

Titel

Forebyggelse, udredning og behandling af dysplasi på Cervix

Forfattere:

Navn:	Stilling:	Arbejdssted:
Abir Khalil Bchtawi	Reservelæge	Aabenraa
Anne Hammer Lauridsen	Overlæge	Herning
Azalie Winter	Introduktionslæge	Hillerød
Berit Bargum Booth (PICO 3*)	Introduktionslæge	Herning
Christina Blach Kristensen **	Overlæge	Horsens
Dina O Eriksen	Introduktionslæge	Vejle
Hevy Gibrael	KBU	Nykøbing Falster
Ina Marie Dueholm	PhD studerende	AUH
Jens Dalsgaard (PICO 1*)	Afdelingslæge	Aabenraa
Line Winther Gustafson (PICO 2*)	PhD studerende	Randers
Lisa M Bæk Høgh	Prækursist	Hjørring
Lone Kjeld Petersen Tovholder	Overlæge	OUH
Marianne Pape	Prækursist	Viborg
Marianne Waldstrøm (patolog)	Overlæge	Vejle
Nina Rajaratnam	Introduktionslæge	Aalborg
Rikke Lindgaard Hedeland	1. reservelæge	Herlev Hospital
Rikke Zethner-Møller	Introduktionslæge	Holbæk
Stinne Holm Bergholdt***	Afdelingslæge	OUH
Zahra Bashir	Prækursist	Slagelse
Vibe Bertelsen	PhD studerende	Randers

* tovholder for under arbejdsgrupper

** kolposkopi guide

*** tovholder opdatering af metoder til konisation og komplikationer

COI for arbejdsgruppens medlemmer side 60

Korrespondance:

Lone Kjeld Petersen, Gynækologisk afdeling, Odense Universitetshospital, 5000 Odense. E mail: lone.kjeld.petersen@rsyd.dk

Status

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

Externt review:

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

Forkortelser og Ordliste:

Co-test: Samtidig test for HPV og cytologi

GA: Gestationsalder

GMT: Geometric mean Titer

HPV: Human Papillomavirus

hrHPV: high risk HPV

NSLS: National Styregruppe for Livmoderhalskræft screening

PAP smear: Cytologisk prøve fra cervix

TOC: Test of Cure efter konus

Cytologi

ASC-US: Atypi af pladeepitel af usikker betydning

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

AGC: Atypi af cylinderepitel

LSIL: Low grade Squamous Intraepithelial Lesions

HSIL: High grade Squamous Intraepithelial Lesions

AIS: Adenocarcinoma in situ

Planocellulært karcinom/adenocarcinom

Histologi

CIN1: Cervikal Intraepithelial Neoplasi grad 1

CIN2: Cervikal Intraepithelial Neoplasi grad 2

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

CIN3: Cervikal Intraepithelial Neoplasi grad 3

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

AIS: Adenocarcinoma in situ

VaIN: Vaginal Intraepithelial Neoplasia

Planocellulært karcinom/adenocarcinom

Procedure

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

ECC: Endocervical curettage = Cervix abrasio

LEEP: Loop electrosurgical excision procedure

TZ: Transformationszone

TZ1: Type 1 transformationszone (synlig TZ)

TZ2: Type 2 transformationszone (delvis synlig TZ)

TZ3: Type 3 transformationszone (ikke-synlig TZ)

Indhold

Resume af kliniske rekkommendationer	Side 5
Indledning:	Side 11
Indledning PICO 1-3	Side 15
PICO 1. Hvordan håndteres high risk HPV- positive kvinder \geq 60 år med nykonstateret HPV 16/18 og normal cytologi	Side 20
PICO 2. Hvornår skal der laves konus (supplement til gældende anbefalinger	Side 27
PICO 3: Kontrol efter konus, hvor der konstateres persisterende high risk HPV-infektion	Side 34
Litteraturlister angivet under de enkelte PICO spørgsmål	
Appendiks 1: Flowcharts	Side 43
A: Cytologi screening af kvinder 23-29 år (NSLS)	Side 44
B: HPV-screening af kvinder 30-59 år med triage (3 stk -NSLS)	Side 45
C: Cytologi screening af kvinder 30--59 år (NSLS)	Side 48
D: HPV-screening af kvinder 60-64 år (NSLS)	Side 49
E: Håndtering af HPV-positive kvinder $>$ 60 år med normal cytologi (PICO 1)	Side 50
F: Udredning af dysplasi (fra DSOG 2012)	Side 51
H: Udredning af HPV-positive kvinder $>$ 60 år (fra NKR 2019)	Side 52
I: Kontrol efter konus med frie rande (NKR 2019)	Side 53
J: Kontrol efter konus med ikke frie eller ikke vurderbare rande (NKR 2019)	Side 54
Appendiks : Søgeprofiler	Side 55
Appendiks : COI	Side 61

Resume af kliniske rekommandationer:

PICO 1: Håndtering af high risk HPV-positive kvinder ≥ 60 år – HPV 16 og eller 18 påvist i screeningsprogram eller ved opportunistisk screening

Kliniske rekommandationer	Anbefaling (styrke)
Kvinder med kolposkopiverificeret ikke synlig transformationszone (TZ3) kan med fordel opstarte lokal vaginal østrogen inden fornyet KBC. Dosering 10 μg x 1 dagligt vaginalt i 14 dage og herefter 10 μg x 2-3 ugentligt. KBC kan foretages 4 uger efter opstart af behandling.	B

Kvinder ≥ 60 år med nykonstateret HPV 16 og/eller 18 og normal cytologi

Kliniske rekommandationer	Anbefaling (styrke)
Kvindens præferencer, risikofaktorer (se side 19) og komorbiditet bør i høj grad inddrages i den kliniske beslutning om diagnostisk conisatio eller kontrol.	C
Hos kvinder ≥ 60 år, som er nykonstaterede HPV 16/18 positive med normal cytologi og inkonklusive biopsier ved KBC, kan diagnostisk conisatio overvejes. Ved fravalg af diagnostisk conisatio bør der tilbydes kontrol KBC efter 1 år.	C
Kvinder ≥ 60 år med repræsentative prøver ved KBC uden påvist dysplasi eller malignitet anbefales kontrol HPV-test efter 1 år og 3 år. Ved negativ HPV-test efter 1 og 3 år kan pt. afslutte kontrolforløb.	C

PICO 2: Hvornår skal der laves konus – supplement til gældende retningslinjer (NKR 2019) og gælder for alle aldersgrupper, hvor en ikke synlig transformationszone vanskeliggør sufficient diagnostik*

Kliniske Rekommandationer

Anbefaling - styrke

*Hos kvinder med fertilitetsønske gælder fortsat generelt anbefaling om konservativ behandling ved low grade forandringer

Persisterende HPV-infektion defineres som to på hinanden følgende positive tests for hrHPV.

<p>Kvindens præferencer, risikofaktorer (se side 19) og komorbiditet bør i høj grad inddrages i den kliniske beslutning om conisatio eller kontrol.</p>	
<p>Ved TZ3, persisterende high risk HPV, inkonklusive biopsier ved KBC og high-grade forandringer i pladeepitelet(ASCH/HSIL) anbefales konus og nye biopsier kan i dette tilfælde undlades.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Hvis kvinden har et ønske om opfølgning i stedet for konus, skal KBC gentages efter 3 måneder (evt. forsøges lokal østrogenbehandling i den mellemliggende periode), forudsat at hun er informeret om risikoen for cancer. Har kvinden efter de 3 måneder fortsat HPV positiv cytologi med ASCH/HSIL, bør konus foretages. 	B
<p>Ved TZ3, persisterende high risk HPV, inkonklusive biopsier ved KBC og low-grade cytologi (\leq LSIL) bør man i samråd med kvinden overveje konus, da man må antage, at kvinden har samme eller større risiko, som gruppen med normal cytologi, hvor op mod 23% har CIN2+.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ønsker hun ikke konus, kan man tilbyde ny KBC om 1 år. Dette kan gøres årlig i op til 3 år inden der bør foretages diagnostisk konus under hensyntagning til kvindens risikoprofil og ønsker. 	B
<p>Ved TZ3, persisterende high risk HPV, inkonklusive biopsier ved KBC og normal cytologi kan man i samråd med kvinden overveje konus, da op mod 23% har CIN2+ forandringer.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ønsker kvinden ikke konus, kan man tilbyde KBC efter 1 år. Dette kan gøres i 3 år inden der bør foretages diagnostisk konus under hensyntagning til kvindens risikoprofil og ønsker. 	B
<p>Ved TZ3, persisterende high risk HPV, inkonklusive biopsier ved KBC og suspekt kolposkopi (acetowhite, kar-forandringer, mosaik) bør der foretages konus, da hele læsionen ikke kan overskues.</p>	D

<p>Ved TZ3, persisterende high risk HPV, inkonklusive biopsier ved KBC og suspect kolposkopi (synlig tumor) foretages biopsier, herefter konfereres med onko-gyn-center med henblik på yderligere diagnostik samt UL og endometriediagnostik.</p>	<p>D</p>
<p>Ved TZ3, persisterende high risk HPV, inkonklusive biopsier ved KBC og mistanke om glandulære forandringer (adenocarcinom in situ eller AGC med udgangspunkt i cervix) anbefales konus samt TVUL og endometriediagnostik.</p>	<p>D</p>

Opdatering af tidligere retningslinjer ved metoder og komplikationer til konisation

Kliniske rekommandationer

Anbefaling (styrke)

Ved behandling af celleforandringer, anbefales excisionsteknik i form af loop-excision (el-slynge) eller needle-excision (el-nål). Det anbefales at foretage kolposkopi ifbm konisatio.	B
Konus bør udkæres i et stykke af hensyn til patologens muligheder for at vurdere resektionsrande og konsekvenserne for efterfølgende kontrol.	B
Tophat excision anbefales ikke rutinemæssigt.	B
Ved excisionsbehandling bør vassopressinanalogue anvendes i kombination med lokalanalgesi.	C
Ved større excisioner kan tranexamsyre anvendes peri- og postoperativt.	B
Cervikal stenose efter konisatio er hyppigere forekommende hos postmenopausale kvinder end hos præmenopausale, og derfor bør de informeres om deres øgede risiko for tilstanden og dermed også den øgede risiko for vanskelig kolposkopikontrol.	D
Ved beslutning om excisionsbehandling kan østrogenbehandling diskuteres med postmenopausale kvinder, da det kan reducere risikoen for efterfølgende cervikal stenose.	D
Ved insufficient cervix cytologi efter konisatio eller objektiv cervikal stenose, kan patienten henvises til gynækolog mhp manuel dilatation af cervicalkanalen med Hegar.	D

Komplikationer efter konus

For kvinder med fremtidigt graviditetsønske med CIN2 anbefales kontrol frem for konus mhp. at minimere risikoen for obstetriske komplikationer i fremtidige graviditeter.	B
Ved CIN3 anbefales konus pga. ikke-ubetydelig risiko for progression til carcinom	B

PICO 3: Kontrol efter konus, hvor der konstateres persistierende high risk HPV-infektion

Persistierende high risk HPV-infektion defineres som to på hinanden følgende positive tests for hrHPV.

Kliniske rekommandationer	Anbefaling (styrke)
<p>Kvindens præferencer, risikofaktorer (se side 19) og komorbiditet bør i høj grad inddrages i den kliniske beslutning om reconisatio eller kontrol.</p>	
<p>Kvinder med persistierende hrHPV-infektion og normal cytologi efter konus med \leq CIN1 og frie rande, hvor der ikke kan tages repræsentative prøver ved KBC anbefales</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Fornyet co-test med cytologi og HPV efter 3 år. ○ Alternativt kan man ved persistierende HVP 16/18 overveje fornyet co-test efter 12 mdr. 	D
<p>Kvinder med persistierende hrHPV-infektion og abnorm cytologi (ASCUS+) efter konus med \leq CIN1 og frie rande hvor der ikke kan tages repræsentative prøver ved KBC anbefales ved</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ LSIL/ASCUS: Fornyet co-test efter 12 mdr. ○ ASC-H/HSIL: Overveje rekonus. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alternativt kan man i samråd med kvinden overveje fornyet co-test efter 3 mdr. 	D
<p>Kvinder med persistierende hrHPV-infektion og normal cytologi efter konus med \leq CIN1 og <i>ikke frie rande</i>, hvor der ikke kan tages repræsentative prøver ved KBC anbefales fornyet co-test efter 1 år. Hvis denne fortsat er positiv kan man i samråd med kvinden overveje rekonus.</p>	D
<p>Kvinder med persistierende hrHPV-infektion og abnorm cytologi (ASCUS+) efter konus med \leq CIN1 og <i>ikke frie rande</i>, hvor der ikke kan tages repræsentative prøver ved KBC anbefales ved</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ LSIL/ASCUS: Fornyet co-test efter 12 mdr. ○ ASC-H/HSIL: Overveje rekonus. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alternativt kan man i samråd med kvinden overveje fornyet co-test efter 3 mdr. 	D
<p>Kvinder med persistierende hrHPV-infektion og normal cytologi efter konus med CIN2+ og frie rande hvor der ikke kan tages repræsentative prøver ved KBC anbefales der fornyet co-test efter 1 år. Ved fortsat persistierende subtype HPV og normal cytologi efter 3 år med gentagne kontroller kan kvinden tilbydes en rekonus, dette bør ske på baggrund af kvindens egne ønsker og risikoprofil.</p>	D

<p>Kvinder med persisterende hrHPV-infektion og abnorm cytologi (ASCUS+) efter konus med CIN2+ og frie rande, hvor der ikke kan tages repræsentative prøver ved KBC anbefales</p>	<p>D</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ ASCUS/LSIL: Fornyet co-test efter 12 mdr. ○ ASC-H/HSIL: rekonus <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alternativt kan man i samråd med kvinden overveje fornyet co-test efter 3 mdr. 	<p>D</p>
<p>Kvinder med persisterende hrHPV-infektion og normal cytologi efter konus med CIN2+ og ikke frie rande hvor der ikke kan tages repræsentative prøver ved KBC kan rekonus overvejes. Alternativt, hvis kvinden ønsker kontrol kan man gentage co-test efter 6mdr. Hvis kvinden fortsat er HPV positiv ved denne henvises til rekonus.</p>	<p>D</p>
<p>Kvinder med persisterende hrHPV-infektion og abnorm cytologi (ASCUS+) efter konus med CIN2+ og ikke frie rande hvor der ikke kan tages repræsentative prøver til KBC anbefales:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ LSIL/ASCUS: Fornyet co-test efter 6 mdr. ○ ASC-H/HSIL/AdenoCis: Rekonus 	<p>D</p>

Indledning

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

Den nuværende version er en opdatering og supplerer tidligere retningslinjer fra 2012, 2014 og 2019. Opdatering af spørgsmål vedr HPV vaccination uden for børnevaccinationsprogrammet udgives som en selvstændig guideline.

