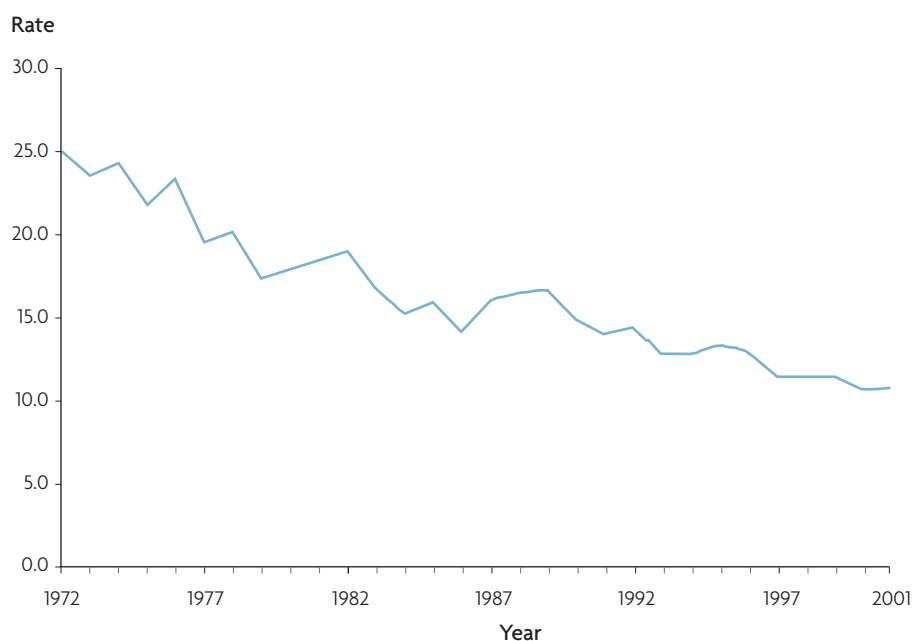
3.2.2 Screeningsprogram for celleforandringer og livmoderhalskræft

Indtil 1989 var screeningen for livmoderhalskræft uorganiseret, men herefter begyndte amterne i Danmark at organisere screening (videreføres nu af regionerne²). Målgruppen er kvinder mellem 23 og 60 år med et screeningsinterval på tre år. Proceduren består i et celleskrab fra livmoderhalsen, taget af egen læge og undersøgt på lokale patologiske afdelinger. Ved disse celleprøver kan man opdage og behandle forstadier til livmoderhalskræft, før der forekommer indvækst i de underliggende væv (invasiv vækst), og dermed før der opstår livmoderhalskræft.

Incidens af livmoderhalskræft i Danmark er således faldet fra omkring 25 tilfælde pr. 100.000 kvinder i 1972 til 11 pr. 100.000 kvinder i 2001, Figur 3.6. (4, 38, 39).

Figur 3.6. Forekomst af livmoderhalskræft i Danmark, 1972-2001 (39).

I Danmark får cirka 14.800 kvinder årligt konstateret abnorm celleprøve og skal dermed undersøges for celleforandringer, og årligt behandles godt 5.000 kvinder for forstadier til livmoderhalskræft (40).



På trods af procedurer med indkaldelse og rykkere opnås der ikke fuldstændig dækning, og deltagerprocenten varierer mellem 65 og 80%, afhængig af landsdel. Antallet af livmoderhalskræfttilfælde vil kunne reduceres yderligere ved opnåelse af større deltagerprocent, men ikke udryddes. Det anslås, at cirka halvdelen af tilfælde med livmoderhalskræft findes hos kvinder, som ikke har deltaget i screeningen (41, 42).

3.2.3 Fremtidig screening for livmoderhalskræft

Muligheden for at vaccinere mod kræftfremkaldende HPV vil naturligt have indflydelse på forekomsten af nye tilfælde af livmoderhalskræft samt forstadier hertil. Med de nuværende vacciner er der med tiden en teoretisk mulighed for 70% reduktion i alle tilfælde af livmoderhalskræft. Fremtidige vacciner vil sandsynligvis indeholde beskyttelse mod

2 Rapporten "Screening for livmoderhalskræft - Sundhedsstyrelsens anbefalinger 2007" er under udarbejdelse og forventes offentliggjort sommer 2007.

endnu flere kræftfremkaldende HPV og dermed potentielt kunne hæve den beskyttende effekt. Indførelse af et vaccinationsprogram til børn/unge før den seksuelle debut vil dog ikke have betydende indflydelse på antallet af nye kræfttilfælde før om tidligst 20 år.

Den fremtidige forekomst af livmoderhalskræft vil blandt andet afhænge af: 1) fremtidig screening mod livmoderhalskræft, 2) graden af HPV-beskyttelse i forbindelse med vaccination, 3) varigheden af beskyttelse, og 4) dækningsgraden af eventuel vaccination. Hvis den beskyttende effekt af vaccinen svinder med tiden, vil forekomsten ligeledes blive påvirket af antallet, der lader sig revaccinere.

Hvis vaccinerede kvinder undlader at deltage i screeningsprogrammet mod livmoderhalskræft, vil nogle af disse kvinder kunne udvikle kræft fra HPV-typer, der ikke er dækket af vaccinen. Da disse tilfælde først vil opdages sent, kan den gavnlige effekt reduceres væsentligt eller muligvis elimineres. Det er således af største betydning, at screeningsprogrammet mod livmoderhalskræft fortsætter og, indtil videre, i sin nuværende form. Vaccinerede kvinder bør informeres om vigtigheden af at fortsætte i dette program.

Nyere HPV-test kan i fremtiden ændre screeningsprogrammet for såvel vaccinerede som ikke-vaccinerede (10, 43, 44). Et landsdækkende register af vaccinerede vil være af største betydning for at kunne vurdere forebyggelse af livmoderhalskræft i fremtiden, jf. kapitel 6.

3.3 Vacciner mod HPV

Der er på nuværende tidspunkt udviklet to forskellige vacciner mod HPV, som er afprøvet i randomiserede fase 2-3 forsøg. Begge vacciner består af HPV-typespecifikke L1 (kapsid) proteiner, som danner virus-lignende partikler (VLP). Proteinerne, der udgør de virus-lignende partikler, er fremstillet ved genteknologiske metoder.

De virus-lignende partikler indeholder ikke nogen arvemasse (virus-DNA) og kan derfor ikke inficere celler, dele sig og forårsage infektion hos den vaccinerede. Dette er i modsætning til vacciner, der er fremstillet ud fra levende, men svækket virus, der kan påføre den vaccinerede en mild variant af den sygdom, som man ønsker at vaccinere imod.

3.3.1 Tovalent vaccine rettet mod HPV 16 og 18 (Cervarix[®])

Den tovalente vaccine er produceret af GlaxoSmithKline Biologicals. Vaccinen består af VLP'er fra to forskellige HPV-typer (HPV 16 og 18) dannet ved genteknologiske metoder i et såkaldt baculovirus-system. Hver injektion indeholder: 20 µg HPV 16 VLP og 20 µg HPV 18 VLP. Adjuvansen i vaccinen består af 500 µg aluminium hydroxid med 50 µg monophosphoryl lipid A (ASO4) (jf. afsnit 3.4.2).

Der er søgt om markedsføringstilladelse for Cervarix, blandt andet i EU, og vaccinen forventes godkendt i løbet af 2007.

3.3.2 Firevalent vaccine rettet mod HPV 6, 11, 16 og 18 (Gardasil[®])

Den firevalente vaccine er produceret af Merck and Co., Inc. og markedsføres i Europa af Sanofi Pasteur MSD. Vaccinen består af VLP'er fra fire forskellige HPV-typer (HPV 6, 11, 16, 18), som er produceret ved genteknologiske metoder ved hjælp af gærceller. Hver injektion indeholder 20 µg HPV 6 VLP, 40 µg HPV 11 VLP, 40 µg HPV 16 VLP og 20 µg HPV 18 VLP. Adjuvansen i vaccinen består af 225 µg aluminium hydroxyfosfatsulfat.

Gardasil er på nuværende tidspunkt godkendt i bl.a. USA, Canada, Australien, Brasilien og Europa.

Begge vacciner skal gives i tre doser. Ifølge produktresumé (45) skal den firevalente vaccine gives inden for et år, mens der ikke foreligger et officielt produktresumé for den tovalente vaccine.

Indikation for den firevalente vaccine ifølge produktresumé (45):

Gardasil er en vaccine til forebyggelse af high-grade cervikal dysplasi (CIN 2/3), cancer i livmoderhalsen, high-grade dysplastiske læsioner i vulva (VIN 2/3) og udvendige kønsvorter (condyloma acuminata), der er kausalt relateret til humant papillomvirus af typerne 6, 11, 16 og 18.

Indikationen er baseret på påvisningen af effekt hos voksne kvinder i alderen fra 16 til 26 år og på påvisningen af Gardasils immunogenicitet hos 9 til 15-årige børn og unge. Effekten er ikke undersøgt hos mænd.

Det kan tilføjes, at det af produktresuméet fremgår, at vaccinen er afprøvet og fundet sikker til både drenge og piger ned til 9-års alderen (45). Dette er sket på baggrund af materiale forelagt de godkendende myndigheder.

3.4 Vurdering af vaccinerne

Der er udført adskillige undersøgelser af immunrespons, effekt og sikkerhed af vaccinerne. Evidenstabellen (jf. bilag 3) giver en gennemgang af de publicerede, randomiserede undersøgelser, der er inkluderet i MTV-rapporten (46-57). Vaccinestudierne er gennemført på kvinder i alderen 16 til 26 år. Tillige er der gennemført såkaldte "bridging-studier" på piger og drenge i alderen 9 til 15 år; disse er ikke publicerede, men omtalt i det materiale, som vacciner er godkendt efter.

3.4.1 Effekt af vaccinerne

Opfølgningstiden på fem år er for nuværende den længste opfølgning i relation til vaccineeffekt, og en beskyttelse mod livmoderhalskræft er derfor ikke påvist endnu.

Celleforandringer af typen CIN 2/3 er af WHO og den amerikanske Food and Drug Administration anerkendt som et validt mål for beskyttelse mod kræft, der udvikles senere i livet. Studierne har indtil videre vist 100% beskyttelse overfor CIN2/3 (relateret til de HPV-typer, der var i vaccinen). Dette er vist med en opfølgningstid på op til fem år for kvinder, som ikke i forvejen var smittede med HPV 16 og 18, og som gennemførte vaccinationsserien og i øvrigt fulgte den videnskabelige protokol nøje (den såkaldte "per protocol" analyse) (49, 53, 54, 56, 57).

Flere studier har undersøgt effekten over for vedvarende HPV-infektion og har samstemmende vist, at vaccinerne beskytter over for vedvarende HPV 16- og 18-infektion (49, 52-57). Det skal nævnes, at der ikke findes nogen generelt veldefineret grænse for, hvornår en HPV-infektion må betragtes som en vedvarende infektion, men de fleste HPV-infektioner forsvinder inden 1-2 år. I vaccinestudierne er en vedvarende HPV-infektion defineret som positivitet for en specifik HPV-type ved mindst to undersøgelser med seks måneders mellemrum.

I alle undersøgelser er der opnået et godt immunrespons efter vaccination. Immunresponsen er blevet målt ved hjælp af måling af antistoffer i blodet. De metoder, der er anvendt hertil er ikke de samme eller gjort sammenlignelige for de to forskellige

vacciner. Derfor er det ikke muligt at sammenligne immunrespons mellem de to vacciner. Uanset vaccine, så dannede op mod 100% af alle de vaccinerede individer HPV-antistoffer, og målinger af antistofniveauet viste, at immunresponsen var mange gange højere (> 60-100) end immunresponsen efter en naturlig HPV-infektion. Seropositiviteten har vist sig at holde 4-5 år, som for nuværende er den længste opfølgningstid på immunrespons (55, 57). Imidlertid er niveauet af antistoffer ikke nødvendigvis et godt mål for beskyttelse over for infektion eller celleforandringer. Man har ikke en god paraklinisk markør, som fx en blodprøveundersøgelse, der kan afspejle beskyttelse mod infektion eller celleforandringer.

Der er desuden lavet en række undersøgelser i forskellige "intention to treat" analyser, hvor effekten vurderes blandt et bredere udsnit af kvinder, udvalgt til studiet, hvoraf ikke alle fik afsluttet vaccinationsserien, og nogle måske allerede var smittet med HPV 16 eller 18 ved indgang i studiet.

For den tovalente HPV 16- og 18-vaccine blev der i "intention to treat" analyser efter 27 og 48 måneder fundet hhv. 95% (95% CI 64-99%) og 95% (96% CI 70-100%) beskyttelse mod vedvarende infektion ved seks måneder (55, 56). Beskyttelse mod celleforandringer af typen CIN 2/3 er kun vurderet i per protokol analyser i disse studier.

Den firevalente HPV 6-, 11-, 16- og 18-vaccine har i modificeret "intention to treat" analyser efter 30 måneders opfølgning vist en 88% (95% CI 72-96%) beskyttende effekt på vedvarende infektion (54).

Endelig har den firevalente vaccine vist sig at have en beskyttende effekt (100%) overfor HPV 6-, HPV 11-, HPV 16- og HPV 18-relaterede kønsvorter, celleforandringer i slimhinden i skeden (VaIN) og på huden omkring denne (VIN) (54). Dette blev vist både i "per protocol"-analysen og i "intention to treat"-analysen.

For den firevalente vaccine er der undersøgt antistofsvaret ned til 9-års alderen (bridging). Det konkluderes, at anti-HPV-svar blandt 9 til 15 år gamle piger og drenge ikke er mindre end anti-HPV-svar i 16 til 26 år gamle kvinder, for hvem effekten var blevet bestemt i fase 3 undersøgelserne. Immunogenicitet var relateret til alder, og anti-HPV-niveauer var signifikant højere hos unge personer under 12-års alderen end hos dem, der var over denne alder (13).

Påvisning af HPV ved enten antistofmåling eller påvisning af virusantigen er ikke i sig selv grund til at undlade vaccination. Men der foreligger endnu ingen sikker viden om en eventuel beskyttende effekt af vaccination blandt tidligere eller nuværende inficerede. Såfremt vaccinen skal gives til en person, der har haft seksuel debut, anbefales ikke en forudgående undersøgelse for HPV-infektion (13, 58).

Den firevalente vaccines effekt blev vurderet i fire placebokontrollerede, dobbeltblinde, randomiserede kliniske fase 2 og 3 undersøgelser. Forsøgene inkluderede 20.541 16- til 26-årige kvinder, der blev inkluderet og vaccineret uden forudgående screening for tilstedeværelsen af HPV-infektion (45).

3.4.2 Betydning af adjuvans

Adjuvans er et hjælpestof, der medtages i en vaccine for at øge vaccineantigenets immunogenicitet. En vaccines immunogenicitet er defineret som en vaccines evne til at rejse et immunsvaret hos den vaccinerede. Anvendelse af adjuvans og andre hjælpestoffer i en vaccine må altid opvejes mod den risiko, der kan være forbundet med at medtage stoffet i

vaccinen. Lokale reaktioner som ømhed, rødme og hævelse kan ofte delvis tilskrives effekt af adjuvans. Adjuvans kan også medvirke til reaktioner som knudedannelse (granulom) eller sterile bylder (abscesser) ved injektionsstedet. Endelig kan kombinationen mellem et effektivt adjuvans og vaccineantigen betyde, at flere vaccinerede får generelle (systemiske) reaktioner, som feber og generel sygdomsfornemmelse efter vaccination (59).

I de publicerede studier, hvor HPV-vacciner har været undersøgt har placebo vacciner indeholdt adjuvans, hvilket kan forklare, at der har været stort set den samme forekomst af bivirkninger i vaccine og kontrolgrupperne.

Aluminiumsalte (fx aluminiumoxyhydroxid eller aluminiumphosphat) er det mest anvendte adjuvans, og disse salte betegnes samlet som ”alum”. I Danmark anvendes alum bl.a. i difteri-tetanusvaccine, difteri-tetanus-kighoste-polio/Hib, difteri-tetanus-kighoste-polio booster, de fleste hepatitis A og B vacciner, den konjugerede, polyvalente pneumokokvaccine samt vaccine mod flåtbåren hjernebetændelse (TicoVac®). I den nu godkendte firevalente HPV-vaccine er der ligeledes anvendt alum (aluminium hydroxyphosphat svarende til 225 mg aluminium), og der er dermed tale om et gennemprøvet standard adjuvans.

I de senere år har der forskningsmæssigt været stor interesse for udvikling af nye adjuvanter for at øge immunogeniciteten ved vaccinationsantigener. Immunsystemet er meget komplekst, og gennem et bedre adjuvans kan nye dele af dette system inddrages i svaret på vaccineantigenet. Perspektivet er, at en vaccine kan beskytte mere effektivt, virke længere, eller at man takket være et nyt adjuvans kan fremstille en vaccine med en mindre mængde antigen.

Den tovalente HPV 16- og 18-vaccine Cervarix® indeholder et nyt adjuvans, AS04 (60). Dette adjuvans er af producenten også anvendt i en forbedret hepatitis B vaccine og en vaccine mod herpes simplex virus (61-63). Udover aluminium indeholder AS04 MPL (monophosphoryl lipid A). MPL er et derivat af lipid A fra *Salmonella enterica* serotype Minnesota lipid A. Lipid A udgør en del af det ydre lag af bakteriecellevæggen hos de fleste Gram-negative bakterier. Lipid A og MPL er velkendte som potente immunstimulanter. MPL aktiverer bl.a. de celler, der præsenterer antigener for immunsystemet og inducerer pro-inflammatoriske cytokiner, som TNF α og IL-12. Dette vil assistere i induktionen af især et effektivt cellulært (T-hjælperceller) immunrespons og den immunologiske hukommelse. I en afprøvning af HPV 16- og 18-vaccine er det således vist, at det nye adjuvanssystem medfører et højere og mere vedvarende immunsvar end anvendelse af aluminiumhydroxid som adjuvans (60).

En AS04-baseret hepatitis B vaccine (FENDrix®) er godkendt i Europa til vaccination af patienter med nyresvigt (præ-dialyse/dialyse). Ifølge producenten foreligger der upubliceret data om vaccinesikkerhed i forbindelse med HPV-vaccine med AS04 fra 40 afsluttede eller igangværende studier, der i alt omfatter 16.353 personer. Producenten oplyser, at AS04-baserede vacciner er forbundet med et øget antal korterevarende lokale reaktioner i forhold til kontrolgruppen. En gennemgang af indberettede bivirkninger og alvorlige, uventede begivenheder har dog ikke dokumenteret, at der er sikkerhedsproblemer ved brug af AS04-baserede vacciner ifølge producenten.

Som kommentar kan tilføjes, at det er forventeligt, at et mere effektivt adjuvans vil medføre et øget antal forbigående lokalreaktioner. Hvorvidt formulering af vaccinen med AS04 adjuvans på sigt vil medføre et øget antal sjældne, alvorlige bivirkninger eller andre,

ikke-tilsigtede effekter kan først med sikkerhed afklares i større befolkningsbaserede studier, efter at vaccinen er markedsført. Det er også for tidligt at vurdere, om den øgede immunogenicitet forbundet med AS04 er af klinisk relevans sammenlignet med HPV-vacciner fremstillet med et konventionelt alum adjuvans. Det skal tilføjes, at MPL alene har været anvendt som adjuvans i et stort antal kliniske afprøvninger.

3.4.3 Varighed af beskyttelse

Da de publicerede studier har en opfølgningstid på maksimalt fem år er det umuligt at sige noget sikkert om varigheden af beskyttelsen på længere sigt. Der er ikke påvist nogle sikre forskelle i varigheden af beskyttelsen mellem de to vacciner, og de immunologiske tests, der er brugt til at følge immunsvaret over tid kan som nævnt ikke umiddelbart sammenlignes.

I den tovalente vaccine er der anvendt et særligt adjuvans (AS04, se 3.4.2). Det har vist sig, at dette adjuvans medfører et længerevarende immunrespons sammenlignet med et standard alum adjuvans (60), men om denne forskel har praktisk betydning er indtil videre uvist.

Mere viden om varigheden af effekten i forbindelse med anvendelse af vaccine i en daglig klinisk praksis er nødvendig for at kunne afklare, om det er nødvendigt med en booster-dosis en årrække efter afsluttet primær vaccinationsserie. Der er en teoretisk mulighed for, at anvendelse af HPV-vaccinen blot vil udskyde den naturlige HPV-infektion i en periode, hvorefter vaccinerede igen vil være i risiko for infektion. Dette virker dog ikke som en særlig sandsynlig mulighed. De publicerede studier har vist et meget overbevisende immunologisk svar efter gennemført vaccination. Dette immunsvaret er meget større end efter en naturlig HPV-infektion, og det vil være meget usandsynligt, om ikke der var immunologisk hukommelse efter dette. Desuden vil naturlig udsættelse for HPV-smitte forstærke immunsvaret ("naturlig boostning") (5). Det kan dog ikke fuldstændigt afvises, at der kan blive brug for at supplere et evt. HPV-vaccinationsprogram med en boostervaccination efter en årrække. Opfølgende studier, som for eksempel registerbaserede studier, vil kunne bidrage til at afklare dette spørgsmål.

3.4.4 Typeforskydning som følge af vaccination

Det er muligt, at der over tid kan ske en typeforskydning blandt de kræftfremkaldende HPV-typer. Man kan forestille sig, at en omfattende vaccination kan føre til, at HPV 16 og 18 mere eller mindre udrykkes, og at andre konkurrerende kræftfremkaldende virus overtager deres "økologiske niche". Der er dog ikke meget der tyder på, at de forskellige HPV-typer udelukker hinanden, hvilket ville være tilfældet, hvis der var konkurrence om en "økologisk niche". For eksempel er der epidemiologiske studier, der viser at tilstedeværelsen af én genital HPV-type kan øge risikoen for infektion med andre typer, hvilket er i modstrid med teorien om en "økologisk niche". Dette er vist for både kvinder og mænd (5). Der er heller ikke data fra vaccinstudierne, der har indikeret typeforskydning, men en endelig afklaring kræver længere opfølgningstid, formentlig over årtier. Der er ved andre vaccinationer, som for eksempel vaccination mod pneumokokker, set en begrænset, vaccine-induceret "replacement" (64).

3.4.5 Sikkerhed

Bortset fra lokale reaktioner har begge vacciner udvist få og ikke- alvorlige, vaccinerelaterede bivirkninger. Vaccinerne er dog endnu ikke anvendt i tilstrækkeligt omfang til at bestemme en eventuel forekomst af meget sjældne bivirkninger, dvs. bivirkninger, der forekommer under ét tilfælde pr. 10.000 vaccinerede.

3.4.5.1 Firevalent vaccine rettet mod HPV 6, 11, 16 og 18 (Gardasil®)

Smerter, hævelse og irritation ved injektionsstedet blev rapporteret i 83% af Gardasil-vaccinerede og i 73% af placeboinjicerede forsøgsdeltagere, som deltog i en fase 2b randomiseret undersøgelse (54). De systemiske bivirkninger, som blev rapporteret var ens i vaccine- og placebogruppen. Symptomerne omfattede let feber, hovedpine og kvalme. Høj feber (over 38,9° C) blev kun rapporteret i 1,5% af de vaccinerede og i 1,1% af placebogruppen. Ingen dødsfald blev relateret til vaccination eller proceduren. Af de mulige alvorlige bivirkninger, som blev indrapporteret var der fire tilfælde i vaccinegruppen (bronchospasmer, gastroenteritis, hypertension og ledsmerter) og to tilfælde i placebogruppen (hypersensitivitet og kulderystelser med feber og hovedpine).

Ifølge produktresuméet (45) er let feber og lokalreaktioner ved indstiksstedet meget almindelige, dvs. forekommer i mere end 10% af vaccinerede. Blødning og kløe ved indstiksstedet er almindelige, dvs. observeret mellem 1 og 10% af vaccinerede. Lokale reaktioner kan i høj grad tilskrives adjuvans, se 3.4.2.

Igen ifølge produktresuméet har overdosering af vaccinen ikke ført til øget forekomst af bivirkninger.

3.4.5.2 Tovalent vaccine rettet mod HPV 16 og 18 (Cervarix®)

Lokale bivirkninger ved indstiksstedet (rødme, hævelse og smerte) blev rapporteret hos 94%, som modtog Cervarixvaccinen og hos 88%, som modtog placebo (55). Systemiske bivirkninger, inkluderende hovedpine, mave-tarm symptomer og træthed, blev indrapporteret ens for vaccine og placebogruppen (86%). De fleste bivirkninger blev indrapporteret som milde eller moderate i intensitet. 16,6% af de vaccinerede og 13,6% af placebo-modtagerne fik temperatur over 37,5 grader. Der var ingen vaccine- eller procedurerelaterede dødsfald.

3.4.5.3 Samlet vurdering af sikkerhed

Det kan konkluderes, at begge vacciner giver meget hyppigt lokale reaktioner i form af rødme, hævelse og smerte ved indstiksstedet, og forbigående almenreaktioner, som feber og sygdomsfornemmelse, ses også ret hyppigt. Der er ikke konstateret alvorlige bivirkninger som følge af vaccinerne. Der er dog endnu begrænsede erfaringer med brug af vaccinerne i meget store studier og over lang tid. Derfor er det endnu ikke muligt at udelukke meget sjældne og alvorlige bivirkninger samt ikke-specifikke effekter.

3.4.6 Administration sammen med andre vacciner.

3.4.6.1 Firevalent vaccine rettet mod HPV 6, 11, 16 og 18, Gardasil®

Ifølge produktresumet er Gardasil testet sammen med rekombinant Hepatitis B vaccine. Ud fra målinger på blodprøver (anti-HBs) havde 96,5% af de HPV-vaccinerede et tilfredsstillende immunrespons (dvs anti-HBs \geq 10 mIU/ml) sammenlignet med 97,5% af de vaccinerede, der udelukkende fik Hepatitis B vaccine. De gennemsnitlige antistofmålinger (anti-HBs geometrisk mean) var lavere, når vaccinerne blev givet sammen, men den kliniske betydning af dette fund er ikke kendt. Hepatitis B vaccinen interfererede ikke med svaret på HPV-vaccinen. Der er ikke redegjort for, hvor mange personer der indgik i denne undersøgelse (45).

Interferens mellem den firevalente vaccine og andre vacciner givet samtidigt er ikke blevet studeret.

Da vaccinen er en inaktiveret vaccine, er der principielt ingen restriktioner, hvad angår timingen af vaccination sammen med andre vacciner. Der er altså ikke noget interval, som skal respekteres, hvis der efterfølgende skal gives en anden vaccine. Det betyder, at den firevalente vaccine kan gives samtidigt med for eksempel MFR vaccine, når blot vaccinen gives ved to forskellige injektionssteder (65). Som nævnt er immunsvaret ved en sådan administration sammen med MFR ikke blevet undersøgt.

3.4.6.2 Tovalent vaccine rettet mod HPV 16 og 18, Cervarix ®

Der er ikke fundet studier, der belyser interferens mellem den tovalente vaccine og andre vacciner. Da vaccinen er fremstillet efter de samme principper som den firevalente vaccine, forventes der ikke at være restriktioner hvad angår timingen af vaccination sammen med andre vacciner.

3.4.7 Kommende vacciner

Det er givet, at de to aktuelle vacciner repræsenterer førstegenerationsvacciner rettet mod HPV. Det vides, at der allerede nu er udvikling i gang med henblik på at udvikle profylaktiske HPV-vacciner, der dækker endnu flere typer af HPV. Det betyder, at der inden for en overskuelig fremtid kan være mulighed for at opnå en beskyttelse mod flere kræftfremkaldende HPV-typer. Det synes derfor vigtigt at tage stilling til HPV-vaccination som koncept, da selve vaccintyperne som nævnt vil blive videreudviklet. Bliver det muligt at udvikle en HPV-vaccine mod de otte hyppigste høj-risiko HPV-typer, vil omkring 90% af tilfælde af livmoderhalskræft potentielt kunne forebygges (2, 22).

3.5 Kapitelsammenfatning

I Danmark får godt 400 kvinder årligt konstateret livmoderhalskræft, og omkring 175 kvinder dør af sygdommen. Endvidere behandles over 5.000 kvinder for forstadier, som kan udvikle sig til livmoderhalskræft, mens cirka 14.800 får konstateret abnorm celleprøve ved screeningsundersøgelser og skal dermed udredes for celleforandringer. Screeningsundersøgelserne har medført, at antallet af diagnosticerede tilfælde af livmoderhalskræft er blevet reduceret markant. Tilslutningen til screeningen, som rettes mod kvinder i alderen 23-59 år, varierer mellem landsdelene og ligger i gennemsnit på omkring 70%. Selv ved en optimal organisering og fuldstændig deltagelse i screeningen vil det ikke være alle tilfælde af livmoderhalskræft, der vil kunne fanges i tide og forebygges.

Infektion med høj-risiko typer af HPV er en forudsætning for, at kvinder kan udvikle livmoderhalskræft. HPV overføres fortrinsvist ved seksuel kontakt og er en meget hyppig og asymptomatisk infektion. Således er livstidsrisikoen for infektion med genitale HPV for seksuelt aktive kvinder meget høj, mens risikoen for livmoderhalskræft er 1%. Udover en vedvarende infektion med en høj-risiko HPV-type er der andre faktorer, der bidrager til udvikling af celleforandringer og egentlig livmoderhalskræft.

På trods af, at HPV først og fremmest overføres ved seksuel kontakt, er der ikke påvist en betydelig og sikker beskyttende effekt på smitte ved brug af kondom.

Påvisningen af, at infektion med høj-risiko HPV-typer er en forudsætning til livmoderhalskræft åbnede vejen for udvikling af vacciner, der kan forebygge livmoderhalskræft og i øvrigt andre sygdomme, som også er associeret til HPV-infektion. Da to HPV-typer, HPV 16 og 18, tilsammen er årsag til 70% af alle tilfælde af livmoderhalskræft, har interessen samlet sig om disse to typer.

Der er nu godkendt én vaccine til markedsføring i Danmark, og en anden vaccine forventes i løbet af 2007. Begge vacciner består af virus-lignende partikler, som sammen med et hjælpestof (adjuvans) kan udløse et immunsvær. Dette immunsvær har vist sig at være meget større end ved en naturlig HPV-infektion. Da virus-lignende partikler ikke indeholder levende virus, kan de ikke inficere den vaccinerede.

Resultater fra fase 2 og 3 afprøvninger viser, at begge vacciner beskytter kvinder, der ikke havde HPV-infektion ved indgang i studiet, effektivt mod vedvarende infektion med de HPV-typer, der er i vaccinen. Det er også vist, at vaccinerne beskytter mod celleforandringer af typen CIN 2/3 med HPV 16 og 18, som er et forstadium til livmoderhalskræft. Disse celleforandringer er af WHO og den amerikanske Food and Drug Administration anerkendt som et validt mål for beskyttelse mod kræft, der udvikles senere i livet. De tilgængelige data tyder samlet på, at der er tale om meget effektive vacciner.

Begge vacciner skal gives i tre doser inden for 6-12 måneder. Da vaccinerne virker forebyggende, udnyttes effekten bedst, hvis de gives før seksuel debut.

Begge vacciner giver meget hyppigt lokale reaktioner i form af rødme, hævelse og smerte ved indstiksstedet, og forbigående almenreaktioner som feber og sygdomsforfølelse ses også ret hyppigt. Der er ikke konstateret alvorlige bivirkninger som følge af vaccinerne. Der er dog endnu begrænsede erfaringer med brug af vaccinerne i meget store befolkningsstudier og over lang tid. Derfor er det endnu ikke muligt at udelukke meget sjældne og alvorlige bivirkninger samt ikke-specifikke effekter.

Selvom vaccinerne er lavet ud fra identiske principper, er der nogle vigtige forskelle:

- Den nu godkendte vaccine (Gardasil®) er rettet mod fire HPV-typer (16, 18, 6 og 11) og vil dermed kunne forebygge ikke alene de fleste tilfælde af livmoderhalskræft og andre HPV-relaterede kræftformer i kønsdele og endetarmsåbning, men også en stor andel af kønsvorter. Kønsvorter er en meget almindelig og generende, men godartet, sygdom, hvor 90% er forårsaget af HPV 6 og 11. Vaccinen er godkendt til personer i alderen 9-26 år.
- Den anden vaccine, som forventes godkendt i 2007, (Cervarix®), er rettet mod HPV 16 og 18. Den adskiller sig fra den firevalente vaccine ved at indeholde et andet hjælpestof (adjuvanssystem). Det er påvist, at dette medfører et højere og mere langvarigt immunsvær end det traditionelle alum-adjuvans, der bl.a. er anvendt i den firevalente vaccine og i øvrigt mange andre vacciner. Om brugen af det nye adjuvans betyder, at denne vaccine over tid vil beskytte mere effektivt mod HPV 16 og 18, vides ikke, ligesom det ej heller vides, om det nye adjuvans kan betyde, at vaccinen vil blive dårligere tolereret af de vaccinerede, og at der kommer flere sjældne, men alvorlige bivirkninger.

Vaccinerne dækker som nævnt begge HPV 16 og 18, der samlet er associeret med 70% af alle tilfælde af livmoderhalskræft, dermed er der 30%, der ikke er dækket. Med de aktuelle vacciner vil der stadig være brug for at fortsætte screeningsprogrammerne uændret. Såfremt vaccinerede kvinder i fremtiden vil afstå fra at lade sig screene, kan det medføre, at en del af effekten ved vaccination svækkes eller tapes helt som følge af, at celleforandringer forårsaget af andre typer end HPV 16 og 18 når at udvikle sig til livmoderhalskræft.

Da der er tale om nye vacciner, er der endnu ikke erfaring med deres nettoeffekt på folkesundheden ved brug i vaccinationsprogrammer. Effekten af vacciner er blevet demonstreret i op til fem år efter vaccination, men et eventuelt behov for en booster-dosis på et senere tidspunkt er ikke afklaret. Der er ikke data, der tyder på, at det er nødvendigt med en sådan booster, men det kan principielt ikke udelukkes.

4 Person

4.1 Introduktion

En væsentlig del af beslutningsgrundlaget vedrørende indførelsen af HPV-vaccination i Danmark er at have indsigt i de potentielle modtageres holdninger. Forældre og unges holdninger til HPV-vaccination, og disse holdningers indflydelse på praksis, kan være afgørende for, hvorvidt et eventuelt vaccinationsprogram er medicinsk og økonomisk effektivt. Set fra modtagernes perspektiv er sammenhængen mellem en medicinsk teknologi - her muligheden for at lade sig selv eller sine børn vaccinere mod en potentielt dødelig kræftsygdom - og dens økonomiske og organisatoriske aspekter afgørende for deres til- eller fravalg af vaccinen. Holdninger er kontekstafhængige og afhænger blandt andet af kulturelle forestillinger om sygdom og sundhed, seksualmoral og det givne sundhedsvæsen. Derfor er det væsentligt at undersøge de specifikke overvejelser i forbindelse med HPV-vaccination, som gør sig gældende blandt danske forældre og unge.

Dette kapitel, der vil belyse personaspektet af den danske MTV vedrørende HPV-vaccination, tager afsæt i en litteraturgennemgang, som den efterfølgende danske undersøgelse delvist er vejledt af. Den empiriske undersøgelse er baseret på kvalitativt analyserede fokusgruppediskussioner for at opnå en nuanceret og grundig indsigt i danske forældre og unges holdninger til at vaccinere mod en virus, der kan medføre livmoderhalskræft.

4.2 Metode

I dette afsnit gennemgås de metoder, der er anvendt for at belyse hvilke holdninger, forældre og unge har til at lade deres børn eller sig selv vaccinere mod HPV-infektion, der kan medføre livmoderhalskræft. Indledningsvis blev der foretaget en litteratursøgning, og efterfølgende blev der afholdt en række fokusgruppediskussioner. For flere detaljer om litteratursøgningen henvises til bilag 1.

4.2.1 Litteraturgennemgang

4.2.1.1 Relevanskriterier

309 (36 Pubmed, 51 Cinahl, 152 Psycinfo, 70 Embase) artikler blev identificeret og derefter gennemgået ud fra titel og abstrakt, hvis dette var tilgængeligt. Formålet var at udvælge den litteratur, der blev anset for relevant for det opstillede MTV-spørgsmål. Den litteratur, som er inkluderet omhandler undersøgelser af forældre og unges holdninger specifikt til HPV-vaccination eller til vaccination mod seksuelt overførte infektioner mere generelt. Formålet var at besvare MTV-spørgsmålet:

- Hvilke holdninger har forældre og unge til vaccination mod HPV?

4.2.1.2 Eksklusionskriterier

Der er opstillet følgende eksklusionskriterier:

- undersøgelser udført uden for EU, Norge, Schweiz, USA, Canada, Australien, New Zealand
- undersøgelser med fokus på hepatitis B vaccination eller influenza vaccination
- undersøgelser med fokus på viden om HPV

I alt blev 48 (18 Pubmed, 8 Cinahl, 5 Psychinfo, 17 Embase) artikler udvalgt til læsning.

4.2.1.3 Læsning af litteraturen

I gennemgangen af de udvalgte artikler var der overlap mellem artiklerne, hvilket resulterede i 26 artikler. Disse studier er inddelt i to kategorier:

- 16 primære studier. De 16 primære studier er beskrevet ud fra forfattere, publikationsår, studieland, titel og studiedesign, herunder rekruttering og resultater (jf. bilag 5).
- 8 sekundære studier, en leder samt en kommentar. Ingen af de otte sekundære studier er systematiske oversigtsartikler, og de mangler alle en metodebeskrivelse.

Der er taget udgangspunkt i de 16 primære studier, som handler om forældres eller unges holdninger til og accept af HPV-vaccination. Ud af de 16 studier er der følgende metodiske typer af undersøgelser:

- 8 spørgeskemaundersøgelser (66-73)
- 7 kvalitative studier, heraf tre baseret på fokusgrupper (74-76) og fire baseret på individuelle interviews (77-80)
- 1 kombinationsstudie mellem fokusgrupper og individuelle interviews (81)

I alt 11 af de 16 studier er fra USA, fire studier er fra England og et studie er fra Australien. Størrelsen af studiepopulationen i spørgeskemaundersøgelserne varierer mellem 60-840 personer og er primært forældre til børn i alderen 8 til 15 år (66, 68, 69, 72, 73). I nogle studier er målgruppen unge, primært kvinder, hvor alderen varierer mellem 12 og 30 år (67, 70, 71, 73, 80). I flere studier har deltagerne modtaget et informationsark om HPV i løbet af undersøgelsen (66, 68, 69, 77, 80).

Litteraturen finder en række forhold, som påvirker forældres holdninger til og accept af HPV-vaccination. Flere af studierne indikerer, at socio-demografiske forhold, som fx respondentens etnicitet og alder, ikke har betydning for accept af vaccinen (66, 67, 71). Generelt var der høj accept af HPV-vaccination blandt forældrene, og de fleste vil lade deres børn vaccinere (66-68, 71-73, 77, 81). Accepten af vaccinen afhænger af viden om HPV-infektion og sammenhængen med livmoderhalskræft og især af viden om og tillid til vaccins sikkerhed og effekt (66, 67, 71, 73, 74, 76-78, 80, 81). Desuden har det betydning for mange af respondenterne, at egen læge anbefaler vaccinen (67, 68, 77, 78, 80, 81). Nogle amerikanske studier finder, at det kan være en barriere for forældrenes accept, at de bekymrer sig for, at HPV-vaccination kan opfordre til promiskuitet hos deres børn (66, 68, 73, 74, 78, 81). Et andet aspekt, som påvirker holdningerne til HPV-vaccination, er forældre og unges vurdering af risiko: Hvorvidt de mener, at det er sandsynligt og alvorligt at få HPV-infektion og livmoderhalskræft (67, 72, 75, 77-79, 81). Nogle studier finder også, at prisen på vaccinen har betydning for, om man vil lade sig selv eller sine børn vaccinere (67, 70, 78-80). Andre aspekter, som har betydning for om forældre vil lade deres børn vaccinere, er børnenes alder (66, 73, 74, 76, 81) og køn (72, 76, 81), og hvorvidt forældrene har personlig erfaring med seksuelt overførte infektioner eller med kræft (78, 79).

