DMCG.dk

Klinisk retningslinje

HPV-vaccination mod anal dysplasi og anal cancer

Dansk Anal Cancer Gruppe (DACG)

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Version 1.0

Fagligt godkendt
25.03.2026 (Dansk Anal Cancer Gruppe | DACG)

Administrativt godkendt
06.05.2026 (SundK Retningslinjefunktionen)

Planlagt opdatering
01.05.2029

Indeksering
DACG, Anal Intraepithelial Neoplasi, AIN, Anal Planocellulært carcinoma
APCC

Indhold

1. Nyt siden sidst (ændringslog) 4
2. Anbefalinger (centrale budskaber) 5
   - HPV-vaccination mod anal dysplasi og anal cancer 5
3. Introduktion 6
   - Formål 7
   - Patientgruppe 7
   - Målgruppe for brug af retningslinjen 7
4. Evidensgrundlag 8
   - HPV-vaccination mod anal dysplasi og anal cancer 8
5. Referencer 13
6. Metode 15
   - Litteratursøgning 15
   - Litteraturgennemgang 15
   - Sundhedsøkonomiske konsekvenser 15
   - Formulering af anbefalinger 15
   - Afvikling af unødvendige behandlinger og procedurer 15
   - Interessentinvolvering 15
   - Høring 16
   - Godkendelse 16
   - Behov for yderligere forskning 16
   - Forfattere og habilitet 16
   - Plan for opdatering 16
   - Version af retningslinjeskabelon 16
7. Monitorering 17
8. Implementering 18
9. Bilag 19
10. Om denne kliniske retningslinje 21

1. Nyt siden sidst (ændringslog)

Denne retningslinje er version 1.0, hvorfor der ikke forekommer en ændringslog for denne udgave.

2. Anbefalinger (centrale budskaber)

Anbefalingernes styrke er graderet efter Oxford Levels of Evidence. En A-anbefaling bygger på evidens af høj kvalitet og udtrykker høj sikkerhed i anbefalingen. En D-anbefaling bygger på evidens af lav kvalitet og udtrykker lav sikkerhed i anbefalingen.

HPV-vaccination mod anal dysplasi og anal cancer

1. Primær profylakse med HPV-vaccination anbefales før seksuel debut (B)
2. Sekundær profylakse med HPV-vaccination efter seksuel debut kan anbefales op til 26 år, især hos risikogrupper som MSM (B)
3. Sekundær profylakse med HPV-vaccination kan anbefales til organtransplantations kandidater og - recipienter op til 30 år. Immunogeniciteten er lavere end hos immunkompetente (D)
4. Sekundær profylakse med HPV-vaccination har ikke dokumenteret effekt på udvikling eller recidiv af anal HSIL hos mænd og kvinder > 26 år, der lever med HIV, og kan derfor ikke anbefales (B)
5. Sekundær profylakse med HPV-vaccination efter anal cancer kan aktuelt ikke anbefales pga. manglende evidens (D)

3. Introduktion

Anal cancer, i denne kliniske retningslinje synonymt med planocellulært carcinom (PCC), forudgås af celleforandringer i analslimhinden, benævnt anal dysplasi. Anal dysplasi klassificeres histopatologisk som low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) dvs. let dysplasi og high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL), der inkluderer moderat og svær anal dysplasi samt PCC in situ (1) [1a]. Udviklingen af anal dysplasi er i de fleste tilfælde associeret med Human papillomavirus (HPV) infektion. Der er identificeret mere end 400 HPV-typer, hvoraf ca. 40 har affinitet for hud og slimhinder i det anogenitale område. Af disse er 13 HPV-typer klassificeret som high-risk HPV (hrHPV) på baggrund af deres onkogene potentiale (2) [2a]. hrHPV er hyppigst associeret med udvikling af anal HSIL og HPV-type 16 er den dominerende HPV-type ved anal PCC hos både hiv-positive og hiv-negative mænd og kvinder, med en lavere prævalens blandt hiv-positive end hiv-negative henholdsvis 67% vs. 86% (3) [2a].
Lav-risiko (lr) HPV-typer er primært associeret med udvikling af LSIL og anogenitale kondylomer, særligt HPV-type 6 og 11. Epidemiologiske studier har vist, at patienter med anogenitale kondylomer har en øget risiko for senere udvikling af HPV-relaterede cancere, herunder anal cancer, på trods af det lave malignitetspotentiale ved lrHPV. Dette antages primært at skyldes samtidig co-infektion med hrHPV typer (4) [2b].
Risikoen for udvikling af anal HSIL og anal cancer er betydeligt øget hos immunsupprimerede patienter, herunder personer med HIV, særligt mænd, der har sex med mænd (MSM), samt organtransplanterede patienter, sammenlignet med personer med normalt immunforsvar (5-7) [2a, 2a, 2b]. Derudover har kvinder med tidligere HPV-relateret dyplasi og/eller cancer i vulva, vagina eller cervix en øget risiko for udvikling af anal cancer (6, 8) [2a,2b].