PICO 1+2 omhandler nye problemstillinger, som udspringer af ændringer i screeningsprogrammet for livmoderhalskræft – herunder udvidelse af aldersgruppen, der tilbydes screening og udvidet brug af HPV-test som primær screenings metode. Tilbuddet om HPV screening til kvinder 60 - 64 år- og engangstilbuddet i 2017 om screening blandt kvinder født i 1948 eller tidligere har identificeret en ikke ubetydelig gruppe kvinder med persisterende HPV-infektion og normal cytologi, hvor anatomiske forhold med skjult transformationszone vanskeliggør normal udredning med kolposkopi og biopsi tagning (KBC). Da kvinder med persisterende HPV-infektioner tilhører en risikogruppe for udvikling af livmoderhalskræft, er det vigtigt at udstikke retningslinjer for håndtering, selvom evidensen for at fastlægge et kontrolprogram mangler. Retningslinjerne skal nødvendigvis balancere mellem underdiagnostik og overbehandling.

Kolposkopi er essentiel i udredning af dysplasi. I øjeblikket sker der en markant udvikling så færre unge og flere ældre kvinder henvises til udredning. Da de ældre kvinder generelt er udfordrende at kolposkopere pga. anatomiske forandringer, har arbejdsgruppen fundet det værdifuldt at inkludere en kolposkopiguide udviklet på Regionshospitalet i Horsens. Hermed håber vi at ensrette terminologi og systematik i den kolposkopiske undersøgelse i Danmark (Se Appendiks).

PICO 3 er målrettet problematikken omkring positive prøver efter tidligere konisatio. I tilfælde af manglende evidens har arbejdsgruppen fundet det relevant at angive forskellige klinisk relevante scenarier og udfra indirekte evidens skitsere mulige kliniske handlemuligheder.

Da konisation er en vigtig del af håndtering af kvinder med dysplasi er de tidligere afsnit vedr. metoder og komplikationer til behandling opdateret og indsat i Appendiks.

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

Alle relevante aktuelle flowcharts forefindes i slutningen af dokumentet.

Forventede forandringer i henvisnings- og behandlingsmønster efter ændret screeningsprogram

Screening for livmoderhalskræft i Danmark var primært cytologi baseret – først i form af PAP smear med udstygningsteknik, som nu er afløst af væskebaserede teknikker. Sidstnævnte har bl.a medført en reduktion i antallet af uegnede screenings prøver. Desuden giver den væskebaserede

prøveopsamling muligheden for at udføre andre analyser på prøven, hvilket specielt vil sige analyse for tilstedeværelse af HPV high risk typer (hrHPV).

Screening ved hjælp af hrHPV erstatter aktuelt cytologi som primær screeningsmetode i mange lande på grund af den højere sensitivitet for CIN 2+ ved HPV-screening sammenlignet med cytologi. Det kan specielt have betydning for de subgrupper af kvinder, hvor sensitiviteten af cytologi er lav, hvilket drejer sig om forstadier til adenocarcinomer i cervix samt ældre kvinder. Desuden udnyttes den højere negative prediktive værdi af en negativ HPV-test til at udvide screeningsintervallet fra typisk hvert tredje til hvert femte år.

Danmark indførte i 2012 primær HPV-screening med cytologi triage som en check out test ved afslutning af screeningsprogrammet for de 60-64 årige kvinder (Appendiks 1). Desuden anvendes HPV sammen med cytologi test (Test of Cure – TOC) ved kontrol efter behandling i form af konisation (Appendiks 1). I forbindelse med Kræftplan IV fik alle danske kvinder født før 1948 i 2017 et engangstilbud om screening med HPV efter samme algoritme som de 60-64 årige.

Mens sensitiviteten for påvisning af forstadier til livmoderhalskræft stiger ved anvendelse af primær HPV-screening, så er specificiteten ved isoleret HPV high risk test lav, hvorfor triage af HPV positive prøver anbefales for at reducere antallet af kvinder med behov for yderligere udredning i form af KBC.

Per 1.1.2021 indførte Danmark differentieret HPV-screening for livmoderhalskræft, hvor halvdelen af alle danske kvinder mellem 30-59 år screenes med HPV-test, mens den anden halvdel tilbydes cytologi-screening som hidtil. Den differentierede implementering monitoreres af den nationale styregruppe for livmoderhalskræft screening (NSLS) og resultater skal opgøres efter 2-3 år mhp beslutning om endelig udformning af screeningsprogrammet. Da det er uafklaret, hvilke triageringsmodeller der er optimale i forhold til at bevare høj sensitivitet for behandlingskrævende celleforandringer og samtidig tilstræbe høj specificitet er det besluttet at indføres et differentieret tilbud med forskellige triage i de forskellige regioner i perioden.

Region Hovedstaden: Positiv hrHPV test med triage med cytologi. Kvinder med ASCUS/LSIL triageres supplerende med udvidet genotypning for HPV type 16, 18, 31, 33 eller 52 (Appendiks 1)

Region Midt og Syd: Positiv hrHPV test triageres med cytologi. Kvinder med ASCUS/LSIL triageres supplerende med p16/Ki67 (Appendiks 1).

Region Nord og Sjælland: Positiv hrHPV triageres med cytologi. Kvinder med ASCUS/LSIL triageres supplerende med HPV16/18 genotypning (Appendiks 1) .

Ændring i screeningsprogrammet for livmoderhalskræft sker på et tidspunkt, hvor effekten af HPV vaccinationsprogrammet har klinisk effekt. En netop publiceret dansk undersøgelse viser, at kohorten af kvinder født i 1993 havde 4,6% abnorme cervix cytologi sammenlignet med 6,4% blandt kvinder født i 1983 (Thamsborg et al 2020). Man må derfor forvente en reduktion af antal henviste yngre kvinder med positivt screeningsresultat af størrelsesordenen 33%.

Evidens:

Et dansk populationsstudie rapporterer effekten af HPV-screening sammenlignet med cytologi (Thomsen et al 2020). Positive HPV-test blev triageret, så HPV 16/18 positive blev henvist direkte

til kolposkopi mens tilstedeværelse af andre hrHPV-typer blev sekundært triageret med cytologi og tilrådet ny celleprøve efter 1 år, hvis cytologien var normal. I cytologigruppen blev kvinder med low-grade forandringer triageret med HPV-test og tilrådet kontrol med ny celleprøve efter et år, hvis hrHPV negative, men hrHPV positive og high grade forandringer blev henvist direkte til KBC.

Studiet som anvendte geografisk tilhørsforhold som allokering til HPV eller cytologi screening omfattede invitation af 35.000 kvinder i alderen 30-59 år. Heraf blev ca 11.000 HPV screenet og 17.000 primært cytologi screening. Deltagelsesprocenten var ikke forskellig – heller ikke når der blev stratificeret for alder. Primær HPV-screening medførte primært en stigning i henvisning til KBC på 80% (fra 2,1 til 3,8% af screenede kvinder). Andelen af henviste kvinder til KBC faldt med stigende alder både for HPV og cytologi screenede. Antallet af kvinder med behov for cytologi kontrol efter et år var markant øget i HPV screeningsgruppen sml med cytologi (5,0% vs 0,2%)

I et opfølgende studie fra 2021 er henvisning til KBC efter 1-årig cytologi kontrol inkluderet (Thomsen 2021). Studiet inkluderede 40.000 kvinder (16.000 HPV screenet og 24.000 cytologi screenet) og i alt 6,6% blev henvist til KBC efter HPV-screening (3,8% blev direkte henvist og yderligere 2,8 % ved 1-årig cytologikontrol) Dette var 3 gange flere end i gruppen af cytologi-screenede (total 2,1% henviste til KBC)

I det italienske NTCC-studie (Ronco et al 2010) randomiserede man så ca 47.000 kvinder primært blev HPV-testede og 47.000 testet med cytologi. Alderen var 25-60 år. I cytologi-gruppen henviste man kvinder med ASCUS+, mens man i HPV-gruppen henviste efter triage med cytologi i fase 1 og uden triage i næste runde. KBC-raten var tredoblet i HPV-screeningsgruppen sammenlignet med cytologi-gruppen i forbindelse med 1. screeningsrunde. Men i anden screeningsrunde, hvor KBC-raten ikke er rapporteret, fandt man kun halvt så mange dysplasier, hvilket indikerer at HPV-test finder forandringerne tidligere og behovet for KBC-henvisning falder efter første screeningsrunde.

I det canadiske FOCAL-studie blev der randomiseret mellem primær HPV-test med cytologi triage og cytologi (LBC) med HPV-triage af ASCUS. I alt 15766 blev screenet med HPV-test sml med 9457 i cytologiarmen. KBC henvisnings-raten var fordoblet i HPV-armen. I HPV-armen blev 199/1000 henvist til KBC i aldersgruppen 25-29 år sml med 81/1000 i cytologigruppen hvilket understreger vigtigheden af stram selektion ved brug af HPV-screening blandt yngre kvinder (Ogilvie et al 2016).

Det hollandske POBASCAM-studie som randomiserede ca 47000 kvinder 1:1 til primær cytologi test versus HPV-test med cytologi-triage og sekundær genotyping for HPV 16 og 18 viste en primær referral kolposkopi rate på 2,5 gange (Dijkstra et al 2013)

I Swedescreen-studiet randomiserede man 12500 kvinder i aldersgruppen 32-39 år 1:1 til HPV- eller cytologi-test og udførte 73% flere kolposkopier i første runde (Elfgren et al 2005).

Store populationsundersøgelser med triagering som planlagt i det danske screeningsprogram findes ikke. Ved den planlagte sekundære triagering af HPV-positive kvinder med ASCUS eller LSIL opnår man triage på de numerisk hyppigste abnorme cytologi-diagnoser, idet ASCUS/LSIL udgør over 50% af abnorme screeningsprøver fra livmoderhalsen i DK (DKLS årsrapport 2019). Den eksakte effekt kan ikke angives, men alle tre triageringsmetoder må forventes at reducere antallet af henvisninger til KBC sammenlignet med HPV high risk screening med cytologi triage.

Øget henvisning til KBC i HPV-screenede kvinder fører nødvendigvis også til påvisning af flere behandlingskrævende dysplasier. I en metaanalyse fra 2013 som omfattede i alt 7 studier med mere end i alt 400.000 screenede kvinder fandt man, at HPV-test medførte en signifikant højere detektionsrate for både CIN 2+ (RR 1.45 95% CI 1,05-2,00) og for CIN 3+ (RR= 1,48; 95% CI 1,02-2,13) sammenlignet med cytologi-test (Pileggi et al Int J Cancer 2013). Tilsvarende fandt man i et nyt dansk studie en detektionsrate for CIN2+ på 2,2 % blandt de HPV-screenede mod 1,0% blandt de cytologi-screenede (RR 2,19, 95% CI 1,86-2,59). Detektionsraten for CIN3+ var hhv. 1,5% og 0,8% (RR 1,88 95% CI 1,56-2,28) (Thomsen 2021)

Man kan konkludere at primær screening for livmoderhalskræft med HPV-test øger antallet af henvisninger til KBC med en faktor 2-3 sammenlignet med cytologi-testning. Da HPV-screening kun indføres til halvdelen af danske kvinder i alderen 30-59 år er effekten på kolposkopi også halveret.