4.2.2 Den danske undersøgelse af forældre og unges holdninger til HPV-vaccination

4.2.2.1 Design og metode

I litteraturgennemgangen blev der ikke fundet undersøgelser af danske forældre eller unges holdninger til og accept af HPV-vaccination. De fundne studier er som nævnt primært fra USA, og få er fra England og Australien. Holdninger til HPV-vaccination anses for at være kontekstafhængige, bl.a. af et givent samfunds seksualmoral, kulturelle fore-

stillinger om sygdom og sundhed samt sundhedssystemet. Resultater fra andre lande kan derfor ikke umiddelbart overføres til en dansk kontekst, hvorfor gennemførelse af en dansk undersøgelse er vigtig for at belyse, hvilke overvejelser danske forældre og unge har i relation til muligheden for at blive vaccineret mod HPV.

Det blev besluttet at gennemføre den danske undersøgelse med en kvalitativ tilgang, hvilket skyldes flere forhold. Ved at anvende en kvalitativ tilgang opnås et grundigt og nuanceret kendskab til det studerede fænomen. Med en kvantitativ tilgang, som fx en spørgeskemaundersøgelse, opnår man viden om frekvenser og statistiske sammenhænge vedrørende det studerede fænomen. I den kvantitative forskning lægges vægt på repræsentativitet, det vil sige, hvorvidt resultaterne kan generaliseres. I kvalitativ forskning er der fokus på, at resultaterne kan almenføres i den forstand, at man lærer noget vigtigt om et fænomens kvaliteter, uafhængigt af om de forekommer hyppigt eller sjældent i en befolkning. Kvalitative metoders styrke er belysning af spørgsmål som hvorfor, hvordan og hvad, og resultaterne kan almenføres via forekomsten af de undersøgte fænomener. I kvalitativ forskning er der således primært tale om en *analytisk* generaliserbarhed, som hidrører fra forskerens sandsynliggørelse af analysens overførbarhed og relevans. Analysens pålidelighed afhænger derfor mindre af mængden af respondenter end af brugen af valide metoder. I denne undersøgelse er megen vægt derfor lagt på udformningen af valide spørgeguides, gennemarbejdede interviewmetoder og dataanalysen.

Formålet med at anvende fokusgrupper er at afdække så bred en variation af synspunkter, erfaringer og ideer som muligt. Styrken ved at anvende fokusgrupper er, at flere deltagere kan stimulere hinanden til at udvikle ideer og tanker og initiere en diskussion af de valgte emner. På denne måde er det muligt at indkredse, ”hvad der kan tænkes” om et givet emne, og hvorledes disse synspunkter kan influere menneskers valg og handlinger. En fokusgruppe er således ikke et repræsentativt udvalg af - i dette tilfælde - danske unge eller forældre, hvorfra man kan foretage statistiske generaliseringer. Som vi vil beskrive i det følgende, bestod fokusgrupperne i denne undersøgelse af et bestemt udvalg af respondenter, der blev bedt om at forholde sig til HPV-vaccination i en bestemt kontekst og på et specifikt vidensgrundlag. En kvalitativ forskningsmetode, som fokusgrupper, tillader forskeren at foretage analytiske generaliseringer baseret på de mønstre i de sociokulturelle relationer, som opstår fra data. Disse relationer kondenseres til klynger af betydning, som er det, der er i vores interesse at afdække (82).

Denne metode kan således give indsigt i, hvilke overvejelser forældre og unge i en dansk kulturel og samfundsmæssig kontekst kan gøre sig i forbindelse med HPV-vaccination og hvorfor. Vi kan ikke sige, hvor mange der mener det samme eller være sikre på, at der ikke findes danske forældre og unge, der mener noget andet. Ved at fremlægge og kontekstualisere fokusgruppedeltagernes holdninger kan vi sandsynliggøre, at deres udsagn er meningsfulde og signifikante i en dansk sammenhæng. Med undersøgelsens formål for øje og disse generelle metodeovervejelser blev det besluttet at udføre fire fokusgruppediskussioner.

4.2.2.2 Udvalgelse af deltagere

For at undersøge danske forældre og unges holdninger til HPV-vaccination blev der afholdt tre fokusgrupper bestående af forældre til børn i alderen 9-17 år og en gruppe bestående af unge mellem 18-22 år (Tabel 4.1). Aldersdefinitionen af fokusgrupperne blev valgt ud fra et ønske om at afdække den optimale alder for HPV-vaccination. Forældregrupperne blev inddelt efter børnenes alder: 9-10 år, 11-12 år og 13-17 år. Der var flere overvejelser bag inddelingen af grupperne.

De 9-12-årige er valgt med henblik på, at HPV-vaccination kan blive en del af børnevaccinationsprogrammet. 12 år er den nuværende alder for anden del af MFR vaccination (MFR-II)⁴. Desuden er vaccinen mest effektiv før den seksuelle debutalder, som antages at ligge efter pubertetens indtræden. Den nedre grænse for børnenes alder skyldes, at den godkendte vaccine er testet ned til 9 år. Den internationale litteratur peger på, at forskellige perspektiver kommer til udtryk blandt forældre til børn og unge i forskellige aldre samt blandt de unge selv. Disse eventuelle forskelle er væsentlige at få afdækket i Danmark. Forældrene til 9-12-årige børn blev derfor inddelt to grupper for at kunne afdække eventuelle forskelle mellem de to grupper af forældre. Den internationale litteratur peger nemlig på, at der kan være et skift i holdningen til HPV-vaccination mellem forældre til 9-10-årige børn og forældre til 11-12-årige børn.

De 13-22-årige unge er valgt med henblik på et eventuelt opfølgingsprogram og blev inddelt i yderligere to grupper. De 13-17-årige er ikke myndige, hvorfor det blev bestemt at spørge forældrene til denne gruppe frem for de unge selv. Disse forældre har særlige erfaringer med børn i puberteten, dvs. den typiske seksuelle debutalder. Selvom vaccinen er godkendt til personer op til 26 år, ønskedes en mere homogen fokusgruppe af unge, hvorfor denne blev indsnævret til de 18-22-årige.

Tabel 4.1. Fokusgrupper til undersøgelse af holdninger til HPV-vaccination

Alder	Forældre med børn i alderen:			Unge:
	9-10 år	11-12 år	13-17 år	18-22 år
Antal deltagere	6	8	9	8

Rekrutteringen af deltagerne til fokusgrupperne foregik gennem telefonisk henvendelse via rekrutteringsfirmaet DMA/Research i perioden 4. - 7. januar 2007 blandt forældre og unge i Odense og omegn. Da grupperne var forskelligt sammensat på basis af børnenes og de unges alder, var det ikke hensigtsmæssigt samtidigt at have en geografisk spredning. De personer, som blev inviteret til at deltage i en fokusgruppe var udvalgt ud fra følgende kriterier: Forældre til mindst ét barn mellem 9 og 17 år eller personer mellem 18 og 22 år, som kan deltage i en holdningsudveksling i en gruppe af personer. Der blev sigtet efter at rekruttere både mødre og fædre, men det centrale screeningskriterium var, at vedkommende er involveret i sundhedsbeslutninger vedrørende børnene. Derudover deltog forældre til både pige- og drengebørn og unge af begge køn i fokusgrupperne. I de tilfælde, hvor forældre havde mere end ét barn, blev vedkommende placeret i en fokusgruppe efter det ældste barn mellem 9 og 17 år. Ved rekrutteringen fik deltageren en kort beskrivelse af projektet. Desuden blev vedkommendes køn, antal børn med angivelse af køn og alder, stilling og uddannelse noteret. Personer, som er uddannede læger, arbejder med vaccination eller er ansat i medicinalindustrien blev udelukket fra at deltage.

4.2.2.3 Afholdelse af fokusgrupper

Fokusgruppediskussionerne fandt sted 10. - 11. januar 2007 i et mødelokale på et hotel i Odense. Deltagerne fik en vingave som tak for deres hjælp. I hver fokusgruppe var der en hovedmoderator og en moderatorassistent. Hovedmoderatoren stillede spørgsmålene og guidede diskussionen, mens moderatorassistenten introducerede deltagerne til fokusgruppediskussionen, holdt informationsoplæg midtvejs og sørgede for, at alle kom til orde. Derudover deltog en studentermedhjælper til at varetage praktiske funktioner, herunder at lydoptage diskussionen, notere talerækkefølgen og tage observationsnoter. Lydoptagelsen af fokusgruppediskussionen blev efterfølgende fuldt transskriberet af studentermedhjælperen. Fokusgruppediskussionerne varede alle ca. halvanden time.

⁴ Der er planer om at flytte anden MFR vaccination til 4-års alderen (99). Men denne information var ikke tilgængelig, da fokusgrupperne blev udført.

4.2.2.4 Udformning af spørgeguides

Til hver fokusgruppe med forældrene blev samme spørgeguide anvendt for at sikre, at de samme emneområder blev dækket. På baggrund af litteraturen blev der udarbejdet en semistruktureret spørgeguide til henholdsvis forældrene og de unge (jf. bilag 7 og 8). Spørgguiden blev inddelt i fem kategorier: Åbnings-, introduktions-, overgangs-, nøglesamt afslutningsspørgsmål.

Indledningsvis fik deltagerne en kort beskrivelse af projektet og fokusgruppediskussionens form og formål. Som åbningsspørgsmål blev deltagerne bedt om at fortælle deres navn, forældrene blev spurgt om, hvor mange børn de har, samt hvilket køn og hvilken alder børnene har. De unge blev spurgt om deres navn, alder, og om de nogensinde er blevet vaccineret. For at introducere emnet og få deltagerne til at finde en relation til de andre i gruppen og til emnet blev de spurgt om deres holdning til vaccination generelt. Det efterfølgende spørgsmål fungerede som overgangsspørgsmål og søgte at indsnævre samtalen og handlede om deltagerens umiddelbare tanker om at lade sig vaccinere mod en virus, som kan medføre livmoderhalskræft. Derefter blev der holdt et mundtligt informationsoplæg, understøttet af en overheadoversigt, om HPV og sammenhængen til livmoderhalskræft samt om muligheden for vaccination (jf. bilag 9). Nøglespørgsmålet handlede efterfølgende om deltagerens forskellige overvejelser i forbindelse med at lade deres børn eller sig selv vaccinere mod HPV-infektion. Afslutningsvist blev deltagerne spurgt om, hvor sandsynligt det er, at de vil vælge at lade sig selv eller deres børn vaccinere mod HPV.

4.2.2.5 Databehandling og -analyse

De anvendte spørgeguides og modereringsteknikker fungerede godt. Dette kan bl.a. vurderes på, at spørgsmålene initierede relevante diskussioner, at diskussionerne set fra deltagerens perspektiv var udtømmende og holdt sig inden for fokus, og at alle deltagere kom til orde, omend nogle mere end andre. Generelt var deltagerne meget interesseret i emnet og engagerede i diskussionerne. Deltagerne i fokusgrupperne blev afslutningsvist adspurgt om deres vurdering af fokusgruppediskussionen. De var samstemmende positive over for metoden, hvor flere nævnte, at de følte, at de faktisk fik sagt deres mening. Nogle deltagere havde erfaringer med telefoninterviews, hvor de sagde, at man ikke tænker så grundigt over sine svar og let kommer til at svare lidt tilfældigt. Derudover følte deltagerne, at de havde fået interessante, nye perspektiver på grund af de andre deltagers udsagn.

De transskriberede, dvs. komplet renskrevne, fokusgruppediskussioner blev indføjet i og analyseret ved hjælp af softwareprogrammet Nvivo, som er velegnet til behandling af kvalitative data. Data blev kodet i de relevante emner, der blev bragt op i løbet af fokusgruppediskussionerne, fx udsagn om bekymringer for bivirkninger eller udsagn om seksuel adfærd og debutalder. Efterfølgende er emnerne blevet kondenseret ned til de væsentligste temaer, som har betydning for deltagerne, fx hvilke forskellige overvejelser de gør sig vedrørende den optimale alder for HPV-vaccination. Via en narrativ analyse af disse emner og temaer, hvilke der går igen, med hvilken frekvens og i hvilke sammenhænge, er der fremkommet mønstre af, hvilken relativ betydning de tillægges af deltagerne i fokusgrupperne. Denne analyseproces ligger således til grund for en tematisk inddeling af resultaterne, herunder hvilke væsentlige overvejelser forældre og unge gør sig i forbindelse med muligheden for at lade sig selv eller sine børn vaccinere mod HPV. Resultatet af analysen beskrives i det følgende.

4.3 Resultater af den danske fokusgruppeundersøgelse

4.3.1 Deltagernes generelle holdning til vaccination

Fokusgrupperne blev som sagt indledt med et spørgsmål til deltagernes generelle overvejelser i forbindelse med vaccination. Det var mest forældrene, der kunne forholde sig til det spørgsmål, og deres svar omhandlede især børnevaccinationerne.

Deltagerne er generelt meget positive over for børnevaccinationsprogrammet. De fleste betragter det som noget, man får gjort uden de store overvejelser:

”Det hører bare med til livet, at det gør man” (mor til en dreng på 15 og en pige på 20 år).

Flere forældre, hvoraf nogle også har mindre børn, påpeger, at der var større frygt for bivirkninger ved nogle af børnevaccinerne for 10-15 år siden, men at de i dag betragter børnevaccinerne som så gennemtestede, at de har fuld tillid til deres sikkerhed. Alle fokusgrupperne med forældre diskuterede dog sagen om, hvorvidt MFR-vaccinen kan medføre autisme. Mange forældre har haft en kortvarig bekymring i den henseende, men alle har alligevel valgt at vaccinere deres børn mod MFR, fordi de vurderer, at det er mere risikabelt at lade være med at vaccinere frem for at vaccinere. Det er et alment synspunkt blandt deltagerne, at det er vigtigt, at der gives god information om vaccination og om eventuelle bivirkninger.

For deltagerne er et af de positive aspekter af vaccination ikke blot den individuelle beskyttelse, men ideen om helt at kunne udrydde bestemte alvorlige sygdomme, som fx kopper og mæslinger. Af den årsag betragter flere forældre deltagelse i børnevaccinationsprogrammet som en samfundsmæssig pligt.

Generelt går deltagerne ind for vaccination, så længe en vaccine er tilstrækkeligt gennemtestet, og at der vaccineres mod alvorlige sygdomme, som der er en vis risiko for at få. Disse faktorer er alle et spørgsmål om subjektiv vurdering. I denne undersøgelses fokusgrupper var der en tendens til, at især forældrene til 9-10-årige børn bekymrer sig om bivirkninger ved vaccination.

Deltagerne mener generelt, at kroppen har bedst af at opbygge sit eget immunforsvar over for mindre alvorlige sygdomme. Flere mener, at immunforsvaret bliver svækket af at vaccinere mod for mange sygdomme, og at kroppen så vidt muligt selv skal kunne modstå sygdom. Nogle forældre betragter vaccination af deres børn som *”at putte sygdom i rene kroppe”* (sagt af en mor til to piger på 8 og 9 år), hvilket betyder at de skal vurdere, at en sygdom er alvorlig, før de vil vaccinere deres børn.

Derfor har de fleste deltagere den holdning, at man kun bør vaccinere mod fx influenza, som er det eksempel, der gentagne gange blev bragt op, hvis sygdommen kan have fatale konsekvenser, som fx for ældre eller andre svagelige personer. Det generelle synspunkt blandt deltagerne er, at man kun skal vaccinere mod sygdomme, som kan være dødelige eller invaliderende.

”Altså, jeg vil sige, det kommer an på, hvad risikomomentet af den sygdom er... Jeg tror ikke på, man kan sterilisere kroppen ved at vaccinere den for alt. Men selvfølgelig, hvis risikoen er, at man får nogle sygdomme, som kan have et fatalt udfald, så vil jeg være væsentligt mere positivt indstillet over for det. [...] Men hvis det er noget, som et almindeligt sundt menneske kan gå igennem uden at få problemer, så synes jeg ikke man skal gøre det. Jeg kan godt forstå, at man har de der influenzavaccinationer, og det er jo oftest ældre mennesker, der får dem. Og det forstår jeg jo godt, fordi de har en risiko ved at få influenzaen. Altså at ældre mennesker, eller svage mennesker... der kan det medføre lungebetændelse, og det dør de jo af. Hvorimod jeg forstår ikke dem, der som mig selv er sunde og raske, og som får dem, fordi man ikke vil lægge arbejdsgiveren til last. Altså, den holdning har jeg slet ikke. Fordi der er det en naturlig del af ens cyklus” (mor til en dreng på 10 og en pige på 13 år).

4.3.2 Deltagernes umiddelbare holdning til vaccination mod et virus, der kan medføre livmoderhalskræft

Deltagerne blev spurgt om deres umiddelbare holdning til vaccination mod et virus, der kan medføre livmoderhalskræft, før de fik et informationsoplæg om HPV, sammenhængen med livmoderhalskræft og den nye mulighed for HPV-vaccination (jf. bilag 9). Omtrent halvdelen af deltagerne var umiddelbart positive overfor HPV-vaccination og muligheden for at beskytte deres børn eller sig selv mod livmoderhalskræft, der betragtes som en alvorlig sygdom. Især forældrene relaterer denne vaccination til et ønske om en beskyttelse/kur mod kræft generelt. Flere talte om deres personlige og skræmmende erfaringer med kræft i den nærmeste familie eller omgangskreds. På den baggrund er mange positivt indstillet over for at kunne forebygge bare én form for kræft.

”Jamen, altså, vi har også haft kræft i generationer tilbage i familien og har det også p.t. Og det bedste ville jo være, hvis man kunne vaccinere mod kræft, ik' os'. Det er jo sådan noget, vi alle sammen går og ønsker os hver dag. [...] Blandt andet min far har lungekræft. Det er højst sandsynligt opstået af, at han har arbejdet med asbest... Så kan man sige jamen, havde man nu vidst det, jamen så kunne man havde forebygget det. Og... på den baggrund der synes jeg jo, at det ville være fantastisk med en vaccine. Det udelukker i hvert fald denne her mulighed for at udvikle livmoderhalskræft” (mor til en pige på 9 år).

Det umiddelbare forbehold mod HPV-vaccination var frygten for alvorlige bivirkninger. Der var ingen deltagere, der umiddelbart var negativt stemt overfor HPV-vaccination, men cirka halvdelen var meget tvivlende. Mange af de deltagere, som før informationsoplægget var usikre over for HPV-vaccination begrundede det med, at de ikke vidste nok om vaccinen og eventuelle bivirkninger, men heller ikke om risikoen for at få livmoderhalskræft.

”Altså, jeg havde det sådan umiddelbart, da jeg hørte om det - for det er ikke mere end tre uger siden - fordi vi ved, det kan være en dødelig sygdom, jamen, det var da enormt positivt, og jeg blev nysgerrig på det. Men stadigvæk, der er mange... Hvad er bivirkningerne? [...] Jeg kender ikke risikoen for at udvikle livmoderhalskræft, hvis man ikke er vaccineret. Og alle sådan nogle ting, ville jeg da hente information om, før jeg følte, jeg ville kunne tage stilling til det” (mor til to piger på 8 og 9 år).

”Det er jo så en af grundene til, at jeg kom herind i dag ik'. Det er fordi, jeg kunne godt tænke mig at høre om, altså, om der er nogle kendte bivirkninge ik' os'. Fordi, altså hver gang det er noget nyt ik' os', man står ligesom der, skal ens børn være prøveklude, eller hvad er det lige det går ud på? Man bliver jo lidt usikker på det et eller andet sted jo... når det er noget nyt” (far til to piger på 10 og 13 år).

Forældrene til de 13-17-årige unge og de unge mellem 18 og 22 år tænkte mest på det positive i den nye mulighed for beskyttelse mod en alvorlig kræftsygdom. Derimod fyldte frygten for bivirkninger især meget hos forældrene til børn mellem 9 og 12 år. Mange af dem var i tvivl om, hvorvidt HPV-vaccinen er blevet afprøvet nok, til at man kan vide sig sikker på, at der ikke opstår alvorlige bivirkninger på længere sigt. De var usikre over for HPV-vaccination, fordi vaccinen er ny, og var ikke helt trygge ved, at deres børn skulle være pionerer for den. Flere syntes, at det er svært at skulle tage en sådan beslutning, at løbe risikoen for bivirkninger, på andres vegne. Mange af disse forældre, især til 11-12-årige børn, følte sig under et moralsk pres:

”Jamen, i kraft af at den vaccine kommer, så har jeg jo ikke noget valg, for jeg vil da ikke stå der om ti år, og så får et af mine børn livmoderhalskræft, og det vil jeg være skyld i, fordi jeg sagde nej!” (mor til en dreng på 7 og en pige på 11 år).

4.3.3 Deltagernes holdning til HPV-vaccination efter et informationsoplæg om HPV og livmoderhalskræft

Efter den indledende diskussion fik deltagerne en kortfattet information om HPV-vaccination og sammenhængen mellem HPV og livmoderhalskræft (bilag 9). Derefter blev diskussionen bevæget ind på nøglespørgsmålet vedrørende deltagernes overvejelser i forbindelse med HPV-vaccination. Flere specifikke aspekter af vaccination blev bragt op, som beskrives i det følgende.

For deltagerne er især spørgsmålet om den optimale alder at vaccinere børnene, samt spørgsmålet om økonomi, vigtige. Nogle af de emner som studierne fra USA peger på er væsentlige for deltagerne i en amerikansk kontekst viser sig at være af mindre betydning for de danske forældre og unge i vores undersøgelse. Det gælder ikke mindst forskellige holdninger til relevansen af smitemåden af HPV og unges seksualvaner. Også i spørgsmålet om køn, hvorvidt kun piger eller begge køn bør vaccineres, afviger holdningerne i denne undersøgelse fra dem, som er givet til kende i de amerikanske studier.

4.3.3.1 Den optimale alder for HPV-vaccination

De fleste af deltagerne mener, at 12-års alderen er det bedste tidspunkt for HPV-vaccination. Dette begrundes af deltagerne i flere forhold, hvoraf de vigtigste er:

- At man endnu er ret sikker på, at de unge ikke har haft seksuel debut.
- At man ikke vaccinerer tidligere end nødvendigt. Dels er børnene ældre og har mere at stå imod med, og dels for at trække tiden, så vaccination mod HPV kan nå at blive afprøvet så længe som muligt.
- At de 12-årige børn, modsat de 9-10-årige børn, er blevet gamle nok til, at forældrene kan tale med dem om HPV-vaccination og få dem til at forstå vaccinenes nødvendighed.
- At barnet i forvejen skal til lægen og vaccineres mod MFR-II, så HPV-vaccination og informationen herom kan ske i samme forbindelse. Mange af deltagerne nævner, at børnene ikke bryder sig om at blive stukket og derfor kræver en god begrundelse for at skulle til lægen. Især for forældrene til børn og unge mellem 11-17 år er det vigtigt at kunne tale med børnene om vaccination. Flere nævner, at det som afsæt for og hjælp til samtalen vil være godt, hvis børnene får oplysning om HPV, fx i skolens seksualundervisning og i mere generelle oplysningskampagner.

De fleste deltagende forældre til 13-17-årige unge synes også, at 12 år er den bedste alder at vaccinere i forbindelse med børnevaccinationsprogrammet. De ønsker dog også at lade deres teenagebørn vaccinere: Dels fordi de unge måske ikke har været udsat for de specifikke HPV-typer som er i vaccinen endnu, og dels for at beskytte de unges nuværende eller fremtidige seksualpartnere. Faktisk synes flere deltagere i denne gruppe, at vaccinationsmuligheden bør gives til så mange som muligt, også gerne til voksne over 26 år.

”Altså, jeg synes, at principielt så skal det være gratis. Jeg synes også, at selvom mine børn har et sexliv af en eller anden udstrækning, så vil jeg alligevel få dem... Altså, de skulle også vaccineres, altså som mulige smittebærere... Man får vel heller ikke dem alle sammen [typerne af HPV] på én gang, og det er jo ikke sikkert, de har stødt ind i dem der [de HPV-typer, som er dækkede af vaccinen]” (far til en pige på 16 og en dreng på 18 år).

Også gruppen af unge fokusgruppedeltagere mener generelt, at det er bedst at vaccinere de 11-12-årige børn. Mange af de unge deltagere vurderer, at de selv nok allerede er blevet smittet med HPV, så det er for sent for dem at forebygge. Mange af dem mener desuden ikke, at risikoen for at de selv eller deres partnere udvikler livmoderhalskræft er særlig stor. Men spørgsmålet om egenbetaling er den afgørende faktor for, hvorvidt de unge vil blive vaccineret mod HPV. Hvis HPV-vaccination bliver gratis, vil de gerne have den. Men hvis de unge selv skal betale, er der en accept af selv at være den fortabte generation, og at man starter vaccinationsprogrammet med dem, der endnu ikke er seksuelt aktive.

For de unge deltagere er et andet væsentligt argument for at indføre HPV-vaccination som noget man automatisk giver til alle 12-årige, at man slipper for pinagtige samtaler med forældrene om ens seksualitet. De mener, at man bør undgå den individuelle samtale og vurdering af, at *”nu er det tid til at blive vaccineret, for jeg har tænkt mig snart at blive seksuelt aktiv”* (ung kvinde på 22 år). I så fald tror deltagerne, at mange unge vil fravælge HPV-vaccination, ligesom de hellere vil dyrke ubeskyttet sex end at tale om prævention med forældrene. I det hele taget synes de unge, at det er vigtigt at lægge fokus på kræft i forbindelse med HPV-vaccination frem for på det seksuelle aspekt af HPV.

”Jeg tror også, man skal normalisere det, gerne sådan at det bare bliver en naturlig del af det, man skal, i stedet for at gøre det... Selvom den er seksuelt overført, så simpelthen ikke fokusere så meget på det, for det tror jeg vil gøre, at mange forældre også vil stejle. Både børn og forældre vil stejle: ”Det vil jeg vist ind på at snakke om, det der””(ung kvinde på 22 år).

4.3.3.2 Smittemåde og køn

Det, at HPV smitter ved seksuel kontakt har ingen betydning for undersøgelsens danske forældre og unges accept af selve vaccinen. Seksuel afholdenhed ses ikke som en realistisk mulighed for at hindre smitte. Tværtimod mener deltagerne generelt, at de unge debuterer tidligt og ofte har flere partnere og ubeskyttet sex. Forældrene giver ikke udtryk for, at smittemåden stigmatiserer vaccination.

”Altså en sygdom er en sygdom. Så er det jo stort set lige meget, hvordan man får den. Det kan jo ikke undgås. Altså, man skal jo have sex for at kunne videreføre arten et eller andet sted [han og andre deltagere griner]. Så, jamen altså, herregud ik' og” (far til to piger på 10 og 13 år).

Smittemåden har betydning for, hvilken alder deltagerne synes HPV-vaccination bør gives til børnene - før seksuel debut - og at de synes, at vaccinen bør gives til både piger og drenge. Der opstod ingen diskussioner om kønsspørgsmålet, idet alle deltagere her er enige. Dels for at optimere chancen for at få de bestemte typer af HPV udryddet, og dels fordi man vurderer, at drenge/mænd og piger/kvinder har et fælles ansvar for at få stoppet en virus, der overføres seksuelt. At man dermed også kan forebygge sjældne kræftformer hos mænd anses mest som en bonus.

”Jeg tænker, man skal vaccinere begge dele. Jeg har jo kun piger, men altså. Jeg tænker, at én ting er, at jeg beskytter mine børn mod den her sygdom, men jeg beskytter jo også andre imod den, hvis man vælger den vej, ik' os” (mor til to piger på 8 og 12 år).

”Og jeg har en dreng, men det er sådan cirka også det, jeg tænker. Der vil jeg sige, chancen for at han får det er måske forsvindende lille, ik', men han kan jo være smittebærer [de andre samstemmer]. Og han er jo en flot fyr, så han får garanteret gang i den [alle griner]!” (mor til en pige på 7 og en dreng på 11 år).

For de unge deltagere betyder smittemåden dog som sagt, at de synes man skal undgå den individuelle samtale med forældrene, og at vaccinen derfor skal gives som en fast del af børnevaccinationsprogrammet til alle børn ”før sex overhovedet bliver et spørgsmål” (ung mand på 18 år).

4.3.3.3 Økonomi

Prisen på HPV-vaccination var et af de emner, som deltagerne diskuterede mest i alle fokusgrupperne, de unge og teenageforældrene dog allermest. Det generelle billede er, at de deltagende forældre ikke personligt vil lade deres valg påvirke af prisen. Det kan dog ikke undre, at ingen forældre vil sige, at de selv vil fravælge at vaccinere deres børn mod en virus, der potentielt kan give deres børn en dødelig sygdom. Dog er den generelle

holdning, at det vil være politisk og moralsk forkert, hvis HPV-vaccination ikke bliver gratis eller egenbetalingen absolut minimal. Mange deltagere understregede, at så længe prisen for at blive vaccineret er så høj som i dag (i alt ca. 3.500 kr. for de tre nødvendige injektioner), vil der skabes en social skævhed i forhold til, hvem der vil få den, hvis folk skal betale den selv. Mange borgere med få økonomiske ressourcer, især unge og forældre med flere børn, vil i så fald fravælge at lade sig selv eller deres børn vaccinere. De fleste deltagere mener, at HPV-vaccination bør være en del af børnevaccinationsprogrammet. Herved nævnes flere positive effekter:

- Man vil hindre social skævhed, fordi den således bliver gratis.
- Man øger chancen for, at forældre ikke glemmer eller undlader at lade deres børn vaccinere.
- Man hindrer diskussioner i familierne. Som nogle forældre siger, så er det ikke så svært at overtale børnene, det er bare noget, man får gjort, ligesom de andre børnevaccinationer. Som de unge siger, er det bedst at undgå diskussionen med forældrene, som tror at "den slags [sex] gør vores børn ikke" (ung kvinde på 22 år).
- HPV-vaccination bliver normaliseret og fokus flyttes bort fra den seksuelle transmission.
- Man øger chancen for helt at udrydde de pågældende HPV-vira, dvs. at den samfundsmæssige effektivitet af HPV-vaccination øges, når flere personer bliver vaccineret.
- Man kan give information om HPV og livmoderhalskræft i forbindelse med indkaldelsen til HPV-vaccination.
- Hvis den første HPV-injektion gives samtidigt med en eksisterende vaccination, fx 12-års vaccinen MFR-II, er man allerede ved lægen med barnet, som ofte er bange for nåle og derfor svær at få med til læge. Mange deltagere taler for at give den første injektion samtidigt med MFR-II, såfremt det er sikkert. De fleste mener dog, at der fortsat skal være en mulighed for at fravælge HPV-vaccination, ligesom de øvrige børnevacciner.

Det nuværende prisniveau har indflydelse på nogle af de andre overvejelser, som deltagerne gør sig i forbindelse med HPV-vaccination, ikke mindst risikovurderingen. Når prisen er så høj, er det så det værd:

- at løbe risikoen for bivirkninger
- at få mit teenagebarn (mellem 13 og 17 år) HPV-vaccineret, når det måske allerede er blevet smittet
- at blive vaccineret mod HPV, når risikoen for at få kræft forekommer de unge så lille og urealistisk

Med andre ord vil flere deltagere have en tendens til at tage flere chancer og fravælge HPV-vaccination, hvis egenbetalingen er som i dag.

Den mest direkte effekt af egenbetaling med den nuværende pris ses hos de unge deltagere, som generelt gerne vil have en HPV-vaccine, hvis den er gratis, men stort set alle tror, at de vil vælge den fra, hvis de skal betale ca. 3.500 kr. selv.

"Efter denne fokusgruppediskussion kan man ikke lade være med at vaccinere, lade som om man ikke kender til vaccinen. Men hvor skal jeg skaffe pengene?"(ung mand på 18 år).

Denne aldersgruppe har generelt meget få penge til rådighed, mange er studerende, og ville skulle låne pengene til vaccination. Flere påpeger, at de kun lige har til husleje og mad, og at de heller ikke engang har råd til fx forsikring. Som en deltager siger udgør 3.500 kr. ca. tre-fjerdedele af hans samlede månedlige indkomst. Nogle af de unge deltagere vurderer, at de realistisk set ville prioritere noget andet, hvis de havde pengene.

”Selvfølgelig, hvis jeg fik chancen [hvis vaccinen var gratis]... Altså jeg har jo ingen interesse i at få kræft, det er klart. Jeg kan sagtens se det fornuftige i det, men hvis jeg skulle tage valget: Fladskærm eller vaccine, så ville jeg da aldrig bruge pengene på en vaccine, det er klart. Og hvis det betyder så lidt for mig, så siger det nok noget om, at så kunne det være, at man måske ikke skulle smide så mange penge i projektet, så i stedet for springe denne generation over og så tage den næste” (ung mand på 22 år).

De fleste af forældrene i fokusgrupperne mener, at HPV-vaccination bør være gratis for alle, men fremover indgå i børnevaccinationsprogrammet. Mange vurderer, at staten har råd til at tilbyde HPV-vaccination til alle, og at det koster mere end vaccinen pris at behandle folk mod konsekvenserne af HPV-infektion. Nogle få nævner dog, at en minimal egenbetaling - på måske 100-200 kr. - ville være acceptabel. Mange af de unge deltagere mener dog ikke, at det er samfundsøkonomisk forsvarligt at bruge så mange penge på at vaccinere unge, som måske allerede er blevet smittet med de relevante HPV-typer. De mener, at HPV-vaccination bør være gratis for børn på eller under 12 år, men at en vis egenbetaling for unge mellem 13 og 26 år er acceptabelt, dette altså på trods af, at de ikke selv har råd til den nuværende HPV-vaccine.

4.3.3.4 Risikovurdering

De unge deltageres villighed til selv at undvære HPV-vaccination hænger i høj grad sammen med deres risikovurdering. Flere af de unge påpeger, at risikoen for at de skulle få kræft er dem en meget fjern tanke. Mange af de unge deltagere mener, at de sikkert allerede har været udsat for HPV, men at risikoen for at det udvikler sig til livmoderhalskræft for kvindernes vedkommende er forsvindende lille.

”Altså jeg tror, at vi som unge mennesker for relativt kort tid siden fandt ud af at man kunne dø, fordi så bliver man ældre og lige pludselig så... Jamen, de handlinger man tager, dem skal man også stå til ansvar overfor. [...] Så lang tid siden er det heller ikke, at hele verden gik op for én, at man skulle betale for ketchup! Altså, forstå mig ret, så det der med at skulle tage ansvar for noget, der er så farligt, altså så tidligt...” (ung kvinde på 22 år).

Denne selverkendelse fra de unges side er en del af deres argument for, at HPV-vaccination bør være en del af børnevaccinationsprogrammet. Så sikrer man sig, at børnene bliver vaccineret.

Efter informationsindslaget vurderer deltagerne generelt, at risikoen for at blive udsat for HPV-smitte er stor, og at det er en virus, som man ikke kan adfærdsregulere sig fra at udsættes for. Brug af kondom giver ikke fuld beskyttelse mod HPV, og som sagt ses seksuel afholdenhed ikke som en realistisk mulighed. Tværtimod vurderer deltagerne, at unges seksualvaner generelt omfatter partnerskifte.

Både forældrene og de unge i undersøgelsen vurderer, at de ca. 400 årlige tilfælde af livmoderhalskræft ikke er mange, men forældrene skræmmes af den høje dødelighed blandt dem, der får livmoderhalskræft. Dette er en afgørende årsag til, at så mange af forældrene gerne vil lade deres børn vaccinere mod HPV, og til at de mener, HPV-vaccination bør være et gratis tilbud til alle.

4.3.3.5 Sandsynligheden for at deltagerne vil lade sig selv eller deres børn vaccinere mod HPV

Efter at have fået mere information om HPV og livmoderhalskræft er forældrene i undersøgelsen generelt positivt indstillet over for at lade deres børn vaccinere mod HPV. Før fokusgruppen var de fleste ikke klar over, at livmoderhalskræft skyldes en seksuelt overført virus. Det, at man har fundet så effektivt et våben mod livmoderhalskræft anskues generelt som en god mulighed for at beskytte sine børn.

De fleste af de deltagende forældre regner således med at ville vaccinere deres børn mod HPV, men mange, især forældrene til de 9-12-årige børn, er utrygge ved risikoen for bivirkninger. De vil lade deres børn vaccinere, fordi de så at sige ikke tør andet, fordi de føler sig moralsk pressede, nu muligheden er der. Men de føler sig usikre på HPV-vaccinens sikkerhed, fordi den er så ny, og beklemte ved opfattelsen af, at deres børn skal være prøveklude. Flere af forældrene til de 9-10-årige børn gav udtryk for en vis lettelse over at have et par år til at overveje deres holdning til HPV-vaccination og før deres børns seksuelle debut.

I forbindelse med aldersspørgsmålet nævnte flere af forældrene til 11-12-årige børn netop, at de føler sig tidspresset. At børnenes seksuelle debut måske er lige om hjørnet, men man er ked af, at de skal være pionerer for en vaccine, som man ikke er helt tryk ved ikke har alvorlige bivirkninger på længere sigt. Nogle deltagere refererer til Boneloc, som man først havde tillid til var et gode, men som viste sig ikke at være det. Andre omtaler medicinalindustrien som lidet tillidsvækkende. Næsten halvdelen af forældrene til de 11-12-årige børn er ved fokusgruppens afslutning i tvivl om, hvorvidt deres børn skal vaccineres mod HPV.

Forældrene til de 13-17-årige unge forekommer mindre bekymrede for sikkerheden ved HPV-vaccination end de andre forældre i undersøgelsen. De vil alle lade deres teenagebørn vaccinere mod HPV for en sikkerheds skyld, selvom nogle er blevet seksuelt aktive og muligvis er blevet smittet med HPV. Disse forældre er kun glade for, hvis en HPV-vaccine forebygger flere sygdomme end livmoderhalskræft, fx kønsvorter. Man kan gisne om, at forældre, som har erfaringer med teenagebørn, er mere villige til at tage imod de muligheder, der findes for beskyttelse mod seksuelt overførte sygdomme.

I modsætning hertil er der kun én af de unge deltagere mellem 18 og 22 år som finder det sandsynligt, at hun vil lade sig vaccinere, på trods af at prisen for vaccinen er meget høj i forhold til hendes privatøkonomi. Dette skyldes, at hun har et lille barn, hvis far allerede har haft kræft. Flere af de unge deltagere finder det usandsynligt, at de vil lade sig vaccinere mod HPV. Mange af de unge vil gerne vaccineres, men er i tvivl om, hvorvidt de reelt vil blive vaccineret, hvis de selv skal betale.

Ved fokusgruppernes afslutning var deltagernes ønske om mere viden om HPV-vaccination stor, især i forhold til den eventuelle risiko for alvorlige bivirkninger. Nogle få af de mest tvivlrådige forældre følte fortsat ikke, at de havde viden nok om vaccinen sikkerhed til at kunne træffe en beslutning om at lade deres børn vaccinere. Ønsket om mere viden kom også til udtryk ved, at deltagerne undervejs stillede mange spørgsmål til HPV-

infektion, udviklingen af livmoderhalskræft, screeningsprogrammet mod livmoderhalskræft og den godkendte HPV-vaccines effektivitet, sikkerhed og godkendelsesprocedurer. Disse spørgsmål søges besvaret i denne rapportes øvrige kapitler og vil givetvis skulle besvares mere generelt i forbindelse med en eventuel introduktion af vaccinen i børnevaccinationsprogrammet for at øge forældrenes tillid til og accept af HPV-vaccination. Se tabel 4.2 for en oversigt over forhold, som har betydning for fokusgruppedeltagernes tilslutning til HPV-vaccination.

Tabel 4.2. Forhold af betydning for fokusgruppedeltagernes tilslutning til HPV-vaccination

■ Tillid til vaccinen sikkerhed
■ Sammenkobling med det eksisterende børnevaccinationsprogram
■ At begge køn tilbydes vaccination
■ Økonomi
■ Lighed i sundhed
■ Vaccinationsalder
■ Viden om HPV-vaccinen og HPV-relaterede sygdomme
■ Vurdering af risiko for hhv. HPV-smitte og livmoderhalskræft
■ Vurdering af alvoren ved hhv. HPV-infektion og livmoderhalskræft
■ Personlige erfaringer med kræft i den nærmeste familie/omgangskreds
■ Normalisering af HPV-vaccination, dvs. fokus på kræft frem for den seksuelle transmission
■ Betydningen af at kunne tale med sine børn om vaccination

4.4 Kapitelsammenfatning

Resultaterne af denne undersøgelse er baseret på fire kvalitative fokusgruppediskussioner med i alt 31 danske forældre og unge. Resultaterne kan ikke generaliseres statistisk, men almengøres analytisk. Analysen er baseret på de betydningsmønstre, som er signifikante for disse specifikke deltagere i et bestemt, konstrueret diskussionsforum, men som refererer bredere til en dansk kulturel og samfundsmæssig kontekst.