Anal cancer forebyggelse kan bestå af følgende:

1. Primær profylakse i form af HPV-vaccination før seksuel debut

2. Sekundær forebyggelse i form af screening for analcancer med analcytologi/HPV samt high-resolution anoskopi (HRA), som er analog til screening for cervix cancer med kolposkopisk undersøgelse (9) [3a]

3. Sekundær forebyggelse i form af HPV-vaccination efter seksuel debut

4. Tertiær forebyggelse med rektal eksploration for at finde analcancer i tidligt stadie.

I Danmark er der aktuelt alene implementeret primær forebyggelse af anal cancer i form af HPV-vaccination. Det danske børnevaccinationsprogram omfatter den ni-variante (n)HPV-vaccine (Gardasil® 9), som beskytter mod HPV typerne 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58.

Opsummering af det danske HPV vaccinationsprogram:
Siden 1. januar 2009 har HPV-vaccinationen været tilbudt piger i 12 års-alderen, født i 1996 og senere, som led i det danske børnevaccinationsprogram.

Programmet blev initielt gennemført med den firevalente (quadrivalente) (q)HPV-vaccine (Gardasil®). Fra 1. juni 2016 til 1. november 2017 blev den bi-valente HPV-vaccine (Cervarix®) anvendt, hvorefter programmet fra 1. november 2017 overgik til den ni-valente (Gardasil-9®). Der er gennemført i alt 3

catch-up programmer for piger og kvinder født i perioden 1985 til 1997, hvilket indebærer at alle kvinder fra 40 år og derunder har haft tilbud om gratis HPV-vaccination.

Fra 1. september 2019 er HPV-vaccinationen ligeledes tilbudt alle drenge i børnevaccinationsprogrammet fra 12 års-alderen (gældende for drenge fyldt 12 år pr. 1. juli 2019), udelukkende med den nivalente HPV-vaccine. Endvidere er der gennemført to catch-up programmer i perioden 1. februar 2020 til 31. december 2021 for henholdsvis drenge født 1. januar 2006 til 30. juni 2007 samt for unge mænd, der er tiltrukket af mænd, født 1. januar 1994 til 31. december 2003. I 2025 blev yderligere et catch-up HPV-program tilbudt for unge mænd født i 2005.

For både piger og drenge gælder, at HPV-vaccination i børnevaccinationsprogrammet tilbydes gratis fra 12 – til 18 års-alderen. I 2024 var 80% af 12-årige piger og 76% af 12-årige drenge færdigvaccinerede (10) [4]. Vaccinetilslutningen for catch-up programmet for kvinder født 1993 - 1995 var 77-83% for gennemførelse af alle 3 vaccinedoser (11) [4]. For kvinder født 1985 - 1992 var vaccinationstilslutningen 75 % for mindst én HPV-vaccinedosis (enten før eller under catch-up programmet) og 56 % for gennemførelse af alle tre HPV-vaccinedoser (12) [4]. Tilsvarende var vaccinetilslutningen pr. 8. juli 2021 i catch-up programmet for unge mænd født 2006 og 2007 henholdsvis 73% for mindst én vaccinedosis og 52% og 49% for gennemførelse af 3 vaccinedoser (13) [4].

Formål

Det overordnede formål med denne retningslinje er at understøtte en evidensbaseret indsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Formålet med denne retningslinje er at understøtte en evidensbaseret vejledning vedrørende HPV-vaccination efter seksuel debut samt hos personer med påvist anal højrisiko HPV (hrHPV) og/eller anal dysplasi.

Patientgruppe

Denne retningslinje omfatter patienter med fokus på forebyggelse af anal dysplasi og sammenfatter den seneste viden om HPV-vaccination i relation til alder og immunstatus, samt hos patienter med eller uden eksisterende anal HPV-infektion og/eller anal dysplasi.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

Retningslinjen er udarbejdet med henblik på at understøtte klinisk praksis gennem evidensbaseret tilgang til HPV-vaccination som forebyggelse af anal dysplasi, samt rådgivning af personer der enten tilhører risikogrupper for anal cancer eller er kendt med eksisterende anal hrHPV infektion og/eller anal dysplasi. Den primære målgruppe for retningslinjen er derfor klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

4. Evidensgrundlag

HPV-vaccination mod anal dysplasi og anal cancer

1. Primær profylakse med HPV-vaccination anbefales før seksuel debut (B)
2. Sekundær profylakse med HPV-vaccination efter seksuel debut kan anbefales op til 26 år, især hos risikogrupper som MSM (B)
3. Sekundær profylakse med HPV-vaccination kan anbefales til organtransplantations kandidater og -recipienter op til 30 år. Immunogeniciteten er lavere end hos immunkompetente (D)
4. Sekundær profylakse med HPV-vaccination har ikke dokumenteret effekt på udvikling eller recidiv af anal HSIL hos mænd og kvinder > 26 år, der lever med HIV, og kan derfor ikke anbefales (B)
5. Sekundær profylakse med HPV-vaccination efter anal cancer kan på nuværende tidspunkt ikke anbefales pga. manglende evidens (D)