Den øgede KBC henvisningsrate, der ses ved primær HPV- screening, er relateret til 1. screeningsrunde, hvorefter behovet for KBC reduceres.

Screening med primær HPV-test øger antallet af diagnosticerede behandlingskrævende celleforandringer på livmoderhalsen. Behovet for konisatio øges med en faktor 1,5, idet HPV-testen detekterer sygdom, som cytologien har overset.

Screeningsmetode i form af primær HPV-test sammenlignet med primær cytologi- test synes ikke at have effekt på deltagelse i screeningsprogrammet

Baggrund:

Postmenopausale kvinder har højere incidens og mortalitet af cervix cancer sammenlignet med yngre kvinder (Hammer et al. 2017; Hammer et al. 2019) samtidig med, at ældre kvinder bliver diagnosticeret i et senere stadie og har en dårligere prognose end yngre kvinder (Darlin et al. 2014). Årsagerne til dette kan være mange og kan både skyldes insufficient eller manglende screening, men kan også skyldes udfordrende diagnostik og behandling samt manglende opfølgning (dårlig compliance).

I forbindelse med og specielt efter overgangsalderen sker der aldersbetingede forandringer af cervix på baggrund af faldende østrogenniveau, således at slimhinden bliver atrofisk og transformationszonen (TZ) trækker sig op i cervikalkanalen. Dette besværliggør kolposkopien og ikke mindst mulighed for at opnå repræsentative biopsier. Ligeledes øges risikoen for underdiagnosticering af kvinderne, da man ikke kan målrette sine biopsier mod potentielle forandringer i TZ. På den anden side er der risiko for overbehandling, da man ved utilstrækkelige prøver kan være nødt til at lave en diagnostisk konus, samt deraf følgende yderligere problemer med den efterfølgende opfølgning pga. risikoen for cervikal stenose. Det er vigtigt, at disse forhold vendes med patienterne og sættes i relation til patientens tidligere screeningshistorik og risikofaktorer (fx immunsuppression mm.).

Risikofaktorer for udvikling af dysplasi

I det følgende oplistes generelle anamnesticke og kliniske risikofaktorer, som betinger skærpet opmærksomhed ved KBC og efterfølgende beslutningstagning omkring videre behandling eller kontrol:

Anamnesticke:

- Behandlet for CIN2+ inden for de sidste 20 år
- Anden tidligere HPV-relateret dysplasi
- Persisterende HPV-infektion
- Ny sexpartner og/eller mere end 5 forskellige sexpartnere
- Rygning (inkl. tidligere rygning)
- Lav indkomst
- Ikke-gift kvinde
- Kontaktblødning
- Immunosuppressiv behandling
- HIV-positiv

Objektive:

- TZ3 ved kolposkopi
- Besvær ved at kooperere til undersøgelsen

Østrogenbehandling forud for kolposkopi

En mulighed for at forbedre kolposkopien kan være at starte kvinderne op i lokal østrogenbehandling forud for kolposkopi for at opnå en synlig eller delvis synlig TZ og dermed øge sandsynligheden for repræsentative biopsier. Der har været få mindre studier med forskellig administrationsform, -dosis og -varighed, som har undersøgt brugen af oralt og vaginalt østrogen hos kvinder med TZ2 eller TZ3. Vaginalt administreret østrogen (25 mikrogram dagligt i 7 dage) resulterede i en synlig TZ hos 70% af kvinderne, mens vaginalt Misoprostol taget 6 timer før kolposkopien forbedrede synligheden med 70,8%(1,2). Studierne er dog små og med forskellige inklusionskriterier. Endvidere er de ikke udført i et organiseret screeningsprogram og er derfor ikke helt sammenlignelige med danske forhold. I et svensk studie af kvinder i alderen 56-60 år, som modtog behandling med lokalt østrogen gennem 3 måneder, rapporterede de en forbedret kolposkopi (TZ3 til synlig TZ) hos 24-50%(3).

Den svenske guideline anbefaler, at kvinder med TZ3 forbehandles med lokalt østrogen i 6 uger.

Der er enighed i arbejdsgruppen om, at kvinder med kolposkopi verificeret TZ3 kan med fordel kan opstarte lokal vaginal østrogenbehandling 10 µg x 1 dagligt i 14 dage og herefter 10 µg x 2-3 ugentligt. KBC kan foretages 4 uger efter opstart af behandling.

“Hvad synes kvinderne”

I et systematisk review fra 2011 med 13 studier fandt man, at de fleste kvinder gerne vil have foretaget kolposkopi og udredes aktivt efter en positiv HPV-test frem for kontrol. Dette på trods af, at de var velinformeret om den lave risiko for udvikling af livmoderhalskræft(4). Et skotsk RCT-studie fra 2016 med 3399 inkluderede kvinder bekræftede ligeledes en tendens til lavere bekymring og højere tilfredshed blandt kvinder, der blev henvist til KBC sammenlignet med kontrol. Dette muligvis grundet "active management", mødet med en specialist og formentlig klarhed omkring det videre forløb(5). I modsætning til det, rapporterede et nyere systematisk review fra 2016, at diagnose og behandling af CIN havde dårligere psykologisk outcome sammenlignet med normale cervix cytologi, men at forskellen blev mindre over tid og næsten udlignede sig(6).

I 2019 blev der ifm. udarbejdelsen af den danske Nationale Kliniske Retningslinje (NKR) for cervixdysplasi lavet fokusgruppeinterviews med kvinder ≥ 60 år. Her udtrykte kvinderne en åbenhed overfor offensive behandlingstilbud i de tilfælde, hvor det var svært for lægen at stille en korrekt diagnose. De udtrykte desuden lavere tolerance overfor mere afventende behandlingsstrategier og var i princippet mere villige til overbehandling end underdiagnostik. Mange understregede vigtigheden af, at kunne forberede sig mentalt og praktisk på et keglesnit gennem skriftlig information allerede i indkaldelsen til kolposkopi(7). To mindre kvalitative studier underbygger også dette og fremstiller at timing og mængden af information som gives, samt niveauet af den viden kvinderne allerede har omkring fx. HPV og celleforandringer, har stor betydning for kvindernes følelsesmæssige reaktioner, samt behov for videre behandling(8,9).

I et prospektivt studie af kvinder født i 1946 valgte 71% af de kvinder, der var HPV positive i deres første cervix cytologi at få foretaget diagnostisk conisatio, mens 29% valgte opfølgning(10). Der er desuden fundet, at der er stor tilslutning og compliance til efterfølgende kontroller(11).

Pga. et generelt lavt evidensniveau omkring psykologisk outcome og postmenopausale kvinders præferencer ift. behandlingsniveau anbefaler vi, at kvindens ønsker i høj grad bør inddrages i den kliniske beslutning om kontrol- og behandlingsniveauet.

HPV-typer hos postmenopausale kvinder

Det er generelt velkendt, at infektion med de onkogene HPV-typer 16/18 er associeret med øget risiko for udvikling af senere dysplasi, når man ser på kvinder i alle aldre. Fokuserer man udelukkende på postmenopausale kvinder, peger nyere studier på en mere differentieret og anderledes HPV-prævalens, hvor prævalensen af HPV 16 og 18 er signifikant aftagende med øget alder hos danske kvinder(12). Den bivalente og 4-valente vaccine vil antageligt forebygge 80% af alle cervixcancere hos 50-55 årige kvinder, men kun omkring 45% hos 75+ årige kvinder(13). Adskillige studier, herunder det før omtalte danske studium, et svensk kohortestudie fra 2019 samt et multicenter kohortestudie fra 2019 finder alle, *at de dominerende genotyper blandt postmenopausale kvinder er HPV-typerne 31, 33, 53, 58 og 61*(13–15). Især HPV-type 31 dominerede ved samtidig histologisk bekræftet HSIL/LSIL. Studierne lægger alle op til en mere bred HPV-genotypisk testning af ældre kvinder og understreger samtidig nødvendigheden af en *differentieret* strategi i forhold til opfølgning og behandling af HPV positive ældre kvinder. Generelt øges andelen af andre HPV-typer end 16 og 18 i takt med stigende alder, hvilke ligeledes udgør en tiltagende andel af de infektioner, der forårsager CIN2+ forandringer. Alle kvinder ≥ 60 år screenes éns på nationalt plan med HPV-test og cytologi-triage, såfremt HPV-positiv. Kvinder positive for HPV 16 eller 18 henvises til primær KBC. Ved anden hrHPV-type og normal cytologi kontrolleres med ny HPV-test inkl. cytologi 1 år senere. Ved anden hrHPV-type og ASCUS+ eller uegnet cytologi henvises pt. også til primær KBC (Flowchart D). *Aktuelt er der ikke tilbud om udvidet genotypning af HPV-virus for kvinder ≥ 60 år.*

Resumé af evidens

Evidensgrad

Vaginalt administreret østrogen hos postmenopausale kvinder øger sandsynligheden for <i>synliggørelse</i> af transformationszonen ved kolposkopi.	2b
Få direkte relevante studier belyser psykologisk outcome og postmenopausale kvinders præferencer ift. behandling for HPV-infektion.	2b
HPV-typerne 31, 33, 53, 58 og 61 er de dominerende genotyper blandt postmenopausale kvinder. Der er aktuelt ikke tilbud om udvidet genotypning af HPV-virus for kvinder ≥ 60 år.	

Kliniske rekommandationer

Anbefaling- styrke

Kvinder med kolposkopi verificeret ikke synlig transformationszone (TZ3) kan med fordel opstarte lokal vaginal østrogen inden fornyet KBC. Dosering 10 μg x 1 dagligt i 14 dage og herefter 10 μg x 2-3 ugentligt. KBC kan foretages 4 uger efter opstart af behandling.	B
--	---

Kvindens præferencer, risikofaktorer og komorbiditet bør i høj grad inddrages i den kliniske beslutning om diagnostisk konisation eller kontrol.	C
--	---

Definitioner:

- Persisterende HPV-infektion defineres som to på hinanden følgende positive HPV-test.
- Inkonklusive prøver defineres som biopsier, hvor transformationszonen ikke er repræsenteret eller hvor materialet er uegnet til diagnostisk vurdering.

Afgrænsning af emnet:

Dette er en opdatering af:

- Tidligere guideline fra 2012
- NKR 2019

Litteratursøgningsmetode – PICO 1:

Litteratursøgning afsluttet dato: 19/1 2021

Databaser der er søgt i: Ovid Medline

Søgetermer: Den endelige litteratursøgning er vedhæftet (Appendiks 3).

Søgetermerne til PICO 1: *HPV, *Konus, *Post menopausale kvinder, *screening, *follow-up

Tidsperiode: 2011 – 19. januar 2021.

Sprogområde: Engelsk, dansk, norsk og svensk.

Efter hvilke principper er artikler udelukket: Titel og abstract er gennemgået af minimum to personer i sorteringsprogrammet, Rayyan, hvor abstracts blev inkluderet eller ekskluderet. Ved tvivl omkring inklusion er der lavet konsensus efter at én eller flere har gennemlæst titel og abstrakt.

Efterfølgende er fuldtekstartiklerne fremskaffet og gennemlæst. Der er taget stilling til, om pågældende studie havde en direkte relevant eller indirekte relevant studiepopulation ift. PICO 1.

Flere studier ekskluderedes ligesom vi fandt andre relevante referencer ifm. gennemlæsningen.

Sideløbende med litteraturgennemgangen har vi orienteret os i følgende internationale guidelines:

- Amerikanske guidelines (UpToDate, ACS 2012, ASCCP/ ACOG / USPTF 2018)
- Australsk guideline (2017)
- Britiske guidelines (NHS 2016, NICE)
- Norsk guideline (2020)
- Svensk guideline (2017)

Litteratursøgningsmetode – PICO 2+3:

Søgetermerne *HPV, *Konus, *Post menopausal kvinder.

Søgetermerne til komplikationsafsnittet: *Postoperativ blødning, *Smerte, *Infection *Præmatur fødsel, *Cervikal stenose, *Cervix uteri

Tidsperiode: 2011 – 12. januar 2021.

Sprogområde: Engelsk, dansk, norsk og svensk.

Antal artikler fundet: 642 efter litteratursøgningen

Antal artikler fremskaffet og abstract læst: 449

Antal artikler læst fuldtekst: 160 + artikler som er indhentet via referencelisten. Ikke alle studier, som er fremskaffet og læst, viste sig at være relevante, da litteraturen er sparsom på området og der er få studier med direkte relevant litteratur.

Efter hvilke principper er artikler udelukket: Artiklerne er sorteret efter direkte og indirekte relevans, men da den direkte litteratur er sparsom, er der efter gennemlæsning indhentet artikler fra referencelister.

Case report og artikler, hvor der kun er abstrakt tilgængelig, er ligeledes frasortet.

Titel og abstrakt er gennemgået for relevans i forhold til PICO spørgsmål 2. Alle titel/abstrakt er gennemgået af to personer og ved tvivl er der lavet konsensus efter én eller flere har gennemlæst titel og abstrakt igen.