De danske forældre og unge i undersøgelsen er generelt positivt indstillet over for vaccination, der kan forebygge alvorlige sygdomme. Især forældrene har dog brug for en stor tryk og tillid til, at en vaccine er tilstrækkeligt gennemtestet og ikke medfører alvorlige bivirkninger.

Deltagerne i fokusgrupperne vedrørende HPV-vaccination er overvejende positivt indstillet over for at lade sig selv eller deres børn vaccinere mod HPV-infektion. Muligheden for at forebygge en alvorlig kræftsygdom som livmoderhalskræft hilses velkommen. Ønsket om HPV-vaccination er dog ikke uden forbehold. Mange af de deltagende forældre oplever et dilemma, fordi de på den ene side føler, at de bør lade deres børn vaccinere mod HPV, fordi muligheden nu er her, men på den anden side er HPV-vaccination så nyt, at de er bekymrede for risikoen for ukendte bivirkninger på længere sigt. Blandt deltagerne er der et stort behov for mere viden om HPV-vaccinen.

De unge deltagere vil gerne vaccineres mod HPV, men tvivler på, at de faktisk vil få det gjort, hvis de selv skal betale for vaccinen. Spørgsmålet om økonomi er meget vigtigt for de danske forældre og unge i undersøgelsen, hvoraf de fleste mener, at HPV-vaccination bør indgå i børnevaccinationsprogrammet. Der er et udtrykt ønske om lige adgang til denne vaccine.

De fleste deltagere peger på 12-års alderen som det bedste tidspunkt at give vacciner mod HPV. Her er man sikker på at nå børnene inden deres seksuelle debut, og børnene er gamle nok til at forholde sig til vaccins betydning. Bl.a. fordi mange børn er bange for at skulle til lægen og stikkes, er det vigtigt for forældrene at kunne tale med børnene om HPV-vaccination og begrunde dens nødvendighed. Deltagerne vurderer det desuden praktisk at give en HPV-vaccine samtidigt med MFR-II, fordi man således kan begrænse antallet af konsultationer og modtage information om HPV i samme forbindelse. Forældrene til teenagebørnene i undersøgelsen ønsker dog også at få vaccineret deres børn på trods af muligheden for, at de allerede kan være blevet smittet med HPV.

Det forhold, at HPV overføres seksuelt har i øvrigt ikke betydning for deltagerne i denne undersøgelse. Tværtimod mener flere, at det er væsentligt, at man ikke fokuserer så meget på det seksuelle aspekt som det forhold, at HPV-infektion kan medføre livmoderhalskræft. Smittemåden betyder dog, at alle deltagerne mener, at HPV-vaccination bør tilbydes både piger og drenge.

5 Ethiske aspekter

5.1 Etik i MTV

Den etiske analyse adskiller sig metodisk fra de andre dele af MTVen, både de sundhedsvidenskabelige og de økonomiske. Det skyldes bl.a., at begrebet etik er kendetegnet af en vigtig dobbelthed. Etik kan for det første betyde de normer eller værdiforestillinger, som mennesker faktisk handler efter i deres private og professionelle liv, eller som præger et samfunds handlinger. Man kan i denne forbindelse tale om praktiseret etik. Men for det andet er etik også en akademisk disciplin, der traditionelt hører hjemme i filosofi og teologi. Som akademisk disciplin er etik ikke morallære, men derimod en videnskabelig undersøgelse af den praktiserede etik.

Personers og grupperes etiske opfattelse kan gøres til genstand for empiriske undersøgelser, fx ved hjælp af spørgeskemaer. En sådan undersøgelse vil forholde sig deskriptivt til de etiske holdninger, dvs. den vil ikke tage stilling til, om de er velbegrundede eller ej. Som oftest vil etik som akademisk praksis dog have karakter af filosofisk undersøgelse. En filosofisk undersøgelse vil typisk bestå af begrebsanalyse og analyse af argumenters holdbarhed, fx med hensyn til konsistens, henholdsvis modsigelsesfrihed. Når sådanne analyser gennemføres inden for etikken, kan også de kaldes deskriptive i den forstand, at de ikke indeholder en stillingtagen til etiske vurderingers gyldighed. En sådan stillingtagen indgår derimod i den såkaldte normative etik. Den normative etik er altså en filosofisk eller teologisk begrundet opfattelse af, hvad der er den rigtige måde at handle på.

I etikken som akademisk disciplin er det en udbredt opfattelse, at normer og principper har en vigtig rolle. Normer og principper er handlingsregler. De adskiller sig i henseende til generalitet, idet normer er specifikke regler som fx ”Man skal altid sige sandheden”, medens principper er mere generelle, som fx ”Man skal aldrig skade andre”. En grundlæggende uenighed i vedrører spørgsmålet, om det er muligt at formulere etikken i et enkelt eller nogle få fundamentale principper. Denne uenighed viser sig fx i den ofte fremstillede forskel mellem såkaldt nytteetik og såkaldt pligtetik. Ifølge nytteetikken, også kaldet utilitarismen, kan etikkens normer føres tilbage til ét eneste grundprincip: ”Man skal altid handle således, at man opnår den bedste balance af lykke (velvære, ønskeopfyldelse) og ulykke (smerte, lidelse), når alle berørte parter tages i betragtning”. Ifølge pligtetik, som går tilbage til den tyske filosof Immanuel Kant (1724-1804) er etikkens grundprincip derimod det såkaldte kategoriske imperativ: ”Du skal altid behandle menneskeheden, både i dig selv og i enhver anden, som mål i sig selv og aldrig kun som middel”. Sådanne filosofisk udarbejdede opfattelser af grundlaget for etisk stillingtagen kaldes normative etiske teorier. Der findes dog mange normative opfattelser i moralfilosofien, som ikke kan indpasses i sondringen mellem pligt- og nytteetik(83).

I den normative etik er der størst mulighed for konsensus, når vi har at gøre med det, der kaldes principper på mellemniveau. Det formentlig mest indflydelsesrige forslag til formulering af sådanne principper i medicinsk etik er fremsat af T. Beauchamp og J. Childress. De opererer med følgende fire principper:

- Respekt for autonomi
- Ikke skade (non-maleficence)
- Godgørenhed (beneficence)
- Retfærdighed

Medens de tre første principper er relevante for det direkte forhold mellem læge og enkelt patient, vedrører retfærdighedsprincippet forholdet mellem flere personer og eventuelle grupper. Fx er spørgsmålet om fordeling af ressourcer i sundhedsvæsenet et typisk retfærdighedsspørgsmål.

Beachamp og Childress præsenterer selv de fire principper som udtryk for "common morality", dvs. den moralopfattelse, som der er udbredt enighed om. De afviser altså den opfattelse, at etik/moral er noget fuldstændig vilkårligt og helt foranderligt. For begrebet "common morality" taler, at der faktisk - implicit eller eksplicit - ligger et sæt etiske antagelser i lovgivning og praksis, også på sundhedsområdet. I det følgende forudsættes det, at de fire principper også er en god sammenfatning af en "common morality" i Danmark (84).

I en MTV-sammenhæng vil den etiske analyse typisk foregå på den måde, at der i første omgang gøres opmærksom på de etisk relevante egenskaber ved den pågældende teknologi. Ved etisk relevante egenskaber menes de egenskaber, der giver anledning til etiske spørgsmål og overvejelser. I udtrykket "etisk relevant" ligger ikke nogen vurdering, hverken positivt eller negativt.

Efter fremlæggelsen af de etisk relevante egenskaber gøres der rede for de etiske problemer, der knytter sig til disse egenskaber. Denne redegørelse vil normalt inddrage den internationale litteratur om emnet, hvis en sådan findes. Redegørelsen er altså deskriptiv i den forstand, at den fremstiller de problemer, som er diskuteret i litteraturen.

Det sidste led i behandlingen af de etiske aspekter er den etiske vurdering. Hvordan det sker i lyset af uenigheden inden for normativ etik, bliver først klart i forbindelse med den konkrete problemstilling.

5.2 Etisk relevante aspekter ved indførelse af HPV-vaccination

Ud fra beskrivelsen af HPV-smitte og effekten af en mulig vaccination forekommer følgende aspekter etisk relevante:

- Man kan forebygge infektion af de virus-typer, der er en nødvendig forudsætning for de fleste tilfælde af livmoderhalskræft, dvs. at man på langt sigt kan forebygge en alvorlig og udbredt sygdom hos kvinder.
- Vaccinationen skal helst gives før den seksuelle debut.
- Da livmoderhalskræft rammer kvinder, er det relevant at vaccinere piger, men det kan også være hensigtsmæssigt at vaccinere drenge.
- Langtidsvirkningen af vaccination er ikke kendt.
- Der er hidtil ikke konstateret alvorlige bivirkninger, men viden om ikke-specifikke effekter på lang sigt er ikke kendt.
- Der er tale om en infektion, der overføres seksuelt og som op mod 80% af befolkningen vil få.

5.3 Analyse på basis af litteraturen

Som baggrund for dette kapitel er der foretaget en litteratursøgning, som er beskrevet nærmere i bilag 1. Overordnet set foreligger der et positivt etisk problem i det aspekt, at ved at fjerne risikoen for en alvorlig sygdom gavnnes et stort antal mennesker (gøregodt/gavnepincippet).

I det følgende refereres de vigtigste etiske problemer, der diskuteres i litteraturen. Det skal fremhæves, at problemstillinger og synspunkter i dette afsnit dermed ikke er projektgruppens. I litteraturen fremhæves nødvendigheden af information til offentligheden. Informationen bør både omhandle usikkerheden af beskyttelsens varighed og det, at kun 70% af kræfttilfældene kan forebygges (85).

I litteraturen gøres der opmærksom på, at vaccination vil være særlig gavnlig i udviklingslande, bl.a. fordi screening er vanskelig at gennemføre (85).

Desuden peger litteraturen på, at den kendsgerning at denne kræftform, rammer kvinder, giver problemet et særligt perspektiv. Da mænd og kvinder smitter hinanden, findes det rimeligt at både mænd og kvinder bærer byrderne og fordelene ved vaccination (85).

Det informerede samtykke fremhæves som et særligt problem i litteraturen, idet det er mindreårige, der skal vaccineres. Fælles samtykke fra forældre og barn må foretrækkes, og ved uenighed må der ikke vaccineres mod barnets vilje (86).

Litteraturen afspejler, at opfattelsen af de etiske problemer varierer stærkt efter kulturel kontekst. I USA lægges der stor vægt på, at HPV er en seksuelt overført infektion. Det fremhæves, at vaccination muligvis vil ændre seksuel adfærd og medføre en uberettiget tryghedsfølelse i forhold til andre seksuelt overførte sygdomme (87).

Promiskuitet betragtes i USA som et moralsk problem, idet den strider mod de traditionelle forestillinger om afholdenhed før ægteskabet, monogami og troskab i ægteskabet (87).

Hvad angår den institutionelle ramme for vaccination, anbefales et obligatorisk skoleprogram i USA. Derved vil også børn uden sygeforsikring blive vaccineret (retfærdighed). Omvendt må der sikres ret til fritagelse fra vaccination, fx for unge, der ønsker at leve i afholdenhed før ægteskab (87).

I litteraturen nævnes endvidere, at indførelse af et vaccinationsprogram muligvis vil ændre indstilling til forebyggende undersøgelser for livmoderhalskræft (87).

5.4 Etisk vurdering

I en dansk sammenhæng betragtes det næppe som sundhedsvæsenets opgave at favorisere en bestemt seksualmoral. Mange af de problemer, der behandles i den amerikanske litteratur forekommer derfor irrelevante. Det bekræftes af de danske fokusgrupper, hvor deltagerne ikke tillagde det betydning, at virus er seksuelt overført.

En traditionel opgave for det offentlige er derimod sikring af ordentlig seksualoplysning. Hertil hører informering om seksuelt overførte sygdomme og forebyggelsen af sådanne. I forbindelse med vaccination er det vigtigt at gøre klart, hvilke infektioner, den beskytter imod. Dermed forebygges falsk tryghed. Information er kort sagt afgørende, både om vaccinationens begrænsninger mht. forebyggelse af seksuelt overførte sygdomme og om evt. nødvendighed af undersøgelser eller senere vaccination. Informationen bør som ved enhver behandling også omhandle bivirkninger. Den etiske begrundelse for at denne type information gives er, at den giver grundlag for og støtter en selvstændig (autonom) og ansvarlig livsførelse på det seksuelle område.

Ud fra en autonomi-betragtning rejser der sig et andet problem. Der vil blive tale om ret store børn, og derfor kan det diskuteres, hvem der etisk set har retten til at træffe beslutning om vaccination: børnene eller forældrene. Selv om forældrene retligt set har beslutningsretten, vil det være rimeligt at inddrage børnene i de forudgående overvejelser. Her kan det muligvis være et problem, at folk med anden etnisk og kulturel-religiøs baggrund har en divergerende opfattelse, både af børns selv- og medbestemmelse og af åbenhed omkring seksualitet.

Autonomiprincippet er endvidere relevant i forbindelse med registrering af vaccination. Den enkelte bør selvsagt informeres om, at vaccinationen registreres. Etisk set bør det også kræves, at der gives samtykke til registrering. Omvendt bør det fremhæves, at registreringen er et gode for den vaccinerede, idet vedkommende vil blive informeret, når en fornyet vaccination er påkrævet.

Ud fra en retfærdighedsbetragtning er det vigtigt, at der sikres lige adgang til vaccination for alle, der har behov for den og ønsker den. Det er ikke hensigtsmæssigt, hvis forebyggelsen af en alvorlig sygdom kun er forbeholdt personer, som har økonomisk mulighed for at købe en vaccine, der er på markedet. Den lige adgang sikres ved at lade vaccination indgå i et offentligt vaccinationsprogram. På denne måde tages der også hensyn til, at livmoderhalskræft forekommer hyppigere i de lavere socialklasser.

Retfærdighed handler om ligelig fordeling af rettigheder og byrder, altså ligestilling i bred forstand. På den baggrund taler en retfærdighedsbetragtning for, at både piger og drenge vaccineres. Ganske vist er det kun piger/kvinder, der får den mest udbredte kræftform forårsaget af HPV, men drenge/mænd kan være smittebærere og kan smitte pigerne/kvinderne. Endvidere forårsager HPV også alvorlige sygdomme (anal- og peniskræft) hos drenge/mænd, selv om det er sjældne sygdomme. En vaccination af begge køn vil være udtryk for, at begge parter bør forholde sig ansvarligt til deres seksualliv. Inddragelsen af drenge kan derfor begrundes etisk, uanset om det vil bidrage til effektiviteten i forebyggelsen. Dog kan udgifterne begrunde en retfærdighedsbetragtning, som måske er mere tungtvejende end den netop anførte.

En retfærdighedsovervejelse bør endvidere knytte sig til den økonomiske analyse - er det berettiget at bruge ressourcer på denne gruppe, på andres bekostning? Det spørgsmål vedrører et overordnet prioriteringsproblem, som ikke kan behandles inden for rammerne af denne MTV. Men spørgsmålet bør indgå i den endelige beslutningstagning.

5.5 Konklusion

Under forudsætning af et fungerende screeningsprogram vil en indførelse af HPV-vaccination af piger og drenge før den seksuelle debut efter alt at dømme give en effektiv forebyggelse af en alvorlig, og i mange tilfælde dødelig sygdom, som rammer mange kvinder. HPV-vaccination har ingen kendte alvorlige bivirkninger, således at den opnåede gavn synes klart overvejende. Det gælder, selv om man på baggrund af den begrænsede årrække, vaccinerne har eksisteret, ikke kan udelukke sjældne, ikke-specifikke bivirkninger. Om dette skal der selvsagt gives klar information. Ligeledes er kendskab til smittevejen og til sammenhængen mellem HPV og livmoderhalskræft vigtigt, og bør sikres gennem grundig information. En sådan information er en vigtig del af grundlaget for en selvstændig og ansvarlig livsførelse. Da det er en alvorlig lidelse, der forebygges, forekommer det ud fra en etisk retfærdighedsbetragtning berettiget, at der afsættes de nødvendige ressourcer til indførelsen af vaccination.

6 Organisatoriske forhold

I det følgende beskrives de organisatoriske overvejelser om, hvordan man bedst muligt implementerer HPV-vaccination. Det bliver vurderet, hvilke konsekvenser forskellige vaccinationsstrategier vil få for sundhedssektoren. Desuden beskrives hvilke vaccinationsbehov, der vil være i en overgangsfase. Til sidst vurderes behovet for systematisk registrering af vaccinationer.

6.1 Metode

Der blev foretaget en systematisk litteraturgennemgang, hvor der blev identificeret 338 referencer (58 (DSI), 125 (Netpunkt) 35 (SST, Vidensbasen), 67 (Cinahl), 27 (Psychinfo), 20 (Sos), 6 (Helse- og omsorgsdepartementet)), og disse blev gennemgået ud fra titel og abstract, hvis dette var tilgængeligt. For den præcise søgestrategi, henvises til bilag 1.

Formålet med gennemgangen var at se på organisatoriske erfaringer i forbindelse med vaccination, tilslutningsgrad, opfølgingsmekanismer m.m. (jf. bilag 1). Eksklusionskriterier var litteratur fra før år 2000 og litteratur med fokus på vaccination af dyr eller vaccination i forbindelse med udenlandsrejse. Der blev fundet følgende tekster: 3 (DSI), 3 (Netpunkt), 6 (SST, Vidensbasen), 11 (Cinahl), 4 (Psychinfo), 0 (Sos), 0 (Helse- og omsorgsdepartementet). Dubletter i søgningerne blev herefter frasorteret.

6.2 Praktiske forhold omkring selve HPV-vaccination

HPV-vaccination skal gives tre gange inden for en periode på seks måneder og ikke senere end inden for et år. Der skal være en læge til rådighed under vaccinationen, under hvis ansvar den foretages, uanset om vaccinationen foretages af lægen selv eller fx af en sygeplejerske. Det er nødvendigt, at der er beredskab og udstyr til rådighed, fx adrenalin, til at håndtere akutte komplikationer til vaccinationen. Efter at selve vaccinen er givet, bør der beregnes tid til observation, i det tilfælde, at der opstår en akut reaktion og Sundhedsstyrelsen anbefaler 10-15 minutters observationstid (88). Desuden skal vaccinen opbevares på køl mellem to og otte grader (45).

6.3 Målgruppe for vaccination

Da vaccinen er forebyggende, er den primære målgruppe for HPV-vaccination børn inden deres seksuelle debut. Drengene udvikler ikke livmoderhalskræft, men kan få andre sjældnere kræftformer forårsaget af de samme HPV-typer (jf. afgrænsning), og de kan desuden være smittebærere af HPV. Derudover kan det overvejes at lave et såkaldt catch-up program, som skal opfange personer, som ikke er omfattet af et vaccinationsprogram (jf. afsnit 6.5). Der er således følgende fire kombinationer af, hvem der kan omfattes af en vaccinationsløsning:

- piger i en bestemt alder, fx 12 år
- piger og drenge i en bestemt alder
- piger i en bestemt alder, inklusive et catch-up program
- piger og drenge i en bestemt alder, inklusive et catch-up program

6.4 Overvejelser om alder for HPV-vaccination

I forbindelse med indførelse af HPV-vaccination er det nødvendigt at overveje, hvilken alder HPV-vaccination bedst implementeres i. Siden 1987 har man givet MFR-vaccination i 12-års-alderen. I 12 års alderen er børn nærmere deres seksuelle debut end fx børn i 9-10-års-alderen, derfor kan der være større incitament og motivation hos forældre til børn på 12 år til at lade deres børn vaccinere (jf. kapitel 4). Der er kun få 12-årige, som har haft deres seksuelle debut, hvilket kan være et argument, der taler for at indføre vaccination på dette tidspunkt (89, 90). På nuværende tidspunkt kendes virkningens varighed af HPV-vaccination ikke, og derfor er det ukendt, om boostervaccination vil blive nødvendig. Hvis virkningen af HPV-vaccination er tidsbegrænset, vil det være mest hensigtsmæssigt at vaccinere i den alder, som er tættest på den seksuelle debut. 9-årige er nemmere at bestemme over, men forældrene foretrækker 12-års-alderen, fordi børnene er nemmere at motivere, når man kan forklare dem, hvorfor de skal vaccineres (jf. kapitel 4). Hvis man vælger at vaccinere børn yngre end 12 år, minimeres antallet af børn, som har haft seksuel debut yderligere.

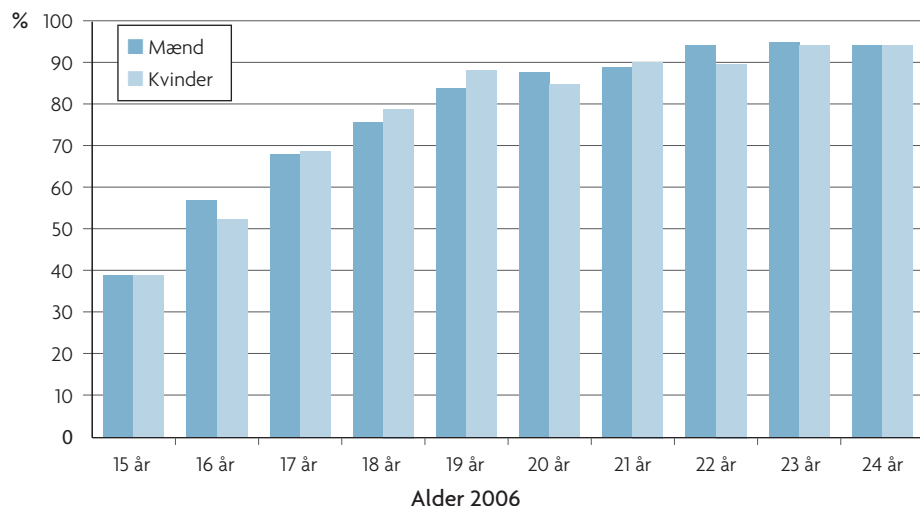
6.5 Catch-up program

Ved at indføre en ny vaccination i en ung alder, fx i 12-års-alderen, bør det overvejes, om personer over denne alder også bør tilbydes vaccination. Dette kan dels være begrundet i den enkeltes beskyttelse af vaccinationen, dels i hurtigere at kunne opnå flok-immunitet (herd-immunity jf. kapitel 7). Ved at vaccinere en række årgange over den valgte alder i vaccinationsprogrammet, vil flok-immunitet kunne forventes at indtræde hurtigere, ligesom det vil have betydning for, hvornår man begynder at kunne se en effekt af vaccination.

HPV-vaccination skal helst gives før den seksuelle debut, idet vaccination er forebyggende, og HPV overføres seksuelt. Jo ældre personer man vælger at vaccinere, desto flere vil allerede være seksuelt aktive. Jo flere seksuelt aktive, der er i en årgang, og jo længere de har været seksuelt aktive, desto større er risikoen for, at de allerede er eller har været smittet med en eller flere HPV-typer. Der er desuden manglende kendskab til, hvilken beskyttelse disse personer vil opnå mod de HPV-typer, som de allerede har været smittet med. Dette aspekt bør også indgå i overvejelserne, når det skal besluttes, hvor mange årgange et eventuelt catch-up program skal omfatte.

Figur 6.1. angiver, hvor stor en procentdel af forskellige aldersgrupper, der har haft deres seksuelle debut, fordelt efter køn.

Figur 6.1. Andel der har haft samleje inddelt efter alder og køn (89).



6.6 Håndtering af vaccinationer i Danmark

I Danmark er det ved lov fastlagt, at børn kan modtage gratis vaccination mod en række sygdomme/infektioner (91). Disse vaccinationer er organiseret i børnevaccinationsprogrammet, som varetages af de alment praktiserende læger (92). Udover vaccinationerne i børnevaccinationsprogrammet findes der andre former for vaccination mod fx influenza, pneumokokker, meningokokker, skoldkopper, hepatitis B og en række vaccinationer i forbindelse med udlandsrejser. Disse vaccinationer gives både i almen praksis og i private vaccinationsklinikker under forskellige former for finansiering.

Sundhedsstyrelsen fastlægger børnevaccinationsprogrammet i Danmark. Statens Serum Institut (SSI) varetager forskellige funktioner i forbindelse med børnevaccinationsprogrammet, herunder distribution af vacciner (91). Epidemiologisk afdeling på Statens Serum Institut rådgiver sundhedspersonale i forbindelse med spørgsmål om vaccinationer og overvåger tilslutningen til programmet.(91). Børnevaccinationsprogrammet omfatter i øjeblikket seks injektioner, som sker i hhv. 3-, 5-, 12- og 15-måneders alderen samt når barnet er 5 år og 12 år gammel, se tabel 6.1. (88).

Table 6.1. Vaccinationer i børnevaccinationsprogrammet

Vaccinationsalder:	Vacciner:
3 mdr	Di-Te-Ki-Pol-Hib
5 mdr	Di-Te-Ki-Pol-Hib
12 mdr	Di-Te-Ki-Pol-Hib
15 mdr	MFR
5 år	Di-Te-Ki-Pol
12 år	MFR

Vacciner mod:

Di: Difteri

Te: Stivkrampe (tetanus)

Ki: Kighoste

Pol: Polio

Hib: Haemophilus influenzae, type b., som kan give meningitis

MFR: Mæslinger, fåresyge, røde hunde (93)

De praktiserende læger afregner honorering for børnevaccinationerne med regionsrådene, og betalingen for vaccinerne afregnes direkte mellem staten og Statens Serum Institut, som udleverer vaccinerne gratis. Data vedrørende afregning mellem regionsrådene og SSI bliver benyttet til at beregne og opføre tilslutningen til vaccinationsprogrammet (jf. Sundhedslovens §254). Den praktiserende læge er ansvarlig for indberetning af eventuelle bivirkninger. Bivirkninger i forbindelse med børnevaccinationerne skal, på lige fod med indberetning af bivirkninger ved andre lægemidler, anmeldes til Lægemiddelstyrelsen efter bekendtgørelse om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m. jf. lov om lægemidler, §55 (94, 95).

6.7 Finansiering af HPV-vaccination

Mulige finansieringsmodeller for vaccinationen kan principielt deles i tre grupper:

- fuld brugerbetaling
- delvis dækning fra det offentlige, hvor brugeren selv skal betale en del af omkostningen
- fuld dækning fra det offentlige

På nuværende tidspunkt kan borgerne lade sig vaccinere mod fuld egenbetaling. Disse vaccinationer kan foregå såvel gennem almen lægepraksis, som gennem fx private vaccinationsklinikker.

En model for delvis brugerbetaling, som eksisterer i dag, er den gældende medicin-tilskudsordning, som er fastlagt i Sundhedslovens kapitel 42 (91).

En række vaccinationer har hidtil været tilbudt gratis inden for rammerne af børnevaccinationsprogrammet. Bestemmelserne om dette findes i Sundhedslovens kapitel 43 og i bekendtgørelse om gratis vaccination mod visse smitsomme sygdomme m.v. (91, 92). Disse bestemmelser fastlægger blandt andet afregning for såvel selve vaccinen som for vaccinationen.

Som udgangspunkt vil en vis procentdel af befolkningen ikke være interesseret i vaccination mod HPV, uanset hvor meget eller lidt det koster. Resten af befolkningen antages i højere eller mindre grad at være interesseret i vaccinationen. Af disse vil en del af de dårligst bemidlede ikke have de nødvendige økonomiske midler til at lade sig selv eller deres børn vaccinere, uanset hvor gerne de ville. Alene af denne grund vil dækningen altså

falde. Atter andre har måske nok midlerne, men i en prioritering falder vaccinationen ud i forhold til mere pressende betalinger, som husleje, elregning mv. Endelig er der en række personer, der mere af holdningsmæssige eller principielle grunde fravælger vaccinen, uanset at de godt kunne overkomme det økonomisk.

På grund af dette må det antages, at jo højere egenbetaling, der er tale om, jo færre vil tage imod tilbuddet. Desuden vil en del af frafaldet ligge i den økonomisk svageste gruppe, alene af økonomiske årsager.

Da man i forvejen ved, at der er størst incidens af såvel celleforandringer som kræft på livmoderhalsen netop i de laveste sociale klasser (96), vil konsekvenserne af dette frafald være større end det rent procentuelle frafald fra vaccinationen.

Da der ligeledes ligger relativt færre tilfælde i de højere sociale klasser, vil nytteeffekten pr. anvendt krone, herunder offentlig betaling, være formindsket.

6.8 Forskellige organiseringsmodeller for indførelse af et nationalt vaccinationsprogram

Uanset hvordan vaccinationerne i fremtid bliver finansieret, resterer spørgsmålet om, hvem der skal varetage vaccinationerne, hvis der oprettes et nationalt vaccinationsprogram. I det følgende beskrives først implementering i det eksisterende børneundersørgelses- og vaccinationsprogram. Dernæst beskrives nogle alternative modeller.

6.8.1 Vaccinationen som en del af børnevaccinationsprogrammet

Ønskes et nationalt vaccinationsprogram, forekommer det umiddelbart naturligt at indføre HPV-vaccination som en del af børnevaccinationsprogrammet. Dette program har sin baggrund i lovgivningen, fra 1.1.2007 findes lovgrundlaget i Sundhedsloven (91). Vaccinationerne kan udføres og afregnes via de allerede eksisterende strukturer og rutiner. Dog er der en række organisatoriske forhold, som det er vigtige at være opmærksom på, som beskrives i det følgende.

Landets ca. 3.600 praktiserende læger varetager i dag børnevaccinationsprogrammet. En HPV-vaccination kræver tre vaccinationer, som skal gives inden for 6-12 måneder. Det vil således kræve ekstra konsultationer at indføre HPV-vaccination, fx: 32.500 personer x 1 (årgang) x 1 (køn) x tre konsultationer = 97.500 ekstra konsultationer. Gennemsnitligt vil en praktiserende læge altså få ca. 27 ekstra konsultationer pr. år for piger alene, og det dobbelte, hvis såvel piger som drenge vaccineres. Endvidere kræver indførelse af en ny vaccination, at lægerne bruger ekstra tid på at informere patienterne om vaccinationen, og der vil givetvis være en del spørgsmål, som kræver tid at besvare. Sundhedsstyrelsen anbefaler 10-15 minutters observationstid efter vaccinationen (97), og det kan således antages, at en konsultation til en vaccination varer ca. 15 minutter. Det vil sige, at det vil kræve 97.500 konsultationer x 15 minutter / 3.600 praktiserende læger = 406,25 minutter dvs. knap syv ekstra timer pr. praktiserende læge pr. år for ét køn. De praktiserende læger har ca. 18,4 millioner konsultationer, ca. 15 millioner telefonkonsultationer og ca. 1 million forebyggelses- og emailkonsultationer samt ca. 1/2 million sygebesøg pr. år (98). Hvis HPV-vaccination skal varetages af de praktiserende læger, vil de altså få ca. 100-200 ekstra konsultationer pr. år.

Det er Dansk Selskab for Almen Medicin og Praktiserende Lægers Organisations holdning, at opgaven kan løses inden for rammerne af almen praksis.

De almene praksis, som ligger i områder med mangel på almene praktiserende læger, er belastet af ekstra mange konsultationer. Især i disse praksis kan et øget antal konsultationer i forbindelse med HPV-vaccination skabe et behov for ekstra personale til varetagelse af vaccinationsopgaven.

På nuværende tidspunkt gives den anden MFR-vaccination i 12 års alderen, og det har været overvejet, om den første HPV-vaccination kunne gives i denne forbindelse. Der findes imidlertid endnu ingen undersøgelser, som beskriver konsekvenserne af at give MFR og HPV på samme tid. Dette bliver ikke nødvendigvis aktuelt, idet der er planer om at flytte MFR-II-vaccination til 4-års-alderen (99).

6.8.2 Alternative Løsningsmodeller

Som alternativ til at lade HPV-vaccination indgå i børnevaccinationsprogrammet, kan man overveje følgende muligheder:

- private vaccinationsklinikker
- sundhedscentre
- skolernes sundhedsordninger
- "mobile" løsninger, fx forsamlingshuse, gymnastiksale, vaccinationsbusser

I det følgende omtales nogle betragtninger ved hver af de nævnte alternativer.

6.8.2.1 Private vaccinationsklinikker

Private vaccinationsklinikker vil formentlig i højere grad end praktiserende læger kunne tilbyde vaccination uden forudbestilling af tid. Da der ikke findes et landsdækkende system af vaccinationsklinikker, vil anvendelse af "mobile" løsninger kunne komme på tale (jf. afsnit 6.8.2.4).

6.8.2.2 Sundhedscentre

Sundhedscentre er endnu en så ny foreteelse, at mange ikke er etableret endnu, og desuden er indretning, bemanning og opgaveportefølje så forskellig, at det ikke på nuværende tidspunkt kan betragtes som et reelt alternativ.

6.8.2.3 Skolernes sundhedsordning

Da vaccinationer i Danmark er frivillige, vil det være nødvendigt med information til og samtykke fra forældrene, før vaccination kan foretages. Da skolesundhedsordningen desuden kun har faste tilbud ved indskoling og ved udskoling i 9. klasse, svarende til 15-16-års-alderen, vil en sådan ordning kræve et yderligere tiltag omkring 12-års-alderen. Det vil i alt dreje sig om tre vaccinationer, og der skal desuden være alternative løsninger for børn, som er fraværende de pågældende dage.

6.8.2.4 Mobile løsninger

Mobile løsninger kan være en del af ovenstående løsningsmodeller. På den ene side vil de kunne komme rundt i alle dele af landet, og dermed være et fleksibelt tilbud for borgerne. Til gengæld vil de kun være tilgængelige i en kortere periode hvert sted. Dette kan give et behov for alternative muligheder for personer, der er syge, bortrejst eller på anden måde forhindret på det tidspunkt, hvor vaccinationstilbuddet opholder sig i lokalområdet. Herudover skal der kunne etableres såvel de nødvendige hygiejniske og private forhold til vaccinationerne.

6.8.2.5 Fælles aspekter ved de alternative løsninger

Der er en række fællestræk, som gør sig gældende for de alternative løsninger over for den traditionelle løsning i almen praksis. Fælles for dem alle er, at personerne, der skal vaccineres, ikke har mulighed for at have det samme kendskab og fortrolighed over for lægen, som de har over for deres egen praktiserende læge. Der er en fordel i, at den praktiserende læge, der skal sikre kontinuiteten i patientforløbene, kender og følger deres patienter så meget som muligt. Spørgsmål om HPV, livmoderhalskræft og selve vaccinen, både før og efter vaccinationer, samt snak om sex og prævention, vil formentlig være sværere med en fremmed vaccinationslæge, som man ikke har kendskab til. Desuden skal den praktiserende læge efterfølgende varetage screeningsprogrammet for livmoderhalskræft, hvorfor såvel information som opfølgning sikres bedst hos denne. Det er desuden vigtigt at understrege, at valget af løsningsmodel kan påvirke tilslutningen til vaccinationsprogrammet.

6.9 Opfølgning af vaccinationsprogrammet

Det er essentielt at sikre, at alle tre doser HPV-vaccination bliver givet til personer, der påbegynder vaccinationsprogrammet. Man bør derfor have en strategi for at opnå dette. Tilslutningen til børnevaccinationsprogrammet har været svingende og har for tredje vaccination med DiTeKiPolHib svinget mellem 85% (i 2000-2001) og 72% i 2004 (100). For MFR-vaccination var vaccinationsdækningen for fødselsårgangene 1986-1992 henholdsvis 86-90% for MFR-I og 84-88% for MFR-II, opgjort pr. 31. december 2005(101). Opgørelserne viser lavere vaccinationsdækning ved anden og tredje vaccination end ved første. Dette viser behovet for, at målgruppen informeres om vigtigheden af, at alle tre vaccinationer gennemføres, da man ellers ikke opnår den ønskede immuniserende effekt.

Erfaringer fra vaccinationsprogrammer viser, at massekommunikation er effektiv til at gøre folk opmærksomme på nye tiltag, men at det ikke i sig selv er nok at bruge massekommunikation for at få adfærdændringer (102). En kombination af massekommunikation og mere specifikt rettet information til den enkelte vil derfor være at foretrække. Indkaldelse til vaccination i form af breve, telefonisk henvendelse og evt. SMS er mulige indkaldelsesformer.

6.10 Information

Når en ny vaccine skal introduceres vil der være behov for information til målgruppen (103). For at sætte målgruppen i stand til at træffe beslutning på et kvalificeret grundlag, er det nødvendigt, at der gives information om vaccinsens virkning og bivirkninger, samt at der oplyses om vigtigheden af opfølgning med alle tre vaccinationer for at opnå den fulde immuniserende effekt.

Denne information kan fx formidles i form af pjecer som skal være tilgængelige på apoteker, hos almen praktiserende læger, på skoler etc. Som supplement hertil kan nyhedsmedierne anvendes, fx. aviser, blade, ungdomsblade samt de elektroniske medier som radio, tv og internet.

For at borgerne skal kunne få besvaret spørgsmål hos de praktiserende læger, er det nødvendigt at disse informeres på et tilstrækkeligt højt fagligt niveau om baggrunden for indførelse af HPV-vaccination og om risici ved såvel valg som fravalg af at blive vaccineret (103).

Desuden er det vigtigt at informere kvinder om, at de fortsat deltager i screeningsprogrammet for livmoderhalskræft. Hvis de vaccinerede kvinder undlader at deltage i screeningsprogrammet, vil der kunne udvikles kræfttilfælde fra HPV-typer, der ikke er dækket af vaccinen, som kunne være opdaget hvis de deltog.

6.11 Registrering

Der er flere grunde til ønsket om en registrering af, hvem der er blevet vaccineret og med hvilken type vaccine. Nogle af disse grunde knytter sig til den enkelte patient, mens andre har til formål at skaffe yderligere viden om vaccinerens effekt på længere sigt.

Da der skal gives tre vaccinationer inden for højst et år, vil det være formålstjenligt at registrere, hvem der er blevet vaccineret, hvor mange gange og hvornår.

Da vaccinerne er relativt nye, kendes fortsat hverken virkninger eller bivirkninger på længere sigt, og registrering er derfor af afgørende betydning for at kunne indsamle viden om langtidsvirkning og langtidsbivirkninger eller meget sjældent forekommende bivirkninger.

6.11.1 *Hvad registreres i dag?*

Når en person henvender sig til sin læge for at få foretaget en vaccination, er registreringen afhængig af, om der er tale om en ydelse, der dækkes af det offentlige, eller om det er personen selv, der skal betale for ydelsen.

Vaccinationer foretaget i forbindelse med udenlandsrejser betales normalt af personen selv, og der er derfor kun den registrering, som foretages i forbindelse med en eventuel receptudlevering af medicinen. Denne registrering er ikke helt sikker, idet den ikke kan fastslå, om den udleverede vaccine rent faktisk er givet, eller hvilken dato den er givet. I dag, hvor HPV-vaccination ikke har tilskud, og hvor personen selv skal betale for ydelsen, er det således denne registrering, der foregår. Vacciner udleveret direkte fra Statens Serum Institut bliver ikke registreret på personniveau.

Denne registrering kan ikke i sig selv danne grundlag for en påmindelsesordning, hvor personen får henvendelser om at skulle lade sig vaccinere anden og tredje gang. Da personen selv skal betale ydelsen til lægen, som giver vaccinationen, vil ydelsen heller ikke blive registreret i regionernes regi.

Som det er nu, registreres oplysninger om børnevaccinationer i barnets vaccinationskort og hos den praktiserende læge, der har givet vaccinationerne. Via lægernes afregningssystem med regionerne (tidligere Sygesikringen) registreres endvidere individuelle oplysninger med CPR nr og givne vaccinationer, dog ikke hvilket firma, den anvendte vaccine kommer fra. Disse oplysninger videresendes til Sundhedsstyrelsen og anvendes i den nationale overvågning af børnevaccinationsprogrammet. Overvågningen foretages af Epidemiologisk afdeling på Statens Serum Institut, og vedrører dels dækningsgraden for de enkelte vacciner, og dels forekomsten af de sygdomme, der vaccineres imod.

Registreringen hos regionsrådene danner grundlag for ”rykkerlister”, ud fra hvilke den enkelte praktiserende læge udsender påmindelser til børnenes forældre. Ingen af disse registreringer giver konkret mulighed for at knytte fx batchnumre og bivirkninger sammen med en given person.