Ad anbefaling 1-5

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne vedrørende HPV-vaccination mod anal HSIL er baseret på artikler fra en litteratursøgning foretaget i PubMed databasen. De patientgrupper, hvor der foreligger flest studier, er mænd, der har sex med mænd, særligt MSM med HIV, som også udgør den gruppe med den højeste risiko for udvikling af anal cancer. Studier blandt organtransplanterede patienter er sparsomme, og der foreligger aktuelt ingen studier, der belyser effekten af HPV-vaccination i denne patientgruppe.

Anbefalinger graderet A repræsenterer den stærkeste, mens anbefalinger graderet D repræsenterer den svagest. De studier, der danner grundlag for anbefalingerne, er tilsvarende evidensvurderet, hvor evidensniveau 1 angiver den stærkest evidens og evidensniveau 5 den svageste. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter ”Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations”, findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

(se venligst afsnit 5 Metode i retningslinjen for yderligere oplysninger) og guidelines som anført i detaljer nedenfor.

Anbefalingerne er inddelt i følgende afsnit

1. Eksempler på lande der tilbyder HPV-vaccination udover børnevaccinationsprogrammet
2. Eksempler på videnskabelige selskaber der anbefaler HPV vaccination til personer med anal cancer
3. Evidens af vaccineeffekt for udvikling af anal HSIL hos unge ≤ 26 år
4. Evidens af vaccineeffekt for udvikling af anal HSIL hos voksne > 26 år
5. Evidens af vaccineeffekt for ny udvikling af anal HSIL hos personer med tidligere anal HSIL
6. Evidens af vaccineeffekt mod anal HSIL og anal cancer hos organtransplanterede patienter
7. Terapeutisk vaccination mod anal cancer

1. Eksempler på lande der tilbyder HPV-vaccination udover børnevaccinationsprogrammet

Flere lande har valgt at tilbyde HPV-vaccination til udvalgte risikogrupper ud over det generelle børnevaccinationsprogram. Nedenfor gives eksempler på nationale programmer, hvor HPV-vaccination er anbefalet til bredere aldersgrupper eller specifikke risikopopulationer. I alle de nævnte lande blev HPV-vaccination af piger og catch-up programmer for unge kvinder implementeret før inddragelse af drenge; det er derfor implicit i nedenstående at børnevaccinationsprogrammet også omfatter piger.

- USA: HPV-vaccination indgår i børnevaccinationsprogrammet for drenge i alderen 11 – 12 år, catch-up vaccination anbefales til og med 26 års alderen (14) [2a]
- Canada: HPV-vaccination anbefales til drenge og unge mænd i alderen 9 til 26 år (15) [2a]
- England: siden september 2019 tilbydes HPV-vaccination til drenge fra 8-års alderen samt til begge køn op til 25 år. Endvidere har HPV-vaccination siden 2018 været anbefalet til MSM ≤ 45 år, som ses i Sexual health and HIV Clinics (16, 17) [2a, 2b/5]
- Australien: HPV-vaccination tilbydes drenge i alderen 12-13 år (fra 9 år), med catch-up program frem til 26 år. Derudover anbefales HPV-vaccination til MSM i alle aldre, personer med HIV samt andre betydeligt immunkompromitterede grupper (18) [2b].

2. Eksempler på videnskabelige selskaber der anbefaler HPV vaccination til personer med anal cancer

Internationalt er HPV-vaccination primært anbefalet som profylakse mod HPV-relaterede cancere, herunder anal cancer, og som udgangspunkt ikke som behandling af eksisterende HPV-infektion. Der foreligger på nuværende tidspunkt ingen anbefalinger fra videnskabelige selskaber eller internationale retningslinjer om HPV-vaccination til personer med aktuel eller tidligere anal cancer.

3. Evidens af vaccineeffekt for udvikling af anal HSIL hos unge under 26 år

Et randomiseret, placebokontrolleret studie omfattende 602 hiv-negative MSM i alderen 16-26 år, som maximalt måtte have haft 5 livstidseksualpartnere, randomiserede deltagerne til vaccination med den quadrivalente HPV-vaccine eller placebo. Forekomsten af anal HSIL relateret til infektion med HPV-typerne 6, 11, 16 eller 18 blev reduceret med 54,2 % (95 % CI: 18,0 - 75,3) i intention-to-treat populationen og med 74,9 % (95 % CI: 8,8 - 95,4) i per-protocol-effekt populationen (19) [1b]. Resultaterne fra dette studie indgik i et systematisk review og en metaanalyse, som konkluderede, at der er grundlag for at anbefale HPV-vaccination af MSM ≤ 26 år (20) [1b].