Artiklerne er gennemgået og sorteret vha. Rayyan.

PICO 1: Hvordan håndterer vi kvinder ≥ 60 år med nykonstateret HPV 16 eller/og 18 og normal cytologi?

Problemstilling: Hvordan håndterer vi kvinder ≥ 60 år med nykonstateret HPV 16/18 i screeningsprogram eller ved opportunistisk screening?

- **Population:** Kvinder ≥ 60 år med en cervix cytologisk prøve, som er HPV 16 eller/og 18 positiv og med normal cytologi.
 - Kvinder, som er uafklarede efter KBC – inkonklusive histologiske prøver*
 - Kvinder, som er afklarede efter KBC – repræsentative histologiske prøver**
 - HPV-type
- **Intervention:** Conisatio
- **Comparison:** Kontrol
 - Hvordan
 - Hvor længe
 - Hvornår intervention
- **Outcome:**
 - CIN2+
 - CIN3+
 - Hvad synes kvinderne
 - Quality of life
 - Anxiety

*: Inkonklusive histologiske prøver defineres som portiobiopsier uden transformationszonen repræsenteret, eller hvor materialet er uegnet til diagnostisk vurdering.

** : Repræsentative histologiske prøver defineres som portiobiopsier med transformationszonen repræsenteret.

Evidens

Litteraturen ang. postmenopausale kvinder ≥ 60 år præges fortsat af en beskedent mængde direkte relevante studier. De udenlandske studier skelner ikke mellem repræsentative og ikke-repræsentative prøver ved KBC og bl.a. derfor fandt vi ingen systematiske reviews eller primær litteratur, som kan besvare PICO-spørgsmålets underpunkter i et randomiseret design. Der foreligger en stor mængde indirekte relevante studier med populationer af kvinder i alle aldre, som i varierende omfang kan overføres til postmenopausale kvinder over 60 år. En række internationale guidelines beskæftiger sig med emnet.

Udfordringen består i at balancere den nuværende, sparsomme evidens med faglig konsensus og kvindens individuelle præferencer for at tilbyde optimal behandling.

Med udgangspunkt i nuværende nationale screening for livmoderhalskræft af kvinder ≥ 60 år kommer vi med anbefalinger, der rækker et niveau længere i behandlings- og kontrolregime end tidligere anbefalinger.

Kvinder, som er uafklarede efter KBC - Inkonklusive histologiske prøver

Ved litteraturgennemgang tegner der sig et billede af en differentieret HPV-genotypisk afhængig risiko for cervixdysplasi. Ydermere er der opgjort data omkring *anamnestiske* risikofaktorer, der

menes at være af betydning for risikoen for udvikling af cervixdysplasi hos den enkelte kvinde. Kvinder med *nydiagnosticeret* HPV-infektion og *inkonklusiv* udredning ved KBC bør derfor modtage en individualiseret risikovurdering for ledsagende cervixdysplasi (CIN2+) baseret på screeningshistorik, HPV-genotype (HPV 16/18 eller anden hrHPV) samt ledsagende *anamnestiske* risikofaktorer for dysplasi. Aktuelt tilbydes ældre kvinder HPV-test for HPV 16/18 eller anden hrHPV uden nærmere specifikation, hvilket vanskeliggør indførelse af en mere individualiseret udredning, behandling og vejledning på nuværende tidspunkt. Der er i de kommende år regional implementering af udvidet genotyping ved HPV-test blandt 30-59-årige, hvilket i fremtiden vil muliggøre en bedre national anbefaling af håndtering af HPV-infektion med andre typer end 16/18 i alle relevante aldersgrupper.

I ovenstående PICO rettes fokus derfor mod kvinder over 60 år *nydiagnosticerede* med HPV 16/18 og *inkonklusive* prøver fra livmoderhalsen. I følgende gennemgås evidensen på området vedrørende risiko for cervixdysplasi og HPV-infektion blandt en bred screeningspopulation (30-60-årige kvinder), da studier blandt postmenopausale kvinder er sparsomme.

Et nyere multicenter studie (n = 655) rapporterer en risiko på hhv. 69,1 % og 46,6 % for CIN2+ ved infektion med HPV 16 og 18 hhv. blandt en screeningspopulation ml. 18-74 år(15). I et engelsk RCT-studie (n = 8873) er den kumulative risiko for CIN2+ forandringer over en periode på 6 år for kvinder i alderen 20-64 år ligeledes rapporteret trefolds øget ved infektion med HPV 16 og 18, sammenholdt med andre hrHPV typer(16). Risikoen var hhv. 38,5% for CIN2+, 25,9% for CIN3+ og 10,7% ved infektion med HPV 31/33/45/52/58 respektivt.

I et amerikansk kohortestudie (n = 20810) med follow-up på 10 år rapporterede de en kumulativ risiko for CIN3+ på hhv. 17,2 % og 13,6% for HPV 16/18-positive kvinder(17). I et dansk kohortestudie fra 2006 med >10.000 kvinder fandt man en 10-års risiko for CIN3+ på 21,2 % blandt kvinder ml. 40-50 år og 13,6 % blandt kvinder i alderen 22-32 år (18). Risikoestimerne for dysplasi steg yderligere ved persisterende HPV-infektion.

Et dansk registerstudie (n= 40399) har vist en 8-års risiko for udvikling af CIN3+ på 55% ved persisterende HPV-infektion med type 16, 32% ved persisterende HPV 18, 33% ved persisterende HPV 33 og 31% ved persisterende HPV 31. Studiet er udført på kvinder med medianalder på 31 år (18-65 år)(19).

Risiko for ledsagende dysplasi har i ovenstående studier været et surrogatmål for “cancer udvikling”, men flere studier har specifikt rapporteret data for risikoen for cancer blandt kvinder med HPV-infektion. Chen. et al. (n = 10223) rapporterer en signifikant øget kumulativ risiko for udvikling af CIS eller planocellulært carcinom blandt kvinder med persisterende hrHPV-infektion, sammenlignet med kvinder som er HPV-negative ved baseline. Follow-up i kohorten var op til 14 år, og cancerrisikoen 5,5% for kvinder 30-44 år, 14,4% for kvinder mellem 45-54 år og 18,1% for kvinder mellem 55-65 år(20).

Et større amerikansk kohortestudie (n =32374) rapporterede 5-års risiko ved nykonstateret HPV-positiv test (HPV-test detekterer uspecifikt 13 onkogene HPV-typer) og normal cytologi for udvikling af CIN2+ på 10%, CIN3+ på 4,5% og cervixcancer på 0,34%. Der var 16 kvinder (26%), der udviklede planocellulært carcinom og 32 kvinder (53,3%) adenocarcinom (21). Et andet studie fra samme kohorte (n=9258) fandt, at blandt 123 hr-HPV-tilfælde af cervixcancer havde 29 kvinder normal cytologi. Her observerede man ligeledes tydelig histologisk forskel på typen af cervixcancer. Normal cytologi blev påvist ved 14% af planocellulære carcinomer, mens normal cytologi blev påvist ved 36% af adenocarcinomer (22).

Således tegner der sig et billede af en betydelig risiko for udvikling af svær dysplasi blandt kvinder inficeret med HPV 16/18 i alle aldersgrupper. Set i lyset af de anatomiske udfordringer ifm.

bioptering af kvinder efter menopause og de deraf afledte udfordringer med korrekt diagnostik blandt postmenopausale kvinder, er der i arbejdsgruppen konsensus om:

At hos kvinder ≥ 60 år med en cervixcytologisk prøve, som er HPV 16/18 positiv og normal cytologi samt inkonklusive biopsier ved KBC, kan diagnostisk conisatio overvejes. Ved fravalg af diagnostisk conisatio bør der tilbydes kontrol-KBC efter 1 år.

Ovenstående beslutning bør forudgås af en diskussion med kvinden om muligheder og scenarier for håndtering og videre opfølgning med fokus på kvindernes præferencer:

1. Valg mellem diagnostisk conisatio eller fornyet KBC forudgået af lokal vaginal østrogenbehandling. Dette under hensyntagen til klinikerens vurdering af sandsynligheden for succes ved fornyet vævsprøvetagning ud fra de anatomiske forhold omkring cervix.
2. Afklaring af, om der i udgangspunktet foreligger et ønske om fornyet KBC eller fornyet HPV-test som opfølgende kontrol hos kvinden selv.
3. Afvejning af fordele og ulemper ved diagnostisk conisatio versus kontrol med fornyet KBC med fokus på inkonklusive vævsprøver og den dermed potentielle risiko for uerkendt dysplasi kontra risiko for overbehandling ved diagnostisk conisatio og efterfølgende besvær med at opnå repræsentative biopsier.

Med udgangspunkt i ovenstående bør man være opmærksom på vigtigheden af, at der foreligger en grundig beskrivelse af de anatomiske forhold ifm. første KBC, da denne potentielt kan vejlede klinikerens i fælles beslutningstagning og afvejning af sandsynligheden for succes ved KBC kontra valg af diagnostisk conisatio.

Kvinder, som er afklarede efter KBC - Repræsentative histologiske prøver, hvor dysplasi og/eller malignitet ikke er påvist

Et nyere retrospektivt studie fra 2019, med 343.128 inkluderede kvinder, belyser sammenhængen mellem alder og persisterende HPV-infektion (23). Mediantiden for persisterende HPV-infektion var mellem 375-541 dage i studiepopulationen og for hver 5 års alders stigning faldt clearanceraten med 15 % efter 400 dages persisterende HPV-infektion. Ældre kvinder havde derfor signifikant sværere ved at klare HPV-infektionen. Forskellige genotyper af HPV havde forskellige clearance profiler, re-infektion og co-infektion. HPV 16, 33, 39, 52, og 58 var mere sandsynlige til at persistere, mens HPV 45, 56, og 59 blev cleareret hurtigere. Det anføres desuden som værende mindre sandsynligt at klare en HPV-infektion, såfremt kvinden er blevet re-inficeret med den samme HPV-type efter at have cleareret den en gang tidligere.

Et fransk studie, med 408 inkluderede kvinder fandt, at 55% af postmenopausale kvinder med positiv HPV-test samt normal cytologi havde en persisterende HPV-infektion ved senere opfølgning (median tid 44 måneder). Samme studie fandt, at blandt de yngre aldersgrupper havde kun 10% en persisterende infektion i en tilsvarende periode. Der er dog ikke taget forbehold for eventuel re-infektion med HPV i denne periode(24).

Et mindre svensk prospektivt kohortestudie fulgte 271 HPV-DNA-positive postmenopausale kvinder i alderen 60-65 år gennem fire år. Ved 1-års follow-up havde 59% persisterende HPV-infektion mens 41,3% havde cleareret HPV-infektionen. Ved 4-års follow-up havde 16,9% persisterende HPV og 73,8% havde cleareret HPV-infektionen(25).

American Cancer Society (ACS) og American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) anbefaler, at man i aldersgruppen 65+ kan stoppe yderligere kontroller, når kvinderne har

haft en længerevarende periode med normale kontroller, dog angives ikke præcist hvor længe en sådan periode varer. Desuden beskrives primært cytologiske og histologiske resultater frem for HPV-status.

ASCCP anbefaler endvidere, at de enkelte kvinders screeningshistorik, livsstil, risikofaktorer og komorbiditet medtages, når klinikerer vurderer, hvor længe den enkelte kvinde skal følges.

ASCCP anfører, at det er ufuldstændigt belyst, hvorledes screening og kontrol af > 65-årige, som er persisterende HPV positive, men har normal cytologi bør følges. De beskriver ligeledes, at sammenlignet med yngre individer, må man antage, at de ældre kvinders beskyttende effekt ved screening muligvis aftager grundet anatomiske forandringer inkl. visualisering af TZ, hormonspejl, immunologi og lidelser i bevægeapparatet.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) og National Health Service, England (NHS) anfører, at det endnu ikke er afklaret, hvorvidt sekventiel negativ screening inden 65-års alderen medfører en lav risiko for senere udvikling af cervixcancer, bl.a. pga. HPV-reaktivering og progression af tidligere ikke-detekterbare latente infektioner samt ny infektion med HPV grundet ny partner i sen alder (sammenlignet med tidligere generationer).

Den svenske guideline foreskriver, at HPV 16/18-infektion, som har persisteret > 1,5 år med normal cytologi, bør udredes med kolposkopi indenfor 3 måneder efter den 2. positive HPV-test er blevet foretaget. Såfremt, der er tale om HPV non-16/18 infektion, som har persisteret i mere end 2,5 år med normal cytologi, bør kvinden udredes med kolposkopi indenfor 3 måneder efter den 2. positive HPV-test. Det anbefales ligeledes, at biopsier indgår i udredningen. Såfremt disse er normale, kan kvinden overgå til den generelle screening sv.t. kontrol hver 3. år.

Selv når HPV-infektionen har persisteret i seks år med normal cytologi, da bør kvinden fortsat udredes med kolposkopi inden for tre måneder efter 3. positive HPV-test. Der bør igen tages flere biopsier trods normal kolposkopi.