Sundhedsstyrelsen og Lægemiddelstyrelsen overvejer oprettelse af et egentligt nationalt vaccinationsregister ud fra regionernes afregningsdata med de praktiserende læger (104). Hvis et sådant register oprettes, kan der søges oplysninger på individniveau, og om hvilke vacciner der er givet. Ved evt. oprettelse af et sådant register skal naturligvis overholdes gældende lovgivning vedr. videregivelse af personfølsomme oplysninger, herunder helbredsoplysninger.

6.11.2 Hvad vil der være behov for at registrere?

Her angives, hvilke oplysninger der vil være behov for at registrere for at opfylde de nævnte formål med registreringen.

- Person-ID (CPR)
- Dato
- Produkt
- Batch- /Lot-nummer
- Læge/vaccinator

Herudover registres i andre sammenhænge, fx bivirkningsdata, som skal indberettes til Lægemiddelstyrelsen, jf. gældende lovgivning samt ydelsesregistrering til afregning med det offentlige. Begrundelserne for de enkelte registreringer er følgende:

Person-ID (CPR): For at kunne identificere den enkelte person entydigt, bl.a. for at kunne sammenholde med andre registre, fx lægemiddelbivirkninger, samt for at kunne finde frem til tidligere vaccinationer på den samme person, er det nødvendigt at registrere på person-niveau, hvilket kan gøres entydigt for alle danskere med CPR-nummeret.

Dato: Denne er af betydning for at kunne fastslå tidspunktet for, hvornår personen skal indkaldes til senere vaccinationer, samt om der er givet et dækkende vaccinationsprogram til den pågældende person, idet alle registreringer på den pågældende naturligvis skal sammenholdes.

Produkt: Efterhånden som der kommer flere forskellige typer HPV-vacciner på markedet, vil det være nødvendigt at vide, hvilken vaccine, der har været anvendt, dels for at kunne benytte den korrekte vaccine ved anden og tredje vaccination, dels for at kunne skelne de enkelte vacciners effektivitet og bivirkninger fra hinanden. Da man må forvente, at der kan komme nye HPV-vacciner, som dækker flere/andre HPV-typer, end dem man tidligere er blevet vaccineret med, vil det være nødvendigt med denne registrering for senere at kunne afgøre, om supplerende vaccination, der dækker flere/andre HPV-typer, vil være relevant.

Batch/Lot-nummer: Udover selve produktnavnet, bør også batch- eller lot-nummer registreres. Dette skal gøres i det tilfælde, at der opstår særlige problemer med en bestemt batch af produktet, eller hvis produktionsmetoder ændres, så man ved, om bestemte effekter af produktet stammer fra det ene eller det andet producerede parti.

Læge/vaccinator: Ordentligvis bør man også kunne identificere den person, som har givet vaccinationen. Rent praktisk vil denne oplysning kunne finde anvendelse ved genindkaldelse til anden og tredje vaccination.

Udover disse oplysninger, kunne man vælge at lade yderligere oplysninger indgå i registeret, såsom eventuelle bivirkninger, tidligere relevante sygdomssymptomer, allergier og andre relevante oplysninger. Disse oplysninger vil i princippet kunne findes i lægejournaler.

len eller i Lægemiddelstyrelsens bivirkningsregister i den udstrækning, at de er blevet indberettet dertil. Det vil derfor være en afvejning, om det ekstra registreringsarbejde giver en tilsvarende gevinst ved genfindning af disse oplysninger i forhold til senere at skulle samle oplysningerne fra de forskellige kilder.

En registrering af den ovennævnte type vil give mulighed for at følge vaccinerne på lang sigt og derved få konkrete langtidsdata, som vil kunne besvare nogle af de spørgsmål, som der i dag savnes svar på.

Således vil man kunne sammenholde fremtidige registerdata for livmoderhalskræft og celleforandringer på livmoderhalsen med vaccinationsdata og derved få et klarere billede af vaccinsens virkning i virkelighedens verden.

6.11.3 Hvordan kan registreringen tænkes gennemført?

Det ligger uden for denne MTV's rammer at skitsere en konkret løsningsmodel for registrering af vaccinationer. Der er derfor i det følgende angivet nogle mere overordnede betragtninger.

I princippet kan registreringen foretages gennem et specifikt HPV-vaccinationsregister, et register omfattende alle børnevaccinationerne eller som et generelt vaccinationsregister, som giver mulighed for centralt at samle alle oplysninger om vaccinationer om en givet person. Dette vil naturligvis kun give oplysninger om vaccinationer fra tidspunktet for registerets oprettelse.

Hvorledes registreringen bedst kan gennemføres er i høj grad afhængigt af, hvilken organisatorisk model, der vælges. Lægges vaccinationen ind under det eksisterende børnevaccinationsprogram, som formidles gennem de almen praktiserende læger, vil det være naturligt at lægge registreringen i dette regi. En umiddelbart nem og tilgængelig løsning kunne være at knytte registreringen til ydelsesregistreringen. Tilbage står imidlertid problemet med selvbetalende personer, som således vil falde uden for registreringen.

Indføres et system, hvor vaccinationen for eksempel udliciteres til private vaccinationsklinikker, vil det være nødvendigt at opbygge et registreringssystem i dette regi, formentlig som en obligatorisk ordning, bakket op af lovgivning.

Sundhed.dk er en portal, der er tænkt som fælles indgang til sundhedssystemet for såvel borgere som behandlere. Det vil derfor være naturligt at tænke sundhed.dk ind i den konkrete løsningsmodel. Langt de fleste lægepraksis er i dag baseret på it-løsninger, hvor denne registrering let kan integreres. En sådan løsning vil kunne anvendes, uanset hvilken organisatorisk model for selve HPV-vaccinationerne, der måtte blive valgt.

6.12 Kapitelsammenfatning

Rent praktisk stilles der de samme krav til HPV-vaccinationen som til andre vaccinationer med hensyn til udstyr, observation og opbevaring af vaccinen. Vaccinen skal gives i alt tre gange inden for en periode på 6-12 måneder.

Der er principielt fire overordnede scenarier for et vaccinationsprogram med HPV-vaccination:

- piger i en bestemt alder, fx 12 år
- piger og drenge i en bestemt alder
- piger i en bestemt alder, inklusive et catch-up program
- piger og drenge i en bestemt alder, inklusive et catch-up program.

Da vaccination helst skal gives inden den seksuelle debut, for at sikre, at så mange som muligt får så stor nytte som muligt af den, vil vaccinationstidspunktet mest sandsynligt ligge mellem 9 og 12 år.

For at sikre, at også personer over 12 år kan blive vaccineret ved en eventuel indførelse i et nationalt vaccinationsprogram, kan man gennemføre et såkaldt catch-up program, hvor man ved indførelsen af programmet yderligere i en periode, fx over et til to år, tilbyder en række årgange over vaccinationsalderen at blive vaccineret. Dette vil dels fremskynde tidspunktet, hvor man opnår såkaldt flok-immunitet, dels vil det fremskynde det tidspunkt, hvor man i befolkningen vil kunne se effekten af vaccinationsprogrammet.

På nuværende tidspunkt indgår der vaccinationer i børnevaccinationsprogrammet i aldrene 3, 5, 12 og 15 måneder samt 5 og 12 år. Vaccinen i 12-års-alderen er den anden MFR-vaccination. Sundhedsstyrelsen anbefaler at den flyttes til 4 års børneundersøgelsen. Vaccinationerne i børnevaccinationsprogrammet er gratis for borgerne, idet vaccinerne betales af staten, og vaccinationsydelsen betales af regionsrådene.

Indføres HPV-vaccination også i et nationalt vaccinationsprogram, vil det betyde knap 100.000 konsultationer mere om året, hvis kun piger vaccineres, og det dobbelte, hvis også drenge vaccineres.

Finansiering af et vaccinationsprogram kan principielt foregå på tre måder: fuld brugerbetaling, delvis brugerbetaling og fuld dækning fra det offentlige. En HPV-vaccination er allerede i dag tilgængelig for alle mod fuld egenbetaling. Ved medicintilskud ville man kunne lave delvis brugerbetaling. Indførelse i børnevaccinationsprogrammet vil svare til fuld dækning af udgifterne fra det offentlige.

Hvis det vælges at indføre vaccination i børnevaccinationsprogrammet, vil vaccinationerne, som loven ser ud i dag, foregå hos de praktiserende læger. Der vil i gennemsnit blive tale om mellem 27 og 55 ekstra konsultationer pr. praktiserende læge pr. år, hvilket såvel Praktiserende Lægers Organisation som Dansk Selskab for Almen Medicin mener, ikke vil give anledning til problemer.

Alternativt kan man forestille sig, at vaccinationerne lægges ud til private vaccinationsklinikker, sundhedscentre, gennem skolernes sundhedsordninger eller til "mobile" ordninger i gymnastiksale, forsamlingshuse eller vaccinationsbusser.

Der er dog en række fordele ved den praktiserende læge, såsom dennes løbende kendskab til og kontakt med sine patienter, mulighed for at stille spørgsmål både før eventuel deltagelse i vaccinationsprogrammet og spørgsmål, som måtte opstå efterfølgende. Det er ligeledes den praktiserende læge, der skal stå for screeningsprogrammet for livmoderhalskræft, hvorfor det videnskæssigt vil være en ulempe at sprede det på flere hænder. Det er vigtigt, at HPV-vaccination bliver en integreret del af forebyggelsesprogrammet mod livmoderhalskræft.

Da det er vigtigt at få alle tre vaccinationer inden for det givne tidsrum, er det væsentligt at etablere en påmindelsesordning, så man sikrer, at så mange som muligt får gennemført alle tre vaccinationer.

Information om, hvad der vaccineres imod, og hvilken sammenhæng der er mellem HPV og livmoderhalskræft, er vigtig, ligesom det er essentielt at oplyse om, at det fortsat er nødvendigt at følge screeningsprogrammet for livmoderhalskræft.

For at kunne indsamle viden om, hvem der er blevet vaccineret, og hvem der ikke er, samt om alle vaccinationer er blevet givet, bør der snarest etableres et registreringssystem, som registrerer personidentitet, dato for givne vaccinationer, produkt, lot-nummer og læge/vaccinator. Dette er væsentligt for på længere sigt at kunne vurdere effekten af vaccinen på livmoderhalskræft og andre celleforandringer samt langtidseffekter. Vaccinationer i børnevaccinationsprogrammet registreres via vaccinationsydelsen allerede i dag på personniveau, men uden oplysninger om produktnavn og lot-nummer. Desuden registreres der ikke på de personer, der selv henvender sig og betaler for vaccinationen. En mulighed vil være at knytte denne registrering til ydelsesregistreringen, men løsningen kan også etableres via Sundhed.dk, der er tænkt som fælles indgang til sundhedssystemet for såvel borgere som behandlere.

7 Økonomi

7.1 Introduktion

Formålet med den økonomiske analyse i denne MTV er at beskrive, estimere og analysere de effekter og de ekstra samt sparede omkostninger, dvs. inkrementale effekter og omkostninger, der måtte være ved indførelse af en vaccination mod HPV 16 og 18, sammenlignet med den nuværende praksis. Anvendelse af HPV-vaccination med henblik på forebyggelse af livmoderhalskræft er det overordnede formål med MTV'en, og med nuværende praksis menes således, udover behandling, primært tilbuddet om regelmæssig screening for livmoderhalskræft hvert tredje år af 23-59-årige kvinder.

Vaccination mod HPV 16 og 18 har som bekendt et langsigtet formål. Hvis det antages, at vaccinationens effekt holder resten af livet, vil vaccination af 12-årige piger reducere HPV's udbredelse, og for de vaccinerede piger vil det fjerne risikoen for at få HPV 16 og 18 i en senere alder. På samme måde vil vaccinationen fjerne risikoen for celleforandringer i livmoderhalsen samt livmoderhalskræft forårsaget af HPV 16 og 18. Den lange tids-horisont eksemplificeres ved, at vaccination af en 12-årig pige kan reducere risikoen for, at hun som 70-årig får livmoderhalskræft. Analyserne i dette kapitel baserer sig på model-simulationer, hvor der for en given population simuleres over en årrække, og hvor der introduceres tilbud om vaccination mod HPV 16 og 18.

Analyserne er gennemført dels via en litteraturgennemgang for at vurdere, hvad der er udført af lignende analyser i andre lande, og dels i en selvstændig dansk økonomisk analyse (omkostnings-effekt analyse), baseret på dynamisk modellering, da overførelse af resultater fra udenlandske økonomiske analyser til en dansk kontekst er problematisk, idet fx behandlingspraksis og omkostningsniveau kan være forskellige.

7.2 Litteraturgennemgang

7.2.1 Metode

Der er gennemført en litteraturgennemgang for at vurdere, hvad der er udført af lignende analyser i andre lande, bl.a. med henblik på at søge inspiration samt at foretage en vis validering af de danske resultater, for oversigt af litteraturen henvises til bilag 10. Desuden er der gennemført en selvstændig dansk økonomisk analyse, baseret på dynamisk modellering, da udenlandske sundhedsøkonomiske analyser sjældent kan overføres direkte til danske forhold.

7.2.2 Resultater af litteraturgennemgangen

I tabel 7.1 er vist en oversigt over søgestrategien og antallet af fundne referencer. Det fremgår, at antallet af referencer er relativt beskedent

Tabel 7.1. Litteratursøgning: søgestrategi og antal fundne referencer ("hits").

Database	Søgeord/-kombinationer	Antal "hits"	Søgning afsluttet den
Cochrane Database of Systematic Reviews ^a	(hvp OR human papilloma virus OR human papillomavirus) AND (cervix OR cervical) AND vaccin*	0	28/11-2006
Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects ^a	(hvp OR human papilloma virus OR human papillomavirus) AND (cervix OR cervical) AND vaccin*	0	28/11-2006
Cochrane Economic Evaluations ^a	(hvp OR human papilloma virus OR human papillomavirus) AND (cervix OR cervical) AND vaccin*	4	28/11-2006
HTA Database ^a	(hvp OR human papilloma virus OR human papillomavirus) AND (cervix OR cervical) AND vaccin*	2	28/11-2006
TRIP Database ^a	hvp, human papilloma virus, human papillomavirus	9	28/11-2006
EUROSCAN ^a	hvp, human papilloma virus, human papillomavirus	1	28/11-2006
WHO Library Database ^a	hvp, human papilloma virus, human papillomavirus	5	28/11-2006
Sundhedsministerier/nationale sundhedsmyndigheder i Norden ^{a, b}	hvp, humant papillomavirus	2	28/11-2006
Medline (PubMed) ^c	Human papillomavirus AND vaccine AND economic	20	3/1-2007
Medline (PubMed) ^c	Human papillomavirus AND vaccine AND cost	44	3/1-2007
Embase	Human papillomavirus AND vaccine AND (economic OR cost)	200	8/1-2007

^a Der er udelukkende søgt på sekundære studier, dvs. MTV-rapporter, Cochrane Reviews, systematiske reviews, meta-analyser, guidelines, rapporter m.v.

^b Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Det svenske Socialdepartementet, Det norske Helse- og Omsorgsdepartementet, SBU - Statens beredning för medicinsk utvärdering, Det finske Ministry of Social Affairs and Health & Den svenske Socialstyrelsen.

^c Der er kun søgt på engelsk- og dansksprogede artikler

Alle abstracts blev læst igennem, og for de artikler og publikationer, hvor økonomisk analyse i et eller andet omfang var inkluderet (typisk cost analysis eller *cost effectiveness analysis*), blev artiklen bestilt eller downloadet til nærmere gennemlæsning. Mange referencer, givet de anførte søgekriterier, havde imidlertid karakter af "editorials", "comments" eller nyhedsomtaler i de forskellige tidsskrifter. Der er publiceret ganske få studier, som inkluderer en egentlig økonomisk analyse af indførelse af HPV-vaccination, og der er publiceret endnu færre, hvor den økonomiske analyse er baseret på en dynamisk modellering, jf. (105).

Anvendelsen af matematiske modeller inden for epidemiologiske studier af infektionssygdomme er velkendt. Dasbach et al. (105) skelner mellem tre typer af modeller 1) kohortemodeller, 2) dynamiske modeller og 3) hybridmodeller. Hybridmodeller er en kombination af kohorte- og dynamiske modeller, og hvor dynamiske og hybridmodeller er de eneste modeller, som tager højde for at risikoen for smitte af fx HPV ændres over tid som følge af, at der introduceres en vaccination, der reducerer prævalensen af HPV i en given population over tid. Det betyder, at smittemodtagelige personer over tid vil have en mindre risiko for smitte, også selv om de ikke selv er vaccineret. Denne effekt betegnes også som flok-immunitet (eng. *herd-immunity*), effekten ved vaccination.

Blandt de kohortestudier, der også indeholder økonomiske analyser, og som typisk er baseret på Markov modeller, rapporterer Sanders og Taira (106) som hovedresultat, at indførelse af en vaccination mod høj-risiko HPV af alle 12-årige piger i USA vil medføre en gennemsnitlig levetidsgevinst på 2,8 dage eller gennemsnitlig 4 kvalitetsjusterede levedage og ekstra (inkrementale) omkostninger på 246 USD, sammenlignet med den sædvanlige praksis. Sædvanlig praksis inkluderede screening - SMEAR test - hvert andet år. Det svarer til en inkremental omkostningseffektratio på 32.066 USD/leveår eller 22.755 USD/kvalitetsjusteret leveår (106).

Kulasingam og Myers har også publiceret resultater baseret på en kohorte model (Markov) og baseret på amerikanske forhold (107), og de rapporterer som hovedresultat en omkostningseffekt ratio på 44.889 USD/ kvalitetsjusteret leveår, når vaccination af 12-årige piger og screening sammenlignes med screening for celleforandringer alene (hvor vaccinationen er rettet mod ”70% of oncogenic HPV-types, including HPV 16 and HPV 18” (107)). Studiet analyserer i øvrigt, hvilket screenings-scenarium (alder for screeningsstart og antallet af år mellem hver screening), der er det mest optimale i kombination med vaccination. Goldie et al. (108) har også gennemført en omkostningseffektanalyse (cost-effectiveness analyse) ved indførelse af en tovalent HPV-vaccine for piger (HPV 16 og 18). Givet variation i forskellige antagelser estimerer Goldie et al. omkostningseffekt ratioer i størrelsesordenen 20.000-34.000 USD/kvalitetsjusteret leveår, når der sammenlignes med screening alene (108). Det fremgår bl.a. af analyserne, at kohortemodellerne analyserer introduktionen af HPV-vaccination i kombination med det eksisterende screeningsprogram, og analyserne inkluderer således i visse tilfælde også forslag til et ændret eller optimeret screenings-scenarium.

Taira et al. (109), som anvender en hybridmodel, estimerer omkostningseffekt ratioen ved introduktion af en tovalent vaccine (HPV 16 og 18), som kun tilbydes 12-årige piger, til 14.583 USD/kvalitetsjusteret leveår og antallet af cancer tilfælde reduceres med 61,8%. Et interessant resultat ved dette studie er, at samtidig vaccination af drenge har en beskedent ekstra effekt (0,21 kvalitetsjusterede leve-dage), hvorfor der estimeres en omkostningseffektiv ratio på 442.039 USD/kvalitetsjusteret leveår (109). Studiet vurderer således, at inklusion af 12-årige drenge i et HPV-vaccinationsprogram ikke er omkostningseffektivt.

Elbasha et al. præsenterer resultater af en analyse baseret på en dynamisk model (110), hvor hovedresultatet er, at ved introduktion af en firevalent HPV-vaccine (HPV 6, 11, 16 og 18) estimeres en omkostningseffekt ratio på 4.666 USD/kvalitetsjusteret leveår, når der sammenlignes med screening alene, og når kun 12-årige piger tilbydes vaccinationen samtidig med ”catch-up” vaccination af 12-24-årige piger. Tilbydes vaccination også til 12-årige drenge, inklusive ”catch-up” vaccination af 12-24-årige piger og drenge, estimeres omkostningseffekt ratioen til 45.056 USD/kvalitetsjusteret leveår.

Ovennævnte studier (106-110) er reelt de eneste studier af introduktion af HPV-vaccination, som også inkluderer omkostningseffektanalyse. I studierne er der naturligvis gjort en række antagelser om bl.a. smitterisiko, varigheden af vaccins beskyttelse, compliance/deltagelse i forhold til såvel screening og vaccination. Selv om der er tale om forskellige vacciner (fx tovalente versus firevalente) og forskellige modeller, så bemærkes det, at studiet af Elbasha et al. (110) estimerer en noget lavere omkostningseffekt ratio (4.666 USD/kvalitetsjusteret leveår) end de øvrige studier ved vaccination af piger alene (den næstlaveste omkostningseffekt ratio på 14.583 USD/kvalitetsjusteret leveår estimeres af Taira et al. (109)). Elbasha et al. (110) anfører dog også i en følsomhedsanalyse, at når der ses bort fra HPV 6 og 11 og effekten af flok-immunitet, så estimerer de en omkostningseffekt ratio på 21.404 USD/kvalitetsjusteret leveår ved vaccination af piger.

7.3 Modelsimulationer og økonomisk analyse

7.3.1 Introduktion

Det fremgår af litteraturgennemgangen, at der kun blev identificeret fem internationalt publicerede studier, der havde vurderet konsekvenserne af introduktion af HPV-vaccination i form af en omkostningseffektanalyse. Derfor suppleres litteraturgennemgangen med en egen selvstændig analyse for at vurdere konsekvenserne på baggrund af relevante danske parametre. Vi har valgt at basere den danske analyse på en dynamisk model (jf. afsnit 7.3.2.1), da det vurderes, at dynamiske modeller i modsætning til for eksempel kohorte modeller giver et mere realistisk billede af smittespredningen i samfundet, idet der i modellsimulationerne tages højde for flokimmunitetseffekten. Ved anvendelse af en model, som tager højde for flokimmunitetseffekten, må det således forventes, at der sker en hurtigere reduktion i incidensen og prævalensen af HPV 16 og 18. Taira et al. (109) anfører bl.a., at flokimmunitetseffekten kan være betydelig.

7.3.2 Metode

Analysen er blevet udført i to trin. I det første trin er smitten af HPV 16 og 18 modeleret under forskellige antagelser. Ud fra resultaterne er hyppigheden af celleforandringer i form af lettere cervicale neoplasier (CIN1) estimeret i fire forskellige vaccinationsscenerier. Disse data er derefter indgået i en økonomisk analyse med det formål at vurdere effekten og økonomien ved disse strategier.

7.3.2.1 Transmissionsmodellen

7.3.2.1.1 Baggrund for opbygning af en model

Effekten af forskellige HPV-vaccinationsstrategier er resultatet af et komplekst samspil mellem en række forhold, der overordnet kan opdeles i to grupper: Forhold vedrørende HPV og forhold relateret til transmissionsdynamikken i befolkningen, som er afgørende for smitte (tabel 7.2).

Tabel 7.2. Faktorer der spiller ind på udbredelsen af HPV.

Forhold vedrørende HPV	Forhold vedrørende transmissionsdynamikken
Smitsomhed (herunder variation i smitsomhed i løbet af infektionen)	Samlehyppighed i parforhold
Varighed af infektion	Varighed af parforhold
Prævalens (ved modellens start)	Antal partnere / parforhold pr. tidsenhed
Effektivitet af vaccine	Antal samtidige partnere
Fraktion af befolkningen der vaccineres	Antal 'one night stands'
Variation i ovenstående parametre mellem HPV-typer	Variation i ovenstående parametre mellem aldersgrupper

Mange af disse forhold er dårligt belyst, eller konkrete data er vanskeligt tilgængelige. Dette gælder især forhold vedrørende seksuel adfærd. For mange forhold gælder også, at de kan ændre sig over tid. Dette gælder både forhold vedrørende selve HPV-smitten og adfærd i befolkningen, hvor ændringen i alder ved seksuel debut for omtrent 30-40 år siden er et velbelyst eksempel (111).

7.3.2.1.2 Generelt om den valgte, individbaserede netværksmodel

Den anvendte model er en såkaldt individbaseret (også kaldet agentbaseret) simuleringmodel, som består af et antal "individer", der til sammen udgør et lukket "minisamfund". Disse individer simulerer forskellig adfærd beskrevet ved relevante parametre, som har betydning for smittespredningen af HPV, dvs. primært forhold omkring seksual-

adfærd, antal partnere, varighed af parforhold, flere samtidige partnere, samleje hyppighed, smitterisiko pr. samleje, varighed af infektion osv.

En fordel ved den individbaserede model er, at man dynamisk tager højde for resultatet af de forskellige individers varierende adfærd, idet fx meget seksuelt aktive individers spredning af smitte i befolkningen simuleres mere naturtro end ved traditionelle matematiske modeller baseret på differentialligninger. Desuden medfører simuleringen, at flokimmunitet afspejles i modellen.

Modellen er opbygget som en såkaldt netværksmodel, hvilket betyder at alle individer i modellen betragtes som knudepunkter, hvorimellem der dannes forbindelser, som repræsenterer parforhold. I fagterminologien anvendes termerne *nodes* om knudepunkter, *links* om de parforhold, der forbinder knudepunkter, og strukturen af det dynamiske netværk som parforholdene udgør kaldes *netværkets topologi*. Netværkstopologien kan beskrives ved forskellige mål, som fx det gennemsnitlige antal links (parforhold) hvert knudepunkt (person) har i løbet af en periode, det mindste og højeste antal links til et knudepunkt, knudepunkters placering i netværket osv. I praksis har det vist sig, at mange netværk har sammenlignelig arkitektur, fx deler transportnetværk, digitale netværk som internettet og sociale netværk alle samme opbygning, uanset deres størrelse (112, 113). Sådanne netværk antages at være uafhængige af størrelsen (over en vis minimumsstørrelse), og opbygningen og funktionen af netværket er derfor ens, hvad enten det indeholder 5.000 eller 5 millioner knudepunkter.

I praksis kan den valgte populations størrelse imidlertid have indflydelse på fx hvor store statistiske usikkerheder, der er tale om i simulationen, dels vil effekten af flokimmunitet formentlig optræde tidligere i modellen, jo mindre antallet af individer i simulationen er.

7.3.2.1.3 Den konkrete opbygning af modellen

Den agentbaserede netværksmodel er programmeret i et modelleringsmiljø kaldet *NetLogo* (114).

Modellen bygger på en række forudsætninger og anvender en række parametre, som beskrives i det følgende:

Modellen består af 25.000 individer, som er ligeligt fordelt på de to køn. Der er tale om en lukket model, hvor udveksling udefra (som fra udlandet) ikke forekommer. Alderssammensætningen er ved simuleringens start som i den danske befolkning (115). Tallene findes i bilag 11. Modellen kører uden individer på 0-8 år, idet nye individer "fødes" som 9-årige i modellen, Fraktionen af disse er den samme som den aktuelle i Danmark (0,015). Alle individer i modellen dør som 79-årige.

Tidsenheden i simuleringen er en måned, således at data opdateres for hver måned.

Det formodes, at spredningen af HPV især drives af særligt seksuelt aktive individer med et stort antal skiftende partnere, og at disse individer fra tid til anden har kontakt med personer, der er monogame, men som enten har et sidespring eller befinder sig i en periode mellem to parforhold.

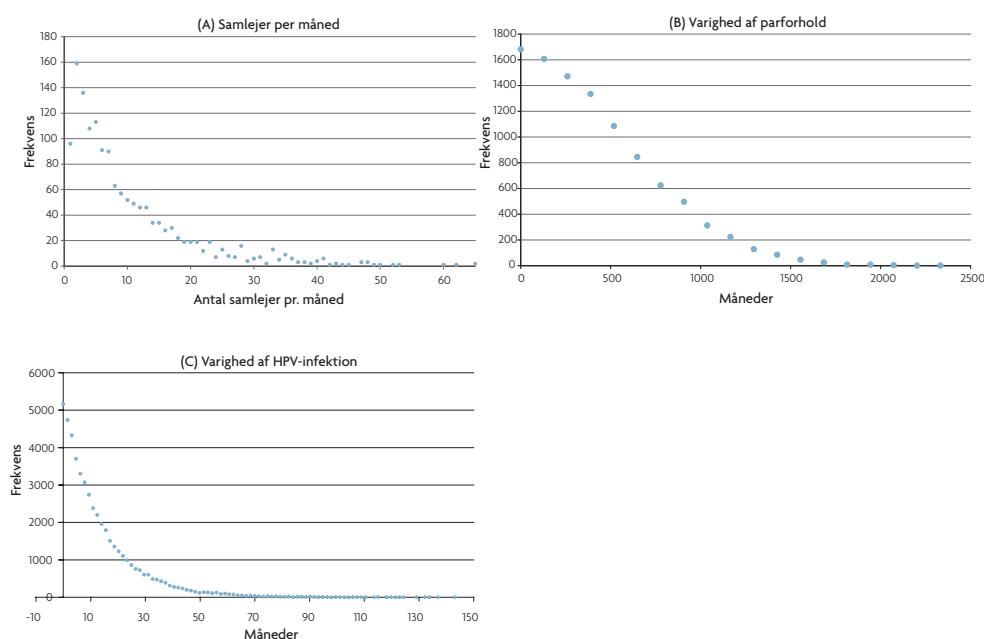
Alle individer tildeles en præference for antal samtidige partnere. 80% af individerne får præference for én partner, mens 20% får sat præferencen til to samtidige partnere i løbet af en måned. Dette er en præference som personerne forsøger at opnå, men succesen

afhænger af, om der er ledige partnere at finde (udvælgelse af partnere beskrives nedenfor).

Modellen simulerer udelukkende de to HPV-typer 16 og 18, og den beskæftiger sig således ikke med de resterende, potentielt kræftfremkaldende HPV-typer, der fortsat kan give anledning til celleforandringer og livmoderhalskræft.

I hver aldersgruppe tildeles HPV 16 og 18 til et antal individer, baseret på HPV 16- og 18-prævalensen i den kvindelige danske befolkning (24). Det antages her, at HPV-prævalenserne er ens for begge køn.

Figur 7.1. Visualisering af udvalgte modelparametre ved modellens opstart. (A) samlehyppighed pr. måned, (B) varighed af parforhold (her vises distributionen i måneder for et 25-årigt individ) samt (C) varighed af HPV-infektion.



Da smitten stort set kun foregår ved samleje, har antal og varighed af forhold samt hyppighed af samleje naturligvis betydning for modellens dynamik.

Data for hyppigheden af antal samlejer pr. måned for individer i modellen stammer fra en canadisk undersøgelse af unge universitetsstuderende (21). Der antages en gammafordeling med en middelværdi på 9,48 og en standardafvigelse på 9,95 (21). I samme undersøgelse har en del af respondenterne svaret, at de ikke har samleje. Dette simuleres i modellen som individer, der ikke er i parforhold, hvorfor 0-værdier udelades fra den fordeling, der anvendes i modellen. Et eksempel på fordelingen af samleje hyppighed ses i figur 7.1 (A).

I modellen fastsættes varigheden af parforhold som den absolutte værdi af et tilfældigt tal fra normalfordelingen med en middelværdi på $(\text{alder} \cdot 0,8 - 12)$ og en standardafvigelse på $(\text{alder}/0,5) \cdot 12$. Figur 7.1 (B) viser de mulige værdier for et parforholds varighed for aldersgruppen på 25 år.

HPV-infektioners varighed er sat til en middelværdi på 14 måneder. Fordelingen er en eksponentialfunktion med en middelværdi på 14 måneder (110). Figur 7.1(C) viser fordelingen af varigheden af HPV-infektioner hos de enkelte individer.

Når modellen startes, søger hvert individ over 14 år en partner af modsat køn og med en alder ± 10 år af individets egen alder, dog kan individer under 13 år ikke indgå i forhold i modellen, fx vil en person på 20 år søge partner mellem 13 og 30 år. Hvis der findes et partnermatch, oprettes der et forhold, hvis varighed bestemmes af den laveste præference for parforholdsvarighed hos de to individer, og hvor samlejehyppigheden er bestemt af den kvindelige partners præference for hyppighed. Denne proces gentages for individer, der har præference for to samtidige parforhold. Hvis ikke der findes en partner, afsluttes søgningen, og turen går videre til næste individ, der ikke har fået sin præference for antal partnere opfyldt.

Hvis der oprettes et parforhold, hvor mindst én af partnerne er smittet med HPV 16 eller 18, er der risiko for, at den modsatte partner bliver smittet. Smitterisikoen beregnes som den kumulerede risiko pr. måned. Smitterisikoen for HPV pr. samleje er i modellen sat til 0,3.

Hvis et individ er smittet med HPV, er der risiko for at udvikle celleforandringer i form af CIN. Modellen arbejder med en række sandsynligheder for at gå fra ét CIN-stadie til et andet eller til livmoderhalskræft. De anvendte overgangssandsynligheder findes i bilag 11.

Modellen inkluderer desuden simulering af screeningsprogrammet for livmoderhalskræft, idet man hvert 3. år checker 70% af alle kvinder mellem 23 og 59 år (begge inklusive). De, der har celleforandringer af typen CIN2 og CIN3 får foretaget keglesnit, hvorefter de i modellen atter betragtes som raske.

7.3.2.1.4 Interventioner i modellen

Simuleringen er gennemført med forskellige vaccinationsstrategier/scenarier, som er beskrevet i tabel 7.3.

Forinden er modellen kalibreret ved at lade den køre uden vaccinationsprogram til et *steady state*. Modellen er ladet køre i 250 år for at nå dette steady state. Værdierne er justeret, så prævalenserne ligger på samme niveau som ved start af modellen.

Herefter er kørslen fortsat med de i tabel 7.3 beskrevne scenarier. Resultaterne af disse kørsler fremgår i beskrivelsen af økonomien senere i kapitlet.

Modellen forudsætter fuld beskyttende effekt af vaccinen mod HPV 16 og 18-infektioner.

Tabel 7.3. Vaccinationsscenarioer.

Scenarium	Vaccinationsdækning	Vaccinationsdækning
Årlig vaccination af 12-årige piger	70%	85%
Årlig vaccination af 12-årige piger med catch-up til 15 år i første vaccinationsår	70%	-
Årlig vaccination af 12-årige piger med catch-up til 17 år i første vaccinationsår	70%	-
Årlig vaccination af 12-årige piger med catch-up til 19 år i første vaccinationsår	70%	85%
Årlig vaccination af 12-årige piger og drenge	70%	85%
Årlig vaccination af 12-årige piger og drenge med catch-up til 19 år i første vaccinationsår	70%	85%

Simulering af vaccination af de 12-årige foregår ved, at 12-årige bliver vaccineret inden for et år (svarende til tre injektioner). Der er foretaget simuleringer med 70% og 85% vaccinationsdækning/deltagelse. Valget af 70% som vaccinationsdækning (deltagelsesprocent) er motiveret af, at MFR-II dækningen for fødselsårgangene 1986-1992 var på 84-88% (101). Da der imidlertid skal gives tre HPV-vaccinationer, vil der være et vist frafald, hvorfor dækningen som udgangspunkt er sat noget lavere end 84%.

Et eventuelt catch-up program simuleres ved, at alle de pågældende årgange vaccineres samtidigt med første 12-års vaccinationsårgang.

Den valgte vaccinationsalder i simuleringerne på 12 år skyldes, at langt de fleste piger har deres seksuelle debut efter 12-års alderen. Desuden er der tradition for, at der vaccineres ved 12-års alderen med MFR-vaccinen, og fokusgruppediskussionerne var i det store og hele forenelige med et valg af 12 år som vaccinalalder.

7.3.2.2 Estimering af omkostninger og effekter

7.3.2.2.1 Omkostninger

Omkostningerne ved vaccination udgøres dels af selve vaccinsens pris, og dels af den vaccinerende læges honorar for de tre gange, der skal vaccineres. Som udgangspunkt anvendes den af producenten offentliggjorte pris ekskl. moms (116), men der vil blive gennemført følsomhedsanalyser, hvor prisen varieres (momsen trækkes fra, da alternativet til vaccination er hospitalsbehandling for celledforandringer og cancer, og omkostningerne/taksterne for hospitalsbehandling er ikke momsbelagt). I beregningerne forudsættes det, at egen praktiserende læge vaccinerer, og som omkostningsestimater anvendes de overenskomstbestemte honorarer (117), og honoraret for MFR-vaccination er anvendt som omkostningsestimater (erstatningsmål) for at vaccinere mod HPV 16 og 18.

Ved introduktion af vaccination mod HPV 16 og 18 spares der på sigt omkostninger til behandling af celledforandringer i livmoderhalsen (CIN1, 2 og 3) og behandling af livmoderhalskræft. Som omkostningsestimater anvendes DkDRG-takster og DAGS-takster, dvs. ambulante takster (118), for de indlæggelser og ambulante kontakter, der er ved et gennemsnitligt patientforløb, og såfremt der sker opfølgende kontroller hos egen læge, anvendes de overenskomstbestemte honorarer som omkostningsestimater (117). Beskrivelsen af patientforløbene og den efterfølgende estimering af omkostninger er sket i samarbejde med en speciallæge i gynækologi og en speciallæge i onkologi.

Omkostningerne skal helst afspejle det ressourceforbrug, som alternativt kunne have været brugt på anden nyttig måde. Anvendelsen af DRG- og DAGS-takster er naturligvis en approksimation af de reelle alternativ-omkostninger, men det vurderes, at de hér anvendte omkostningsestimater rimeligt præcist og relevant afspejler de reelle omkostninger, idet opmærksomheden bl.a. henledes på, at de danske DRG- og DAGS-takster er beregnet på baggrund af omfattende omkostningsstudier fra 43 danske sygehuse (Indenrigs- og Sundhedsministeriet og Sundhedsstyrelsen, 2006).

Introduktion af en vaccination mod HPV 16 og 18 vil nødvendiggøre en informationskampagne, bl.a. med henblik på at anskueliggøre sammenhængen til livmoderhalskræft, og en sådan informationskampagne vil løbende skulle opdateres. De omkostninger, der er forbundet med en sådan informationskampagne, er ikke medtaget i analysen her.

I analysen er det endvidere forudsat, at det nuværende screeningsprogram fortsætter uændret. Det skyldes bl.a., at HPV 16 og 18 kun er en medvirkende, men nødvendig forudsætning for 70% af alle livmoderhalskræfttilfælde, hvorfor der fortsat vil være et behov for screening for celleforandringer og livmoderhalskræft.

7.3.2.2.2 Effekter

Som effektmål er anvendt gevinst i levetid. Givet baseline (dvs. ingen vaccination) og de forskellige vaccinationsscenarier (jf. tabel 7.3) estimerer transmissionsmodellen den årlige prævalens af HPV 16 og 18 samt CIN1 for en population på 25.000 personer, og herefter estimeres i Microsoft Excel den årlige prævalens for CIN 2/3 og livmoderhalskræft for baseline og de forskellige vaccinationsscenarier (først for baselinescenariet). Da gevinst i levetid er effektmålet, er det relevante således forskellen i antallet af livmoderhalskræfttilfælde med dødelig udgang mellem baseline og et givet vaccinationsscenario.

Resultaterne for prævalens af HPV 16 og 18, CIN1-3 samt livmoderhalskræft ekstrapoleres til det danske befolkningstal.

Ved vaccination forudsættes det, at 70% af alle tilfælde af celleforandringer (CIN) og 70% af alle livmoderhalskræfttilfælde kan undgås. Denne 70% reduktion indtræder først fuldstændig efter en årrække, og hvornår afhænger af "smittedynamikken" i populationen, som igen er afhængig af en række parametre, (jf. afsnit 7.3.2.1) og beskrives altså ved modelsimulationerne. Det antages endvidere, at vaccinnens holdbarhed er livslang. Forudsætningen om en potentiel reduktion på 70% af CIN 1-3 ændres i en følsomhedsanalyse, idet det antages, at potentielt 25% af alle CIN1-tilfælde kan undgås, og 60% af alle CIN2/3-tilfælde kan undgås, svarende til de resultater, Harper et al. har fundet (56). Ligeledes gennemføres der en følsomhedsanalyse på forudsætningen om livslang holdbarhed af vaccinen, idet der gennemføres en simulation, hvor vaccinerede skal have en booster-dosis (dvs. én injektion) efter 10 år.