Et dansk, registerbaseret kohortestudie blandt vaccinerede kvinder i alderen 17-32 år viste en 70% reduktion i udvikling af anal HSIL blandt kvinder vaccineret primært med den bi- eller quadrivalente HPV vaccine før 17 års-alderen sammenlignet med uvaccinerede kvinder (HR 0,30; 95 % CI: 0,10 - 0,90). I modsætning hertil fandtes ingen risikoreduktion blandt kvinder vaccineret i alderen 17-32 år (HR 1,27; 95 % CI: 0,75 - 2,15). Disse resultater understreger betydningen af tidlig HPV-vaccination (21).

4. Evidens af vaccineeffekt for udvikling af anal HSIL hos voksne > 26 år

Et systematisk review og metaanalyse inkluderede to randomiserede, placebokontrollerede studier, som undersøgte effekten af HPV-vaccination hos henholdsvis hiv-positive MSM > 26 år og hiv-positive deltagere ≥ 27 år (85% mænd og 15% kvinder) på udviklingen af anal HSIL. Studierne fandt ingen signifikant reduktion i forekomsten af anal HSIL sammenlignet med placebo og heller ingen signifikant effekt på infektion med de HPV-typer, der er dækket af den quadrivalente HPV-vaccine (HPV 6, 11, 16 og 18); (20, 22, 23) [2b, 1b, 1b].

5. Evidens af vaccineeffekt på ny udvikling af anal HSIL hos personer med tidligere anal HSIL

Et retrospektivt kohortestudie undersøgte data på 202 hiv-negative MSM med en gennemsnitsalder på 40,4 år (SD 10,2; 20,2-72,3 år), som alle var behandlet for anal HSIL. Af disse havde 88 mænd modtaget vaccination med den quadrivalente HPV-vaccine under forløbet, mens 114 var uvaccinerede. En multivariabel hazard ratio (HR)-analyse viste, at positiv test for onkogene HPV-genotyper inden for 8 måneder før studiestart var associeret med en øget risiko for recidiv af anal HSIL 2 år efter studiestart (HR 4,06; 95%CI: 1,58 - 10,40; p=0,004). Modsat var qHPV vaccination associeret med en reduceret risiko for recidiv af anal HSIL (HR 0,50; 95% CI: 0,26-0,98; p=0,04) (24) [3b]. Over en samlet opfølgning på 340 person-år forekom recidiv af anal HSIL hos 13,6% af de vaccinerede sammenlignet med 30,7% af de uvaccinerede (24). I det tidligere nævnte systematiske review og metaanalyse var den samlede vaccineeffekt på recidiv af anal HSIL imidlertid non-signifikant (48%; 95%CI: -1 - 73), (20) [2b].

Desuden har to randomiserende studier undersøgt effekten af qHPV-vaccination administreret inden for 1 år efter behandling af anal HSIL hos hiv-positive MSM, omfattende henholdsvis 126 og 186 deltagere med en gennemsnitsalder omkring 50 år. Ingen af studierne fandt en signifikant effekt af vaccination på risikoen for recidiv af anal HSIL (22, 25) [1b, 1b].

6. Evidens for vaccineeffekt mod anal HSIL og anal cancer hos organtransplanterede patienter

Der foreligger ingen studier, der har undersøgt effekten af HPV-vaccination på udviklingen af anal HSIL eller anal cancer hos organtransplanterede patienter (OTP). Der findes derimod enkelte mindre studier, som har evalueret immunogenicitet og sikkerhed ved HPV-vaccination hos OTP. Disse studier har generelt vist, at vaccinen er sikker, men at immunogenicitet er nedsat sammenlignet med ikke-immunsupprimerede populationer (26-28) [4, 3b, 3b]. I enkelte mindre studier blandt yngre OTR i alderen 12-19 år er der påvist tilsvarende serokonversion som for ikke vaccinerede, dog med lavere immunogenicitet blandt unge nyretransplanterede i flerstof-immunosuppresiv behandling (29, 30) [4, 3b].

I en ”joint venture” guideline udarbejdet af Dansk Transplantationsselskab og Dansk Selskab for Infektionsmedicin anbefales HPV-vaccination til transplantationskandidater og -recipienter under 30 år. Derudover anbefales HPV-vaccination til transplantationskandidater og -recipienter under 45 år, som har adfærd forbundet med øget risiko for HPV-infektion eller har kendt HPV-relateret sygdom (31) [3a].