Ved kolposkopiske fund forenelige med HSIL beskriver den svenske guideline ligeledes, at der kan foretages diagnostisk conisatio uden forudgående bioptering. Ved inkonklusiv kolposkopi (fx TZ3) bør der ligeledes foretages diagnostisk conisatio. Såfremt der er normal histologi, da overgår kvinden til det vanlige kontrolprogram.

Som det fremgår ovenfor, er der relativ få specifikke valide studier af postmenopausale kvinder, som er HPV positive og med normal cytologi. Selv de forskellige nationale guidelines har forskellige bud på, hvorledes disse kvinder skal følges.

Af samme grund er evidensen begrænset for følgende nationale anbefalinger:

Kvinder \geq 60 år med repræsentative prøver ved KBC uden påvist dysplasi eller malignitet anbefales kontrol HPV-test efter 1 år og 3 år. Ved negativ HPV-test både efter 1 og 3 år, kan pt. afslutte kontrolforløb.

Resumé af evidens

Evidensgrad

Infektion med HPV 16/18 er associeret med øget risiko for senere udvikling af cervixdysplasi. Risikoen for cervixcancer samt cervixdysplasi synes dog at være yderligere <i>differentieret</i> og relateret til bl.a. kvindens alder, HPV-genotype samt varigheden af HPV-infektion (clearing eller persistens).	2b
Der ses en øget forekomst af <i>persisterende</i> HPV-infektion blandt ældre kvinder, da stigende alder synes at være associeret med lavere <i>clearing-rate</i> .	2b

Kvindens præferencer, risikofaktorer (se side 19) og komorbiditet bør i høj grad inddrages i den kliniske beslutning om conisatio eller kontrol.	C
Hos kvinder ≥ 60 år, som er nykonstaterede HPV 16/18 positive med normal cytologi og inkonklusive biopsier ved KBC, kan diagnostisk conisatio overvejes. Ved fravalg af diagnostisk conisatio bør der tilbydes kontrol KBC efter 1 år.	C
Kvinder ≥ 60 år med repræsentative prøver ved KBC uden påvist dysplasi eller malignitet anbefales kontrol HPV-test efter 1 år og 3 år. Ved negativ HPV-test efter 1 og 3 år kan pt. afslutte kontrolforløb..	C

Implementering:

Vi foreslår udvikling af et nationalt eller fem regionale beslutningstøtteværktøjer til samtalen med kvinder ≥ 60 år, som er hr HPV positive med normal cytologi og inkonklusive biopsier ved KBC.

Referenceliste: PICO 1

1. Beniwal S, Makkar B, Batra S, Gandhi G, Goswami D, Zutshi V. Comparison of vaginal versus oral estradiol administration in improving the visualization of transformation zone (TZ) during colposcopy. *J Clin Diagnostic Res.* 2016;10(7):QC18–21.
2. Makkar B, Batra S, Gandhi G, Zutshi V, Goswami D. Vaginal misoprostol versus vaginal estradiol in overcoming unsatisfactory colposcopy. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;77(3):176–9.
3. Sahlgren H, Elfström KM, Lamin H, Carlsten-Thor A, Eklund C, Dillner J, et al. Colposcopic and histopathologic evaluation of women with HPV persistence exiting an organized screening program. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020;222(3):253.e1-253.e8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.039>
4. Frederiksen ME, Lyng E, Rebolj M. What women want. Women's preferences for the management of low-grade abnormal cervical screening tests: A systematic review. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2012;119(1):7–19.
5. Fielding S, Rothnie K, Gray NM, Little J, Cruickshank ME, Neal K, et al. Psychosocial morbidity in women with abnormal cervical cytology managed by cytological surveillance or initial colposcopy: longitudinal analysis from the TOMBOLA randomised trial. *Psychooncology.* 2017;26(4):476–83.
6. Frederiksen ME, Njor S, Lyng E, Rebolj M. Psychological effects of diagnosis and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: A systematic review. *Sex Transm Infect.* 2015;91(4):248–56.
7. Kirkegaard P, Gustafson LW, Petersen LK, Andersen B. 'I Want the Whole Package'. Elderly Patients' Preferences for Follow-Up After Abnormal Cervical Test Results: A

- Qualitative Study. Patient Prefer Adherence. 2020;14:1185–93.
8. O'Connor M, Costello L, Murphy J, Prendiville W, Martin CM, O'Leary JJ, et al. Influences on human papillomavirus (HPV)-related information needs among women having HPV tests for follow-up of abnormal cervical cytology. *J Fam Plan Reprod Heal Care*. 2015;41(2):134–41.
 9. O'Connor M, Costello L, Murphy J, Prendiville W, Martin CM, O'Leary JJ, et al. "I don't care whether it's HPV or ABC, i just want to know if i have cancer." Factors influencing women's emotional responses to undergoing human papillomavirus testing in routine management in cervical screening: A qualitative study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2014;121(11):1421–30.
 10. Bergengren L, Karlsson MG, Helenius G. Prevalence of HPV and pathological changes among women 70 years of age, 10 years after exclusion from the Swedish cervical cancer screening program. *Cancer Causes Control [Internet]*. 2020;31(4):377–81. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10552-020-01278-0>
 11. Ernstson A, Ascitutto KC, Stureson J, Norén J, Forslund O, Borgfeldt C. Detection of HPV mRNA in Self-collected Vaginal Samples Among Women at 69-70 Years of Age. *Anticancer Res*. 2019;39(1):381–6.
 12. Hammer A, Rositch A, Qeadan F, Gravitt PE, Blaakaer J. Age-specific prevalence of HPV16/18 genotypes in cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2016;138(12):2795–803.
 13. Hammer A, Mejlgaard E, Gravitt P, Høgdall E, Christiansen P, Steiniche T, et al. HPV genotype distribution in older Danish women undergoing surgery due to cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(11):1262–8.
 14. Bergengren L, Lillsunde-Larsson G, Helenius G, Karlsson MG. HPV-based screening for cervical cancer among women 55-59 years of age. *PLoS One*. 2019;14(6):1–12.
 15. Bonde J, Bottari F, Parvu V, Pedersen H, Yanson K, Iacobone AD, et al. Bayesian analysis of baseline risk of CIN2 and \geq CIN3 by HPV genotype in a European referral cohort. *Int J Cancer*. 2019;145(4):1033–41.
 16. Kitchener HC, Gilham C, Sargent A, Bailey A, Albrow R, Roberts C, et al. A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: Extended follow up in the ARTISTIC trial. *Eur J Cancer [Internet]*. 2011;47(6):864–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2011.01.008>
 17. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman MS, 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;97(14):1072–9.
 18. Kjaer S, Høgdall E, Frederiksen K, Munk C, Van Den Brule A, Svare E, et al. The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period. *Cancer Res*. 2006;66(21):10630–6.
 19. Sand FL, Munk C, Frederiksen K, Junge J, Iftner T, Dehendorff C, et al. Risk of CIN3 or worse with persistence of 13 individual oncogenic HPV types. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1975–82.
 20. Chen HC, Schiffman M, Lin CY, Pan MH, You SL, Chuang LC, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection and increased long-term risk of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(18):1387–96.
 21. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV testing of ASC-US pap results. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17(5 SUPPL.1):56–63.

22. Schiffman M, Hyun N, Raine-Bennett TR, Katki H, Fetterman B, Gage JC, et al. A cohort study of cervical screening using partial HPV typing and cytology triage. *Int J Cancer*. 2016;139(11):2606–15.
23. Li W, Meng Y, Wang Y, Cheng X, Wang C, Xiao S, et al. Association of age and viral factors with high-risk HPV persistence: A retrospective follow-up study. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2019;154(2):345–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.05.026>
24. Tifaoui N, Maudelonde T, Combecal J, Vallo R, Doutre S, Didelot MN, et al. High-risk HPV detection and associated cervical lesions in a population of French menopausal women. *J Clin Virol* [Internet]. 2018;108(April 2018):12–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.08.010>
25. Ascitto KC, Borgfeldt C, Forslund O. 14-type HPV mRNA test in triage of HPV DNA-positive postmenopausal women with normal cytology. *BMC Cancer*. 2020;20(1):1–10.

Litteratur implementering af HPV i screeningsprogrammet

1. Thomsen LT, Kjaer SK, Munk C, Ørnskov D, Waldstrøm M. Benefits and potential harms of human papillomavirus (HPV)-based cervical cancer screening: A real-world comparison of HPV testing versus cytology. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021 Mar;100(3):394-402..
2. Thomsen LT, Kjær SK, Munk C, Frederiksen K, Ørnskov D, Waldstrøm M. Clinical Performance of Human Papillomavirus (HPV) Testing versus Cytology for Cervical Cancer Screening: Results of a Large Danish Implementation Study. *Clin Epidemiol*. 2020 Feb 21;12:203-213.
3. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, et al; New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial *Lancet Oncol*. 2010 Mar;11(3):249-57.4. Ogilvie GS, Krajden M, van Niekerk D, Smith LW, Cook D, et al. HPV for cervical cancer screening (HPV FOCAL): Complete Round 1 results of a randomized trial comparing HPV-based primary screening to liquid-based cytology for cervical cancer. *Int J Cancer*. 2017 Jan 15;140(2):440-448.
5. Dijkstra MG, van Niekerk D, Rijkaart DC, van Kemenade FJ, Heideman DA, Et al Primary hrHPV DNA testing in cervical cancer screening: how to manage screen-positive women? A POBASCAM trial substudy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Jan;23(1):55-63.
6. Ifgren K, Rylander E, Rådberg T, Strander B, Strand A, Paajanen K, et al. Swedescreen Study Group. Colposcopic and histopathologic evaluation of women participating in population-based screening for human papillomavirus deoxyribonucleic acid persistence. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Sep;193(3 Pt 1):650-7.
7. DKLS årsrapport 2019
https://www.sundhed.dk/content/cms/82/4682_dkls_aarsrapport_2019_off_version.pdf
8. Pileggi C, Flotta D, Bianco A, Nobile CG, Pavia M. Is HPV DNA testing specificity comparable to that of cytological testing in primary cervical cancer screening? Results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer*. 2014 Jul 1;135(1):16

PICO 2: Hvornår skal der laves konus (supplement til gældende retningslinjer, NKR 2019) hos kvinder uanset alder hvor diagnostik er vanskelig på grund af en ikke synlig transformationszone

Problemstilling: Hvornår skal der laves konus - Her menes kvinder med persisterende HPV-infektion*(defineret som to på hinanden følgende positive test for hrHPV), som er ny-henviste til KBC eller i et kontrol-forløb, hvor der tidligere er udført KBC.

- **Population:** Kvinder, uanset alder med persisterende HPV-infektion* hvor transformationszonen ikke er synlig (TZ3) og der er inkonklusive biopsier ved KBC
 - Med normal cytologi
 - Med abnorm cytologi
 - Suspekt kolposkopi eller symptomer
- **Intervention**
 - Konus
- **Comparison**
 - Kontrol hos egen læge med cytologi/HPV eller speciallæge med kolposkopi
 - Tidsinterval for kontroller
- **Outcome**
 - CIN2+
 - CIN3+

Evidens:

Vi fandt ingen systematiske reviews eller primær litteratur, som direkte kunne besvare spørgsmålet i et randomiseret design. En række internationale guidelines beskæftiger sig med emnet, ligesom vi fandt sekundær litteratur som, belyser emnet og hvor resultaterne kan ekstrapoleres til kvinder med persisterende HPV og TZ3 med inkonklusive biopsier efter KBC.

Generelt gælder det, at hos kvinder med synlig og delvis synlig transformations zone (TZ1 og TZ2) og hvor repræsentative biopsier er mulige, vil kvinder med fortsat fertilitetsønske blive tilbudt konus ved CIN3+ i biopsierne, mens behandlingsgrænsen er CIN2+ efter den fertile alder.

For kvinder med CIN2 forandringer der håndteres konservativt – se specifik håndtering af CIN2+ i separat afsnit.

Nedenfor gennemgås forskellige scenarier med forskellig cytologisk diagnose kombineret med en kolposkopi med TZ3, persisterende HPV-infektion og inkonklusive biopsier ved KBC. Ved beslutning om behandling versus ekspekterende tilgang er det vigtigt at tage højde for kvindens screeningshistorik, risikofaktorer (rygning, immunstatus mm) og patientens eget ønske.

Kvinder med TZ3, persisterende hr-HPV, inkonklusive biopsier ved KBC og high-grade cytologi (ASCH og HSIL):

Fra et stort amerikansk studie af 965.360 kvinder mellem 30-64 år, som var hhv. HPV-positive eller negative ved baseline og som samtidig havde enten ASCH eller HSIL, fandt man en kumulativ 5 års risiko for CIN3+ på 49 % for HPV+/HSIL og 25% for HPV+/ASCH, mens den var hhv. 30% og

3.5%, hvis kvinden var HPV-negativ. For CIN2+ var den kumulative 5 års risiko på hhv. 71% (HPV+/HSIL) og 45% (HPV+/ASCH) (Katki et al. 2013c).