Det er forudsat, at den procentdel, antallet af livmoderhalskræfttilfælde reduceres med fordeler sig ligeligt over alle aldersgrupper, men antalsmæssigt vil den største reduktion ske i gruppen af +40-årige kvinder, da det er blandt disse kvinder, at langt de fleste tilfælde af livmoderhalskræft findes. Fra Landspatientregisteret og Dødsårsagsregisteret kendes antallet og aldersfordelingen af livmoderhalskræfttilfælde og antallet af dødsfald som følge af livmoderhalskræft. Når et dødsfald hos fx en 45-årig undgås som følge af vaccinationsprogrammet, er det forudsat, at den 45-årige vil have en restlevetid svarende til landsgennemsnittet. Data for aldersopdelt restlevetid er fundet hos Danmarks Statistik (115).

De fleste tilfælde af celleforandringer og over halvdelen af alle tilfælde af livmoderhalskræft behandles med positivt resultat til følge, og det er således kun i få tilfælde, at sygdomsforløbet har en dødelig udgang. For de kvinder, der som følge af vaccination undgår fx moderate eller svære celleforandringer (CIN 2 og 3), vil der naturligvis være en gevinst i helbredsrelateret livskvalitet. Sådanne livskvalitetsgevinster er ikke estimeret og medtaget i denne analyse, da det inden for de givne tidsrammer i nærværende projekt ikke har været muligt at indsamle data om livskvalitet (fx vha. EuroQol 5D eller 15D) blandt kvinder med celleforandringer eller livmoderhalskræft.

7.3.2.2.3 Diskontering

Alle omkostninger og effekter, der først indtræffer mere end et år ude i fremtiden efter vaccinationen, er diskonteret. Fremtidige omkostninger og effekter må diskonteres for at afspejle, at individer og samfundet generelt har positive tidspræferencer, idet gunstige konsekvenser, som sundhedsgevinster, ønskes tidligt, mens ugunstige konsekvenser, som omkostninger, ønskes udskudt (120). I praksis er det nødvendigt at diskontere omkostninger og effekter, hvis deres tidsmæssige timing er forskellig, for at beregne værdien i dag (nutidsværdien). Ved diskontering sker der en nedskrivning af omkostninger og effekter, som forekommer om t år, idet de ganges med faktoren $1/(1+r)^t$, hvor r angiver den valgte diskonteringsrente (120). Der er anvendt en diskonteringsrate (r) på 3%. Denne procentsats er varieret i følsomhedsanalyserne. I analysen her opstår vaccinationsomkostningerne til tiden $t=0$ (når personen er 12 år), så disse omkostninger diskonteres ikke. Vaccination kan så siden hen medføre undgåelse af fx celleforandringer hos den vaccinerede (såfremt det er en pige) eller hos andre kvinder (pga. flokimmunitet effekt), hvorved der spares omkostninger til behandling af disse celleforandringer. Disse sparede behandlingsomkostninger tilbagediskonteres til tiden $t=0$.

Vaccination mod HPV 16 og 18 vil som nævnt også medføre en levetidsgevinst, idet et mindre antal kvinder vil dø af livmoderhalskræft. De fleste dødsfald sker blandt kvinder over 40 år, og når et dødsfald hos fx en 45-årig undgås, vil der være en levetidsgevinst, idet det er forudsat, at den 45-årige vil have en restlevetid svarende til landsgennemsnittet. Der vil således være en levetidsgevinst på ca. 34 år, og denne levetidsgevinst tilbagediskonteres også til tiden $t=0$.

For de resultater, som præsenteres i afsnit 7.3.3 gælder det altså, at alle estimater for hhv. omkostninger og effekter er tilbagediskonteret, også til tiden $t=0$ - dvs. der præsenteres nutidsværdier.

7.3.2.2.4 Indirekte omkostninger

De indirekte omkostninger udtrykker det produktionstab, der er forbundet med sygdom eller død. I økonomisk teori betegnes denne fremgangsmåde, hvor man opgør værdien af det arbejde, en person ville have udført, såfremt sygdommen eller dødsfaldet var undgået eller udskudt, som humankapitalmetoden. Ved opgørelse af de indirekte omkostninger tages udgangspunkt i den forbigåede lønindkomst, som tilbagediskonteres til tiden $t=0$. Produktionstabt er værdisat med den gennemsnitlige bruttotimeløn for kvinder (121). Det årlige antal arbejdstimer er justeret for erhvervsfrekvens og ledighedsprocent, ligesom den gennemsnitlige arbejdstid er korrigeret for, at alle ikke arbejder fuldtid (122).

7.3.3 Resultater

7.3.3.1 Omkostningsestimater

I dette afsnit præsenteres de omkostningsestimater, som anvendes i den økonomiske analyse, der ligger i forlængelse af modelsimulationerne. Der er dels tale om ekstra omkost-

ninger i forhold til nuværende praksis (dvs. vaccinationsomkostninger), og dels sparede omkostninger i forhold til nuværende praksis, idet man som følge af vaccinen med tiden vil spare en række behandlinger mod celleforandringer og livmoderhalskræft.

I tabel 7.4 er vist den pris ekskl. moms pr. injektion (0,5 ml), som producenten af Gardasil® anfører pr. 20. februar 2007. Ultimo februar 2007 findes der ingen pris på Cervarix®, da der endnu ikke er givet markedsføringstilladelse til denne vaccine. Ved en evt. introduktion af vaccination i Danmark må det forventes, at prisen vil være genstand for forhandling, som det har været i andre lande (123), hvorfor der vil blive gennemført følsomhedsanalyser, hvor prisen pr. injektion varieres.

Tabel 7.4. Omkostning pr. vaccination (injektion).

Vaccine	Pris (ekskl. moms)	Kilde
Gardasil®	924,52 kr.	www.medicinpriser.dk
Cervarix®	-	www.medicinpriser.dk

Tabel 7.5. Omkostningsestimater (vaccination og behandling).

	Omkostningsestimat (nutidsværdi)
a) Vaccinationsomkostninger	3.118 kr.
b) Behandling/kontrol CIN1 og atypi	244 kr.
c) Behandling CIN2 og CIN3	22.362 kr.
d) Behandling livmoderhalskræft	189.799 kr.

Diskonteringsrate 3%.

I tabel 7.5 er vist de omkostningsestimater, som er anvendt ved beregning af de inkrementale omkostninger, dvs. forskellen i omkostninger mellem et vaccinationsscenario og nuværende praksis (inkl. screening).

Det er som tidligere nævnt forudsat, at såvel ved vaccination som ved nuværende praksis fortsætter screeningsprogrammet uændret, hvorfor der ikke er estimeret omkostninger ved screeningen, da screening er indeholdt i alle scenarier.

Ad a)

De samlede omkostninger til vaccination udgøres af omkostninger til tre injektioner (2.774 kr.) samt honorar til den praktiserende læge (tre gange ydeshonorar nr. 8705 og tre gange ydeshonorar nr. 8612, i alt 345 kr.) (117), idet det er forudsat, at egen læge som udgangspunkt foretager vaccinationen. Det fremgår således, at omkostningerne til selve vaccinen udgør langt den største del af de samlede vaccinationsomkostninger (svarende til 89%, jf. tabel 7.5).

HPV 16 og 18-smitte er asymptomatisk og behandles derfor ikke. Infektionen forsvinder igen hos nogle, mens den hos andre vedvarer, og med tiden kan den udvikle sig til celleforandringer (dysplasi) (som bl.a. klassificeres som CIN1, 2 eller 3), og siden hen kan disse celleforandringer udvikle sig til livmoderhalskræft. Alle grader af dysplasi, også de sværeste, kan regrediere, men sandsynligheden er størst for de lave grader (124). Udover inddelingen af celleforandringer efter klassifikationen CIN1-3, klassificeres en række celleprøver i Danmark som atypi (10.484 i 2004 (125)). Som nævnt er det forudsat, at potentielt 70% af alle tilfælde celleforandringer og livmoderhalskræft med tiden kan undgås. I forhold til de atypiske celleprøver er det imidlertid forudsat, at potentielt 15% af atypierne kan undgås.

Ad b)

Hvis en kvinde får konstateret atypi eller CIN1, består behandlingen af, at hun efter tre måneder går til kontrol hos egen læge, hvor der tages en ny celleprøve (SMEAR). Normalt vil celleforandringerne hos de fleste kvinder være forsvundet igen, og der iværksættes først yderligere behandling, såfremt der sker udvikling til CIN2. Omkostningsestimater for behandling/kontrol af CIN1 er således ydelseshonorar til den praktiserende læge (ydelseshonorar nr. 0101 og 2102 svarende til 146 kr.) samt laboratorieomkostninger, 98 kr. (125). Fra Patalogiregisteret kendes aldersfordelingen for incidensen af CIN1, og denne aldersfordeling er anvendt til at beregne, hvornår omkostningerne opstår eller rettere undgås i forhold til vaccinationsåret.

Som udgangspunkt er det forudsat, at der kun sker kontrol hos egen læge én gang, svarende til et samlet omkostningsestimat på 244 kr. (jf. tabel 7.5). Reelt vil nogle kvinder søge læge flere gange med henblik på kontrol, hvorfor der gennemføres en følsomhedsanalyse, hvor det forudsættes at atypi eller CIN1 gennemsnitligt kontrolleres to gange hos egen læge, svarende til et samlet omkostningsestimat på 488 kr.

Ad c)

Hvis der konstateres moderate eller svære celleforandringer (CIN2 og 3), gennemføres der først en ambulante forundersøgelse, hvor der bl.a. udføres kolposkopi og biopsi. Som omkostningsestimat for denne ambulante forundersøgelse er anvendt taksten for DkDRG-gruppe 1309 (118). Den efterfølgende kirurgiske behandling er en såkaldt kegleoperation. Som omkostningsestimat er anvendt taksten for DkDRG-gruppe 1318 (118). Det er forudsat, at patienten efterfølgende går til kontrol i 10 år - første gang efter et år (ambulante kontrol på en gynækologisk afdeling, omkostningsestimater er den ambulante besøgstakst (118)), og efterfølgende sker kontrollen en gang årligt hos egen læge, hvor der tages en celleprøve (omkostningsestimat: se b) ovenfor). De samlede omkostninger estimeres til 22.362 kr. (nutidsværdi).

Fra Patalogiregisteret kendes aldersfordelingen for incidensen af CIN 2/3, og denne aldersfordeling er anvendt til at beregne, hvornår omkostningerne opstår (eller rettere undgås) i forhold til vaccinationsåret.

Ad d)

Overordnet set opdeles livmoderhalskræft i fire stadier (med undergrupperinger), hvor stadie Ia-Ib1 behandles kirurgisk, mens patienter i stadie Ib2-IVb behandles med strålebehandling og kemoterapi. For alle patienter gælder det, at der først gennemføres en ambulante forundersøgelse, hvor der bl.a. udføres kolposkopi og vævsprøveudtagning (biopsi). Som omkostningsestimat for denne ambulante forundersøgelse anvendes taksten for DkDRG-gruppe 1309 (118). Efterfølgende sker der ambulante, eller under en kort indlæggelse, stadietildeling (omkostningsestimat: taksten for DkDRG-gruppe 1318 (118)), hvor det besluttes, om patienten skal behandles kirurgisk eller behandles med strålebehandling og kemoterapi. Såfremt patienten skal behandles kirurgisk (Ia-Ib1), gennemføres der en radikal hysterektomi (omkostningsestimat: taksten for DkDRG-gruppe 1313 (118)), og efterfølgende følges patienten i ambulante kontroller i fem år, hvor der er kontrol tre gange årligt de to første år og én gang årligt de efterfølgende tre år (omkostningsestimater pr. kontrol er den ambulante besøgstakst (118)). Samlet estimeres omkostningerne til behandling af patienter med stadie Ia-Ib1-livmoderhalskræft til 92.996 kr. (nutidsværdi). Såfremt behandlingen efter stadietildelingen udgøres af strålebehandling og kemoterapi, behandles patienten med kemoterapi seks gange under indlæggelse (omkostningsestimat taksten for DkDRG-gruppe 2711 (118)). Derudover gives der strålebehandling 25-30 gange ambulante, dvs. dagligt i en periode

(omkostningsestimater pr. behandling er den ambulante besøgskost med tillæg for kræftbehandling (695 kr.) samt tillæg for strålebehandling (520 kr.) (118)), og endelig gives der tre gange intrakavitær strålebehandling (ambulant, omkostningsestimat, den ambulante besøgskost med tillæg for avanceret radioterapi (svarende til 8.991 kr.) (118)). Efterfølgende følges patienten i ambulante kontroller i fem år, hvor der er kontrol fire gange årligt de to første år inkl. MR-scanning, og to gange årligt de efterfølgende tre år (omkostningsestimatet per kontrol er den ambulante besøgskost med tillæg for MR-scanning (2.408 kr.) (118)). Samlet estimeres omkostningerne til behandling af patienter med stadie Ib2-IVb-livmoderhalskræft til 286.601 kr. (nutidsværdi).

Jakobsen et al. (2002) anslår, at 50% af kvinder med livmoderhalskræft behandles kirurgisk, mens 50% behandles med strålebehandling og kemoterapi (126). Det vægtede omkostningsestimat til behandling af livmoderhalskræft (stadie I-IV) beregnes således til 189.799 kr. (nutidsværdi), svarende til gennemsnittet af 92.996 kr. plus 286.601 kr. Fra Landspatientregisteret kendes aldersfordelingen for nye livmoderhalskræfttilfælde, og denne aldersfordeling er anvendt til at beregne, hvornår omkostningerne opstår eller rettere undgås i forhold til vaccinationsåret.

I tabel 7.6 er vist de estimerede aldersopdelte produktionsværdier, som er anvendt til estimering af de indirekte omkostninger, i form af reduceret produktionstab. Implikationen af tabel 7.6 er, at såfremt et dødsfald hos fx en 40-44-årig undgås, så opstår der en produktionsgevinst, dvs. undgåede indirekte omkostninger svarende til 1.615.522 kr. Som nævnt er det årlige antal arbejdstimer justeret for erhvervsfrekvens og ledighedsprocent, ligesom den gennemsnitlige arbejdstid er korrigeret for, at alle ikke arbejder fuldtid.

Tabel 7.6. Forventet produktionsværdi i restlevetid (aldersopdelt).

Personens alder (år)	Produktionsværdi (nutidsværdi) ^a
15-19	4.291.604 kr.
20-24	3.793.700 kr.
25-29	3.441.179 kr.
30-34	2.938.518 kr.
35-39	2.228.226 kr.
40-44	1.615.522 kr.
45-49	1.086.998 kr.
50-54	631.089 kr.
55-59	313.567 kr.
60-64	145.219 kr.
65-69	27.353 kr.
70-74	0 kr.
75-79	0 kr.
80-85	0 kr.
85-	0 kr.

Diskonteringsrate 3%. ^a Der er tilbagediskonteret til tiden t=0, dvs. tidspunktet for vaccination.

7.3.3.2 Resultater af modelsimulationerne

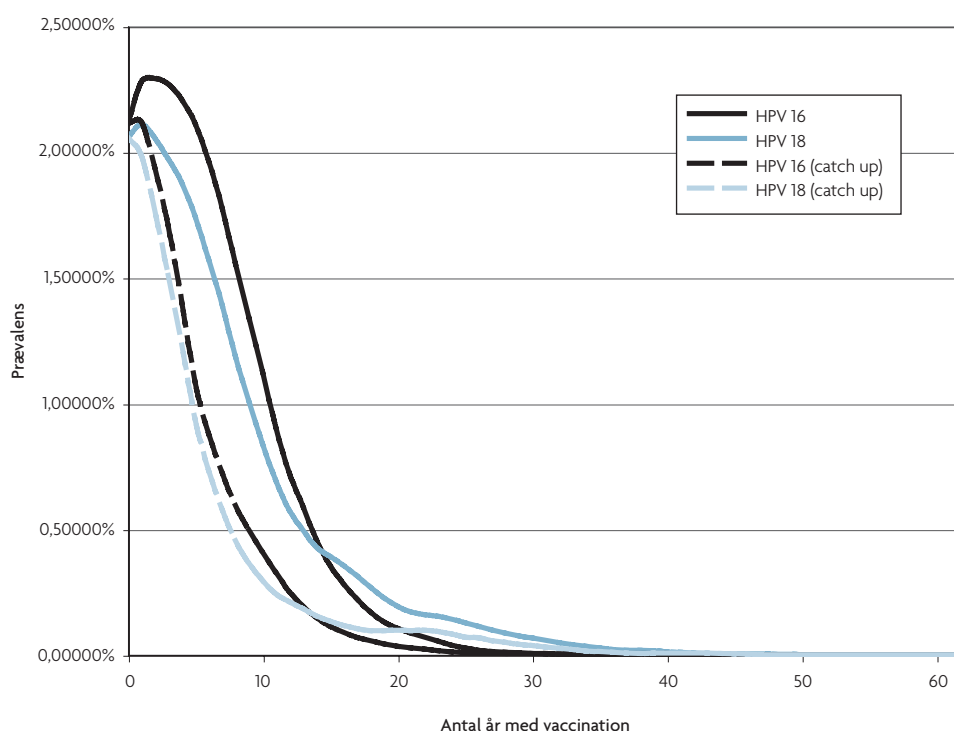
7.3.3.2.1 Baseline og validering af modellen

Som nævnt estimerer transmissionsmodellen prævalensen af HPV 16 og 18 samt CIN1 for en population på 25.000 personer. Indledningsvist har modellen kørt simulationer for i alt 250 år uden nogen vaccination mod HPV 16 og 18, dvs. baseline. I baseline estimerer modellen en gennemsnitlig prævalens for HPV 16 på 2,11% og for HPV 18 på 2,06% for både mænd og kvinder. Til sammenligning kan det nævnes, at Elbasha et al. estimerer en gennemsnitlig prævalens for HPV 16 og 18 på 2,4% for kvinder og 1,7% for mænd (110).

Med udgangspunkt i baseline er der efterfølgende simuleret forskellige vaccinationsscenarier (jf. tabel 7.3).

Af figur 7.2 fremgår det, hvorledes prævalensen af hhv. HPV 16 og 18 udvikler sig efter introduktion af en vaccination. Vaccinationsindsatsen er i modellen begyndt på et tidspunkt i simuleringen, hvor der tilfældigvis er en lille stigning i HPV 16- og 18-prævalensen. Det fremgår, at prævalensen falder relativt hurtigt efter de først vaccinerede 12-årige piger når seksuel debut, og efter 33 år er HPV 16-prævalensen 0% (uden catch-up), og efter 50 år er HPV 18-prævalensen 0% (uden catch-up). Det fremgår af figuren, at introduktion af et catch-up program medfører, at prævalensen falder hurtigere. Årsagen til, at HPV 16 og 18 udryddes helt efter hhv. 33 og 50 år, på trods af en vaccinationsdækning på 70%, er dels, at smitte modtagelige personer over tid vil have en mindre risiko for smitte, også selv om de ikke selv er vaccinerede (flokimmunitet), og dels fordi der er tale om en lukket population, hvortil der kun "fødes" usmittede 9-årige. I praksis svarer denne antagelse/begrænsning til, at det forudsættes, at nabolande til Danmark/andre lande også indfører en vaccination mod HPV 16 og 18.

Figur 7.2. Udvikling i prævalens for hhv. HPV 16 og 18 ved årlig vaccination af 12-årige piger og ved årlig vaccination af 12-årige piger med catch-up til 19 år i første vaccinationsår. Effekten af årlig vaccination af 12-årige piger slår først an nogle år efter vaccinationsprogrammets begyndelse, når pigerne når seksuel debut (vaccinationsdækning for begge scenarier: 70%).



Prævalensen af CIN1 i baseline modelsimulationerne er valideret mod prævalensen af CIN1 i Danmark. I 2004 var prævalensen af CIN1 ca. 4.000 (125), hvoraf det altså er antaget, at 70%, svarende til ca. 2.800 tilfælde, har HPV 16 og 18 som en nødvendig forudsætning. Modelsimulationerne estimerer i baseline en prævalens, der svarer til prævalensen i Danmark, idet det i modelsimulationerne, som nævnt, også er antaget, at potentielt 15% af atypierne kan undgås (i 2004 klassificeredes i alt 10.484 celleprøver som atypi (125)).

I 2004 var der knap 2.900 celleprøver, der klassificeredes som CIN 2, 3 (125), og ved en antagelse om, at 70% af disse celleprøver har HPV 16 og 18 som en nødvendig forudsætning, svarer det til ca. 2.000 tilfælde. Efter CIN1 er modellen i baseline kalibreret således, at der estimeres en prævalens for CIN2, 3 på 2.000 tilfælde, og disse estimerede overgangssandsynligheder fra CIN1 til CIN2 og til CIN3 er efterfølgende fastholdt i de forskellige vaccinationsscenerier.

Af tabel 7.7, kolonne 2 og 3, fremgår antallet af nye livmoderhalskræfttilfælde pr. år for år 2001 og 2002. Under præmissen om, at 70% af disse tilfælde har HPV 16 og 18 som en nødvendig forudsætning fremgår det af tabellens sidste kolonne, at potentielt 280 tilfælde af livmoderhalskræft årligt med tiden kan undgås ved introduktion af en vaccination. I baseline er modellen kalibreret, så der estimeres en årlig incidens for livmoderhalskræft på ca. 280, og de estimerede overgangssandsynligheder fra CIN3 til livmoderhalskræft er efterfølgende fastholdt i de forskellige vaccinationsscenerier.

På tilsvarende vis er antallet af kegleoperationer, som er den typiske, primære behandling af CIN 2, 3, estimeret, så det i baseline svarer til det årlige antal af kegleoperationer i Danmark.

Tabel 7.7. Nye livmoderhalskræfttilfælde pr. år (for år 2000 og 2001).

Aldersgruppe	Antal, år 2000	Antal, år 2001	Gns. 2000-2001	Antal der skyldes HPV 16 eller 18 ^a
15-19 år	0	0	0	0
20-24 år	7	3	5	4
25-29 år	30	26	28	20
30-34 år	35	45	40	28
35-39 år	60	56	58	41
40-44 år	44	45	45	31
45-49 år	38	38	38	27
50-54 år	39	37	38	27
55-59 år	30	37	34	23
60-64 år	16	21	19	13
65-69 år	20	23	22	15
70-74 år	18	20	19	13
75-79 år	23	27	25	18
80-84 år	16	21	19	13
85 år -	15	14	15	10
Total	391	413	402	281

Kilde: Landspatientregisteret. ^a Det er forudsat, at i 70% af tilfældene er HPV 16 eller 18 en nødvendig forudsætning, dvs. tallene er beregnet som 70% af tallene i kolonne 4.

7.3.3.3 Omkostninger, levetidsgevinst og omkostningseffektivitet

7.3.3.3.1 Vaccination af 12-årige piger uden et catch-up program

Af figur 7.2 fremgår det altså, at introduktion af en vaccination for alle 12-årige piger (70% vaccinationsdækning) med tiden vil udrydde HPV 16 og 18 (som nævnt indtræ-

der en prævalens på 0% for HPV18 efter 50 år). Det betyder, at også antallet af CIN 1-3 og antallet af livmoderhalskræfttilfælde reduceres, således at de tilfælde af celleforandringer og livmoderhalskræft, der har HPV 16 og 18 som en nødvendig forudsætning, på sigt også udrykkes helt. Men denne effekt indtræder med nogle års forsinkelse i forhold til HPV 16 og 18.

De årlige omkostninger til vaccination af én årgang af 12-årige piger (70% vaccinationsdækning svarende til 70% af 32.500 piger (115) estimeres til ca. 71 mio. kr. (jf. kolonne 2 i tabel 7.8). Disse omkostninger vil ved dette scenarium være konstante hvert år. Reduktionen i nye tilfælde af celleforandringer og livmoderhalskræft indtræder som nævnt med nogen forsinkelse i forhold til reduktionen i prævalensen af HPV 16 og 18, og reduktionen vil i faktiske tal stige mere og mere år for år, indtil man på sigt fx undgår alle 280 livmoderhalskræfttilfælde pr. år (jf. tabel 7.7, sidste kolonne). Det betyder, at det tidsaspekt, der indlægges i analysen har en vis indflydelse på resultaterne, både på omkostningssiden og effektsiden.

I forhold til omkostningerne fremgår det af tabel 7.8, at der er indlagt to tidshorisonter på hhv. 40 år og 62 år. Til sammenligning kan det nævnes, at de fem studier, som identificeredes i litteraturgennemgangen (jf. afsnit 7.2.2), alle opererer med tidshorisonter på +50 år (op til 100 år, jf. (110)).

Ved det 62-årige tidsaspekt gælder det, at de sparede behandlingsomkostninger i de første år efter vaccinationens introduktion vil være relativt beskedne, men gennemsnitligt vil der være sparede behandlingsomkostninger på 32,9 mio. kr. årligt (nutidsværdi). Den gennemsnitlige årlige besparelse på 32,9 mio. kr. kan henføres til en gennemsnitlig årlig besparelse på 13,0 mio. kr. (nutidsværdi) til behandling af livmoderhalskræft, en gennemsnitlig årlig besparelse på 0,5 mio. kr. (nutidsværdi) til behandling/kontrol af CIN/atypi samt en gennemsnitlig årlig besparelse på 19,4 mio. kr. (nutidsværdi) til behandling af CIN 2 og 3. Det fremgår med andre ord, at de største besparelser indtræder som følge af undgåede behandlinger af CIN 2 og 3 samt livmoderhalskræft. Men det er vigtigt at understrege, at det er besparelser, som i forhold til vaccinationsåret ligger 15-30 år ude i fremtiden, hvilket implicerer, at vaccination mod HPV 16 og 18 er en langsigtet investering.

Anlægges et 40-årigt perspektiv vil der gennemsnitligt være sparede behandlingsomkostninger på 25,7 mio. kr. årligt (nutidsværdi). For det 40-årige perspektiv gælder det, at vaccination og ikke mindst "dynamikken" har virket i en kortere årrække, hvorfor der præsenteres lidt dårligere resultater i relation til sparede behandlingsomkostninger.

Tabel 7.8. Inkrementale omkostninger pr. vaccineret årgang.

Tidsperiode	Inkrementale vaccinationsomkostninger per år (nutidsværdi)	Gennemsnitlige sparede behandlingsomkostninger per år (nutidsværdi)	Gennemsnitlige inkrementale omkostninger per år (nutidsværdi)
Vaccination i 40 år (1.-40. år) ^a	70.945.193 kr.	25.686.750 kr.	45.258.443 kr.
Vaccination i 62 år (1.-62. år) ^b	70.945.193 kr.	32.906.677 kr.	38.038.515 kr.

Diskonteringsrate 3%. ^a Vaccination i 40 år angiver, at de inkrementale omkostninger er beregnet som et gennemsnit af i alt 40 år med vaccinationen fra det 1. år efter vaccinationens indførelse og 40 år frem. ^b Vaccination i 62 år angiver, at de inkrementale omkostninger er beregnet som et gennemsnit af i alt 62 år med vaccinationen fra det 1. år efter vaccinationens indførelse og 62 år frem.

Ses der på effektsiden i form af gevinst i levetid pga. en reduktion i antallet af livmoderhalskræfttilfælde med dødelig udgang, så estimeres der en gennemsnitlig årlig reduktion i antallet af kræfttilfælde, hvor HPV 16 og 18 er en nødvendig årsag, på 67% (givet det 62-årige perspektiv). Fra Dødsårsagsregisteret vides det, at 145 kvinder dør årligt af livmoderhalskræft (gennemsnit for år 2000 og 2001), og det antages, at potentielt 70% af disse dødsfald har HPV 16 og 18 som en nødvendig årsag, svarende til 102 dødsfald årligt. Fra Dødsårsagsregisteret kendes endvidere aldersfordelingen, hvorved det bliver muligt at beregne levetidsgevinsten, når det antages, at reduktionen i antallet af dødsfald på 67% fordeler sig ligeligt over alle aldersgrupper, og når det antages, at den vundne levetid vil svare til den gennemsnitlige restlevetid for den pågældende aldersgruppe.

Givet det 62-årige perspektiv så estimeres der en gennemsnitlig levetidsgevinst på i alt 447 år (nutidsværdi) pr. vaccineret årgang svarende til en gennemsnitlig levetidsgevinst på 7,2 dage pr. vaccineret pige (jf. tabel 7.9).

Der estimeres altså en levetidsgevinst på gennemsnitligt 7,2 dage pr. vaccineret pige. Til sammenligning kan det nævnes, at Taira et al. (109), som anvender en såkaldt hybrid-model, rapporterer en gennemsnitlig levetidsgevinst på 5,0 levedage, svarende til 6,1 kvalitetsjusterede levedage. Tidshorisonten i studiet af Taira et al. er +50 år.

Tabel 7.9. Gennemsnitlig levetidsgevinst pr. vaccineret årgang (nutidsværdi).

Tidsperiode	Total gennemsnitlig levetidsgevinst	Gennemsnitlig levetidsgevinst pr. vaccineret pige
Vaccination i 40 år (1.-40. år) ^a	325 år	5,2 dage
Vaccination i 62 år (1.-62. år) ^b	447 år	7,2 dage

Diskonteringsrate 3%. ^a Vaccination i 40 år angiver, at levetidsgevinsten er beregnet som et gennemsnit af i alt 40 år med vaccinationen fra det 1. år efter vaccinationens indførelse og 40 år frem. ^b Vaccination i 62 år angiver, at levetidsgevinsten er beregnet som et gennemsnit af i alt 62 år med vaccinationen fra det 1. år efter vaccinationens indførelse og 62 år frem.0

På baggrund af resultaterne i tabel 7.8 og 7.9 er det muligt at beregne omkostningerne pr. vundet leveår. Disse resultater fremgår af tabel 7.10. Afhængig af tidshorisonten estimeres den inkrementale omkostningseffektratio til ca. 85.000 kr. pr. vundet leveår eller 139.000 kr. pr. vundet leveår.

Tabel 7.10. Gennemsnitlige inkrementale omkostninger og levetidsgevinst samt omkostningseffektratio pr. vaccineret årgang.

Tidsperiode	Gennemsnitlige inkrementale omkostninger per år (nutidsværdi)	Total gennemsnitlig levetidsgevinst per vaccineret årgang (nutidsværdi)	Inkremental omkostningseffektratio
Vaccination i 40 år (1.-40. år) ^a	45.258.443 kr.	325 år	139.361 kr./år
Vaccination i 62 år (1.-62. år) ^b	38.038.515 kr.	447 år	85.145 kr./år

Diskonteringsrate 3%. ^a Vaccination i 40 år angiver, at levetidsgevinsten og de inkrementale omkostninger er beregnet som et gennemsnit af i alt 40 år med vaccinationen fra det 1. år efter vaccinationens indførelse og 40 år frem. ^b Vaccination i 62 år angiver, at levetidsgevinsten og de inkrementale omkostninger er beregnet som et gennemsnit af i alt 62 år med vaccinationen fra det 1. år efter vaccinationens indførelse og 62 år frem.

7.3.3.3.2 Scenarieanalyser

En introduktion af HPV-vaccination i Danmark kan tænkes tilrettelagt på forskellig vis, ligesom der er usikkerhed omkring en række forhold. Hvad vil deltagelsen være? Skal drenge også tilbydes vaccinationen? Skal der initialt laves et tilbud (catch-up program) til de 13-19-årige? Eller de 13-15-årige?

Derfor er der i tabel 7.11 præsenteret resultater for forskellige vaccinationsscenerier - resultaterne læses på den måde, at den pågældende strategi sammenlignes med nuværende praksis (dvs. ingen vaccination). Af tabellens anden række fremgår resultatet fra tabel 7.10, og i forhold til dette resultat ses det, at ændres vaccinationsdækningen (eller deltagesprocenten) til 85%, så øges gevinsten i levetid fra gennemsnitlig 447 år til 473 år pr. vaccineret årgang, men samtidig øges omkostningerne, således at omkostningseffekt-ratioen estimeres til 111.000 kr. pr. vundet leveår. Den øgede effekt skyldes en hurtigere reduktion i prævalensen af HPV16 og 18 som følge af den højere deltagelse og en ”bedre” flokimmunitet effekt (men samtidig må det konstateres, at man allerede opnår flokimmunitet ved en vaccinationsdækning på 70%). De øgede omkostninger er en konsekvens af, at vaccinationsomkostningerne øges fra ca. 71 mio. kr. årligt til ca. 86 mio. kr. årligt.

Introduceres der et catch-up program, så opnås der en bedre effekt pga. en hurtigere reduktion i prævalensen af HPV 16 og 18 (jf. figur 7.2), men samtidig er der markant øgede vaccinationsomkostninger det første år (reelt vil et catch-up program af fx de 13-19-årige nok skulle afvikles over en 2-3 år), hvilket øger omkostningerne pr. vundet leveår. Ved et catch-up program for de 13-19-årige øges vaccinationsomkostningerne det første år fra ca. 71 mio. kr. til ca. 568 mio. kr. Af række 4-7 i tabel 7.11 fremgår det, at et catch-up program for de 13-15-årige er forbundet med en relativ høj øgning i levetidsgevinsten samtidig med, at omkostningseffekt-ratioen kun stiger fra ca. 85.000 kr. pr. vundet leveår til ca. 89.000 kr. pr. vundet leveår.

Af de sidste rækker i tabel 7.11 (dvs. række 8-11) fremgår det, at vaccination af drenge også medfører højere omkostninger pr. vundet leveår som følge af højere vaccinationsomkostninger (inklusion af drenge i vaccinationsprogrammet medfører jo reelt en fordobling af vaccinationsomkostninger pr. år). Inklusion af drenge medfører også en bedre effekt målt i gevinst i levetid, men stort set den samme effekt kan opnås ved et catch-up program for de 13-19-årige piger til færre omkostninger.

Tabel 7.11. Gennemsnitlig levetidsgevinst samt omkostningseffektratio pr. vaccineret årgang givet forskellige vaccinationsscenerier sammenlignet med nuværende praksis (dvs. ingen vaccination).

Vaccinationsscenerium	Tidsperiode	Total gennemsnitlig levetidsgevinst pr. vaccineret årgang (nutidsværdi)	Inkremental omkostnings-effektratio
Årlig vaccination af 12-årige piger (70% dækning)	Vaccination i 62 år (1.-62. år)	447 år	85.145 kr./år
Årlig vaccination af 12-årige piger (85% dækning)	Vaccination i 62 år (1.-62. år)	473 år	111.013 kr./år
Årlig vaccination af 12-årige piger med catch-up til 19 år i første vaccinationsår (70% dækning)	Vaccination i 62 år (1.-62. år)	505 år	101.526 kr./år
Årlig vaccination af 12-årige piger med catch-up til 19 år i første vaccinationsår (85% dækning)	Vaccination i 62 år (1.-62. år)	507 år	138.059 kr./år
Årlig vaccination af 12-årige piger med catch-up til 15 år i første vaccinationsår (70% dækning)	Vaccination i 62 år (1.-62. år)	483 år	88.906 kr./år
Årlig vaccination af 12-årige piger med catch-up til 17 år i første vaccinationsår (70% dækning)	Vaccination i 62 år (1.-62. år)	495 år	95.123 kr./år
Årlig vaccination af 12-årige piger og drenge (70% dækning)	Vaccination i 62 år (1.-62. år)	470 år	233.020 kr./år
Årlig vaccination af 12-årige piger og drenge (85% dækning)	Vaccination i 62 år (1.-62. år)	495 år	280.448 kr./år
Årlig vaccination af 12-årige piger og drenge med catch-up til 19 år i første vaccinationsår (70% dækning)	Vaccination i 62 år (1.-62. år)	509 år	278.838 kr./år
Årlig vaccination af 12-årige piger og drenge med catch-up til 19 år i første vaccinationsår (85% dækning)	Vaccination i 62 år (1.-62. år)	513 år	350.974 kr./år

Diskonteringsrate 3%.

7.3.3.3 Inklusion af indirekte omkostninger

De resultater, som er præsenteret hidtil, inkluderer på omkostningssiden ekstra omkostninger til vaccination samt sparede behandlingsomkostninger. De indirekte omkostninger (i form af reduceret produktionstab) medtages i dette afsnit.

Det forhold, at resultater med inklusion af de indirekte omkostninger præsenteres særskilt, hænger sammen med, at det i fx guidelines for sundhedsøkonomiske evalueringer (se fx (127)) diskuteres, om de indirekte omkostninger i det hele taget skal inkluderes eller ej. Det skyldes bl.a., at inklusion af reduceret produktionstab indeholder en alders-

diskriminering, idet det medfører, at interventioner rettet mod personer, som stadig er erhvervsaktive, alt andet lige vil fremstå som mere fordelagtige, såfremt der sker en reduktion i antallet af sygedage, da dette reducerer de indirekte omkostninger. En tilsvarende intervention, rettet mod fx pensionister, vil ikke medføre reducerede, indirekte omkostninger (givet human kapital-tilgangen), da de ikke længere er erhvervsaktive.

Til sammenligning skal det anføres, at ingen af de i litteraturgennemgangen identificerede studier opererer med inklusion af reduceret produktionstab som følge af undgåede dødsfald (106-110). Nogle af studier inkluderer det produktionstab, som opstår ved at forældre skal ledsage deres 12-årige barn til lægen i forbindelse med HPV-vaccination (se fx (107)).

Endvidere opererer human kapital-tilgangen (jf. tabel 7.7) med, at produktionstab udgøres af produktionsværdien i hele restlevetiden, mens en alternativ tilgang - friktionsmetoden - opererer med, at de indirekte omkostninger værdisættes i forhold til en kortere tidshorisont, idet arbejdskraften/opgaverne relativt hurtigt vil blive varetaget af andre. Det betyder, at de indirekte omkostninger vil vægte mindre.

Endelig kan der argumenteres for, at de indirekte omkostninger snarere er et besparelspotentiale, da den produktionsgevinst, som i nærværende tilfælde ligger år ude i fremtiden, har en vis diffus karakter, og fx ikke optræder i det offentlige budgetter.

Såfremt de indirekte omkostninger inkluderes (givet resultaterne i bl.a. tabel 7.7), ændres omkostningseffektratioerne for de forskellige scenarier. Det fremgår af tabel 7.12.

Tabel 7.12. Gennemsnitlig omkostningseffektratio og omkostningseffektratio (inklusive reduceret produktionstab) pr. vaccineret årgang.

Vaccinationsscenarium	Tidsperiode	Inkremental omkostningseffektratio	Inkremental omkostningseffektratio (inklusive reduceret produktionstab)
Årlig vaccination af 12-årige piger (70% dækning)	Vaccination i 62 år (1.-62. år)	85.145 kr./år	11.396 kr./år
Årlig vaccination af 12-årige piger (85% dækning)	Vaccination i 62 år (1.-62. år)	111.013 kr./år	37.265 kr./år
Årlig vaccination af 12-årige piger med catch-up til 19 år i første vaccinationsår (70% dækning)	Vaccination i 62 år (1.-62. år)	101.526 kr./år	27.777 kr./år
Årlig vaccination af 12-årige piger og drenge (70% dækning)	Vaccination i 62 år (1.-62. år)	233.020 kr./år	159.272 kr./år

Diskonteringsrate 3%.

7.3.3.3.4 Følsomhedsanalyser

I tabel 7.13 er vist resultater for vaccination af 12-årige piger uden catch-up, givet forskellige diskonteringsrater. Sættes diskonteringsraten til 0%, opnås der dominans (de inkrementale omkostninger per år estimeres til -400 kr.), hvilket implicerer at introduktion af en HPV-vaccination er bedre, dvs. forbundet med en levetidsgevinst og billigere, dvs. samlet set omkostningsbesparende.

Anvendes en diskonteringsrate på 5%, ændres omkostningseffektration fra 85.145 kr. pr. vundet leveår til 202.602 kr. pr. vundet leveår. De fem studier, som identificeredes i litteraturgennemgangen anvendte alle en diskonteringsrate på 3%.

Tabel 7.13. Gennemsnitlig omkostningseffektratio pr. vaccineret årgang ved forskellige diskonteringsrater.

Vaccinationsscenarium	Tidsperiode	Diskonteringsrate	Inkremental omkostningseffektratio
Årlig vaccination af 12-årige piger (70% dækning)	Vaccination i 62 år (1.-62. år)	3%	85.145 kr./år
Årlig vaccination af 12-årige piger (70% dækning)	Vaccination i 62 år (1.-62. år)	0%	Dominans
Årlig vaccination af 12-årige piger (70% dækning)	Vaccination i 62 år (1.-62. år)	5%	202.602 kr./år

Forudsættes der en lavere pris pr. vaccination, reduceres omkostningerne og dermed omkostningseffektration. Det fremgår af tabel 7.14. Reduceres prisen til 700 kr. ekskl. moms (svarende til en 24% reduktion), så reduceres de årlige vaccinationsomkostninger fra ca. 71 mio. kr. til knap 56 mill. kr. Reduceres prisen til 600 kr. ekskl. moms (svarende til en 35% reduktion), reduceres de årlige vaccinationsomkostninger til ca. 49 mio. kr.