7. Terapeutisk vaccination mod anal HSIL/analcancer

Hvor profylaktiske HPV-vacciner beskytter HPV-naive personer mod infektion med de HPV-typer, der er indeholdt i vaccinen, defineres en terapeutisk HPV-vaccine som en vaccine, der administreres personer med en allerede etableret, persisterende HPV-infektion forud for vaccination. Udviklingen af terapeutiske HPV-vacciner udgør et voksende forskningsområde, men der foreligger aktuelt ingen kommerciel tilgængelige terapeutiske HPV-vacciner.

De fleste terapeutiske HPV-vacciner, der aktuelt undersøges i kliniske studier, er udviklet med fokus på HPVs onkoproteiner E6 og E7 som antigenmål. Ved latent HPV-infektion undertrykkes primært de såkaldte ”early” proteiner (E1, E2, E6 og E7), hvoraf E6 and E7 er veldokumenterede nøglefaktorer faktorer i udviklingen af HPV-relaterede neoplasier og cancere (32) [3a].

I et studie, der inkluderede 40 hiv-positive MSM med HPV 16-relateret anal HSIL, blev deltagerne behandlet med 3 doser af en HPV16 syntetisk long-peptide vaccine (SLP-HPV-01) i 4 forskellige doseringsniveauer. Blandt deltagere, der modtog de højeste doser, blev der rapporteret klinisk respons hos 4 ud af 10 efter op til 18 måneders opfølgning (33). Det er imidlertid veldokumenteret, at anal HSIL-læsioner kan regrediere spontant over tid i en vis procentdel af tilfældene (op til 23-30% over et år), hvilket begrænser fortolkningen af den observerede effekt i fravær af placebokontrol (9).

Patientværdier og –præferencer

På baggrund af klinisk erfaring vurderes håndteringen af HPV-vaccinationsanbefalinger uden for de nationale HPV-vaccinationsprogrammer at være særligt følsomme over for patientpræferencer eller -værdier. Dette kan blandt andet omfatte bekymring for bivirkninger ved vaccination samt økonomiske forhold, idet vaccinationen uden for programmet kan være egenfinansieret. Det understreges derfor, at rådgivning om HPV-vaccination bør baseres på informeret og individuel beslutningstagning.

Rationale

I denne retningslinje er der lagt vægt på at give et systematisk overblik over den eksisterende viden om HPV-vaccination hos patienter med eksisterende infektion med højrisiko HPV (hrHPV) og/eller anal dysplasi, med henblik på at understøtte ensartet og evidensbaseret rådgivning i klinisk praksis. Den tilgængelige litteratur på området er begrænset, hvorfor anbefalingerne i vid udstrækning er baseret på konsensusbeslutninger i arbejdsgruppen, underbygget af den foreliggende litteratur samt klinisk erfaring.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 1-5 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Praktiske overvejelser

Der vurderes ikke at være væsentlige praktiske barrierer for implementering af denne retningslinje.

HPV-vaccination er en veletableret og sikker intervention, som allerede indgår i eksisterende vaccinationsprogrammer. Implementering i klinisk praksis vil derfor primært bestå i systematisk identifikation af relevante personer.

5. Referencer

1. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Int J Gynecol Pathol. 2013;32(1):76-115.
2. McBride AA. Human malignancies associated with persistent HPV infection. Oncologist. 2024;29(6):457-64.
3. Lin C, Franceschi S, Clifford GM. Human papillomavirus types from infection to cancer in the anus, according to sex and HIV status: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2018;18(2):198-206.
4. Blomberg M, Friis S, Munk C, Bautz A, Kjaer SK. Genital warts and risk of cancer: a Danish study of nearly 50 000 patients with genital warts. J Infect Dis. 2012;205(10):1544-53.
5. Wei F, Gaisa MM, D'Souza G, Xia N, Giuliano AR, Hawes SE, et al. Epidemiology of anal human papillomavirus infection and high-grade squamous intraepithelial lesions in 29 900 men according to HIV status, sexuality, and age: a collaborative pooled analysis of 64 studies. Lancet HIV. 2021;8(9):e531-e43.
6. Clifford GM, Georges D, Shiels MS, Engels EA, Albuquerque A, Poynten IM, et al. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. Int J Cancer. 2021;148(1):38-47.
7. Reinholdt K, Thomsen LT, Dehlendorff C, Larsen HK, Sørensen SS, Haedersdal M, et al. Human papillomavirus-related anogenital premalignancies and cancer in renal transplant recipients: A Danish nationwide, registry-based cohort study. Int J Cancer. 2020;146(9):2413-22.
8. Sand FL, Munk C, Jensen SM, Svahn MF, Frederiksen K, Kjær SK. Long-Term Risk for Noncervical Anogenital Cancer in Women with Previously Diagnosed High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Danish Nationwide Cohort Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016;25(7):1090-7.
9. Barroso LF, Stier EA, Hillman R, Palefsky J. Anal Cancer Screening and Prevention: Summary of Evidence Reviewed for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infection Guidelines. Clin Infect Dis. 2022;74(Suppl_2):S179-s92.
10. SSI. Tilslutning til børnevaccinationsprogrammet 2024. [Available from: https://www.ssi.dk/vaccinationer/tilslutning-til-bornevaccinationsprogrammet.
11. Valentiner-Branth P, Widgren K, Andersen PH, Glismann S, Simonsen J. HPV-vaccination, tilslutning 2010. EPINYT - Statens Serum Institut. 2011;uge 18.
12. Fernández de Casadevante V, Cuesta, JG., Valentiner-Branth P, Cantarero-Arévalo L. Vaccinationstilslutning i det midlertidige HPV-vaccinationsprogram til kvinder født 1985-1992. EPINYT - Statens Serum Institut. 2014;Uge 47.
13. Finderup Nielsen K, Valentiner-Branth P. Catch-up programmerne for HPV-vaccination udløber. EPINYT - Statens Serum Institut 2021;Uge 34.
14. CDC. HPV Vaccination Recommendations - 2021 [Available from: https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html
15. Canada.ca. Canadian immunization guide - 2024 [Available from: https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-9-human-papillomavirus-vaccine.html
16. Gov U. HPV vaccination programme for men who have sex with men (MSM) - 2023 [
17. Gov U. Information on the HPV vaccination from September 2023 [Available from: https://www.gov.uk/government/publications/hpv-vaccine-vaccination-guide-leaflet/information-on-the-hpv-vaccination-from-september-2023
18. Gov A. Australien immunisation handbook - 2019 [Available from: https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-diseases/human-papillomavirus-hpv#recommendations
19. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira EDJ, Aranda C, Jessen H, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. N Engl J Med. 2011;365(17):1576-85.