Hos kvinder med TZ3, persisterende HPV-infektion og abnorm cytologi (ASCH el. HSIL), er der altså stor risiko for underliggende sygdom, og kvinderne bør tilbyde konus på lige fod med yngre kvinder med high-grade cytologi. Anbefalingen er i overensstemmelse med andre internationale guidelines (Gynecology 2019; 'Guidelines for the management of screen-detected abnormalities, screening in specific populations and investigation of abnormal vaginal bleeding.' 2020; Perkins et al. 2020).

Kvinder med TZ3, persisterende hr-HPV, inkonklusive biopsier ved KBC og low-grade cytologi (≤ LSIL):

I et amerikansk studie af 32.374 kvinder mellem 30-64 år, har de undersøgt den gruppe, der var HPV positive og hvor cytologien var normal eller ≤LSIL, og den tilhørende 5 års-kumulative CIN 3+ risiko. Studiet finder at kvinder med persisterende HPV+/ASCUS har en 5 års-kumulativ CIN3+ risiko på 7.9% og for HPV+/LSIL er den på 9.2% (Katki et al. 2013b). Et lignende amerikansk studie på samme population har vist, at den 5 års-kumulative risiko for CIN2+ ved HPV+/LSIL er 19% og 6.9% for HPV+/ASCUS (Katki et al. 2013a)

De studier, som ser på kvinder med persisterende HPV, ASCUS eller LSIL og TZ3, forholder sig generelt ikke til problematikken med inkonklusive biopsier. Et mindre svensk studie af postmenopausale kvinder (55-76 år) viste, at hos HPV positive kvinder med abnorm cytologi (n=12) havde 67% (8/12) CIN2+ forandringer, mens det var 14% (9/66) hos kvinder med normal cytologi. Her var diagnosen baseret på biopsier, hvilket kan have underestimeret andel af CIN2+ (Gyllensten et al. 2012).

Den australske guideline anbefaler, at kvinder med LSIL og TZ3 kan afvente med diagnostisk konus og at HPV test blot kan gentages efter 12 måneder (Guidelines Australia 2020). Hos kvinder >50 år kan der foretages konus efter fælles beslutningstagning ('Guidelines for the management of screen-detected abnormalities, screening in specific populations and investigation of abnormal vaginal bleeding.' 2020). I den svenske og amerikanske guideline anbefaler de generelt, at man ved TZ3 foretager konus umiddelbart (Gynecology 2019; Perkins et al. 2020).

Guidelinegruppen anbefaler, at hvis kvinden ikke ønsker at få foretaget konus, kan man som hos yngre kvinder med ≤LSIL foretage ny undersøgelse med HPV og cytologi ved egen læge efter 12 måneder. Ved fortsat positiv HPV kan kvinden henvises til ny KBC. Det skal ske efter fælles beslutningstagning med kvinden, så kvinden er velinformeret om fordele og ulemper.

Kvinder med TZ3, persisterende hr-HPV, inkonklusive biopsier ved KBC og normal cytologi:

I et amerikansk studie af kvinder 30-64 år, har de undersøgt kvinder med persisterende HPV-positive prøver og normal cytologi og deres 5 års-kumulative CIN 3+ risiko. Studiet finder, at persisterende HPV+/normal cytologi har en kumulativ 5 års CIN3+ risiko på 7.4%. Den 5 års kumulerende risiko for CIN2+ var 16%. (Katki et al. 2013b)

Hos kvinder med persisterende HPV-infektion, normal cytologi og ikke tilfredsstillende kolposkopi er der publiceret nye danske data ud fra Sundhedsstyrelsens invitationen af kvinder født før 1948 i

2017. Her var der 30% af de inviterede, som deltog (n=108.585). Ud af disse var 4479 kvinder (4,1%) HPV positive. Der blev taget histologisk materiale (biopsier, konus eller hysterektomi) hos 2785 kvinder, hvor CIN2+ forandringer blev fundet hos 18% og CIN3+ hos 11%. Der blev fundet i alt 37 kvinder med cancer. Artiklen omregner disse tal til, at der skal laves 2,1 konus for at finde et tilfælde af CIN2+ og 3,2 konus for at finde et tilfælde af CIN3+ (St-Martin et al. 2021).

I et prospektivt studie af kvinder født før 1946 i Sverige, var HPV prævalensen 3,8% og der blev fundet CIN2+ hos 45% (10/22 kvinder) (Bergengren, Karlsson, and Helenius 2020). Et mindre svensk studie med kvinder med persisterende HPV (mean age 58), TZ3 i 70%, og med normal cytologi, viste at 15% havde CIN2+ forandringer ved konus (Aarnio et al. 2019). Ligeledes blev der i et større svensk studie af 56-60-årige kvinder fundet CIN2+ forandringer i op til 23% af HPV positive kvinder med normal cytologi (Sahlgren et al. 2019).

I den svenske guideline anbefales det at lave konus ved persisterende HPV-infektion og TZ3. Ift. at blive fulgt med persisterende HPV viste et svensk studie, som fulgte yngre HPV persisterende kvinder (32-38 år) over 13 år, at 100% af de kvinder, som havde persisterende HPV udviklede CIN2+. Stort set alle tilfælde af progression til CIN2+ skete inden for 6 år (Elfgrén et al. 2017).

Kvinder med TZ3, persisterende hr-HPV, inkonklusive biopsier ved KBC og suspect kolposkopi eller symptomer:

Hos kvinder henvist med symptomer og ved suspecte læsioner ved kolposkopi, såsom acetowhite- eller kar-forandringer og mosaik, bør man fortage diagnostisk konus, da læsionens omfang ikke kan afgøres ved kolposkopien grundet TZ3 og da man må antage, at der er en vis sandsynlighed for underliggende CIN2+ forandringer. Er der symptomer med postmenopausal blødning, skal der ligeledes laves ultralydsundersøgelse og endometriediagnostik.

Hos kvinder henvist med cancer suspecte læsioner ved kolposkopien skal der biopteres og patienten konfereres med onko-gynækologisk center.

Tidsinterval mellem kontrollerne hos kvinder med TZ3, persisterende hr-HPV og inkonklusive biopsier ved KBC:

Der foreligger ingen studier, som har undersøgt tidsintervallerne for kontrollerne af kvinder med TZ3, som ikke ønsker konus eller hvor konus ikke er muligt. Der er heller ikke fundet studier i forhold til om prøverne skal foretages ved egen læge eller i et kontrol-spor ved speciallæge i gynækologi.

I den svenske guideline indgår kvinder der findes persisterende HPV-positive i et kontrol-spor fra 30 år til og med 70 år. Ved normal cytologi og HPV 16/18 skal der tages en ny HPV-test efter 18 måneder og ved HPV andre high risk typer skal denne gentages efter 3 år. Såfremt testen er positive efter hhv. 18 måneder og 3 år, skal kvinden genvises til kolposkopi indenfor 3 måneder. Kvinder, der indgår i kontrol-sporet, får taget celleskrabet ved jordemoder i primærsektoren (vårdcentralen). Hvis kvinden bliver HPV-negativ skal kvinden retur til ordinære screeningsprogram.

I den australske guideline kan HPV-positive kvinder med normal/≤ LSIL-cytologi, der ikke ønsker konus, få gentaget celleskrabet efter 12 måneder. Ved positiv HPV-test og cytologi med ASCH eller HSIL anbefales kolposkopi og ny test efter 6 måneder (Gynecology 2019). Ved negativ HPV-test,

skal denne gentages efter 12 måneder. Er denne også negativ kan kvinden afsluttes eller vende tilbage til screeningsprogrammet ('Guidelines for the management of screen-detected abnormalities, screening in specific populations and investigation of abnormal vaginal bleeding.' 2020).

Resume af evidens

Evidensgrad

<p>Kvinder med TZ3, persisterende hr-HPV-infektion, inkonklusive biopsier ved KBC og high-gradeforandringer i pladeepitel (ASCH og HSIL) er i højrisiko for at have CIN2+ forandringer. Risikoestimerterne må som minimum antages at være på samme niveau, som det i studier er påvist hos yngre kvinder, dvs. 45% for ASCH/HPV+ og 71% for HSIL/HPV+.</p>	2b
<p>Kvinder med TZ3, persisterende hr-HPV, inkonklusive biopsier ved KBC og low-grade cytologi (ASCUS og LSIL) har en lav til moderat risiko (19% HPV+/LSIL og 6.9% HPV+/ASCUS) for udvikling af CIN 2+ forandringer <5 år. Det antages, at kvinder med persisterende hr-HPV og LSIL må have lignende eller evt. større risiko end kvinder med normal cytologi, som er vist at have en CIN2+ risiko på omkring 23%.</p>	2b
<p>Ved TZ3, persisterende hr-HPV, inkonklusive biopsier ved KBC og normal cytologi har 23% af kvinderne med HPV/normal cytologi CIN2+ forandringer. Kvinder med persisterende hr-HPV-infektion havde en 5 års- kumuleret risiko på 16% for udvikling af CIN2+.</p>	2b

Kliniske rekommandationer

Anbefaling- styrke

<p>Kvindens præferencer, risikofaktorer (se side 19) og komorbiditet bør i høj grad inddrages i den kliniske beslutning om conisatio eller kontrol.</p> <p>Ved TZ3, persisterende hr-HPV, inkonklusive biopsier ved KBC og high-grade forandringer i pladeepitelet(ASCH/HSIL) anbefales konus og nye biopsier kan i dette tilfælde undlades.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Hvis kvinden har et ønske om opfølgning i stedet for konus, skal KBC gentages efter 3 måneder (evt. forsøges lokal østrogenbehandling i den mellemliggende periode), forudsat at hun er informeret om risikoen for cancer. Har kvinden efter de 3 måneder fortsat HPV positiv cytologi med ASCH/HSIL, bør konus foretages. <p>Ved TZ3, persisterende hr-HPV, inkonklusive biopsier ved KBC og low-grade cytologi (\leq LSIL) bør man i samråd med kvinden overveje konus, da man må antage, at kvinden har samme eller større risiko, som gruppen med normal cytologi, hvor op mod 23% har CIN2+.</p>	<p>B</p> <p>B</p>
---	-------------------

<ul style="list-style-type: none"> ○ Ønsker hun ikke konus, kan man tilbyde ny KBC om 1 år. Dette kan gøres årlig i op til 3 år inden der bør foretages diagnostisk konus under hensyntagning til kvindens risikoprofil og ønsker. 	
<p>Ved TZ3, persisterende hr-HPV, inkonklusive biopsier ved KBC og normal cytologi kan man i samråd med kvinden overveje konus, da op mod 23% har CIN2+ forandringer.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ønsker kvinden ikke konus, kan man tilbyde KBC efter 1 år. Dette kan gøres i 3 år inden der bør foretages diagnostisk konus under hensyntagning til kvindens risikoprofil og ønsker. 	B
<p>Ved TZ3, persisterende hr-HPV, inkonklusive biopsier ved KBC og suspekt kolposkopi (acetowhite, kar-forandringer, mosaik) bør der foretages konus, da hele læsionen ikke kan overskues.</p>	D
<p>Ved TZ3, persisterende HPV, inkonklusive biopsier ved KBC og suspekt kolposkopi (synlig tumor) foretages biopsier, herefter konfereres med onko-gyn-center med henblik på yderligere diagnostik samt UL og endometriediagnostik.</p>	D
<p>Ved TZ3, persisterende hr-HPV, inkonklusive biopsier ved KBC og mistanke om glandulære forandringer (adenocarcinom in situ eller AGC med udgangspunkt i cervix) anbefales konus samt TVUL og endometriediagnostik..</p>	D

Monitorering:

Da anbefalingerne er baseret på best practice og der ikke foreligger noget direkte relevant litteratur på området foreslås der monitorering af disse guideline-anbefalinger.

Referenceliste: PICO 2

- Beniwal, Seema, Binni Makkar, Swaraj Batra, Gauri Gandhi, Deepti Goswami, and Vijay Zutshi. 2016. 'Comparison of Vaginal versus Oral Estradiol Administration in Improving the Visualization of Transformation Zone (TZ) during Colposcopy', *Journal of clinical and diagnostic research*, 10: QC18-QC21.
- Bergengren, Lovisa, Mats G. Karlsson, and Gisela Helenius. 2020. 'Prevalence of HPV and pathological changes among women 70 years of age, 10 years after exclusion from the Swedish cervical cancer screening program', *Cancer Causes & Control*, 31: 377-81.
- Darlin, L., C. Borgfeldt, E. Widen, and P. Kannisto. 2014. 'Elderly women above screening age diagnosed with cervical cancer have a worse prognosis', *Anticancer Research*, 34: 5147-51.