Tabel 7.14. Gennemsnitlig omkostningseffektratio pr. vaccineret årgang ved forskellige vaccinationspriser.

Vaccinationsscenarium	Tidsperiode	Omkostning pr. vaccination (injektion) - ekskl. moms	Inkremental omkostningseffektratio
Årlig vaccination af 12-årige piger (70% dækning)	Vaccination i 62 år (1.-62. år)	924,52 kr.	85.145 kr./år
Årlig vaccination af 12-årige piger (70% dækning)	Vaccination i 62 år (1.-62. år)	700,00 kr.	50.845 kr./år
Årlig vaccination af 12-årige piger (70% dækning)	Vaccination i 62 år (1.-62. år) ^a	600,00 kr.	35.569 kr./år

Diskonteringsrate 3%.

Generelt må det forventes, at prisniveauet for vaccinen vil ændre sig med tiden, men samtidig må det også forventes, at HPV-vaccinerne eller vaccinekombinationer vil ændre sig (til fx at inkludere mere end 2 eller 4 HPV-typer). Derfor præsenteres der ikke yderligere analyser i forhold til vaccinsens pris her.

I tabel 7.15 er præsenteret resultaterne for udvalgte følsomhedsanalyser. Af tabellens tredje række fremgår resultatet af at fordoble omkostningerne til behandling/kontrol af CIN 1, svarende til at der gennemsnitligt sker kontrol to gange hos egen læge (i modsætning til den initiale antagelse om, at der kun sker kontrol én gang). Det betyder, at de spare-

de behandlingsomkostninger øges lidt, hvilket implicerer at de gennemsnitlige inkrementale omkostninger falder fra 38 mio. kr. til 35 mio. kr. hvorved omkostningerne pr. vundet leveår falder fra ca. 85.000 kr./år til knap 80.000 kr./år.

Initialt er der forudsat, at vaccinen ”holdbarhed” er livslang. I række 4 i tabel 7.15 er vist resultatet af en analyse, hvor det er forudsat, at der skal gives én ”booster-dosis” (dvs. én injektion) efter 15 år for at fastholde effekten. Det er endvidere forudsat, at alle, som oprindeligt blev vaccineret, får en ”booster-dosis”. Det betyder, at de årlige vaccinationsomkostninger fra og med det 15. år øges med 23,6 mio. kr. pr. år. Det medfører en øgning i de gennemsnitlige inkrementale omkostninger pr. år, hvilket efterfølgende implicerer en øgning i omkostningseffektratioen fra ca. 85.000 kr./år til knap 117.000 kr./år.

Som udgangspunkt er det antaget, at potentielt 70% af alle tilfælde af CIN 1, 2 og 3 kan undgås ved vaccination. Dette er ændret i den sidste følsomhedsanalyse (jf. tabel 7.15's sidste række), idet det antages, at potentielt 25% af alle CIN1-tilfælde kan undgås, og 60% af alle CIN2/3-tilfælde kan undgås, svarende til de resultater, Harper et al. har fundet (56). Det betyder, at de behandlingsomkostninger, som på sigt spares, reduceres, hvilket implicerer at de gennemsnitlige inkrementale omkostninger stiger fra 38 mio. kr. til 41 mio. kr., hvorved omkostningerne pr. vundet leveår stiger fra ca. 85.000 kr./år til knap 92.000 kr./år.

Tabel 7.15. Gennemsnitlige inkrementale omkostninger og levetidsgevinst samt omkostningseffektratio pr. vaccineret årgang sammenlignet med nuværende praksis (dvs. ingen vaccination) ved ændring i visse forudsætninger (vaccination i 62 år).

Vaccinationsscenarium	Gennemsnitlige inkrementale omkostninger pr. år (nutidsværdi)	Total gennemsnitlig levetidsgevinst pr. vaccineret årgang (nutidsværdi)	Inkremental omkostningseffektratio
Årlig vaccination af 12-årige piger (70% dækning)	38.038.515 kr.	447 år	85.145 kr./år
Årlig vaccination af 12-årige piger (70% dækning) med øgede omkostninger til kontrol/behandling af CIN 1	35.273.584 kr.	447 år	79.847 kr./år
Årlig vaccination af 12-årige piger (70% dækning) med én ”booster-dosis” efter 15 år	52.146.528 kr.	447 år	116.724 kr./år
Årlig vaccination af 12-årige piger (70% dækning) med potentiel undgåelse af 25% af CIN 1 og 60% af CIN 2/3	41.008.600 kr.	447 år	91.793 kr./år

Diskonteringsrate 3%.

Af ovenfor viste simple envejs følsomhedsanalyser (tabel 7.15) ses det, at forudsætningsændringen med inklusion af én ”booster-dosis” har de største konsekvenser for omkostningsniveauet og dermed omkostningseffektiviteten.

7.4 Diskussion

De økonomiske analyser hviler på modelsimulationer, hvorpå der som en overbygning er estimeret omkostninger (i form af ekstra vaccinationsomkostninger og sparede behandlingsomkostninger), ligesom der er estimeret levetidsgevinster (som følge af færre livmoderhalskræfttilfælde med dødelig udgang). Da der går mange år fra HPV-infektion til udvikling af livmoderhalskræft, ligger det i sagens natur, at der endnu ikke er studier, der belyser effekten. Sådanne studier vil være uetiske at gennemføre som eksperimentelle studier, idet verificerede, svære celleforandringer bør behandles, inden de udvikler sig til kræft. Derfor vil man være henvist til observationelle data, som for eksempel registerbaserede studier, for at belyse effekten på kræft, men sådanne studier har et langt tidsperspektiv, hvorfor modelbaserede analyser er den mest oplagte analyseform. En model og modelsimulationer baseres på en lang række forsimplinger og antagelser om forholdene i den virkelige verden - det er det, det gør den til en model og ikke en repræsentation af virkeligheden. Når en model skal konstrueres, forsøger man at medtage de parametre, som på forhånd antages at have størst betydning for det modellerede fænomen. Men idet der gøres en række antagelser undervejs, siger det sig selv, at resultaterne her er forbundet med en vis usikkerhed. Fx er varigheden af en HPV 16 og 18 infektion estimeret med nogen usikkerhed.

Givet usikkerheden er der gennemført et vist omfang af scenarie- og følsomhedsanalyser, jf. ovenfor. Såfremt denne MTV havde haft en anden tidsplan, havde det været muligt at belyse sensitiviteten af transmissionsmodellen og den økonomiske analyse i detaljer. Det havde også været ønskeligt at kunne bruge validerede danske data om seksuel adfærd.

Analysen er udformet som en omkostningseffektanalyse. I relation til omkostningssiden er omkostninger i forbindelse med information om vaccination ikke medtaget. Det betyder, at de omkostninger der er præsenteret er underestimerede. Omvendt gælder det, at vaccination mod HPV 16 og 18 også vil hindre andre sjældne kræftformer og dermed spare behandlingsomkostninger. Disse omkostninger er ikke medtaget her.

I relation til effektsiden er der fokuseret på gevinst i levetid, og en sådan gevinst opnås kun i de tilfælde, hvor et sygdomsforløb med dødelig udgang undgås. Men det gælder også, at der vil være en gevinst i helbredsrelateret livskvalitet, idet der fx undgås en række tilfælde af moderate og svære celleforandringer. Sådanne livskvalitetsgevinster er ikke medtaget, hvilket implicerer at effekterne ved vaccination til en vis grad er underestimeret.

Vaccination vil på sigt medføre en reduktion i antallet af kegleoperationer, og dette kan også forventes at føre til en reduktion i forekomsten af infertilitet. Principielt kan det betyde en levetidsgevinst i form af flere fødte børn (og/eller en effekt i form af færre infertilitetsbehandlinger). Sådanne effekter er ignoreret i nærværende analyse.

Forekomsten af livmoderhalskræft har været faldende i Danmark gennem mange år (jf. figur 3.4 i kapitel 3), hvilket tilskrives screeningsprogrammet for livmoderhalskræft. Det er forudsat, at screeningsprogrammet skal forblive uændret ved en introduktion af HPV-vaccination. Men det er samtidig implicit forudsat/vurderet, at forekomsten af livmoderhalskræft fremover vil forblive på samme niveau ved det nuværende screeningprogram.

Det fremgår, at såfremt der introduceres en årlig vaccination af 12-årige piger (70% vaccinationsdækning) uden et opfølgingsprogram, så estimeres der en omkostningseffektratio på ca. 85.000 kr. pr. vundet leveår (uden inklusion af de indirekte omkostninger). Scenarie- og følsomhedsanalyserne giver en indikation af usikkerheden af, eller variationen i, dette estimat. Til sammenligning kan det nævnes, at Mangtani et al. (1995) estimerer omkostningseffektratioer i størrelsesordenen 29.000-96.000 kr. QALY ved introduktion af vaccination af hepatitis B (Mangtani et al., 1995).

I relation til den gennemførte litteraturgennemgang synes det mest oplagt at holde nærværende resultater op mod resultaterne fra Taira et al. (109), som anvender en hybrid-model, der altså tager højde for transmissionsdynamikken (Elbasha et al. (110) anvender også en dynamisk model, men de analyserer primært på en firevalent vaccine). Taira et al. estimerer omkostningseffektivratioen ved introduktion af en tovalent vaccine (mod HPV 16 og 18), som kun tilbydes 12-årige piger, til 17.802 USD pr. vundet leveår, svarende til ca. 107.000 kr./år (1 USD = 6 kr.). Taira et al. forudsætter bl.a. en booster-dosis efter 10 år, ligesom de også forudsætter 70% vaccinationsdækning/deltagelse (109). Når der i de danske beregninger medtages en booster-dosis efter 15 år, så estimeres der en omkostningseffektratio på ca. 117.000 kr./år (jf. tabel 7.15), og det må således konstateres, at de to resultater ligger relativt tæt.

Det er vigtigt at understrege, at vaccination mod HPV 16 og 18 er en langsigtet investering, idet de årlige vaccinationsomkostninger først modsvares af besparelser og ”levetidsgevinster” 15-30 år ude i fremtiden.

7.5 Kapitelsammenfatning

Den økonomiske analyse har estimeret omkostningerne og effekterne (i form af levetidsgevinst) ved introduktion af en vaccination mod HPV 16 og 18. Analyserne er baseret på modelsimulationer, da det givet tidsperspektivet synes at være den mest oplagte analyseform, idet det samtidig vurderedes, at overførelse af resultater fra udenlandske økonomiske analyser til en dansk kontekst var problematisk, da fx behandlingspraksis og omkostningsniveau kan være forskellige.

Analyserne er naturligvis forbundet med en betydelig grad af usikkerhed, hvilket der er redegjort for, ligesom der er gennemført scenarie- og følsomhedsanalyser. Såfremt der introduceres en årlig vaccination af 12-årige piger (70% vaccinationsdækning) uden et opfølgingsprogram, så estimeres der en omkostningseffektratio på ca. 85.000 kr. pr. vundet leveår (uden inklusion af de indirekte omkostninger). Af tabel 7.11 fremgår det, at et catch-up program for de 13-15-årige er forbundet med en relativ høj øgning i levetidsgevinsten samtidig med, at omkostningseffektration kun stiger fra ca. 85.000 kr. pr. vundet leveår til ca. 89.000 kr. pr. vundet leveår. Inklusion af 12-årige drenge i vaccinationsprogrammet medfører en fordobling af de årlige vaccinationsomkostninger, men ekstra-effekten er relativ beskeden, og stort set den samme effekt kan opnås ved et catch-up program for de 13-19-årige piger til færre omkostninger.

Vaccination mod HPV 16 og 18 er en langsigtet investering, idet de årlige vaccinationsomkostninger først modsvares af besparelser og ”levetidsgevinster” 15-30 år ude i fremtiden.

8 Vurdering af de samlede resultater og konklusioner

8.1 Samlet vurdering og konklusioner

Sammenlignet med andre vacciner er der ingen tvivl om, at der tidsmæssigt har været en hurtig udvikling fra opdagelsen af vedvarende HPV-infektion som forudsætning for livmoderhalskræft til den første vaccine kom på markedet. Der er derfor tale om en ny teknologi, der kun er afprøvet i relativt få, store undersøgelser. Der er endnu ikke erfaring med anvendelse af vaccinerne i større forebyggelsesprogrammer, og den samlede nettoeffekt for folkesundheden er dermed ikke afklaret, herunder forekomsten af sjældne bivirkninger og ikke-specifikke effekter.

Da der går mange år fra HPV-infektion til udvikling af livmoderhalskræft eller andre kræftformer forårsaget af HPV, ligger det i sagens natur, at der endnu ikke er studier, der belyser effekten i forhold til disse alvorlige sygdomme. Sådanne studier vil være uetiske at gennemføre som eksperimentelle studier, idet verificerede svære celleforandringer bør behandles inden de udvikler sig til kræft. Derfor vil man være henvist til observationelle data, som for eksempel registerbaserede studier, for at belyse effekten på kræft, se nedenfor.

Som det fremgår, er det dog med stor sikkerhed påvist, at begge vacciner beskytter effektivt mod persisterende infektion med de HPV-typer, de er rettet imod. Da HPV-infektion som nævnt er en nødvendig forudsætning for livmoderhalskræft, vil det derfor være usandsynligt, om der ikke var en effekt på mindst samme størrelse for begge på risiko for livmoderhalskræft. Dette er blevet bekræftet af de studier (49, 53, 54, 56), som har brugt celleforandringer af typen CIN 2/3 som resultatmål. Verdenssundhedsorganisationen WHO og det amerikanske Food and Drug Administration har anbefalet histologisk verificeret CIN2/3 som det klinisk relevante effektmål for livmoderhalskræft.

Da de publicerede studier har en opfølgningstid på maksimalt fem år, er det ikke muligt at sige noget sikkert om varigheden af beskyttelsen. Der er derfor en teoretisk mulighed for, at anvendelse af HPV-vaccinen blot vil udskyde den naturlige HPV-infektion i en årrække, hvorefter vaccinerede igen vil være i risiko for infektion. Dette virker dog ikke som en særlig sandsynlig mulighed. De publicerede studier har vist et meget overbevisende immunologisk svar efter gennemført vaccination med et immunsvaret, som er meget større end efter en naturlig HPV-infektion. Det vil være meget usandsynligt, om ikke der var immunologisk hukommelse efter dette. Desuden vil naturlig udsættelse for HPV-smitte forstærke immunsvaret ("naturlig boostning"). Det kan dog ikke fuldstændigt afvises, at der kan blive brug for at supplere et evt. HPV-vaccinationsprogram med en boostervaccination efter en årrække efter primær vaccinationsserie.

De publicerede studier har den begrænsning, at vaccinen er anvendt i særligt udvalgte befolkningsgrupper. Det drejer sig især om kvinder i aldersgruppen 16-23 år, som har haft under fem seksuelle partnere. Hovedanalyserne er udført per protocol, dvs. blandt kvinder, der ikke allerede er smittede med HPV (målt både ved påvisning af virus og antistoffer rettet mod virus), og som har gennemført et fuldt vaccinationsprogram. Anvendes vaccinen blandt uselekterede kvinder i denne aldersgruppe, kan det forventes, at effekten (vaccine-effectiveness) bliver mindre, idet en del kvinder allerede kan have erhvervet HPV-infektion. Desuden viser erfaringen, at mange ikke vil gennemføre vaccinationsprogrammet; vaccinen vil nok have en vis effekt blandt de, der kun har fået to

eller muligvis blot én dosis, men der er ingen der kender størrelsen og varigheden af denne effekt.

Hvis det besluttes at anvende HPV i et dansk forebyggelsesprogram, forventes det, at effekten vil være størst, såfremt vaccinen gives før naturlig HPV-infektion, altså før alderen for den seksuelle debut. Gennemføres dette, vil de eksisterende beregninger for vaccinations effekt med stor sandsynlighed være gyldige, forudsat en tilstrækkelig stor vaccinationsdækning. Undersøgelser af immunsvar efter vaccination ned til 9-års alderen har vist, at det serologiske respons er større hos børn end unge voksne (45). Vaccinen er godkendt ned til 9-års alderen, hvilket giver et realistisk vindue fra 9 til 13 år for vaccinationen. Af praktiske årsager bør der lægges fast på en bestemt anbefalet alder, og i kapitlet om person og organisation er dette diskuteret mere indgående.

HPV-vacciner er tolereret godt af de vaccinerede, og der er ikke er påvist alvorlige bivirkninger, der har kunnet tilskrives anvendelse af vaccinen. Vaccinen er godkendt til at kunne anvendes sammen med andre vacciner, herunder vaccine mod mæslinger, fåresyge og røde hunde (MFR), som i dag gives i den anden dosis ved 12-års alder. De danske forældre og unge, som deltog i fokusgrupperne peger på 12-års alderen som det bedste tidspunkt for vaccination. Dette kan betyde, at sandsynligheden for, at flere faktisk bliver vaccineret vil stige, hvis den gives på dette tidspunkt.

Der er ikke lavet studier af vaccine-interaktion under en co-administration med MFR-vaccine. Sundhedsstyrelsen har imidlertid anbefalet, at den anden MFR-dosis flyttes til 4-års børneundersøgelsen. Gennemføres dette, er overvejelser om en interaktion med MFR vaccination ikke længere relevant.

Den eksisterende vaccine er godkendt både til kvinder og mænd, men der er endnu kun få erfaringer med brug af vaccinen til mænd, og vaccinsens effekt er ikke bestemt blandt drenge og unge mænd. Rationalet for evt. at tilbyde vaccinen til mænd er, at dette kan bidrage til at reducere HPV-transmission og dermed på sigt maksimere vaccinationsprogrammets effekt på livmoderhalskræft. Desuden vil vaccinen kunne forebygge en andel af tilfælde af penis- og analcancer mv., der skyldes HPV-infektion. Den godkendte fire-valente vaccine vil desuden have en effekt på kønsvorter. Dette kan være et yderligere argument for at tilbyde vaccination til mænd. De forældre og unge, der deltog i fokusgrupperne mente, at vaccination bør gives til både piger og drenge, jf. kapitel 4.

Der er blevet gennemført en analyse af effekt af HPV-vaccination mod HPV 16 og 18 i fire forskellige scenarier. Alene ved 70% dækning af piger opnås en markant effekt på forekomsten af HPV 16 og 18 infektioner. Ved at omfatte drenge i vaccinationsprogrammet opnås kun en marginal yderligere reduktion af celleforandringer og livmoderhalskræft (under forudsætning af mindst 70% dækning blandt piger). Opnås en lavere vaccinationsdækning blandt piger, vil præmisserne for denne beregning ændres, og i så fald kan vaccination af drenge have en større effekt.

Der er betydelige omkostninger forbundet med HPV-vaccination. I et af scenarierne er estimeret en omkostningseffekt ratio på 85.000 kr. per vundet leveår, men denne effekt vil først vise sig efter 15-30 år.

I forbindelse med denne MTV rapport er der gennemført en kvalitativ undersøgelse, der har vist en generel god accept af HPV-vaccine som en måde at forebygge livmoderhalskræft på, men disse fokusgrupper har samtidig også understreget behovet for information, vidensdeling og åbenhed om forebyggelsen.

En introduktion af HPV-vaccine i vaccinationsprogrammet vil være en nyskabelse, der naturligt vil rejse en lang række spørgsmål og debat i befolkningen. I fokusgrupperne bragte deltagerne mange spørgsmål på banen, bl.a. i forhold til risiko for bivirkninger. Fokusgrupperne var også optaget af, om der var en grænse i forhold til antallet af vaccinationer. Skal man vaccinere mod alt, som er muligt? Bliver det besluttet at gennemføre en vaccination med et vist element af egenbetaling, vil der opstå en debat om social skævhed. Der vil derfor generelt i befolkningen, i målgruppens familier samt i sundhedsvæsenet være et stort behov for at kunne indhente viden og diskutere holdninger til vaccination. Hvis programmet skal blive en succes, er det vigtigt at imødekomme dette behov, og fra samfundet og sundhedsvæsenet aktivt støtte op om implementeringen. Dette kan bl.a. ske ved aktive indkaldelser, hvor man kan overveje at inddrage ny teknologi, evt. som SMS påmindelser. Da det formentlig er de mest sårbare piger/kvinder, der ikke vil blive fuldt vaccineret, er det særligt vigtigt at medtænke en organisation, der kan nå disse.

Efter alt at dømme vil indførelse af HPV-vaccination før den seksuelle debut være et effektivt forebyggelsestiltag. Da det er en alvorlig lidelse, der forebygges, forekommer det i den etiske analyse, ud fra en retfærdighedsbetragtning, berettiget, at der sikres lige adgang til vaccination med respekt for individets autonomi.

8.2 Sammenfattende konklusioner

Livmoderhalskræft er en sygdom, hvor mange tilfælde med stor sandsynlighed vil kunne forebygges effektivt gennem vaccination. Hvorvidt dette forebyggelsespotentiale skal udnyttes i et offentligt betalt program er et åbent spørgsmål.

Imod taler, at der gennem screeningsprogrammet allerede i dag eksisterer et tilbud, der kan forebygge de fleste tilfælde af livmoderhalskræft. Screeningerne har resulteret i mere end en halvering af antallet af tilfælde af livmoderhalskræft over de sidste 40 år. HPV-vaccination er en ny teknologi, hvor langtidseffekten ikke er kendt, og der er ikke erfaring med anvendelse af vaccinerne i større forebyggelsesprogrammer. Den samlede nettoeffekt for folkesundheden er dermed ikke afklaret. Endelig er der store omkostninger forbundet med et generelt tilbud om vaccination; disse omkostninger er naturligvis afhængige af, til hvilken pris en vaccine kan indkøbes, og hvordan et vaccinationstilbud vil blive organiseret. Effekten og besparelsen vil først vise sig om mange år.

For en anvendelse taler, at den første vaccine er godkendt af myndighederne som sikker og effektiv, og at sygdomsbyrde og omkostninger som følge af livmoderhalskræft og de dertil knyttede indgreb i screeningsprogrammet (opfølgning efter celleforandringer og keglesnit) er ganske betydelige. Der vil på sigt være en betragtelig sundhedsmæssig gevinst alene ved at vaccinere en stor andel af piger omkring 10-12-års alderen. Screeningsprogrammet er desuden langt fra perfekt, og i Danmark svinger deltagerprocenten mellem 65 og 80%, afhængig af landsdel. Dette skyldes, at programmet er baseret på, at kvinder skal komme til undersøgelse hvert tredje år, og der kan være praktiske årsager forbundet med at komme til disse regelmæssige undersøgelser. Desuden kan der være usikkerheder i forbindelse med undersøgelser og opfølgning efter påvisning af mulige celleforandringer. Der er en social slagside i deltagelse i screeningsprogrammet, og et velopbygget vaccinationsprogram kunne være et mere demokratisk tilbud, såfremt det udbydes jævnt henover demografiske og sociale grupperinger. Selv med det bedste screeningsprogram vil der fortsat være en vis forekomst af livmoderhalskræft (58).

Hvis vaccinerede kvinder undlader at deltage i screeningsprogrammet mod livmoderhalskræft, vil der udvikles kræfttilfælde (fra HPV-typer, der ikke er dækket af vaccine), som ville være opdaget, hvis de deltog. Herved kan den gavnlige effekt reduceres væsentligt. Det er således af største betydning, at screeningsprogrammet mod livmoderhalskræft fortsætter indtil videre i sin nuværende form. Vaccinerede kvinder bør informeres om vigtigheden af at fortsætte i dette program.

Anvendelse af HPV-vaccine vil - afhængig af valg af vaccine og målgruppe - potentielt kunne medføre et fald i andre HPV-relaterede sygdomme, herunder kræft i vagina, vulva, anus og penis samt kønsvorter og godartet strubeknude.

Det skal også her fremhæves, at den eksisterende tvivl om varighed af vaccinen beskyttelse, forekomst af sjældne utilsigtede effekter, der måske viser sig på længere sigt samt nettoeffekt for folkesundheden ikke vil kunne afklares før om mange år. Det er formentlig kun gennem store befolkningsundersøgelser, at disse forhold vil kunne dokumenteres nøjere. Beslutningsgrundlaget, som denne MTV bidrager til, er således behæftet med usikkerheder, og de endnu åbne spørgsmål vil næppe kunne afklares inden for en kort tidshorison.

Besluttes det at indføre HPV-vaccinen i det danske vaccinationsprogram, kan det ud fra denne vurdering være hensigtsmæssigt at tilbyde vaccination til piger i 12-års alderen, evt. suppleret med et catch-up program. Et evt. tilbud om vaccination til drenge vil næppe være omkostningseffektivt, men kan gøres til genstand for yderligere analyser og overvejelser.

8.3 Fremtidsperspektiver og opfølgning, herunder overvejelser vedr. evt. senere evaluering

Vaccination mod HPV er et tilbud om forebyggelse, der allerede er taget i brug. Derfor vil vaccinen blive anvendt i et eller andet omfang fremover, uanset hvorvidt det besluttes at inkludere den i et offentligt betalt vaccinationsprogram. Målgruppen for vaccination vil især være unge piger, men også andre grupper vil gøre brug af vaccinen, herunder personer i særlige risikogrupper, som mænd der har sex med mænd. Da der er uafklarede spørgsmål om langtidseffekten af vaccinen, effekt ved anvendelse i særlige grupper samt sjældne bivirkninger er det afgørende at registrere brug af vacciner med personhenførbare data. Netop Danmark og de andre nordiske lande har offentlige registre, der gennem registerforskning vil give mulighed for analyser og vurderinger af disse meget vigtige spørgsmål. Det bør derfor nøje overvejes at etablere både individbaseret registrering af anvendelse af HPV-vacciner, som bør omfatte både offentligt finansierede og privat indkøbte vacciner. Der er erfaringer med sådanne systemer, bl.a. gennem lægemiddelregistret og børnevaccinationsregistret.

8.4 Undersøgelsens begrænsninger mht. validitet og generaliserbarhed

Denne medicinske teknologivurdering er gennemført under en stram tidsplan, og derfor blev det fra starten besluttet at fokusere på forebyggelse af livmoderhalskræft. En begrænsning af denne MTV er derfor, at en mulig forebyggelse af andre HPV-relaterede sygdomme ikke er belyst.

Som nævnt flere gange er der ovenfor tale om en ny teknologi, og der er ingen erfaringer fra andre lande om effekten af anvendelse af HPV-vaccination i store forebyggelsesprogrammer. Rapporten er derfor i høj grad baseret på gennemgang af den primære litteratur. Der er mange vigtige aspekter vedrørende folkesundhed, organisation, økonomi, personaspækt samt etiske spørgsmål, der ikke er belyst heri, eller hvor de eksisterende studier ikke synes særlig relevante for danske forhold. Det skal også nævnes, at en del af de primære studier er gennemført af de to medicinalfirmaer, der har udviklet vaccinerne, eller er skrevet af forfattere, der potentielt kan have haft interesse i firmaerne.

Hvor det har været muligt, er der brugt danske data. Hvis ikke, er der brugt internationale data, eller der er brugt data fra ekspertvurderinger, hvilket behæfter analysen med en vis usikkerhed, jf kap 7. Såfremt MTV-projektet havde haft en anden tidsplan, havde det været muligt at belyse sensitiviteten af transmissionsmodellen og den økonomiske analyse i detaljer samt at vurdere effekten af flere mulige vaccinationsscenerier. Det havde også været muligt at belyse personaspæktet mere grundigt, herunder at inddrage holdninger fra særlige befolkningsgrupper, heriblandt risikogrupper for HPV-infektion og særlige etniske og religiøse grupper.

Bilag 1: Litteratursøgning

Litteratursøgninger vedr. rapportens teknologi-, person-, organisations- og etikperspektiv.

De specifikke søgestrategier kan rekvireres ved henvendelse til EMTV.

Litteratursøgning - teknologi

På det teknologiske perspektiv, er der gennemført systematiske litteratursøgninger i perioden september 2006 til januar 2007. To søgninger på sekundær litteratur og en opfølgende søgning på primær litteratur. Ved søgningen på primær litteratur er der taget udgangspunkt i den norske rapport "Vaksiner mot humant papillomavirus (HPV). Vurdering av effekt av profylaktiske HPV-vaksiner".(128) Der er kun foretaget opfølgende søgninger i forhold til den norske søgestrategi på primær litteratur for perioden oktober 2006 til 9. januar 2007.

Derudover er et antal artikler og publikationer løbende blevet identificeret i relevante rapporter og artikler.

Søgningen på sekundær litteratur er foretaget i følgende databaser:

INAHTAs medlemmers databaser

Cochrane

The HTAdatabase

TRIP

Div. danske MTV-enheders databaser

Canadian Task Force on Preventive Health

Health Assessment Texts (HSTAT)

National Institute for Clinical Excellence (NICE)

Sundhedsministerier/nationale myndigheder i Norden

Health Evidence Network

Medical Advisory Secretariat

EUROSCAN

WHO Library Database

EMBASE

Medline

Søgestrategi

Der er foretaget to søgninger i ovennævnte databaser på sekundær litteratur. En for perioden januar 2000 til september 2006 og en opfølgning af den første søgning lavet sidst i november 2006. Der er søgt på følgende termer; hpv, human papilloma virus, human papillomavirus, vaccines, vaccination, cervix, cervical samt vaccinerne Gardasil, Silgard og Cervarix. Alle termer er søgt i ental og flertal både som kontrollerede emneord og fritekst.

Der er som udgangspunkt søgt efter systematiske reviews, MTV-rapporter på HPV- vaccine mod cervixcancer, (og mod kønsvorter).

Søgningen på primær litteratur er foretaget i følgende databaser:

Database:

Periode:

Medline

Januar 2006 til 8. januar 2007

Embase

Oktober 2006 til 9. januar 2007

Cochrane

Januar 2006 til 8.januar 2007

Søgestrategi

Vi har så vidt muligt fulgt den norske søgestrategi men har bevidst valgt nogle af søgefilterne fra, da denne opfølgende søgning er foretaget i en meget begrænset tidsperiode og derfor giver et meget begrænset antal referencer. Søgetermerne er søgt som både frie- og mesh termer i ental og flertal: Human papillomavirus, papilloma virus, HPV, infectious human wart virus, condylomata acuminata, genital wart, venereal wart, epidermodysplasia verruciformis, lutz-lewandowsky disease, kombineret med vaccine, vaccination, cancer vaccines, viral vaccines, vaccines DNA, og randomized controlled trial, controlled clinical trial, mass-screening.

Litteratursøgning - person

På personperspektivet er der søgt på primær litteratur i perioden januar 2000 til januar 2007. Her er der ligeledes fundet et antal artikler og publikationer som løbende er blevet identificeret fra relevante rapporter og artikler.

Litteratursøgningen er foretaget i følgende databaser:

CEMTV's projektdatabase
Netpunkt (danske forskningsbibliotekers fællesbase)
DSI-Bib (DSI Institut for Sundhedsvæsen)
Cinahl
Pubmed
Psyinfo
Embase

Søgestrategi

Der er søgt i ovennævnte databaser frem til 12. december 2006 på følgende danske termer:

Vaccination, patient, kombineret med holdninger, accept, viden.

Engelske termer: HPV, human papillomavirus, wart-virus, vaccines, vaccination, immunization, vaccine programme kombineret med parents, youth, young, youngster, people, adolescent, teenage, attitude, acceptance, accept knowledge, barriers, cultural.

Alle termer er søgt i en og flertal både som kontrollerede emneord og fritekst.

Litteratursøgning - etik

På det etiske perspektiv er der søgt i primær litteratur om etiske forhold og overvejelser i forbindelse med HPV-vaccine fra ca. 1999 til 16. januar 2007.

Litteratursøgningen er foretaget i følgende databaser:

Database:	Periode:
Pubmed	frem til 16. januar 2007
Embase	fra januar 1999 til 15. januar 2007
Psyinfo	fra januar 2000 til 16. januar 2007
Cinahl	fra januar 2000 til 16. januar 2007

Søgestrategi

Der er søgt i ovennævnte databaser på følgende termer: HPV, human papillomavirus, human papilloma virus, vaccine, vaccination, immunization kombineret med ethic, ethical. Alle termer er søgt i ental og flertal og som kontrollerede emneord og fritekst.

Litteratursøgning - organisation

På organisation er der lavet to søgninger på henholdsvis sekundær og primær litteratur i forbindelse med vaccination og vaccinationsprogrammer for perioden 2000 og til 30. januar 2007. En søgning på dansk- og en på udenlandsk litteratur. Derudover er et antal artikler og publikationer løbende blevet identificeret i relevante rapporter og artikler.

Litteratursøgningen er foretaget i følgende databaser:

Netpunkt (danske forskningsbibliotekers fællesbase)
DSI-Bib (DSI Institut for Sundhedsvæsen)
Cinahl
Psycinfo
Sundhedsministerier/nationale myndigheder i Norden

Søgestrategi

Der er søgt i ovennævnte databaser på følgende danske termer: vaccine, vaccination, program, programmer, indkaldelser, påmindelser, dækning, tilslutning, effekt og organisation. Engelske termer: vaccine, vaccination, programme, immunization, letter mail, reminder, sms, evaluation, attitudes, motivation, organisation og organization.

Alle termer er søgt i ental og flertal og som kontrollerede emneord og fritekst.

Litteratursøgning - økonomi

Litteratursøgningen er foretaget i følgende databaser:

- Cochrane Library
- HTA Database
- TRIP Database
- EUROSCAN
- WHO Library Database
- EU Bookshop
- Sundhedsministerier/nationale sundhedsmyndigheder i Norden
- Medline
- Embase

Der er anvendt kombinationer af søgeordene hpv, human papilloma virus, human papillomavirus, cervix, cervical, vaccine, cost og economic (de præcise søgekombinationer fremgår af afsnit 7.2).

Bilag 2: Opfølgende litteratursøgning

Der blev foretaget opfølgende litteratursøgninger den 23. marts 2007 vedr. rapportens teknologi-, person-, organisations- og etikperspektiv.

De specifikke søgestrategier kan rekvireres ved henvendelse til EMTV.

Der er søgt i følgende databaser:

Medline, Embase og Cochrane (teknologiaspektet)
Cinalh og Psycinfo (personaspektet)
Pubmed, Embase, Psycinfo og Cinahl (etikaspektet)
Derudover er der søgt generelt i Pubmed og HTA-databasen.