20. Wei F, Alberts CJ, Albuquerque A, Clifford GM. Impact of Human Papillomavirus Vaccine Against Anal Human Papillomavirus Infection, Anal Intraepithelial Neoplasia, and Recurrence of Anal Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. J Infect Dis. 2023;228(11):1496-504.
21. Baandrup L, Maltesen T, Dehlendorff C, Kjaer SK. Human papillomavirus vaccination and anal high-grade precancerous lesions and cancer-a real-world effectiveness study. J Natl Cancer Inst. 2024;116(2):283-7.
22. Wilkin TJ, Chen H, Cespedes MS, Leon-Cruz JT, Godfrey C, Chiao EY, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults Aged 27 Years or Older: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5298. Clin Infect Dis. 2018;67(9):1339-46.
23. Hidalgo-Tenorio C, Pasquau J, Omar-Mohamed M, Sampedro A, López-Ruz MA, López Hidalgo J, et al. Effectiveness of the Quadrivalent HPV Vaccine in Preventing Anal ≥ HSILs in a Spanish Population of HIV+ MSM Aged > 26 Years. Viruses. 2021;13(2).
24. Swedish KA, Factor SH, Goldstone SE. Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study. Clin Infect Dis. 2012;54(7):891-8.
25. Gosens KCM, van der Zee RP, van Heukelom MLS, Jongen VW, Cairo I, van Eeden A, et al. HPV vaccination to prevent recurrence of anal intraepithelial neoplasia in HIV+ MSM. Aids. 2021;35(11):1753-64.
26. Kumar D, Unger ER, Panicker G, Medvedev P, Wilson L, Humar A. Immunogenicity of quadrivalent human papillomavirus vaccine in organ transplant recipients. Am J Transplant. 2013;13(9):2411-7.
27. Boey L, Curinckx A, Roelants M, Derdelinckx I, Van Wijngaerden E, De Munter P, et al. Immunogenicity and Safety of the 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients and Adults Infected With Human Immunodeficiency Virus (HIV). Clin Infect Dis. 2021;73(3):e661-e71.
28. Miyaji KT, Infante V, Picone CM, Dillner J, Kann H, Eklund C, et al. Quadrivalent HPV (4vHPV) vaccine immunogenicity and safety in women using immunosuppressive drugs due to solid organ transplant. Front Cell Infect Microbiol. 2024;14:1452916.
29. Gomez-Lobo V, Whyte T, Kaufman S, Torres C, Moudgil A. Immunogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescent transplant recipients. Pediatr Transplant. 2014;18(3):310-5.
30. Kitano T, Schwartz KL, Abdulnoor M, Garfield H, Booran NK, Avitzur Y, et al. Immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in pediatric kidney and liver transplant recipients. Pediatr Transplant. 2023;27(3):e14476.
31. Rasmussen A LC, Ekenberg C, Carstens J, Rezahosseini O, Poulsen SD, et al. . GUIDELINES FOR VACCINATION AF VOKSNE I FORBINDELSE MED ORGANTRANSPLANTATION 2022 Maj 2022 [Available from: https://organtransplantation.dk/wp-content/uploads/2023/12/Guidelines-for-vaccination-af-voksne-kandidater-og-recipienter-til-solid-organtransplantation_maj2022.pdf
32. Woo S, Park PG, An T, Fatima M, Moon YE, Lee SY, et al. Mini-review on the therapeutic vaccines targeting chronic infectious diseases: Evaluation system of therapeutic vaccines targeting HPV and EBV-related cancers. Hum Vaccin Immunother. 2025;21(1):2457187.
33. Gosens KCM, van der Burg SH, Welters MJP, Boekestijn S, Loof NM, Quint WGV, et al. Therapeutic Vaccination against Human Papillomavirus Type 16 for the Treatment of High-Grade Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV+ Men. Clin Cancer Res. 2023;29(20):4109-17.