- Elfgren, K., K. M. Elfström, P. Naucler, L. Arnheim-Dahlström, and J. Dillner. 2017. 'Management of women with human papillomavirus persistence: long-term follow-up of a randomized clinical trial', *Am J Obstet Gynecol*, 216: 264 e1-64 e7.
- 'Guidelines for the management of screen-detected abnormalities, screening in specific populations and investigation of abnormal vaginal bleeding.'. 2020. Cancer Council Australia Cervical Cancer Screening Guidelines Working Party. National Cervical Screening Program Sydney: Cancer Council Australia. . Available from: https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Cervical_cancer/Screening.
- Gyllensten, Ulf, Inger Gustavsson, Monica Lindell, and Erik Wilander. 2012. 'Primary high-risk HPV screening for cervical cancer in post-menopausal women', *Gynecologic oncology*, 125: 343-45.
- Gynecology, Swedish Society of Obstetrics and. 2019. 'SFOG-riktlinje av NVP för cervixcancerprevention', Accessed 30.10 https://www.sfog.se/media/336482/sfog-riktlinje-190330_revhs-190413.pdf.
- Hammer, A., J. Kahlert, P. E. Gravitt, and A. F. Rositch. 2019. 'Hysterectomy-corrected cervical cancer mortality rates in Denmark during 2002-2015: A registry-based cohort study', *Acta Obstet Gynecol Scand*, 98: 1063-69.
- Hammer, A., J. Kahlert, A. Rositch, L. Pedersen, P. Gravitt, J. Blaakaer, and M. Soegaard. 2017. 'The temporal and age-dependent patterns of hysterectomy-corrected cervical cancer incidence rates in Denmark: a population-based cohort study', *Acta Obstet Gynecol Scand*, 96: 150-57.
- Katki, H. A., M. Schiffman, P. E. Castle, B. Fetterman, N. E. Poitras, T. Lorey, L. C. Cheung, T. Raine-Bennett, J. C. Gage, and W. K. Kinney. 2013a. 'Five-year risks of CIN 2+ and CIN 3+ among women with HPV-positive and HPV-negative LSIL Pap results', *J Low Genit Tract Dis*, 17: S43-9.
- . 2013b. 'Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women who test Pap-negative but are HPV-positive', *J Low Genit Tract Dis*, 17: S56-63.
- . 2013c. 'Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV-positive and HPV-negative high-grade Pap results', *J Low Genit Tract Dis*, 17: S50-5.
- Makkar, B., S. Batra, G. Gandhi, V. Zutshi, and D. Goswami. 2014. 'Vaginal misoprostol versus vaginal estradiol in overcoming unsatisfactory colposcopy', *Gynecol Obstet Invest*, 77: 176-9.
- Perkins, R. B., R. S. Guido, P. E. Castle, D. Chelmow, M. H. Einstein, F. Garcia, W. K. Huh, J. J. Kim, A. B. Moscicki, R. Nayar, M. Saraiya, G. F. Sawaya, N. Wentzensen, and M. Schiffman. 2020. '2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors', *J Low Genit Tract Dis*, 24: 102-31.
- Sahlgren, Hanna, K. Miriam Elfstrom, Helena Lamin, Agneta Carlsten-Thor, Carina Eklund, Joakim Dillner, and Kristina Elfgren. 2019. 'Colposcopic and histopathologic evaluation of women with HPV persistence exiting an organized screening program', *American Journal of Obstetrics & Gynecology*.
- St-Martin, G., P. H. Viborg, A. B. T. Andersen, B. Andersen, J. Christensen, D. Ejersbo, H. N. Heje, K. M. Jochumsen, T. Johansen, L. G. Larsen, E. Lynge, R. R. Serizawa, and M. Waldstrøm. 2021. 'Histological outcomes in HPV-screened elderly women in Denmark', *PloS one*, 16: e0246902.
- Aarnio, Riina, Ingrid Wikström, Inger Gustavsson, Ulf Gyllensten, and Matts Olovsson. 2019. 'Diagnostic excision of the cervix in women over 40 years with human papilloma virus

persistence and normal cytology', *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology*: X, 3: 100042-42.

PICO 3: Kontrol efter konus, hvor der konstateres persisterende hr-HPV-infektion

Problemstilling:

Hvordan skal der kontrolleres efter konus, hvor der konstateres persisterende* HPV-infektion.

*Persisterende infektion defineres som to på hinanden følgende positive test for hr-HPV.

- **Population:** persisterende HPV-positive efter konus med ikke repræsentative prøver
 - Frie/ikke frie rande i konus
- **Intervention:** Re-konus
- **Comparison:** Fortsat kontrol
 - Hvilken kontrol
 - Tidsinterval
- **Outcome**
 - CIN2+
 - CIN3+

Evidens:

Vi fandt ingen systematiske reviews eller primær litteratur, som direkte kunne besvare spørgsmålet i et randomiseret design. Ingen internationale guidelines beskæftiger sig direkte med emnet. Rekommandationerne er baseret på indirekte litteratur og best practice.

Baggrund:

Kvinder som tidligere er blevet behandlet for svære celleforandringer (CIN2+) er i øget risiko for recidiv eller udvikling af cervix cancer i 10-25 år efter diagnosen (1-5). Et kontrolforløb for disse kvinder er derfor vigtigt for at diagnosticere recidiv af CIN og forebygge udvikling af cervix cancer. I Danmark bruger vi dobbelt test HPV-test og cytologi som Test of Cure (TOC) efter konus. Dette er i tråd andre guidelines fra USA, Australien samt andre Europæiske lande.

For at kunne vurdere kvindes fremtidige risiko efter konus er det afgørende, at man har repræsentation af transformationszonen med i konus-præparatet for at kunne give en reel risikovurdering.

Persisterende hr-HPV efter konus:

Persisterende hr-HPV-infektion efter konus er den vigtigste prædiktive faktor for recidiv af CIN (6-8). I et systematisk review fra 2017 fandt man, at HPV-test efter konus havde en sensitivitet på 91% og specificitet på 83.8% for at prædiktere risikoen for recidiv af CIN2+ (6).

I gennemsnit tager det mellem 6-24 måneder for kvinder at "clear" deres HPV-infektion efter konus. I flere studier blev der fundet, at ca. 20-30% af kvinder havde persisterende HPV-infektion 6 måneder efter konus (7, 9-12) og at 5.1% fortsat var HPV-positive 30 måneder efter konus (13). HPV-clearance er alders afhængig, og kvinder over 50 er længere om at clear deres HPV-infektionsammenlignet med yngre kvinder (14-18).

Randstatus efter konus:

Randstatus (=frie vs. ikke-frie resektionsflader) efter konus er ligeledes associeret med øget risiko for recidiv af CIN, men dog ikke i samme grad som HPV-status (6, 7, 12, 18-20). I samme systematiske review som nævnt ovenfor, fandt man, at randstatus efter konus havde en sensitivitet på 55.8% og en specificitet på 84.8% for at prædiktere risikoen for recidiv af CIN2+ (6). Kvinder med frie rande havde lavere risiko for recidiv af CIN end kvinder med ikke frie rande, uagtet HPV-status. Ligeledes er der i flere studier påvist en øget risiko ved involvering af den endocervikale rand frem for den ektocervikale rand (18, 21).

Nedenfor gennemgås forskellige scenarier. Fælles for alle er, at kvinden har fået foretaget en konus hvor transformationszonen er repræsenteret, at der er persisterende HPV og ikke repræsentative prøver ved KBC, som kvinden er henvist til, grundet abnormt svar på TOC 6 eller 12 måneder efter konus. Persisterende HPV defineres i dette tilfælde som fortsat HPV positiv med samme HPV-type efter konus som før konus. Hvis kvinden ikke er HPV-type bestemt før konus, må man antage, at det er den samme HPV-type, da sandsynligheden for infektion med en ny HPV-type i den mellemliggende periode vurderes lav. Det vil dog bero på en vurdering af kvindens alder og frekvens af nye seksualpartnere efter konus. Ved beslutning om behandling versus ekspekterende tilgang, er det vigtigt at tage højde for kvindens screeningshistorik, risikofaktorer (rygning, immunstatus mm) samt kvindens eget ønske. Det forventes at være et fåtal af kvinder som vil frembyde disse problemstillinger.

Kvinder med persisterende hr-HPV-infektion og normal cytologi efter konus med \leq CIN1 og frie rande og hvor der ikke kan tages repræsentative prøver ved KBC:

Kvinder, der er persisterende hr-HPV-positive med normal cytologi, hvor der ikke var fundet svære celleforandringer i konus og med frie rande, må antages at have en lav risiko for at udvikle CIN2+ inden for kort tid, hvilket bekræftes fra et ældre engelsk studie fra 2003 (22). Ligeledes kan man fra andre studier se, at HPV clearance tid-kan variere, og især tage længere tid hos ældre kvinder, hvorfor det anbefales, at kvinden får taget en ny co-test (HPV + cytologi) efter 3 år. Ved persisterende HPV 16/18 infektion kan man overveje co-test allerede efter 12 mdr.

Kvinder med persisterende hr-HPV-infektion og abnorm cytologi (ASCUS+) efter konus med \leq CIN1 og frie rande hvor der ikke kan tages repræsentative prøver ved KBC:

Fra tidligere nævnte (under PICO 2) amerikanske studier har man hos kvinder der er HPV positive med abnorm cytologi fundet varierende kumulativ risiko for udvikling af CIN2+ baseret på graden af forandringer fundet i cytologiprøven. En 5 års kumulativ risiko for CIN2+ var 71% ved HPV+/HSIL, 45% ved HPV+/ASC-H, 19% ved HPV+/LSIL og 6.9% ved HPV+/ASCUS (23, 24). Disse studier er dog ikke udført på kvinder der har fået foretaget konus. Man kan dog muligvis betragte kvinder med \leq CIN1 i konus som tæt på en screeningspopulation da deres konus var uden svære celleforandringer og der er fundet frie rande.

Hos kvinder, der er persisterende hr-HPV-positive med abnorm cervix cytologi efter en konus med normal eller CIN1 og frie rande, hvor der ikke kan tages repræsentative prøver med KBC, kan man ved cytologi:

- ASCUS/LSIL gentaget co-test efter et år.

- ASC-H/HSIL rekonus kan overvejes
 - Alternativt kan gentagelse af co-test (HPV + cytologi) efter 3 mdr. overvejes

Kvinder med persisterende hr-HPV-infektion og normal cytologi efter konus med \leq CIN1 og ikke frie rande, hvor der ikke kan tages repræsentative prøver ved KBC:

HPV-test efter konus har som nævnt en høj sensitivitet for at prædiktere recidiv af CIN2+. Men da denne gruppe kvinder ikke har fået påvist svære celleforandringer i konus hvor transformationszonen var repræsenteret, må deres risiko for at udvikle CIN2+ være lavere. Fra de ovenfornævnte amerikanske studier er kvinder med HPV+/normal cytologi fundet at have en 5 års kumulativ risiko for at udvikle CIN2+ på 16% (25). Der anbefales at kvinden får foretaget en ny co-test (cytologi + HPV) efter et år.

Kvinder med persisterende hr-HPV-infektion og abnorm cervix cytologi (ASCUS+) efter konus med \leq CIN1 og ikke frie rande hvor der ikke kan tages repræsentative prøver ved KBC:

På baggrund af den tidligere omtalte forøgede risiko for at udvikling af svære celleforandringer blandt disse kvinder anbefales det at håndtere kvinderne afhængigt af deres cytologi status.:

- ASCUS/LSIL gentaget co-test efter et år.
- ASC-H/HSIL rekonus kan overvejes.
 - Alternativt kan gentagelse af co-test (HPV + cytologi) efter 3 mdr overvejes

Kvinder med persisterende hr-HPV-infektion og normal cytologi efter konus med CIN2+ og frie rande hvor der ikke kan tages repræsentative prøver ved KBC

Fra amerikanske studier er der påvist en 5 års kumulativ risiko for udvikling af CIN2+ på 16% ved persisterende HPV-positiv test og normal cytologi (25). Disse studier er dog ikke udført på kvinder der tidligere har fået lavet konus. Men trods frie rande, må man betragte disse kvinder i yderligere øget risiko for recidiv af CIN2+ sammenlignet med en screeningsbefolkning. HPV-test har en høj sensitivitet for aprædiktion af recidiv, og det anbefales at foretage ny co-test efter 12 mdr (24 mdr. efter konus). Ved fortsat persisterende subtype HPV og normal cytologi efter 3 år med gentagende kontroller og fortsat denne problematik, kan kvinden tilbydes en rekonus. Der bør her tages hensyn til kvindens egne ønsker og hendes riskoprofil.