Følgende artikler er ved den supplerende søgning efterfølgende blevet identificeret, men disse indgår ikke i denne rapport:

Dunne E F, Unger E R, Sternberg M, McQuillan G, Swan D C, Patel S S, Markowitz L E. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA*. 2007 Feb 28;297(8):813-9

French K M, Barnabas R V, Lehtinen M, Kontula O, Pukkala E, Dillner J, Garnett G P. Strategies for the introduction of human papillomavirus vaccination: modelling the optimum age- and sex-specific pattern of vaccination in Finland. *Br J Cancer*. 2007 Feb 12;96(3):514-8

Hampl M, Sarajuuri H, Wentzensen N, Bender HG, Kueppers V. Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. *Obstet Gynecol*. 2006;108(6):1361-1368

Lenselink CH, Gerrits MM, Melchers WJ, Massuger LF, van Hamont D, Bekkers RL. Parental acceptance of Human Papillomavirus vaccines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007 Mar 16; [Epub ahead of print]

Stanley M. Prophylactic HPV vaccines: prospects for eliminating ano-genital cancer. *Br J Cancer*. 2007 Mar 20; [Epub ahead of print]

Bilag 3: Evidenstabel for teknologi

Studie + 1. forfatter	Formål	Metode	Land (region) Publ.år	Populationsbaseret	Valideret metode	Fund	Begrænsning	Evidens niveau
Ault KA A phase I study to evaluate a human papillomavirus (HPV) type 18 L1 VLP vaccine	At undersøge immunresponsen og tolerabiliteten af en HPV18 vaccine	Dobbelt-blind, multicenter, randomiseret, klinisk kontrolleret fase 1 undersøgelse 3 doser (vaccine/placebo) dag 1, mdr. 2, mdr. 6	USA, 2004	40 kvinder 16-23 år, (27 vaccine + 13 placebo) (Per protokol: 22 vaccine + 11 placebo). Krav: ikke tidl. abnorm Pap smear, < 5 seksualpartnere		Immunrespons: (per protokol population) 100% af kvinder, der havde fået HPV18 vaccine serokonverterede. Alle i placebogruppen forblev under assay cut-of (13 mMU/ml). 1 mdr. post-dosis 2 og 3 havde henholdsvis 86% og 100% anti-HPV 18 GMT på ≥ 200 mMU/ml (vaccinegruppen). Peak anti-HPV 18 respons var ca. 60 gange højere end ved en naturlig HPV 18 infektion.		1b
		Vaccine: HPV18 L1 VLP (80 my g) + 450 my g aluminium adjuvans Placebo: aluminium adjuvans Observationstid: 7 mdr.		Det var ikke et krav at deltagerne skulle være HPV 18 sero-negative eller PCR negative ved indgang i undersøgelsen.		Bivirkninger: (total population) Vaccinegruppe: 96% på injektionssted, 70% systemisk. Placebogruppe: 85% på injektionssted, 85% systemisk. Erythem på injektionsstedet var hyppigere i vaccinationsgruppen end i placebogruppen		

Studie + 1. forfatter	Formål	Metode	Land (region) Publ.år	Populationsbaseret	Valideret metode	Fund	Begrænsning	Evidens niveau
Brown DR. Early assessment of the efficacy of a human papillomavirus type 16 L1 virus-like particle.	Før start af større studier af HPV vaccine ønskede man at undersøge om HPV-16 vaccine beskytter mod HPV-16 infektion.	Kombineret analyse af to randomiserede dobbelt-blindede placebo kontrollerede undersøgelser af HPV 11 og HPV 16 L1 VLP vacciner. 3 doser (vaccine/kontrol) dag 1, mnd. 2, mnd. 6 Vaccine: HPV 16 L1 vaccine med 40 eller 80 µg VLP protein + 225 µg aluminium adjuvans Kontrolgruppe: Enten HPV 11 L1 VLP vaccine eller egentlig placebo; begge med 225 µg aluminium adjuvans Observationstid: 2,4 år per deltager i gennemsnit.	USA, 2004	249 kvinder 16-23 år. Krav: Ikke gravide, ingen celleforandringer ved Pap tests, 0-5 seksuelle partnere. Deltagere der var HPV 16 positive (serologi eller DNA) ved inklusion, som manglede ≥ 3 HPV analyser, eller som ikke gennemførte vaccinationsprotokollen blev ekskluderet.	Ja	Af vaccinegruppen på 82 kvinder blev 66 inkluderet i analysen, og af kontrolgruppen på 167 kvinder blev 129 inkluderet i analysen. Ved regelmæssige screeningsundersøgelser blev der undersøgt for HPV infektion vha. PCR metode. I en opfølgningstid på 173 personår udviklede ingen i vaccinegruppen HLV 16 infektion sammenlignet med 15 i kontrolgruppen (fulgt over 298 personår). Vaccine efficacy var 100% (95% CI 52-100%). I en supplerende analyse blev det vist, at hyppigheden af HPV 18 infektion var uafhængig af HPV 16 vaccine.	Dette arbejde er en kombineret analyse af to fase 1 studier som havde det formål at bestemme tolerance og serologisk respons på vacciner (Brown 2001 og Fife 2004). Deltagere i vaccine-gruppen stammer fra Merck protocol 002. Deltagerne skulle randomiseres 1:1:1 i fire grupper, men 10 µg dosis var ikke stabilt hvorfor disse fik 40 µg dosis. Der er ikke klart, hvilke konsekvenser dette kan have haft. 30 deltagere er nævnt som "discontinued the study during vaccination phase" uden yderligere forklaring	1b

Studie + 1. forfatter	Formål	Metode	Land (region) Publ.år	Populationsbaseret	Valideret metode	Fund	Begrænsning	Evidens niveau
Brown DR. Neutralization of human papillomavirus type 11 (HPV-11) by serum from women vaccinated with yeast-derived HPV-11 L1 virus like particles: Correlation with competitive radio-immuno-assay titer.	At undersøge antistofrespons (immunogenicitet) mod HPV 11 vaccine givet i forskellige mængder. Antistof svar blev målt dels i en radioimmunoassay (RIA) og dels i en musemodel for at vurdere antistof-fernes evne til at neutralisere HPV 11 infektion.	Klinisk studie af kvinder randomiseret til placebo eller HPV-11 L1 vaccine i forskellige mængder. 3 doser (vaccine/placebo) dag 1, mnd. 2, mnd. 6 Vaccine: HPV-11 L1 vaccine hhv 10, 20, 50, eller 100 µg VLP protein + 225 µg aluminium adjuvans Placebo: 225 µg g aluminium adjuvans Observationstid: 7 mdr.	USA, 2001	104 kvinder 18-25 år. Krav: Ikke gravide, negativ for HPV-6/11, ingen målbare antistoffer til HPV-6/11, 0-5 seksuelle partnere	Ja	Studiet viste en dosis-respons sammenhæng mellem vaccine-mængde og immunogenicitet. I alt 68 (83%) af 82 sera var neutraliserende, og der var en god sammenhæng mellem målinger i RIA og neutralisations-assay. Personer i vaccinegruppe: Antal: 19 19 24 29 Dosis af vaccine (µg) 10 20 50 100 Serum GMT (milliMerck units/ml) målt i RIA 258 644 747 1118 Andel i % hvor serum neutraliserer HPV-11 virus 68% 79% 88% 95%	Dette er et tidligt studie af immunogenicitet. Et opfølgende studie af disse kvinder er rapporteret andetsteds (bl.a. Fife et al., 2004). Der er ikke redgjort for hvor mange deltagere blev udelukket fra studiet.	1b

Emne:

Spørgsmål:

Studie + 1. forfatter	Formål	Metode	Land (region) Publ.år	Populationsbaseret	Valideret metode	Fund	Begrænsning	Evidens niveau	
Fife KH. Dose-ranging studies of the safety and immunogenicity of human papillomavirus type 11 and type 16 virus-like particle candidate vaccines in young healthy women	At undersøge sikkerhed og varighed af immunrespons i relation til de monovalente HPV11 og HPV16 komponenter i en fremtidig quadrivalent HPV (6, 11, 16, 18) L1 VLP vaccine gennemførelse af vaccination	To ens-designede dobbelt-blindede, randomiserede, placebo-kontrollerede, dosis-stigende undersøgelser af HPV11 og HPV16 kandidat vacciner. 3 doser (vaccine/placebo) ved mdr. 0, 2 og 6	USA, 2004	Raske kvinder 18-25 år HPV11 vaccine: N=140 (28 pr. dosisgruppe, 28 i placebogruppen) 116 fuldførte til mdr. 7 92 fuldførte til mdr.36		Immunrespons: Immunrespons 1 mdr. post dosis 3 (mdr. 7) HPV11 vaccine: Dosis (my g): Antistof-respons (GMT) % der udvikler GMT > 200 mMU/ml		1 b	
		HPV11 vaccine: 10, 20, 50 eller 100 my g		HPV16 vaccine: N=109 (10 my g: n=13; 40 my g: n=45; 80 my g: n=24; placebo: n=27) 103 fuldførte til mdr. 7 94 fuldførte til mdr.36		10 20 50 100 Placebo		2,6 163-410 644 406-1021 449-934 794-1558 < 10 < 10- < 10	
		HPV16 vaccine: 10, 40, 80 my g		Krav: ikke tidl. abnorm Pap smear eller kondylomer. PCR negativ for HPV 6 og 11 og sero-negativ for HPV11 (HPV11 vaccine studiet). PCR negativ for HPV 16 og sero-negativ for HPV16 (HPV16 vaccine studiet).					
		Placebo: 225 my g aluminium adjuvans							
	Observationstid: 7 mdr. og 36 mdr.								
						HPV16 vaccine: Dosis (my g): Antistof-respons (GMT) % der udvikler GMT > 200 mMU/ml			
						10 40 80 Placebo		479 (243-941) 808 (622-1049) 732 (421-1275) < 6 (< 60- < 6)	70,0 94,4 85,0 0,0

Studie + 1. forfatter	Emne: Spørgsmål: Formål	Land (region) Publ.år	Populationsbaseret	Valideret metode	Fund	Begrænsning	Evidens niveau																																	
Fife KH. Dose-ranging studies of the safety and immunogenicity of human papillomavirus type 11 and type 16 virus-like particle candidate vaccines in young healthy women	Alle deltagere havde udviklet et type-specifikt antistof svar (dvs. > cutpoint for det respektive assay) ved mdr. 7. Hos henholdsvis 96,8% (HPV11) og 93,5% (HPV16) var der persisterende antistoffer ved mdr. 36. Bivirkninger: på injektionsstedet i perioden 0-14 dage efter enhver dosis.																																							
					<p>HPV11 vaccine:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dosis (my g):</th> <th>Smerter %</th> <th>Erythem %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10</td> <td>36</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>61</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>50</td> <td>71</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>57</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>36</td> <td>14</td> </tr> </tbody> </table> <p>HPV16 vaccine:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dosis (my g):</th> <th>Smerter %</th> <th>Erythem %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10</td> <td>46</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>40</td> <td>76</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>80</td> <td>71</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>56</td> <td>11</td> </tr> </tbody> </table>	Dosis (my g):	Smerter %	Erythem %	10	36	11	20	61	4	50	71	18	100	57	14	Placebo	36	14	Dosis (my g):	Smerter %	Erythem %	10	46	8	40	76	18	80	71	25	Placebo	56	11		
Dosis (my g):	Smerter %	Erythem %																																						
10	36	11																																						
20	61	4																																						
50	71	18																																						
100	57	14																																						
Placebo	36	14																																						
Dosis (my g):	Smerter %	Erythem %																																						
10	46	8																																						
40	76	18																																						
80	71	25																																						
Placebo	56	11																																						

Studie + 1. forfatter	Formål	Metode	Land (region) Publ.år	Populationsbaseret	Valideret metode	Fund	Begrænsning	Evidens niveau
Harper DM Sustained efficacy up to 4,5 years of a bivalent vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised controlled trial.	Vurdering af langtidsvirkningerne vedr. sikkerhed, immunitet, og effektivitet af en bivalent HPV-16/18 L1 vaccine mod persisterende infektion og cytologiske forandringer forårsaget af HPV 16 og HPV 18	Dobbelt blind, RCT, 28 centre i USA, Canada og Brasilien. Followup studie af Harper et al 2004. HPV-16/18 vaccine contra Placebo Observationstid: 54 mdr.	USA, 2006	776 kvinder. Followup. According to protocol gruppe (effektivitet): Vaccine gruppe: n=350 Kontrol gruppe: n=344 ITT population: Vaccine gruppe: n=393 Kontrol gruppe: n=383	According to protocol (48 mdr): Tilfælde med HPV 16/18 infektion: Vaccinationsgruppen: 1/310 Placebogruppen: 28/277 Vaccine effektivitet for HPV 16/18 infektioner er 96,9% (95% CI, 81,3-99,9%;p<0,0001) Tilfælde med persisterende HPV 16/18 infektion (12 mdr definition): Vaccinationsgruppen: 0/311 Placebogruppen: 7/295 Vaccine effektivitet for persisterende HPV 16/18 infektioner er 100% (95% CI, 33,6-100%;p<0,0062)	According to protocol (48 mdr): Tilfælde med HPV 16/18 infektion: Vaccinationsgruppen: 2/352 Placebogruppen: 31/313 Vaccine effektivitet for HPV 16/18 infektioner er 94,4% (95% CI, 77,9-99,3%;p<0,0001) ITT population (48 mdr): Tilfælde med HPV 16/18 infektion: Vaccinationsgruppen: 2/352 Placebogruppen: 31/313 Vaccine effektivitet for HPV 16/18 infektioner er 94,4% (95% CI, 77,9-99,3%;p<0,0001) Tilfælde med persisterende HPV 16/18 infektion (12 mdr definition): Vaccinationsgruppen: 0/357 Placebogruppen: 10/340 Vaccine effektivitet for persisterende HPV 16/18 infektioner er 100% (95% CI, 57,0-100%;p<0,0007) Effekt på CIN2/3 (alle): Vaccinationsgruppen: 0/481 Placebogruppen: 5/470 Vaccine effektivitet mod CIN 2/3 forandringer relateret til HPV 16/18 er 100% (95 % CI, -77-100%; p<0,0292)		1b

Studie + 1. forfatter	Formål	Metode	Land (region) Publ.år	Populationsbaseret	Valideret metode	Fund	Begrænsning	Evidens niveau
Harro CD. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine	At undersøge sikkerhed og immunogenicitet raske unge voksne af to dosis-niveauer (10 og 50 my g) af HPV 16 L1 VLP vaccine givet uden adjuvans eller med aluminium eller med MF59 adjuvans. Placebogruppen modtog saltvand	Dobbelt-blind, randomiseret placebo- kontrolleret fase 1 sikkerheds og immunogenicitets- undersøgelse 3 doser (vaccine/placebo) mdr. 0,1 og 4 Vaccine: HPV16 L1 VLP (10 my g eller 50 my g) uden adjuvans eller med aluminium adjuvans eller MF59 adjuvans Placebo: fysiologisk saltvand Observationstid: 5 mdr.	USA, 2001	72 raske (HIV neg.) frivillige deltagere 18-29 år (58 kvinder, 14 mænd) Krav: ikke tidl. abnorm Pap smear, < 5 seksualpartnere i de sidste 6 mdr. Eksklusionskriterier: allergi overfor medicin/vacciner, immundefekt, blodtransfusion inden for de sidste 3 mdr., nuværende graviditet eller amning. En bestemt HPV16 status var ikke et krav. N (total/per protokol population): 10 my g: 10/9 non-adjuvans, 10/8 aluminium 10/9 MF59 50 my g: 10/9 non-adjuvans, 10/10 aluminium 10/10 MF59 Placebo: 12/11	Immunrespons: (per protokol population) Alle, der havde fået HPV16 vaccine serokonverterede. 1 mdr. post-dosis 3 (mdr. 5) var immunresponset (GMT) i relation til HPV16 (HPV16 specifikke antistoffer) som vist i nedenstående tabel (målt vha. ELISA og neutralisations assay): Vaccinedosis 10 my g 50 my g Uden 640 10240 adj. (164-2490) (1499-69938) Alum. 3040 2190 (315-29352) (838-5723) MF59 3480 10240 (179-67811) (1114-94145) Placebo-gruppen: 21 (4-107)	1b		

Studie + 1. forfatter	Emne: Spørgsmål: Formål	Land (region) Publ.år	Populationsbaseret	Valideret metode	Fund	Begrænsning	Evidens niveau
Harro CD. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine	Bivirkninger: Lokale reaktioner: Smerter/erythem (%): Vaccinedosis 10 my g 50 my g Uden 23,3/3,3 56,7/0 adjuvans. Alum. 36,7/6,7 51,9/7,4 MF59 80,0/3,3 93,3/16,7 Placebo-gruppen: 22,9/2,9						
	Systemiske reaktioner: Hovedpine (%): Vaccinedosis 10 my g 50 my g Uden 6,7 10,0 adjuvans Alum. 10,0 11,1 MF59 16,7 16,7 Placebo-gruppen: 5,7						

Studie + 1. forfatter	Formål	Metode	Land (region) Publ.år	Populationsbaseret	Valideret metode	Fund	Begrænsning	Evidens niveau
Emne: Spørgsmål: Mao C. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia	At bestemme en HPV 16 vaccines effekt (VE, vaccine efficacy) i forhold til at celleforandringer over en opfølgningstid på 48 måneder.	Randomiseret dobbelt blindet placebo kontrolleret undersøgelse. 1:1 blokrandomisering for at sikre lige fordeling på centre. 3 doser (vaccine/placebo) dag 1, mdr. 2, mdr. 7 Vaccine: HPV 16 L1 VLP vaccine 40 µg VLP protein med 225 µg aluminium adjuvans Placebo: HPV 16 L1 VLP vaccine 40 µg VLP protein med 225 µg aluminium adjuvans Opfølgningstid: 48 mdr. efter inklusion af alle personer (dvs 3.5 år efter sidste vaccination)	USA, 2006	2.391 kvinder 16-23 år, rekrutteret fra 16 centre. Krav: Ikke gravide, ingen celleforandringer ved Pap tests, 0-5 seksuelle partnere.	ja	Per protokol: 750/755 deltagere indgik; 0/12 udviklede HPV 16 relateret CIN2-3 (VE 100%, 95% CI 65-100%). I forhold til vedvarende HPV16 infektion var VE 94% (95% CI 88-98%). Der var desuden en 52% beskyttelse mod alle typer CIN2-3 (95% CI <0-82%). MITT-1: 834/843 deltagere indgik; 0/16 udviklede CIN2-3 (VE 100%, 95% CI 74-100%). MITT-2: 1017/1050 deltagere indgik; 5/23 udviklede CIN2-3 (VE 78%, 96% CI 41-93%). Antistofsvær: I vaccinegruppen var antistofsvær højest ved mnd. 7, faldt indtil mnd. 18 og lå relativt stabilt fra mnd. 30 og i resten af studiet.	Dette er et opfølgende studie af arbejdet publiceret af Kautsky et al. 2002, hvor opfølgningstid var begrænset til gennemsnitligt 1,5 år. Studiet viser, at vaccinen yder god beskyttelse mod forstadier til livmoderhalskræft i hvert fald op til 3,5 år efter vaccination. Der fandtes en god effekt også i MITT-1 analysen, der ligger tættere på et virkelighedsscenario end per protokol analysen. Der er ikke redegjort for en eventuel forskydning i forholdet mellem HPV-16 og andre HPV typer i vaccinegruppen. Få udfald i vaccinegruppen betyder, at det ikke er muligt at gennemføre stratificerede analyser. Dette er sekundært i forhold til de meget overbevisende resultater.	1b

Studie + 1. forfatter	Emne: Spørgsmål:	Formål	Metode	Land (region) Publ.år	Populationsbaseret	Valideret metode	Fund	Begrænsning	Evidens niveau
Poland DR. Immunogenicity and reactivity of a novel vaccine for human papillo- mavirus 16: A 2-year randomi- zed controlled cli- nical trial.	Emne: Spørgsmål:	At bestemme anti- stofsvar (immuno- genicitet) og bivirk- ningsprofil for HPV 16 vaccine givet i forskellige mæng- der. Antistof svar blev målt i en radioim- munoassay.	Randomiseret dobbelt blindet placebo kontrolle- ret undersøgelse. Randomisering i fire grup- per 2:2:2:1. 3 doser (vaccine/placebo) dag 1, mnd. 2, mnd. 7. Vaccine: HPV-16 L1 VLP vac- cine 10, 20, 40 eller 80 µg VLP protein med 225 µg aluminium adjuvans Placebo: 225 µg aluminium adjuvans Opfølgningstid: 2 år (1,5 år efter sidste vaccination)	USA, 2005	480 kvinder 18-26 år rekrutteret fra 15 centre. Krav: Ikke gravide, ingen celleforandrin- ger ved Pap tests, 0-5 seksuelle partnere.	ja	119 kvinder der var seropositive ved start blev udelukket, og 112 (10 µg dosis), 105 (20 µg), 104 (40 µg), 107 (80 µg) og 52 (placebo) indgik. Analyse efter protocol blev gen- nemført for 52, 40, 46, 45 og 24 del- tagere. Sammenlignet med placebogruppen var der et signifikant antistofsva- r blandt vaccinerede, og sammenlig- net med startværdier var gennem- snitlige antistofmålinger steget 36 til 78 gange ved afslutning. Vaccinen gav større svar blandt kvinder, der havde målbare antistoffer ved start. De fleste af de vaccine-relaterede bivirkninger var lokaliseret til injek- tionsstedet og blev rapporteret fra 81 til 89% af vaccinerede, uafhæn- gigt af randomiseringen. Systemiske bivirkninger var milde (typisk hovedpine eller feber), og var uaf- hængige af randomiseringen. Alvorlige utilsigtede hændelser var sjældne og ikke relateret til vaccina- tion.	Dette studie er et relativt tidligt arbejde hvor der måles på anti- stof svar mod HPV-16 og ikke de mere relevan- te udfald som HPV infektion og celleforandrin- ger.	1b

Studie + 1. forfatter	Formål	Metode	Land (region) Publ.år	Populationsbaseret	Valideret metode	Fund	Begrænsning	Evidens niveau
Villa LL Prophylactic quadrivalent human papilloma-virus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multi-centre phase II efficacy trial	Vurdere den pro-fylaktiske effect af en quadrivalent vaccine mod HPV typerne 16 og 18 (associeret med liv-moderhalskræft) og HPV typerne 6 og 11 (associeret med kønsvorter)	Randomiseret dobbelt blind, multicenter fase II studie. Brasilien, Europa og USA Studiet var opdelt i to dele: A: Sikkerhed ved stigende doser af vaccine/adjuvant B: Dosis respons for vaccine-immunogenicitet.	USA, 2005	I alt 1158 kvinder mellem 16 og 23 år. I dette studie indgik 552 kvinder	Vaccine: n=277 Kontrol: n=275 Krav Raske kvinder som ikke var gravide og ingen tidligere abnorme pap-smear. Mindre end 5 tidligere seksualpartnere.	Resultater efter 30 måneders follow-up: Per protocol efficacy. Persisterende infektion associeret med HPV 6,11,16 eller 18: Vacc gruppe: 4/235 Kontrol gruppe: 35/233 Vaccine effektivitet: 89% (95 % CI 70-97; p<0,0001). Disease assoc. med HPV 6,11,16,18: Vacc gruppe: 0/235 Kontrol gruppe: 6/233 Vaccine effektivitet: 100% (95 % CI 16-100; p<0,0151). Disease associeret med HPV 16: Vacc gruppe: 3/199 Kontrol gruppe: 21/198 Vaccine effektivitet: 86% (95 % CI 54-97; p<0,0001). Disease associeret med HPV 18: Vacc gruppe: 1/224 Kontrol gruppe: 9/224 Vaccine effektivitet: 89% (95 % CI 21-100; p<0,0103).		1b
		I dette studie: Vaccine: HPV 6(20µg), HPV 11(40µg), HPV 16 (40µg) HPV 18 (20 µg) L1 VLP doser. Adjuvans 225 µg aluminium						
	Endpoint: - Persisterende infektion.. - HPV associeret "Disease" "Disease": Celleforandringer på livmoderhals, vulva, eller vagina. Genitale kondylomer. Cancer i samme lokalisatio-ner.	Placebo: Adjuvans 225 el 450 µg aluminium 3 doser (vaccine/placebo) dag 1, mdr. 2, mdr. 6 Observationstid: 36 mdr.						
						Modificeret intention-to treat: Persisterende infektion associeret med HPV 6,11,16 eller 18: Vacc gruppe: 6/256 Kontrol gruppe: 47/254 Vaccine effektivitet: 88% (95 % CI 72-96; p<0,0001).		

Studie + 1. forfatter	Formål	Metode	Land (region) Publ.år	Populationsbaseret	Valideret metode	Fund	Begrænsning	Evidens niveau																						
	Emne: Spørgsmål: Formål					<p><i>Disease assoc. med HPV 6,11,16,18:</i> Vacc gruppe: 0/266 Kontrol gruppe: 10/263 Vaccine effektivitet: 100% (95 % CI 56-100; p<0,0009).</p> <p><i>Tilfælde med externe genitale forandringer :</i> Vacc gruppe: 0/265 Kontrol gruppe: 4/261 Vaccine effektivitet: antal for lille.</p> <p>Antistof titre i protokol vaccine-gruppe (MU):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Måned 7</th> <th>Måned 36</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HPV-6:</td> <td>582</td> <td>93</td> </tr> <tr> <td>HPV-11:</td> <td>697</td> <td>94</td> </tr> <tr> <td>HPV-16:</td> <td>3892</td> <td>509</td> </tr> <tr> <td>HPV-18:</td> <td>801</td> <td>60</td> </tr> </tbody> </table> <p>Seropositive kvinder ved måned 36:</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>HPV-6:</td> <td>173/184 (94%)</td> </tr> <tr> <td>HPV-11:</td> <td>176/184 (96%)</td> </tr> <tr> <td>HPV-16:</td> <td>177/177 (100%)</td> </tr> <tr> <td>HPV-18:</td> <td>149/196 (76%)</td> </tr> </tbody> </table>		Måned 7	Måned 36	HPV-6:	582	93	HPV-11:	697	94	HPV-16:	3892	509	HPV-18:	801	60	HPV-6:	173/184 (94%)	HPV-11:	176/184 (96%)	HPV-16:	177/177 (100%)	HPV-18:	149/196 (76%)	
	Måned 7	Måned 36																												
HPV-6:	582	93																												
HPV-11:	697	94																												
HPV-16:	3892	509																												
HPV-18:	801	60																												
HPV-6:	173/184 (94%)																													
HPV-11:	176/184 (96%)																													
HPV-16:	177/177 (100%)																													
HPV-18:	149/196 (76%)																													
	Bivirkninger: Se særskilt afsnit																													

Studie + 1. forfatter	Spørgsmål:	Formål	Metode	Land (region) Publ.år	Populationsbaseret	Valideret metode	Fund	Begrænsning	Evidens niveau
Villa LL High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years follow-up	Vurdere den profylaktiske effekt af en quadrivalent vaccine mod HPV typerne 16 og 18 (associeret med livmoderhalskræft) og HPV typerne 6 og 11 (associeret med kønsvorter)	Randomiseret dobbelt blind, multicenter fase II studie. Brasilien, Finland, Sverige, Norge (USA) HPV-6,11,16,18 vaccine contra Placebo Observationstid: 60 mdr.	USA 2006	241 kvinder (16-23år) Follow-up (extension) fra 552 kvinder. Villa et al 2005. Vaccine gruppe: n=114 Kontrol gruppe: N=127	Valideret metode	Resultater efter 5 års follow-up: Per protocol efficacy. Persisterende infektion associeret med HPV 6,11,16 eller 18: Vacc gruppe: 2/235 Kontrol gruppe: 45/233 Vaccine effektivitet: 95.6% (95 % CI 83.3-99.5).		1b	
		Followup studie af Villa et 2005. - Persisterende infektion.. - HPV associeret "Disease" "Disease": Celleforandringer på livmoderhals, vulva, eller vagina. Genitale kondylomer. Cancer i samme lokalisationer.		226/241 gennemførte til måned 60. Resultaterne fra extensionsgruppen er poollet med oprindelige gruppe (36 mdr).		Disease assoc. med HPV 6,11,16,18 (CIN 1-3): Vacc gruppe: 0/235 Kontrol gruppe: 3/233 Vaccine effektivitet: 100% (95 % CI <0-100). Disease assoc. med HPV 6,11,16,18 (Kondylomer): Vacc gruppe: 0/235 Kontrol gruppe: 3/233 Vaccine effektivitet: 100% (95 % CI <0-100).			

Studie + 1. forfatter	Emne: Spørgsmål: Formål	Metode	Land (region) Publ.år	Populationsbaseret	Valideret metode	Fund	Begrænsning	Evidens niveau
Villa LL High sustained efficacy of a prop- hylactic quadriva- lent human papil- lomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years follow-up						<p>Modificeret intention-to treat: <i>Persistierende infektion associeret med HPV 6,11,16 eller 18:</i> Vacc gruppe: 4/256 Kontrol gruppe: 58/254 Vaccine effektivitet: 93,5 % (95 % CI 82,5-98,3).</p> <p><i>Disease assoc. med HPV 6,11,16,18 (CIN 1-3):</i> Vacc gruppe: 0/258 Kontrol gruppe: 7/256 Vaccine effektivitet: 100% (95 % CI 30,8-100).</p> <p><i>Disease assoc. med HPV 6,11,16,18 (Kondylomer):</i> Vacc gruppe: 0/265 Kontrol gruppe: 4/261 Vaccine effektivitet: 100% (95 % CI <0-100).</p>		1b

Bilag 4: Kondylomer og andre godartede sygdomme forårsaget af HPV-infektioner

Humant papillomvirus (HPV) er et DNA-virus, som kun opformerer sig i fuldt differentierede keratinocytter. Udover de potentielt kræftfremkaldende HPV-typer (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73) (2), som kan forårsage celleforandringer i livmoderhalsen (cervikal dysplasi og neoplasi) findes flere andre HPV-typer, hvoraf nogle typer er knyttet til særlige hudområder som fodsåler og håndflader (almindelige vorter) (HPV 1, 2, 4, 27, 29) (129, 130), andre til specielle former som flade vorter (HPV 3, 10, 28, 49) (130), medens atter andre godartede typer foretrækker hud og slimhindeepitel (kønsvorter) (HPV 6,11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 61, 70, 72, 81) (2, 130). Immunsupprimerede, specielt organtransplanterede, med nedsat cellulært immunforsvar udgør en særlig vanskelig gruppe, her ses typisk multiple vanskeligt behandlelige vorter (HPV 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19-26, 36, 47, 50) (130).

Kønsvorter hvoraf HPV-typerne 6 og 11 udgør omkring 90% af tilfældene, er den hyppigste virogent seksuelt transmitterede sygdom (131), således er det tidligere vist at op mod 65% udvikler kønsvorter indenfor ni måneder efter at have haft samleje med en partner med kønsvorter (132). Langt de fleste kønsvorter fremkommer efter seksuel kontakt, med et aldersmaximum mellem 20-30 år for derefter at falde, men kan også fremkomme hos mindre børn efter peri- og postnatal smitte. Hos immunkompetente patienter er kønsvorter godartede og som regel selvlimiterende, og forsvinder hos langt de fleste indenfor 1-2 år efter fremkomst.

Da kønsvorter ikke er en anmeldelsespligtig kønssygdom kendes den eksakte prævalens af anogenitale kønsvorter i Danmark ikke med sikkerhed. Det antages, at prævalensen for klinisk synlige kønsvorter er omkring 1- 2%, hvilket er sammenligneligt med prævalensdata fra andre lande (133). Prævalensen er dog betydelig højere i alderen 20-30 år, hvor en dansk spørgeskemaundersøgelse af 10.838 kvinder i alderen 20-29 år har vist, at 17% af seksuelt aktive unge kvinder har haft klinisk synlige kondylomer (134).

Sidst skal nævnes larynxpapillomer (godartet strubeknude) som er en sjælden sygdom der ses hos børn og langt hyppigst skyldes infektion med HPV 6 og 11. Det er en godartet tumor, som, om end sjældent, kan transformere til et invasivt carcinom (135). Det kliniske sygdomsbillede er præget af recidiverende benigne tumorer i luftvejene som kan føre til luftvejsobstruktion, hvorfor kirurgisk fjernelse af de recidiverende tumorer er nødvendigt.

Bilag 5: Litteraturoversigt til personkapitlet

Studie	Titel	Design	Resultater
Brabin, L et al. 2006 UK(66)	<i>Future acceptance of adolescent human papillomavirus vaccination: A survey of parental attitudes</i>	Spørgeskema til 317 forældre til 11-12årige og fokusgrupper. Fik faktaskema. Tilfældig udvalgt ud fra 26 skoler i Manchester.	60% havde aldrig hørt om HPV. 81% ville lade deres børn vaccinere. Ingen sammenhæng med demografi. Tidlig vaccinering var generelt accepteret. De fleste ville inddrage deres børn i beslutningen. Faktorer for accept: Forældres tro på at vaccinen er sikker og effektiv. Barrierer for accept: religion, kultur, opfordring til promiskuitet.
Boehner, CW et al. 2003 USA(67)	<i>Viral sexually transmitted disease vaccine acceptability among college students</i>	Spørgeskema til 256 studerende (1. og 2. års) om holdning til hypotetiske vacciner mod herpes og HPV. Deltagerne blev rekrutteret fra et introduktionskursus i psykologi fra uni.	74% ville acceptere vaccinen. Faktorer for accept: - Lave omkostninger for vaccinen - Antal partnere - Oplevet sårbarhed - Forældre, partner eller læge opfordrer til vaccination - Tilhænger af vacciner generelt og en universel vaccinationsstrategi mod HPV - Sikkerhed af vaccinen - Viden, race og alvorlighed ikke betydning - Ingen betydning om vaccinen har reproduktiv effekt eller seksuelt overført infektion
Davis, K et al. 2004 USA(68)	<i>Human papillomavirus vaccine acceptability among parents of 10- to 15-year-old adolescents</i>	Spørgeskema til 572 forældre eller værge til 10-15årige om viden og accept af HPV-vacciner. Først 30 spørgsmål, derefter HPV-faktaskema og til sidst 26 spørgsmål. Deltagere rekrutteret fra venteværelser i forskellige sundhedsklinikker og andre lokale samlingssteder.	70% havde en generel forståelse af HPV og kendte link mellem HPV og livmoderhalskræft. Efter information om HPV ville 75% lade deres børn vaccinere. Motiverende faktorer for accept: - Læger og skolekrav - Viden øgede deres accept. Efter mere info ville 20% flere lade deres børn vaccinere Barrierer for accept: - Opfordring til promiskuitet - Ikke være blevet vaccineret tidligere Modstandere af vaccinen var tilbøjelige til at tro at vaccinen ville opfordre til promiskuitet.

Studie	Titel	Design	Resultater
Dempsey, AF et al. 2006 USA(69)	<i>Factors that are associated with parental acceptance of human papillomavirus vaccines: a randomized intervention study of written information about HPV.</i>	Spørgeskemaundersøgelse 840 forældre til børn ml. 8-12 år. Tilfældig udvalgt fik halvdelen faktaskema om HPV.	Forældre som havde fået faktaskemaet havde større viden om HPV end kontrolgruppen. På trods af forøget viden, er der ikke signifikant forskel på forældres accept mellem grupperne. Holdning og livserfaringer havde betydning for accept blandt forældre.
Friedman, AL & Shepeard, H 2006USA(75)	<i>Exploring the knowledge, attitudes, beliefs and communication preferences of the general public regarding HPV: Findings from CDC Focus Groups Research and Implications for practice.</i>	35 fokusgrupper stratificeret efter køn, etnicitet, rural placering. 6 grupper i 6 forskellige byer med 9 personer i hver gruppe, 314 personer i alt. Undersøger viden, holdning og tro om HPV og en hypotetisk HPV-vaccine.	Mange misforståelser om HPV. Lav viden om HPV. De fleste kendte ikke link mellem HPV og livmoderhalskræft (kun 3 ud af 314). Svært at have holdning uden viden om HPV. Incitament til handling: ønsket om at beskytte ens helbred. Barrierer for accept: ikke oplevet følelse af sårbarhed samt vaccinenes pris. Brug for mere oplysning.
Gerend, MA 2006 USA(77)	<i>Predictors of HPV-vaccination acceptability among underserved women.</i>	Semi-struktureret interview med 58 kvinder fra områder uden optimale serviceydelser. Interview inddelt i 3 faser: 1) demo/socio status 2) info om HPV 3) holdninger. Teori: HBM og TBB	Intention om at få vaccine er høj Alle interesseret i at få vaccinen til deres børn. De kvinder som følte sig mere modtagelige for HPV havde højere intention. Større tiltro til sikkerhed og effektiviteten af HPV hænger sammen med større vaccineaccept. Den største årsag til vaccineaccept var lægens holdning/opfordring til vaccinen. 2. årsager til vaccineaccept: sikkerhed og testet for HIV tidligere.

Studie	Titel	Design	Resultater
Hoover, DR et al. 2000 USA(136)	<i>Attitudes of adolescent/young adult women toward human papillomavirus vaccination and clinical trials</i>	Spørgeskemaundersøgelse af 60 unge kvinder ml. 15-28 år om 1) viden og bekymring 2) holdning 3) vilje til at deltage i HPV-vaccine forsøg.	<p>Ud af fem mulige udfald af seksuel aktivitet var livmoderhalskræft den anden højeste bekymring. Kun 15% var meget villige til selv at betale for en HPV-vaccine. Deltagerne vil hellere have en 4-valent vaccine.</p>
Kahn, JA et al. 2003 USA(71)	<i>Attitude about HPV-vaccine in young women</i>	Spørgeskema til 76 kvinder ml. 18-30 år om sociodemografi, viden om HPV (11-item scale) og holdning.	<p>89% synes, at det generelt er godt at lade sig vaccinere. 2/3 mener, at vaccinen vil være sikker. De mente ikke, at vaccinen ville ændre deres adfærd i en dårlig retning. De fleste følte sig i høj risiko for livmoderhalskræft. 90% synes, at vaccinen bør gives til risikogrupper. 62% synes, at vaccinen bør gives til alle seksuelt aktive. 85% vil meget sandsynligt lade sig vaccinere. 83% vil give den til deres datter. Sociodemografi har ikke betydning. Lavt vidensniveau. Tilsyneladende vil religiøse institutioner acceptere vaccination. Mere viden hang sammen med intention om at få vaccinen.</p>
Marlow, LAV et al. 2007 UK(73)	<i>Parental attitudes to pre-pubertal HPV-vaccination</i>	Spørgeskema til 684 mødre til 8-14årige piger.	<p>75% accepterer vaccination. Højere accept blandt personer med: erfaringer med kræft i familien, ældre piger, oplevelse af at ens partner også accepterer vaccination. Barrierer for accept: bekymring om at få for mange vaccinationer, bivirkninger, opfordrer til promiskuitet. 12 år som vaccinationsalder.</p>

Studie	Titel	Design	Resultater
Mays, RM et al. 2004 USA(78)	<i>Parental perspectives on vaccinating children against sexually transmitted infections.</i>	Interview med 34 forældre ml. 26-55 år. Rekrutteret fra sundhedsklinik.	Årsager til accept: beskyttelse af børn, bekymring om sygdommen, erfaring med tidligere infektion. (Graden af accept påvirkes af vaccins pris, effekt, health belief og anbefaling fra læge). Barrierer for accept: tror at deres børn er i lav risiko for infektion dvs. ikke er seksuelt aktive eller lav bekymring for infektion (lav alvorlighed). Sociale årsager: Forebyggelse af seksuelt overførte infektioner(SOI) er passende straf for sex uden for ægteskab. Forebyggelse af SOI billiger løsluppen adfærd og tilkendegivelse af, at der er risiko for SOI. De fleste forældre synes, at forældre selv er beslutningstager om SOI vaccination.
McClelland, A & Liamputtong, P et al 2006 Australien(79)	<i>Knowledge and acceptance of human papillomavirus vaccination: perspectives of young Australians living in Melbourne, Australia</i>	14 interview med unge 18-23 år i Australien. Rekrutteret ved snowballing.	Viden: Meget lav viden om HPV og link til livmoderhalskræft. Ingen kønsforskæl. Tre faktorer med betydning for accept af vaccine: Økonomi, adgang til vaccinen og oplevet sårbarhed. Tidligere erfaring med SOI eller med kræft har indflydelse på accept. Ingen betydning for accept at virus overføres seksuelt.
Noakes, K et al. 2006 UK(76)	<i>Parental response to the introduction of a vaccine against human papillomavirus</i>	6 gruppeinterview med forældre til børn mellem 8-10 år	Lav vidensniveau om HPV og sammenhæng med livmoderhalskræft. Bekymring for sikkerhed, langtidseffekter og bivirkninger. Bekymret for hvordan organiseringen af HPV-vaccination sker, de synes at det bør være hos praktiserende læge. Vaccination bør ikke være i skoleregi, da det vil hænge sammen med seksualundervisning, og det er for tidligt i 8-10årsalderen. Bekymret for vaccinationsalderen for HPV, da det overføres seksuelt: Forældrene vil beskytte deres børn fra at blive voksne for hurtigt og vil lade dem beholde deres uskyld. Forældrene foreslår at vaccinere børnene, når de er ca. 5 år, fordi jo ældre børnene er, jo mere skal de vide. Alternativt skal man vente indtil børnene er teenagere. Begge køn bør vaccineres.

Studie	Titel	Design	Resultater
Olshen, E et al. 2005 USA(81)	<i>Parental acceptance of the human papillomavirus vaccine</i>	6 fokusgrupper og 3 interviews med forældre fra nordøst USA. Deltagere rekrutteret fra ungdomsklinik i by og forstads børneklunik	Mange forældre er villige til at lade deres børn vaccinere, hvis vaccinen er sikker. Nogle var mere forsigtige og ville veje risiko op mod fordele. Mange forældre ville diskutere vaccinationen med børnelægen inden den endelige beslutning. 5 temaer: - Nuværende vacciner - Manglende kendskab til HPV - Risiko for at få HPV - Alder for vaccination - Vaccinen til begge køn Forældre har ikke nok viden for at kunne evaluere vaccinen. Forældre bekymrer sig om, hvordan de forklarer vaccinen til ens børn. Opfordrer til promiskuitet. Bekymret for at vaccinere unge mod seksuelt overførte sygdomme (SOS). Lægelig anbefaling påvirker forældres vaccine accept.
Slomovitz, BM et al. 2006 USA(72)	<i>Are women ready for the HPV-vaccine?</i>	Spørgeskemaundersøgelse til 200 mødre med børn ml. 8-14 år	66-67% var villige til at lade deres sønner (66%) og døtre (67%) vaccinere. Årsager til at nægte vaccination: - Mangel på viden om vaccins effekt - Tror ikke at ens barn er seksuel aktiv - Drengbørn har ikke direkte fordele

Studie	Titel	Design	Resultater
Waller, J et al. 2006 UK(137)	<i>Mother's attitudes towards preventing cervical cancer through Human Papilloma virus vaccination: a qualitative study</i>	4 fokusgrupper med 24 mødre til piger ml. 8-14 år.	<p>Resultater</p> <p>1) Generel holdning til vaccinen (næsten alle havde vaccineret deres børn)</p> <p>2) Holdning til kræftvaccination (de mindre uddannede var meget positive, de mere uddannede var mere skeptiske)</p> <p>3) Holdning til vaccination mod SOI (opfordrer til promiskuitet)</p> <p>4) Fakta skema om HPV (lavt vidensniveau)</p> <p>Faktorer som har betydning for accept:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Holdning til vacciner generelt - Normative holdninger - Hvis en person oplever at der er fordele <p>Årsager til at få vaccinen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Undgå livmoderhalskræft - Undgå smearrest - Undgå vorter var trivielt <p>Årsager til at nægte vaccination:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mere viden, især om sikkerhed, effekt - Vaccinen opfordrer til promiskuitet <p>Alder for vaccination:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mange vil diskutere vaccinen med deres døtre, svært at gøre inden seksualundervisningen begynder i skolen. -11 år passende, 9 år for tidligt. - Ikke enighed om at vaccinerne yngre piger uden at forklare det - Forslag om at præsentere vaccinen som vaccine mod kræft i stedet for vaccine mod SOI - De mere uddannede kvinder udtrykte at et medicinsk valg ikke nødvendigvis er et moralsk valg. <p>2. største barrierer: alder og bekymring om opfordring til promiskuitet</p>
Zimet, GD et al. 2000 USA(80)	<i>Acceptability of Human papilloma immunization</i>	Interview med 40 unge kvinder og voksne kvinder. Faktaskema inden interview, de får 9 scenarier med hypotetiske vacciner. Rekrutteret fra to by sundhedsklinikker i Nord USA.	<p>Det vigtigste er, at lægen anbefaler vaccinen og dækningen/effekten af vaccinen, og at vaccinen ikke er for dyr.</p> <p>Om vaccinen beskytter mod kræft eller SOI har ikke betydning for accept.</p> <p>Det fremhæves dog, at viden om kræft som konsekvens kan motivere accept af HPV-vaccinen.</p>

Bilag 6: Oversigt af sekundær litteratur til personkapitlet

Studie	Titel	Design	Bemærkninger
Dekker, AH 2006 USA	<i>Fostering Acceptance of human papillomavirus vaccines</i>	Review	Ingen metodebeskrivelse
Gonik, B 2005 USA	<i>Strategies for fostering HPV vaccine acceptance</i>	Review	Ingen metodebeskrivelse
Mayeaux, EJ 2005 USA	<i>Overcoming barriers to HPV vaccine acceptance</i>	Review	Ingen metodebeskrivelse
Olantunbosun, O 2006 Canada	<i>Human papillomavirus vaccine, teen sex and politics</i>	Kommentar	
Short, MB & Rosenthal, SL 2006 USA	<i>Fostering acceptance of human papillomavirus and herpes simplex virus vaccines among adolescents and parents.</i>	Review	Ingen metodebeskrivelse
Tjalma, WAA 2005 Belgium	<i>Is the public enough aware to accept a vaccination program against human papillomavirus?</i>	Leder	
Twombly, R 2006 USA	<i>U.S. Girls to receive HPV vaccine but picture unclear on potential worldwide use, acceptance</i>	Review	Ingen metodebeskrivelse
Zimet, GD 2005 USA	<i>Improving adolescent health: Focus on HPV vaccine acceptance</i>	Review	Ingen metodebeskrivelse
Zimet, GD et al. 2006 (I) USA	<i>Chapter 24: Psychosocial aspects of vaccine acceptability</i>	Review	Ingen metodebeskrivelse
Zimet, GD 2006 (II) USA	<i>Understanding and overcoming barriers to human papillomavirus vaccine acceptance</i>	Review	Ingen metodebeskrivelse

Bilag 7: Spørgeguide til forældrene i fokusgrupperne

Introduktion

1. Vi vil gerne starte med en navnerunde, hvor I hver kort fortæller jeres fornavn, hvor mange børn I har, hvilket køn de har og hvor gamle, de er.
2. Først kunne vi godt tænke os at høre lidt generelt om jeres holdninger til vaccination: Havde I nogle bestemte overvejelser, da I skulle beslutte, om jeres børn skulle vaccineres (for/imod)?
 - a. Synes I man skal vaccinere mod så mange eller så få sygdomme som muligt? (Hvorfor/begrund?)
 - b. (Eller er vaccination mest bare noget man gør efter lægens anvisninger?) (Hvorfor/begrund?)
3. Hvad er jeres umiddelbare tanker om at vaccinere mod en virus, der kan medføre livmoderhalskræft?