6. Metode

Litteratursøgning

Litteraturen er overvejende fremsøgt på artikler efter søgning på PubMed, Embase og Cochrane Library databaserne. Der er vedlagt søgeprotokol.

Anbefalingernes og de enkelte studiers evidensgrundlag er vurderet ved hjælp af Oxford skalaen: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf.

Litteraturgennemgang

Litteraturen er gennemgået af Helle Kiellberg Larsen og Mette Møller Sørensen. Da evidensen på området er begrænset, er relevante studier inkluderet uanset studiedesign, herunder reviews og metaanalyser, dog med prioritering af randomiserede studier, hvor sådanne forelå. Formålet har været på at give en samlet oversigt over den foreliggende litteratur samt de eksisterende anbefaleringer på området.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser

Det vurderes, at retningslinjens anbefalinger ikke vil medføre en betydelig samlet merudgift.
Der anbefales dog en udvidelse af den persongruppe, der bør tilbydes HPV-vaccination som sekundær profylakse, i overensstemmelse med anbefaling 2.

Formulering af anbefalinger

Retningslinjens anbefalinger er udarbejdet og formuleret af Helle Kiellberg Larsen og Mette Møller Sørensen og er efterfølgende justeret på baggrund af en uformel faglig reviewproces blandt de kliniske eksperter i retningslinjegruppen.

Afvikling af unødvendige behandlinger og procedurer

Retningslinjen indeholder ikke-anbefalinger vedrørende anvendelse af HPV-vaccination som sekundær profylakse (anbefaling 4 og 5). Disse er begrundet i manglende evidens for klinisk effekt.

Ikke-anbefalingerne har til formål at understøtte en hensigtsmæssig anvendelse af sundhedsvæsenets ressourcer og at undgå iværksættelse af behandling uden dokumenteret effekt. Dette bidrager samtidig til at forebygge unødig behandling og urealistiske forventninger hos patienterne.

Anbefalingerne revurderes løbende i takt med fremkomst af ny evidens.

Interessentinvolvering

Retningslinjen er udarbejdet uden involvering af 3. part.

Høring

Retningslinjen har været i intern høring hos DACG, men den har ikke været eksternt reviewet.

Godkendelse

Faglig godkendelse
Retningslinjen er godkendt af DACG.

Administrativ godkendelse
06.05.2026

Behov for yderligere forskning

Da sygdommen er relativ sjælden, er evidensgrundlaget for HPV-vaccination som sekundær profylakse begrænset. Der er behov for multidisciplinært og internationalt samarbejde for at generere statistisk robuste data, som kan understøtte og danne grundlag for fremtidige kliniske retningslinjer.

Forfattere og habilitet

På vegne af DACG:

- Helle Kiellberg Larsen, Overlæge, Ph.d., Dermato-venerologisk afdeling, Bispebjerg Hospital, ingen interessekonflikter
- Mette Møller Sørensen, Overlæge, Ph.d., Organkirurgisk afdeling, Vejle Sygehus, ingen interessekonflikter

Plan for opdatering

Planlagt opdatering

01.05.2029

Plan for opdatering

Retningslinjen planlægges opdateret inden for 3–5 år fra godkendelsesdato eller tidligere ved fremkomst af ny, praksisændrende evidens.Opdateringen vil omfatte en systematisk litteratursøgning i relevante databaser (herunder PubMed, Embase og Cochrane Library) med efterfølgende evidensvurdering og eventuel justering af anbefalinger. Arbejdet forankres i den nuværende arbejdsgruppe, hvor Mette Møller Sørensen og Helle Kiellberg Larsen er ansvarlige tovholdere. Øvrige forfattere og relevante fagpersoner inddrages efter behov. Der afsættes ressourcer til litteratursøgning, evidensgennemgang og konsensusproces i arbejdsgruppen. Opdateringsprocessen forventes at forløbe over 3 måneder fra initiering.

Retningslinjen vil blive afpubliceret, hvis den ikke er opdateret inden for 5 år efter faglig godkendelse, i henhold til gældende krav.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 1.0 af SundK retningslinjeskabelonen.

7. Monitorering

Der foreligger endnu ikke en national database platform, og en monitoreringsplan vil først blive iværksat når denne er oprettet.