Intervention: Overhead med information om HPV og livmoderhalskræft:

De fleste mennesker kender ikke så meget til livmoderhalskræft og sammenhængen med den virus, der hedder HPV. Diana vil derfor lige kort fortælle om virussen og den nye vaccine.

4. Efter I nu har hørt lidt mere om HPV-virus og livmoderhalskræft, hvilke overvejelser ville I da gøre i forbindelse med beslutningen om at lade jeres børn vaccinere mod HPV-virus? Hvad synes I taler for og imod?
 - c. Synes I, at man bør vaccinere både drenge og piger eller kun pigerne?
 - d. Hvordan ville det påvirke jeres beslutning, hvis I selv skal betale for vaccinen?
 - e. Det, at HPV er seksuelt overført, hvordan påvirker det jeres syn på vaccinen?
5. Her til sidst - for vi skal til at runde af nu - vil vi gerne høre, hvor sandsynligt det er, at I hver især vil lade jeres børn vaccinere mod HPV - når I har afvejet argumenterne for og imod (begrund)?

Bilag 8: Spørgeguide til de 18-22 årige fokusgruppedeltagere

Introduktion

1. Vi vil gerne starte med en navnerunde, hvor I hver kort fortæller jeres fornavn og hvor gamle, I er, og om I har prøvet at blive vaccineret - som børn eller fx i forbindelse med en rejse.
2. Først kunne vi godt tænke os at høre lidt generelt om jeres holdninger til vaccination: Synes I fx man skal blive vaccineret mod så mange eller så få sygdomme som muligt (afhængigt af alvor, risiko, udbredelse...) - begrund?
 - a. (Eller er vaccination mest noget man bare gør efter lægens anvisninger?)
3. Hvad er jeres umiddelbare tanker om at vaccinere mod en virus, der kan medføre livmoderhalskræft?

Intervention: Overhead med information om HPV og livmoderhalskræft:

De fleste mennesker kender ikke så meget til livmoderhalskræft og sammenhængen med den virus, der hedder HPV. Diana vil derfor lige kort fortælle om virussen og den nye vaccine.

4. Efter I nu har hørt lidt mere om HPV-virus og livmoderhalskræft, hvilke overvejelser ville I da gøre i forbindelse med beslutningen om at blive vaccineret mod HPV-virus? Hvad synes I taler for og imod?
 - b. Synes I, at både drenge og piger eller kun pigerne skal vaccineres?
 - c. Hvordan ville det påvirke jeres beslutning, hvis I selv skal betale for vaccinen?
 - d. Det, at HPV er seksuelt overført, hvordan påvirker det jeres syn på vaccinen?
5. Her til sidst - for vi skal til at runde af nu - vil vi gerne høre, hvor sandsynligt det er, at I hver især vil vælge at blive vaccineret mod HPV - når I har afvejet argumenterne for og imod (begrund)?

Så vil vi begge gerne sige tusind tak for jeres hjælp. Som aftalt får I en vingave fra Sundhedsstyrelsen som tak.

Bilag 9: Information om HPV og livmoderhalskræft til fokusgruppedeltagerne

(Denne oversigt blev præsenteret for fokusgruppedeltagerne på en overhead)

- Human Papilloma Virus (HPV) er gruppe af over 100 forskellige typer virus, som kan inficere hud eller slimhinder.
- HPV er meget almindelig: 60-80% af alle får en HPV-infektion i løbet af livet.
- HPV-infektion giver oftest ingen symptomer og forsvinder oftest af sig selv.
- Nogle bestemte typer af HPV kan hos nogle få medføre at man får livmoderhalskræft.
- Disse HPV-typer overføres ved seksuel kontakt.
- I Danmark er der ca. 400 tilfælde af livmoderhalskræft pr. år og ca. 175 dødsfald.
- Både drenge og piger kan være smittebærere af HPV.
- HPV-vaccinen forventes at kunne forebygge ca. 70% af tilfældene af livmoderhalskræft hos vaccinerede kvinder.
- Vaccinen virker kun, hvis man ikke allerede er smittet med de bestemte HPV-typer.
- Vaccinen mod HPV skal derfor helst gives før seksuel debut.

Manuskript til information om HPV og livmoderhalskræft:

(Dette blev fremlagt mundtligt, mens overheaden blev vist)

- Human Papilloma Virus (HPV) er en gruppe af over 100 forskellige typer virus, som kan inficere hud eller slimhinder.
- Infektioner med HPV er meget almindelige. Mange får en HPV-infektion på et tidspunkt i deres liv.
- HPV-infektion giver oftest ingen symptomer og forsvinder som regel af sig selv. Det vil sige, at man kan have eller have haft infektion med HPV uden at vide det.
- Nogle typer kan give forskellige slags vorter, bl.a. kønsvorter. Andre typer kan i få tilfælde være medvirkende årsag til livmoderhalskræft eller andre sjældnere former for kræft, som fx kræft i penis hos mænd.
- Disse HPV-typer overføres fra person til person ved seksuel kontakt. Brug af kondom kan formindske, men ikke fjerne risikoen for smitte.
- I Danmark er der ca. 400 tilfælde af livmoderhalskræft pr. år og ca. 175 dødsfald.
- Både drenge/mænd og piger/kvinder kan være smittebærere af HPV - drenge/mænd udvikler selvsagt ikke livmoderhalskræft, men kan overføre virus til piger/kvinder.
- Vaccinen forventes at kunne forebygge ca. 70% af tilfældene af livmoderhalskræft hos vaccinerede kvinder, hvis de ikke allerede har været smittet med den pågældende HPV-type.
- HPV-vaccinen mod livmoderhalskræft skal derfor helst gives før seksuel debut.

Bilag 10: Litteraturoversigt til økonomikapitlet

Studie	Titel	Design	Resultater
Sanders, GD & Taira, AV, 2003 (106)	<i>Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus</i>	Kohorte model (Markov model), for kohorte af piger der følges i restlevetiden	Vaccination mod høj risiko HPV af alle 12-årige piger i USA Gennemsnitlig levetidsgevinst på 2,8 dage eller 4 kvalitetsjusterede leve-dage Gennemsnitlig ekstra (inkrementale) omkostninger på 246 USD Inkremental omkostningseffekt ratio estimeret til 32.066 USD/leveår eller 22.755 USD/kvalitetsjusteret leveår
Kulasingam, SL & Myers, ER, 2003 (107)	<i>Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs.</i>	Kohorte model (Markov model), for kohorte af piger der følges i alderen 12-85 år	Vaccination af 12-årige piger mod "70% of oncogenic HPV-types, including HPV 16 and HPV 18" Hovedresultat en omkostningseffekt ratio på 44.889 USD/kvalitetsjusteret leveår (der analyseres på 40 forskellige kombinationer af vaccination og screening versus screening alene)
Goldie, SJ et al., 2004 (108)	<i>Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine.</i>	Kohorte model (Markov model), for kohorte af piger der følges i restlevetiden	Vaccination mod HPV 16 og 18 af 12-årige piger Omkostningseffekt ratioer i størrelsesordenen 20.000-34.000 USD/kvalitetsjusteret leveår alt afhængig af vaccins effektivitet En række scenarier giver omkostningseffekt ratioer under 60.000 USD/kvalitetsjusteret leveår Inkluderer indirekte omkostninger i form af forældres tidsforbrug ved ledsagelse af deres 12-årige barn til lægen i forbindelse med HPV-vaccination
Taira, AV et al., 2004 (109)	<i>Evaluating human papillomavirus vaccination programs</i>	Hybrid model for en hypotetisk population/kohorte i alderen 12-50 år	Vaccination mod HPV 16 og 18 Vaccination af piger alene: gevinst i levetid på 5,0 dage, gevinst i kvalitetsjusteres levetid på 6,1 dage svarende til en omkostningseffekt ratio på 17.802 USD/leveår og 14.583 USD/kvalitetsjusteret leveår Vaccination af piger og drenge: gevinst i levetid på 5,18 dage, gevinst i kvalitetsjusteres levetid på 6,31 dage svarende til en omkostningseffekt ratio på 534.317 USD/leveår og 442.039 USD/kvalitetsjusteret leveår
Elbasha, EH et al., 2007 (110)	<i>Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies</i>	Dynamisk model for en hypotetisk population på 100.000 personer i alderen 12 til +85 år	Vaccination mod HPV 6, 11, 16 og 18 af 12-årige piger og evt. drenge Vaccination af piger alene med catch-up: omkostningseffekt ratio på 4.666 USD/kvalitetsjusteret leveår Vaccination af piger og drenge med catch-up: omkostnings-effekt ratio på 45.056 USD/kvalitetsjusteret leveår Eksklusion af HPV 6/11-vaccinen og effekten af flokkimmunitet (herd immunity): omkostningseffekt ratio på 21.404 USD/kvalitetsjusteret leveår ved vaccination af piger

Bilag 11: Variable og konstanter i den individbaserede simuleringsmodel

Variabel	Værdi	Kilde
Individspecifik:		
Alder (år)	9-78	
Køn	Mand/kvinde	Sat til 50%
Samtidige partnere	0, 1 eller 2, uniform/blok fordeling	Skøn
Varighed af forhold (mdr.)	$Y = \text{abs}$ random-normal ($0.8 \cdot \text{alder} - 12$) ($\text{alder} / 0.5$) *12.	Skøn
Samlejehyppighed	Random-gamma 9,48; 9,95	Burchell et al. (2006) (21)
Varighed af HPV-16 (mdr.)	Random- exponential 14	Elbasha et al. (2007) (110) angiver en gennemsnitlig varighed på 14 måneder, men ingen fordeling. Taira et al. (2004) (109) anvender en logistisk funktion med årlig sandsynlighed for spontan clearing på 55%.
Varighed af HPV-18 (mdr.)	Random- exponential 14	Elbasha et al. (2007) (110) angiver en gennemsnitlig varighed på 14 måneder, men ingen fordeling. Taira et al. (2004) (109) anvender en logistisk funktion med årlig sandsynlighed for spontan clearing på 55%.
Vaccinationsstatus	0 eller 1	
Keglesnit	0 eller 1	
HPV-specifikt:		
Overgangssandsynligheder		
HPV-CIN1	0,0082 pr. md.	Elbasha et al 2007 (110).
CIN1-HPV/clear	0,329 pr. år	Elbasha et al 2007 (110).
Smittorisiko - for HPV 16 pr. samleje - for HPV 18 pr. samleje	0,3 0,3	Elbasha et al 2007 (110).

Konstanter anvendt i modellen:

Populationsfraktioner i de enkelte aldersgrupper:

Alder (år):	Fraktion:
9-14	0,091
15-19	0,068
20-24	0,063
25-29	0,072
30-34	0,084
35-39	0,087
40-44	0,089
45-49	0,081
50-54	0,078
55-59	0,082
60-64	0,074
65-69	0,054
70-74	0,042
75-79	0,034

Overgangssandsynligheder fra HPV-infektion til forskellige stadier af celleforandringer

Fra HPV til CIN1	0,0082 pr. måned
Fra CIN1 til CIN2	0,33 pr. år.
Fra CIN2 til CIN3	0,50 pr. år
Fra CIN3 til livmoderhalskræft	0,41 pr. år
Fra CIN1 til HPV	0,329 pr. år
Fra CIN2 til CIN1	0,10 pr. år
Fra CIN3 til CIN2	0,02 pr. år

Bilag 12: Habilitetserklæringer fra projektgruppens medlemmer

Uafhængighedserklæringer:

Finn Børlum Kristensen, Mads Frellsen, Diana Reerman, Birgitte M. Bonnevie, Birgitte Holm Petersen, Christina Stentoft Hoxer, Martin Jepsen og Svend Andersen har underskrevet en uafhængighedserklæring, hvoraf det fremgår, at de ikke har økonomiske interesser inden for medicinalvirksomheder med aktiviteter inden for projektets emne, herunder:

- at man ikke har honoreret bibeskæftigelse i sådan virksomhed m.v.
- at man ikke personligt er aktionær, har patentrettigheder e.l. i sådan virksomhed
- at den arbejdsplads, man er ansvarlig for, ikke modtager støtte fra sådan virksomhed

Selvdeklarationer:

Kåre Mølbak:

”Jeg er ansat som tjenestemand med virke som afdelingschef på Statens Serum Institut, Epidemiologisk afdeling. Dette ansættelsesforhold er uafhængig af Statens Serum Instituts kommercielle aktivitet. Ifølge Sundhedsloven udleverer Statens Serum Institut vacciner til de danske børnevaccinationsprogram, og overvåger tilslutningen til vaccinationsprogrammet. Der er ikke produktion af vacciner mod humant papillomvirus på Statens Serum Institut. Jeg har ikke været involveret i forskningsprojekter i relation til HPV eller HPV-vaccine.”

Danny Svane:

”Afdelingen har deltaget i MSD projekt vedrørende vaccination af kvinder mellem 13 og 23 år, gennem fire år. I dette projekt har jeg været aktiv som læge aflønnet af afdelingen. Herudover har jeg deltaget i informationsmøder afholdt af MSD som endvidere har haft karakter af advisory board. Endvidere foretaget undervisning for læge/personalegrupper mod honorar.

For firmaet GSK/Sanofi Pasteur har jeg deltaget i advisory board møder (honoreret”).

Susanne Krüger Kjær:

”Jeg er primær investigator på FUTURE2, som er Merck's fase3 undersøgelse af HPV-vaccine i Danmark. Jeg sidder i den internationale, videnskabelige styrekomite (honoreret) for Merck's vaccinationsprogram. Jeg laver opfølgingsstudier på vaccinen sammen med kolleger fra de andre nordiske lande finansieret af Merck. Da mit hovedarbejdsområde bl.a. er HPV, holder jeg også foredrag (indimellem lønnede) om HPV, cervix-cancer og vaccination”.

Jens Olsen:

”Jeg mener ikke, at jeg eller CAST har nogle interessekonflikter, men for god ordens skyld vil jeg gerne deklarerer følgende:

- Jeg har tidligere modtaget et personligt honorar fra GlaxoSmithKline, Danmark, for et oplæg om en sundhedsøkonomisk analyse af et præparat indenfor tromboseprofylakse.
- Jeg har ikke aktier eller finansielle interesser i den farmaceutiske industri.

CAST, som jo er baseret på 100% ekstern finansiering, har gennemført projekter for GlaxoSmithKline, Sanofi-Aventis A/S, Merck A/S, MSD, Shering-Plough, Lundbeck A/S og Carefarm A/S. Under 5% af CAST's omsætning stammer fra den farmaceutiske industri. Pt. (dvs. oktober 2006) indgår CAST i projekter for MSD og Shering-Plough, men ingen af disse projekter vedrører vaccination.”

Gitte Lee Mortensen:

”Jeg har ingen finansielle interesser i eller anden tilknytning til den farmaceutiske industri eller institutioner, der har interesser i HPV-vaccination”.

CAST, som er baseret på 100% ekstern finansiering, har gennemført eller gennemfører projekter for GlaxoSmithKline, Sanofi-Aventis A/S, Merck A/S, Lundbeck A/S og Carefarm A/S. Under 5% af CAST's omsætning stammer fra den farmaceutiske industri.”

Gitte Strauss:

”Mine interesse-konflikter: jeg har ingen økonomiske interesser i de 2 firmaer som producerer vaccinerne. Jeg har stået for gennemførelsen af GSK's vaccineforsøg i DK, og laver nu langtidsopfølgning af disse deltagere.”

Lene Flachs:

”Jeg er alment praktiserende læge under Sygesikringen og har hverken økonomiske eller lægefaglige interessekonflikter vedr. deltagelse i MTV-arbejdsgruppens arbejde om HPV-vaccination”.

Referenceliste

1. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1995;64:1-378.
2. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? the international perspective. Int J Cancer. 2004 Aug 20;111(2):278-85.
3. Stanley M. Immune responses to genital HPV. In: Monsonego J, editor. Emerging issues on HPV infections. From science to practice. Basel: Karger; 2006. p. 34-43.
4. Kræft i danmark. en opslagsbog.[homepage on the Internet]. København: Kræftens Bekæmpelse og Fadl's forlag. 2006. Available from: <http://www.cancer.dk/resources/kraeftaldkokt2006.pdf>.
5. Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Chapter 12: Prophylactic HPV vaccines: Underlying mechanisms. Vaccine. 2006 Aug 21;24 Suppl 3:S106-13.
6. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. Vaccine. 2006 Mar 30;24 Suppl 1:S1-15.
7. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003 Feb 6;348(6):518-27.
8. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999 Sep;189(1):12-9.
9. Kjær SK, van den Brule, A.J.C., Paull G, Svare EI, Sherman ME, Thomsen BL, et al. Type-specific persistence of high-risk human papillomavirus (HPV) is the major indicator of high-grade cervical squamous intraepithelial lesions (SIL) in 20-29 years old women. BMJ. 2002(325):572-3.
10. Kjær SK, Høgdaal E, Frederiksen F, Munk C, van den Brule, A.J.C., Svare EI, et al. The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk HPV positive, cytologically normal women over 10 years? Cancer Research. 2006.
11. Franceschi S. The IARC commitment to cancer prevention: The example of papillomavirus and cervical cancer. Recent Results Cancer Res. 2005;166:277-97.
12. Kjaer SK. Risk factors for cervical neoplasia in denmark. APMIS Suppl. 1998;80:1-41.
13. Franco EL, Schlecht NF, Saslow D. The epidemiology of cervical cancer. Cancer J. 2003 Sep-Oct;9(5):348-59.

14. Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: Unresolved issues. *Nat Rev Cancer*. 2007 Jan;7(1):11-22.
15. Kjaer SK, Breugelmans G, Munk C, Junge J, Watson M, Ifner T. Population-based prevalence, age and type distribution of HPV. *World Congress of Gynecology and Obstetrics, FIGO*. 2006.
16. Kjaer SK, Chackerian B, van den Brule, A.J.C., et al. High-risk human papilloma virus is sexually transmitted: Evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001(10):101-6.
17. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: Incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*. 2003 Feb 1;157(3):218-26.
18. Burchell AN, Winer RL, de Sanjose S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*. 2006 Aug 21;24 Suppl 3:S52-61.
19. Derkay CS, Darrow DH. Recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006 Jan;115(1):1-11.
20. Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis*. 2002 Nov;29(11):725-35.
21. Burchell AN, Richardson H, Mahmud SM, Trottier H, Tellier PP, Hanley J, et al. Modeling the sexual transmissibility of human papillomavirus infection using stochastic computer simulation and empirical data from a cohort study of young women in montreal, canada. *Am J Epidemiol*. 2006 Mar 15;163(6):534-43.
22. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine*. 2006 Aug 21;24 Suppl 3:S26-34.
23. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Munoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the international agency for research on cancer HPV prevalence surveys: A pooled analysis. *Lancet*. 2005 Sep 17-23;366(9490):991-8.
24. Kruger Kjaer S. Personlig meddelelse. januar 2007.
25. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006 Aug 21;24 Suppl 3:S11-25.
26. Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006 Aug 21;24S3:S1-S10.
27. Varbo A. Personlig meddelelse. 2007.
28. Bandrup L. Personlig meddelelse. 2007.

29. Frisch M. Personlig meddelelse. 2007.
30. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002 cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. In: IARC CancerBase No. 5 version 2.0. Lyon: IARC Press; 2004.
31. Anbefalede retningslinjer for danske patologi-afdelinger vedrørende kvalitetssikring af screening mod livmoderhalskræft. [homepage on the Internet]. . Available from: <http://www.dspac.org/sider/publikationer/2004/cytologi.pdf>.
32. Gray, McKee. Diagnostic Cytopathology. 2nd ed. Elsevier Science Ltd.: Churchill Livingstone; 2003. p. 726-8.
33. WHO ICD-10: International statistic classification of diseases and related health problems, 10th revision. version for 2006 [homepage on the Internet]. . Available from: <http://www3.who.int/icd/currentversion/fr-icd.htm>.
34. Benedet JL, Bender H, Jones H, 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO committee on gynecologic oncology. Int J Gynaecol Obstet. 2000 Aug;70(2):209-62.
35. Guidelines ang. udredning og behandling af cervikale dysplasi. 2001 [homepage on the Internet]. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi [cited 2007 Apr 17]. Available from: <http://www.dsog.dk/files/DYSPLASI.pdf>.
36. Retningslinjer - cervix cancer [homepage on the Internet]. Dansk Gynækologisk Cancer [cited 2007 Apr 17]. Available from: <http://www.dgc-dk.dk/Retningslinier/DGC%20retningslinier%20for%20cervix%201.3-filer/DGC%20retningslinier%20for%20cervix,%20revideret%20jan.2007.pdf>.
37. Annual report on results of treatment in gynecological cancer. Elsevier. 1998;23.
38. Kyndi M, Frederiksen K, Kruger Kjaer S. Cervical cancer incidence in denmark over six decades (1943-2002). Acta Obstet Gynecol Scand. 2006;85(1):106-11.
39. Engholm G, Storm HH, Ferlay J, Christensen N, Bray F, Ólafsdóttir E, et al. NORDCAN: Cancer incidence and mortality in the nordic countries, version 2.2. In: ; 2006.
40. Udtræk fra det nationale patologiregister (PatologiDatabank). oktober 2006.
41. Larsen LP, Olesen F. Women's knowledge of and attitude towards organized cervical smear screening. Acta Obstet Gynecol Scand 1998 Nov;77(10):988-96.
42. Lynge E. Screening for kræftsygdomme. international viden og dansk praksis. Ugeskr Læger. 2002:164-7.
43. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. J Natl Cancer Inst. 2005 Jul 20;97(14):1072-9.

44. Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler CM. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Jul 20;97(14):1066-71.
45. Produktresumé for gardasil [homepage on the Internet]. EMEA [cited 2007 Feb 25]. Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/H-703-PI-da.pdf>.
46. Ault KA, Giuliano AR, Edwards RP, Tamms G, Kim LL, Smith JF, et al. A phase I study to evaluate a human papillomavirus (HPV) type 18 L1 VLP vaccine. *Vaccine.* 2004 Aug 13;22(23-24):3004-7.
47. Fife KH, Wheeler CM, Koutsky LA, Barr E, Brown DR, Schiff MA, et al. Dose-ranging studies of the safety and immunogenicity of human papillomavirus type 11 and type 16 virus-like particle candidate vaccines in young healthy women. *Vaccine.* 2004 Jul 29;22(21-22):2943-52.
48. Harro CD, Pang YY, Roden RB, Hildesheim A, Wang Z, Reynolds MJ, et al. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Feb 21;93(4):284-92.
49. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med.* 2002 Nov 21;347(21):1645-51.
50. Brown DR, Bryan JT, Schroeder JM, Robinson TS, Fife KH, Wheeler CM, et al. Neutralization of human papillomavirus type 11 (HPV-11) by serum from women vaccinated with yeast-derived HPV-11 L1 virus-like particles: Correlation with competitive radioimmunoassay titer. *J Infect Dis.* 2001 Nov 1;184(9):1183-6.
51. Poland GA, Jacobson RM, Koutsky LA, Tamms GM, Railkar R, Smith JF, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a novel vaccine for human papillomavirus 16: A 2-year randomized controlled clinical trial. *Mayo Clin Proc.* 2005 May;80(5):601-10.
52. Brown DR, Fife KH, Wheeler CM, Koutsky LA, Lupinacci LM, Railkar R, et al. Early assessment of the efficacy of a human papillomavirus type 16 L1 virus-like particle vaccine. *Vaccine.* 2004 Jul 29;22(21-22):2936-42.
53. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006 Jan;107(1):18-27.
54. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: A randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005 May;6(5):271-8.
55. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: A randomised controlled trial. *Lancet.* 2004 Nov 13-19;364(9447):1757-65.

56. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: Follow-up from a randomised control trial. *Lancet*. 2006 Apr 15;367(9518):1247-55.
57. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, 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 Dec 4;95(11):1459-66.
58. Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, et al. American cancer society guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin*. 2007 Jan-Feb;57(1):7-28.
59. Vogel FR, Hem SL. Immunologic adjuvants. ; In: Plotkin SA, Orenstein AA (eds): *Vaccines 4.ed.*, Philadelphia: Saunders, 2004.
60. Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine*. 2006 Aug 14;24(33-34):5937-49.
61. Nevens F, Zuckerman JN, Burroughs AK, Jung MC, Bayas JM, Kallinowski B, et al. Immunogenicity and safety of an experimental adjuvanted hepatitis B candidate vaccine in liver transplant patients. *Liver Transpl*. 2006 Oct;12(10):1489-95.
62. Bourne N, Milligan GN, Stanberry LR, Stegall R, Pyles RB. Impact of immunization with glycoprotein D2/AS04 on herpes simplex virus type 2 shedding into the genital tract in guinea pigs that become infected. *J Infect Dis*. 2005 Dec 15;192(12):2117-23.
63. Tong NK, Beran J, Kee SA, Miguel JL, Sanchez C, Bayas JM, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted hepatitis B vaccine in pre-hemodialysis and hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2005 Nov;68(5):2298-303.
64. Bogaert D, Hermans PW, Adrian PV, Rumke HC, de Groot R. Pneumococcal vaccines: An update on current strategies. *Vaccine*. 2004 Jun 2;22(17-18):2209-20.
65. CDC. general recommendations on immunization: Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP) and the american academy of family physicians (AAFP). *MMWR* 2002/ 51(RR02);1-36 [homepage on the Internet]. . Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5102a1.htm#tab2>.
66. Brabin L, Roberts SA, Farzaneh F, Kitchener HC. Future acceptance of adolescent human papillomavirus vaccination: A survey of parental attitudes. *Vaccine*. 2006 Apr 12;24(16):3087-94.
67. Boehner CW, Howe SR, Bernstein DI, Rosenthal SL. Viral sexually transmitted disease vaccine acceptability among college students. *Sex Transm Dis*. 2003 Oct;30(10):774-8.

68. Davis K, Dickman ED, Ferris D, Dias JK. Human papillomavirus vaccine acceptability among parents of 10- to 15-year-old adolescents. *J Low Genit Tract Dis.* 2004 Jul;8(3):188-94.
69. Dempsey AF, Zimet GD, Davis RL, Koutsky L. Factors that are associated with parental acceptance of human papillomavirus vaccines: A randomized intervention study of written information about HPV. *Pediatrics.* 2006 May;117(5):1486-93.
70. Hoover DR, Carfioli B, Moench EA. Attitudes of adolescent/young adult women toward human papillomavirus vaccination and clinical trials. *Health Care Women Int.* 2000 Jul-Aug;21(5):375-91.
71. Kahn JA, Rosenthal SL, Hamann T, Bernstein DI. Attitudes about human papillomavirus vaccine in young women. *Int J STD AIDS.* 2003 May;14(5):300-6.
72. Slomovitz BM, Sun CC, Frumovitz M, Soliman PT, Schmeler KM, Pearson HC, et al. Are women ready for the HPV vaccine? *Gynecol Oncol.* 2006 Oct;103(1):151-4.
73. Marlow LA, Waller J, Wardle J. Parental attitudes to pre-pubertal HPV vaccination. *Vaccine.* 2007 Mar 1;25(11):1945-52.
74. Waller J, Marlow LA, Wardle J. Mothers' attitudes towards preventing cervical cancer through human papillomavirus vaccination: A qualitative study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 Jul;15(7):1257-61.
75. Friedman AL, Sheppard H. Exploring the knowledge, attitudes, beliefs, and communication preferences of the general public regarding HPV: Findings from CDC focus group research and implications for practice. *Health Educ Behav.* 2007 Jan 3.
76. Noakes K, Yarwood J, Salisbury D. Parental response to the introduction of a vaccine against human papilloma virus. *Hum Vaccin.* 2006 Nov-Dec;2(6):243-8.
77. Gerend MA, Lee SC, Shepherd JE. Predictors of human papillomavirus vaccination acceptability among underserved women. *Sex Transm Dis.* 2006 Nov 29.
78. Mays RM, Sturm LA, Zimet GD. Parental perspectives on vaccinating children against sexually transmitted infections. *Soc Sci Med.* 2004 Apr;58(7):1405-13.
79. McClelland A, Liamputtong P. Knowledge and acceptance of human papillomavirus vaccination: Perspectives of young australians living in melbourne, australia. *Sex Health.* 2006 May;3(2):95-101.
80. Zimet GD, Mays RM, Winston Y, Kee R, Dickes J, Su L. Acceptability of human papillomavirus immunization. *J Womens Health Gen Based Med.* 2000 Jan-Feb;9(1):47-50.
81. Olshen E, Woods ER, Austin SB, Luskin M, Bauchner H. Parental acceptance of the human papillomavirus vaccine. *J Adolesc Health.* 2005 Sep;37(3):248-51.
82. Krueger RA, Casey MA. *Focus groups: A practical guide for applied research.* 3rd Edition ed. USA: Sage Publications, Inc.; 2000.

83. Andersen S. Som dig selv. en indføring i etik. second ed. Århus: Aarhus Universitetsforlag; 2003.
84. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. 5.th ed. New York: Oxford University Press; 2001.
85. de Melo-Martin I. The promise of the human papillomavirus vaccine does not confer immunity against ethical reflection. *Oncologist*. 2006 Apr;11(4):393-6.
86. Lo B. HPV vaccine and adolescents' sexual activity. *BMJ*. 2006;332:1106-7.
87. Zimmerman RK. Ethical analysis of HPV vaccine policy options. *Vaccine*. 2006 May 29;24(22):4812-20.
88. Børnevaccinationsprogrammet i danmark [homepage on the Internet]. København: Sundhedsstyrelsen. 2004 [cited 2007 Mar 1]. Available from: http://www.sst.dk/publ/Publ2004/Boernevacc_program.pdf.
89. Knudsen LB. UNG2006 15-24-åriges seksualitet - viden, holdninger og adfærd. København: Sundhedsstyrelsen; 2007.
90. Sundhedsstyrelsen. 11-15 åriges livsstil og sundhedsvaner 2004 - og udviklingen siden 1997. København: Sundhedsstyrelsen; 2006.
91. Sundhedsloven, lov nr. 546 af 24.6.2005 [homepage on the Internet]. . 2005 [cited 2007 Mar 1]. Available from: <http://www.boernesundhed.dk/download/pdf/sundhedsloven%20vedtaget%20050624.pdf>.
92. Bekendtgørelse om gratis vaccination mod visse smitsomme sygdomme m.v., nr. 1171 af 7.12.2005 [homepage on the Internet]. www.retsinfo.dk. 2005 [cited 2007 Mar 1]. Available from: <http://www.retsinfo.dk/DELFIN/HTML/B2005/0117105.htm>.
93. Børnevaccinationsprogrammet [homepage on the Internet]. Sundhedsstyrelsen [cited 2007 Feb 28]. Available from: http://www.sst.dk/Forebyggelse/Sygdomsforebyggelse_og_vaccination/Vaccination/Boernevaccinationsprogrammet.aspx?lang=da.
94. Bekendtgørelse om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m., nr. 1237 af 12.12.2005 [homepage on the Internet]. . Available from: http://147.29.40.91/_SHOWF_A201911662/790&B20050123705REGL&0003&000034.
95. Lov om lægemidler, nr. 1180 af 12.12.2005 [homepage on the Internet]. www.retsinfo.dk. 2005 [cited 2007 Mar 1]. Available from: http://www.retsinfo.dk/_LINK_0/0&ACCN/A20050118030.
96. De Sanjose S, Bosch FX, Munoz Nea. Social differences in sexual behaviour and cervical cancer. *IARC Sci Publ*. 1997;138:309-17.

97. Fiander AN, Tristram AJ, Davidson EJ, Tomlinson AE, Man S, Baldwin PJ, et al. Prime-boost vaccination strategy in women with high-grade, noncervical anogenital intraepithelial neoplasia: Clinical results from a multicenter phase II trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 May-Jun;16(3):1075-81.
98. PLO, ydelsesstatistik 2006 CSC-data.
99. Sundhedsstyrelsen. Referat fra vaccinationsudvalgsmøde 7. februar 2007. In press 2007.
100. Andersen PH, Valentiner-Branth P, Glismann S, Christiansen AH, Simonsen JB. Di-te-ki-Pol/Hib-vaccination - tilslutning ultimo 2005. *EPI-NYT*. 2007(8):1.
101. Valentiner-Branth P, Glismann S, Christiansen AH, Andersen PH, Simonsen JB. MFR-vaccination - tilslutning ultimo 2005. *EPI-NYT*. uge 6, 2007.
102. Sales J, Flachs L. Mod færre risikobørn: Et projekt om MFR-vaccination. *Månedsskrift for praktisk Lægegering*. 2003;81(11):1503-12.
103. Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering. Indførelse af hepatitis B vaccination som en del af børnevaccinationsprogrammet i Danmark. en medicinsk teknologivurdering. København: Sundhedsstyrelsen; 2003. Report No.: Medicinsk Teknologivurdering - puljeprojekter 2003;3 (1).
104. Mølbak K. Personlig meddelelse. 2007.
105. 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.
106. Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis*. 2003 Jan;9(1):37-48.
107. Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA*. 2003 Aug 13;290(6):781-9.
108. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX, et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Apr 21;96(8):604-15.
109. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis*. 2004 Nov;10(11):1915-23.
110. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(1):28-41.
111. Graugård C, Epløv LF, Giraldi A, Kristensen E, Munck E, Møhl B, et al. *Continuum complete international encyclopedia of sexuality*. Francoeur RT and Noonan R, editors. New York and London: The Continuum International Publishing Group; 2004.

112. Barabasi AL. *Linked: The new science of networks*. Cambridge, Massachusetts: Perseus; 2001.
113. Weitz JS, Benfey PN, Wingreen NS. Evolution, interactions, and biological networks. *PLoS Biol.* 2007 Jan;5(1):e11.
114. NetLogo [homepage on the Internet]. Northwestern University, Evanston, IL: Center for Connected Learning and Computer-Based Modeling. Available from: <http://ccl.northwestern.edu/netlogo/>.
115. [homepage on the Internet]. Danmarks Statistik [cited 10-02-2007]. Available from: www.statistikbanken.dk.
116. [homepage on the Internet]. [cited 10-4-2007]. Available from: www.medicin.dk.
117. Overenskomst for almen praksis [homepage on the Internet]. Sygesikringens Forhandlingsudvalg og Praktiserende Lægers Organisation [cited 2007 Feb 12]. Available from: www.laeger.dk.
118. Interaktiv DRG [homepage on the Internet]. Sundhedsstyrelsen [cited 2007 Feb 12]. Available from: <http://drgservice.sst.dk/grouper> (DkDRG-/DAGS-2006).
119. Zhao KJ, Cheng H, Zhu KJ, Xu Y, Chen ML, Zhang X, et al. Recombined DNA vaccines encoding calreticulin linked to HPV6bE7 enhance immune response and inhibit angiogenic activity in B16 melanoma mouse model expressing HPV 6bE7 antigen. *Arch Dermatol Res.* 2006 Jul;298(2):64-72.
120. Kristensen FB, Hørder M, Poulsen PB. *Metodehåndbog for medicinsk teknologivurdering*. København: Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering; 2001.
121. Tabel LON06 [homepage on the Internet]. Danmarks Statistik [cited 2007 Apr 17]. Available from: www.statistikbanken.dk.
122. Tabel AKU1 og AKU7 [homepage on the Internet]. Danmarks Statistik [cited 2007 Apr 17]. Available from: www.statistikbanken.dk.
123. MEDIA RELEASE - minister for health and ageing, tony abbott MHR [homepage on the Internet]. Australia: Department of Health and Ageing.
124. Syrjänen K, Monsonego J (ed): *Emerging issues on HPV infections: From science to practice*. Karger. 2006:157-164.
125. Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering. *Væskebaseret teknik og udstrykningsteknik anvendt til screening for livmoderhalskræft i Danmark - en medicinsk teknologivurdering*. København: Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering; 2005. Report No.: 7(3).
126. Jakobsen AK, Engelholm SA, Knudsen JB. Cervix cancer. *Ugeskr Læger.* 2002 Jun 3;164(23):3059-62.
127. Canadian Coordinating Office of Health Technology Assessment. *Guidelines for economic evaluation of pharmaceuticals*: Canada. . 1997;2nd ed.

128. Nilsen E, Alfsen GC, Feiring B, Skjeldestad FE, Steen R, Sæterdal I. Vaksiner mot humant papillomavirus (HPV). vurdering av effekt av profylaktiske HPV-vaksiner. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2007. Report No.: X-2007.
129. Egawa K. New types of human papillomaviruses and intracytoplasmic inclusion bodies: A classification of inclusion warts according to clinical features, histology and associated HPV types. *Br J Dermatol.* 1994 Feb;130(2):158-66.
130. Kirnbauer R, Lenz P, Okun MM. Human papillomavirus. *Dermatology.* 2003(chapter 79):1217-33.
131. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervico-vaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998 Feb 12;338(7):423-8.
132. Oriel JD. Natural history of genital warts. *Br J Vener Dis.* 1971 Feb;47(1):1-13.
133. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med.* 1997 May 5;102(5A):3-8.
134. Munk C, Svare EI, Poll P, Bock JE, Kjaer SK. History of genital warts in 10,838 women 20 to 29 years of age from the general population. risk factors and association with papanicolaou smear history. *Sex Transm Dis.* 1997 Nov;24(10):567-72.
135. Go C, Schwartz MR, Donovan DT. Molecular transformation of recurrent respiratory papillomatosis: Viral typing and p53 overexpression. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003 Apr;112(4):298-302.
136. Cheng WF, Hung CF, Hsu KF, Chai CY, He L, Ling M, et al. Enhancement of sindbis virus self-replicating RNA vaccine potency by targeting antigen to endosomal/lysosomal compartments. *Hum Gene Ther.* 2001 Feb 10;12(3):235-52.
137. Bermudez-Humaran LG, Cortes-Perez NG, Lefevre F, Guimaraes V, Rabot S, Alcocer-Gonzalez JM, et al. A novel mucosal vaccine based on live lactococci expressing E7 antigen and IL-12 induces systemic and mucosal immune responses and protects mice against human papillomavirus type 16-induced tumors. *J Immunol.* 2005 Dec 1;175(11):7297-302.

Livmoderhalskræft rammer hvert år over 400 kvinder i Danmark, hvoraf ca. 175 dør af sygdommen. Trods indførelse af screeningsprogram har Danmark en af de højeste forekomster og dødeligheder af livmoderhalskræft i EU.

Infektion med humant papillomvirus (HPV) er en forudsætning for at udvikle livmoderhalskræft.

Der er på nuværende tidspunkt afprøvet to vacciner mod HPV, hvilket medfører en potentiel mulighed for at kunne reducere risikoen for livmoderhalskræft ved vaccination.

På baggrund heraf har Enhed for Medicinsk Teknologivurdering gennemført en medicinsk teknologivurdering. Denne rapport giver et evidensbaseret bidrag til beslutningsgrundlaget for stillingtagen til den nye mulighed for vaccination.

www.sst.dk

Sundhedsstyrelsen
Enhed for Medicinsk Teknologivurdering
Islands Brygge 67
2300 København S
Tlf. 72 22 74 00
E-mail: emtv@sst.dk
Hjemmeside: www.cemtv.dk

Rapporten kan downloades fra www.cemtv.dk under publikationer