8. Implementering

Retningslinjen vil blive sendt til de relevante kliniske selskaber; Dansk Kirurgisk Selskab, Dansk Dermatologisk Selskab, Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi.

9. Bilag

Bilag 1. Søgeprotokol inkl. dokumentation af søgningen i form af søgehistorik fra alle databaser.

Inklusions- og eksklusionskriterier	*Publikationsdato (periode): 2010 - 2025* *Sprog: Engelsk og dansk* *Publikationstype(-r): se søgestreng* *Databaser: PubMed, Embase, Cochrane Library* *Population: Anal cancer & HPV vaccination*

Emneord / søgetermer	Populationen	Intervention	Comparator	Outcomes
Engelsk	Personer i risiko for HPV-relateret anal sygdom	HPV-vaccination	Ingen vaccination eller placebo	Forekomst af anal intraepitelial neoplasi (AIN) og/eller anal cancer

Databaser	Søgestreng	Antal hits	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
PubMed	("anal cancer" OR "anal carcinoma" OR "anal intraepithelial neoplasia" OR AIN) AND ("HPV vaccine*" OR "HPV vaccination" OR "papillomavirus vaccine*") AND (effectiveness OR efficacy OR prevention OR incidence) AND (cohort OR "case-control" OR "clinical trial" OR "randomized controlled trial") AND ("2010"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) NOT (review[pt] OR editorial[pt] OR letter[pt] OR comment[pt])	69	12.12.2025	Mette Møller
PubMed	("Anal Neoplasms"[Mesh] OR "anal cancer" OR "anal carcinoma" OR "anal intraepithelial neoplasia" OR AIN) AND ("HPV vaccine*" OR "papillomavirus vaccine*" OR "HPV vaccination") AND (efficacy OR effectiveness OR prevention OR incidence OR risk OR "disease burden") AND ("2010"[Date -	265	12.12.2025	Mette Møller

	Publication] : "3000"[Date - Publication]) NOT (review[pt] OR editorial[pt] OR letter[pt] OR comment[pt])			
Embase	('anal tumor'/exp OR 'anal cancer',ab OR 'anal carcinoma',ab OR 'anal intraepithelial neoplasia',ab OR AIN,ab) AND ('papillomavirus vaccine'/exp OR 'hpv vaccine*',ab OR 'hpv vaccination',ab OR 'human papillomavirus vaccine*',ab) AND (efficacy,ab OR effectiveness,ab OR prevention,ab OR incidence,ab OR risk,ab) AND [2010-2026]/py NOT ('review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) {Including Related Terms}	132	12.12.2025	Mette Møller
Cochrane Library	(anal cancer OR anal carcinoma OR anal intraepithelial neoplasia OR AIN) AND (HPV vaccine* OR HPV vaccination OR papillomavirus vaccine*)	3 Cochrane Reviews, 86 trials		

10. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet med afsæt i aftale om, at Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut skal understøtte udarbejdelsen af landsdækkende kliniske retningslinjer i en række faglige miljøer, som en del af en styrket indsats for kliniske retningslinjer i Danmark. Formålet med indsatsen er at sikre en evidensbaseret tilgang til behandling på tværs af sundhedsvæsenet, for derigennem at understøtte at patienter og borgere modtager behandling af høj og ensartet kvalitet. Retningslinjen er udformet af og til sundhedsprofessionelle miljøer og godkendt af relevante faglige selskaber. Den administrative godkendelse er foretaget af Retningslinjefunktionen under Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.

Retningslinjen er tiltænkt klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter i konkrete kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer fungerer som faglig rådgivning, og er ikke i sig selv juridisk bindende. I den konkrete situation er det sundhedspersonalets faglige skøn, der afgør den bedste tilgang for den enkelte patient. Selv ved nøje overholdelse af anbefalingerne kan et succesfuldt behandlingsresultat ikke garanteres. I nogle tilfælde kan det være hensigtsmæssigt at vælge en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke, hvis den vurderes at passe bedre til patientens individuelle behov. Selvom de kliniske retningslinjer ikke er juridisk bindende, anvendes de f.eks. ved tilsyn samt klage- og erstatningssager til vurdering af 'omhu og samvittighedsfuldhed'. Det er derfor hensigtsmæssigt at dokumentere evt. afvigelser fra retningslinjeanbefalingerne i patientjournalen samt relevant begrundelse for behandlingsvalg jf. reglerne om journalføring. Læseren bør også være opmærksom på lovgivning, bekendtgørelser, myndighedsvejledninger o.l. på området, da de ikke altid indgår i retningslinjerne.

Retningslinjeskabelonen er udviklet i overensstemmelse med internationale kvalitetsstandarder som fastlagt af AGREE II, GRADE og RIGHT.

Denne retningslinje er udarbejdet med støtte fra Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, der finansieres af Danske Regioner.