Kvinder med persisterende hr-HPV-infektion og abnorm cytologi (ASCUS+) efter konus med CIN2+ og frie rande hvor der ikke kan tages repræsentative prøver ved KBC

Som tidligere nævnt er der fra amerikanske studier påvist en 5 års kumulativ risiko for CIN2+ på 71% ved HPV+/HSIL, 45% ved HPV+/ASC-H, HPV+/LSIL 19% og 6.9% for HPV+/ASCUS (23, 24). Men, igen er disse studier ikke udført på kvinder, som tidligere havde fået udført konus. Man må derfor betragte disse kvinder for at have en større risiko for at udvikle CIN2+ recidiv, da de tidligere har påvist svære celleforandringer. Vi anbefaler derfor ved cytologi:

- ASCUS/LSIL gentaget co-test (HPV + cytologi) efter 12 mdr..
- ASC-H/HSIL anbefales rekonus
 - Alternativt kan gentagelse af co-test (HPV + cytologi) efter 3 mdrovervejes

Kvinder med persisterende hr-HPV-infektion og normal cytologi efter konus med CIN2+ og ikke frie rande hvor der ikke kan tages repræsentative prøver ved KBC

Kvinder, der fortsat er HPV-positive efter konus med svære celleforandringer og ikke-frie eller ikke-vurderbare randenikke har en høj risiko for recidiv. Fra et større retrospektivt svensk studie blev det fundet, at i forhold til kvinder med frie rande har disse kvinder en hazard ratio (HR) på 2.56 (95% CI 1.17-5.62) for at udvikle CIN2+ igen (21). Ud fra litteraturen må ældre kvinder (>50år) formodes at have større risiko for recidiv end yngre kvinder (16, 22).

Hvis der ikke kan tages repræsentative prøver fra ved KBC må man ud fra patientens ønsker, risikofaktorer og fertilitetsønsker, overveje rekonus. Alternativt kan man foretage fornyet co-test efter 6 mdr og hvis kvinden fortsat er HPV positiv, da henvise til rekonus.

Kvinder med persisterende hr-HPV-infektion og abnorm cytologi (ASCUS+) efter konus med CIN2+ og ikke frie rande hvor der ikke kan tages repræsentative prøver til KBC

Kvinder, der fortsat er hr-HPV-positive efter konus pga. svære forandringer og hvor resektionsrande ikke er fri og der også er fundet abnorm cytologi (ASCUS+), må antages at være i høj risiko for recidiv af CIN2+. Hvis der ikke kan tages repræsentative prøver fra ved KBC, anbefales ved cytologi:

- ASCUS/LSIL gentaget co-test (HPV + cytologi) efter 6 mdr.
- ASC-H/HSIL anbefales rekonus.

Resume af evidens

Evidensgrad

Kvinder der tidligere er behandlet for svære celleforandringer (CIN2+) har en øget risiko for recidiv eller udvikling af cervix cancer inden for 10-25 år.	2b
Test of cure med både cytologi og HPV-test(co test) efter konus er en god metode til at vurdere risikoen for recidiv af dysplasi med en sensitivitet på 91% og specificitet på 83.8% for at prædikere risikoen for recidiv af CIN2+.	2a
Randstatus efter konus havde en sensitivitet på 55.8% og specificitet på 84.8% til at prædikere risikoen for recidiv af CIN2+	2a
Tid til HPV-clearance efter konus kan variere fra kvinde til kvinde, hvor især ældre kvinder kan være længere om at klare deres HPV-infektion.	2b

<p>Kvindens præferencer, risikofaktorer (se side 19) og komorbiditet bør i høj grad inddrages i den kliniske beslutning om rekonisatio eller kontrol.</p>	
<p>Hos kvinder med persisterende hr-HPV-infektion og normal cytologi efter konus med \leq CIN1 og frie rande, hvor der ikke kan tages repræsentative prøver ved KBC anbefales</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Fornyset co-test med HPV og cytologi efter 3 år. ○ Alternativt kan man ved persisterende HVP 16/18 overveje fornyet co-test efter 12 mdr. 	D
<p>Kvinder med persisterende hr-HPV-infektion og abnorm cytologi (ASCUS+) efter konus med \leq CIN1 og frie rande hvor der ikke kan tages repræsentative prøver ved KBC anbefales ved</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ LSIL/ASCUS: Fornyset co-test efter 12 mdr. ○ ASC-H/HSIL: Overveje rekonus. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alternativt kan man i samråd med kvinden overveje fornyet co-test efter 3 mdr. 	D
<p>Kvinder med persisterende hr-HPV-infektion og normal cytologi efter konus med \leq CIN1 og <i>ikke frie rande</i> og hvor der ikke kan tages repræsentative prøver ved KBC anbefales fornyet co-test efter 1 år. Hvis denne fortsat er positiv, kan man i samråd med kvinden overveje rekonus.</p>	D
<p>Kvinder med persisterende hr-HPV-infektion og abnorm cytologi (ASCUS+) efter konus med \leq CIN1 og <i>ikke frie rande</i>, hvor der ikke kan tages repræsentative prøver ved KBC anbefales ved</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ LSIL/ASCUS: Fornyset co-test efter 12 mdr. ○ ASC-H/HSIL: Overveje rekonus. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alternativt kan man i samråd med kvinden overveje fornyet co-test efter 3 mdr. 	D
<p>Kvinder med persisterende hr-HPV-infektion og normal cytologi efter konus med CIN2+ og frie rande hvor der ikke kan tages repræsentative prøver ved KBC anbefales fornyet co-test efter 1 år. Ved fortsat persisterende subtype HPV og normal cytologi efter 3 år med gentagende kontroller kan kvinden tilbydes en rekonus, dette bør ske på baggrund af kvindens egne ønsker og risikoprofil.</p>	D
	D

<p>Kvinder med persisterende hr-HPV-infektion og abnorm cytologi (ASCUS+) efter konus med CIN2+ og frie rande, hvor der ikke kan tages repræsentative prøver ved KBC anbefales ved:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ ASCUS/LSIL: gentaget co-test efter 12 mdr. ○ ASC-H/HSIL: Anbefales rekonus. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alternativt kan man i samråd med kvinden overveje fornyet co-test efter 3 mdr. 	D	
<p>Kvinder med persisterende hr-HPV-infektion og normal cytologi efter konus med CIN2+ og ikke frie rande, hvor der ikke kan tages repræsentative prøver ved KBC kan rekonus overvejes. Alternativt, hvis kvinden ønsker kontrol kan man gentage co-test efter 6 mdr, og hvis kvinden fortsat er HPV positiv ved denne, da henvise til rekonus.</p>		D
<p>Kvinder med persisterende hr-HPV-infektion og abnorm cytologi (ASCUS+) efter konus med CIN2+ og ikke frie rande hvor der ikke kan tages repræsentative prøver til KBC anbefales ved:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ LSIL/ASCUS: Fornyet co-test efter 6 mdr. ○ ASC-H/HSIL: rekonus. 		

Monitorering:

Da anbefalinger vedrørende kontrol efter konus hos kvinder med persisterende HPV-infektion er baseret på best practice og der ikke foreligger noget direkte relevant litteratur på området foreslås der monitorering af disse guideline-anbefalinger.

Kodning:

Diagnosekoder:

DZ018C	Kontakt pga. positiv høj-risiko HPV-test (HR-HPV)
DN87	Celleforandringer i slimhinde på livmoderhalsen
DN870	Let dysplasi på livmoderhalsen
DN871	Moderat dysplasi på livmoderhalsen
DN872	Svær dysplasi på livmoderhalsen
DN879	Dysplasi på livmoderhalsen UNS

Operationskoder:

KLDC	Excisioner og resektioner af livmoderhals
KLDC00	Konisation af livmoderhals
KLDC03	Konisation af livmoderhals m. diatermi el. laser
KLWA	Reoperationer v. sårruptur eft. gynækologisk operation
KLWA00	Sutur v. sårruptur eft. gynækologisk operation
KLWD	Reop. v. overfl. blødn. eft. gynækol. op.
KLWD00	Reop. for overfl. blødn. eft. gynækol. op.

Referenceliste: PICO 3

1. Strander B, Hällgren J, Sparén P. Effect of ageing on cervical or vaginal cancer in Swedish women previously treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study of long term incidence and mortality. *BMJ : British Medical Journal*. 2014;348(jan14 1):f7361-f.
2. Rebolj M, Helmerhorst T, Habbema D, Looman C, Boer R, van Rosmalen J, et al. Risk of cervical cancer after completed post-treatment follow-up of cervical intraepithelial neoplasia: population based cohort study. *BMJ : British Medical Journal*. 2012;345(7882):1183-e6855.
3. Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, Sparén P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *BMJ*. 2007;335(7629):1077-80.
4. Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltsis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *International journal of cancer*. 2006;118(8):2048-55.
5. Kocken MMD, Helmerhorst TJMP, Berkhof JP, Louwers JAMD, Nobbenhuis MAEMD, Bais AGMD, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *The lancet oncology*. 2011;12(5):441-50.
6. Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, Kyrgiou M, Tzafetas M, Ghaem-Maghamsi S, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Amsterdam ;: Elsevier Science; 2017*. p. 1665-79.
7. Bogani G, Di Donato V, Sopracordevole F, Ciavattini A, Ghelardi A, Lopez S, et al. Recurrence rate after loop electrosurgical excision procedure (LEEP) and laser Conization: A 5-year follow-up study. *Gynecologic oncology*. 2020;159(3):636-41.
8. Huang HJ, Tung HJ, Yang LY, Chao A, Tang YH, Chou HH, et al. Role of human papillomavirus status after conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *International journal of cancer*. 2021;148(3):665-72.
9. Pirtea L, Grigoraş D, Matusz P, Pirtea M, Moleriu L, Tudor A, et al. Human Papilloma Virus Persistence after Cone Excision in Women with Cervical High Grade Squamous Intraepithelial Lesion: A Prospective Study. *The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology*. 2016;2016:3076380-6.

10. So KA, Lee IH, Kim TJ, Lee KH. Risk factors of persistent HPV infection after treatment for high-grade squamous intraepithelial lesion. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2019;299(1):223-7.
11. Byun JM, Jeong DH, Kim YN, Jung EJ, Lee KB, Sung MS, et al. Persistent HPV-16 infection leads to recurrence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(51):e13606-e.
12. Rizzuto I, Nalam M, Jiang J, Linder A, Rufford B. Risk factors for HPV persistence and cytology anomalies at follow-up after treatment for cervical dysplasia. *International journal of gynecology and obstetrics*. 2018;141(2):240-4.
13. Söderlund-Strand A, Kjellberg L, Dillner J. Human papillomavirus type-specific persistence and recurrence after treatment for cervical dysplasia. *Journal of medical virology*. 2014;86(4):634-41.
14. Vintermyr OK, Iversen O, Thoresen S, Quint W, Molijn A, de Souza S, et al. Recurrent high-grade cervical lesion after primary conization is associated with persistent human papillomavirus infection in Norway. *Gynecologic oncology*. 2014;133(2):159-66.
15. Murakami I, Ohno A, Ikeda M, Yamashita H, Mikami M, Kobayashi Y, et al. Analysis of pathological and clinical characteristics of cervical conization according to age group in Japan. *Heliyon*. 2020;6(10):e05193-e.
16. Chen J-Y, Wang Z-L, Wang Z-Y, Yang X-S. The risk factors of residual lesions and recurrence of the high-grade cervical intraepithelial lesions (HSIL) patients with positive-margin after conization. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(41):e12792-e.
17. Zhang G, Lang J, Shen K, Zhu L, Xiang Y. High-risk human papillomavirus infection clearance following conization among patients with cervical intraepithelial neoplasm grade 3 aged at least 45 years. *International journal of gynecology and obstetrics*. 2017;136(1):47-52.
18. Kong T-W, Son JH, Chang S-J, Paek J, Lee Y, Ryu H-S. Value of endocervical margin and high-risk human papillomavirus status after conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia, adenocarcinoma in situ, and microinvasive carcinoma of the uterine cervix. *Gynecologic oncology*. 2014;135(3):468-73.
19. Bruhn LV, Andersen SJ, Hariri J. HPV-testing versus HPV-cytology co-testing to predict the outcome after conization. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2018;97(6):758-65.
20. Gosvig CF, Huusom LD, Andersen KK, Duun-Henriksen AK, Frederiksen K, Iftner A, et al. Long-term follow-up of the risk for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse in HPV-negative women after conization. *International journal of cancer*. 2015;137(12):2927-33.
21. Alder S, Megyessi D, Sundström K, Östensson E, Mints M, Belkić K, et al. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia as a predictor of the risk of recurrent disease—a 16-year follow-up study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2020;222(2):172.e1-.e12.
22. Flannelly G, Bolger B, Fawzi H, Lopes A, Monaghan JM. Follow up after LLETZ: could schedules be modified according to risk of recurrence. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2001;108(10):1025-30.
23. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risks of CIN 2+ and CIN 3+ among women with HPV-positive and HPV-negative LSIL Pap results. *Journal of lower genital tract disease*. 2013;17(5 Suppl 1):S43-S9.
24. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV-positive and HPV-negative high-grade Pap results. *Journal of lower genital tract disease*. 2013;17(5 Suppl 1):S50-S5.

25. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women who test Pap-negative but are HPV-positive. *Journal of lower genital tract disease*. 2013;17(5 Suppl 1):S56-S63.

Appendikser:

Appendiks 1: Flowdiagrammer

A: Cytologi screening af kvinder 23-29 år (NSLS)

B: Cytologi screening af kvinder 30-59 år (NSLS)

C: HPV screening af kvinder 30-59 år med triage (3 stk -NSLS)

D: HPV screening af kvinder 60-64 år

F: Udredning af dysplasi (fra DSOG 2012)

H: Udredning af HPV-positive kvinder >60 år (fra NKR 2019)

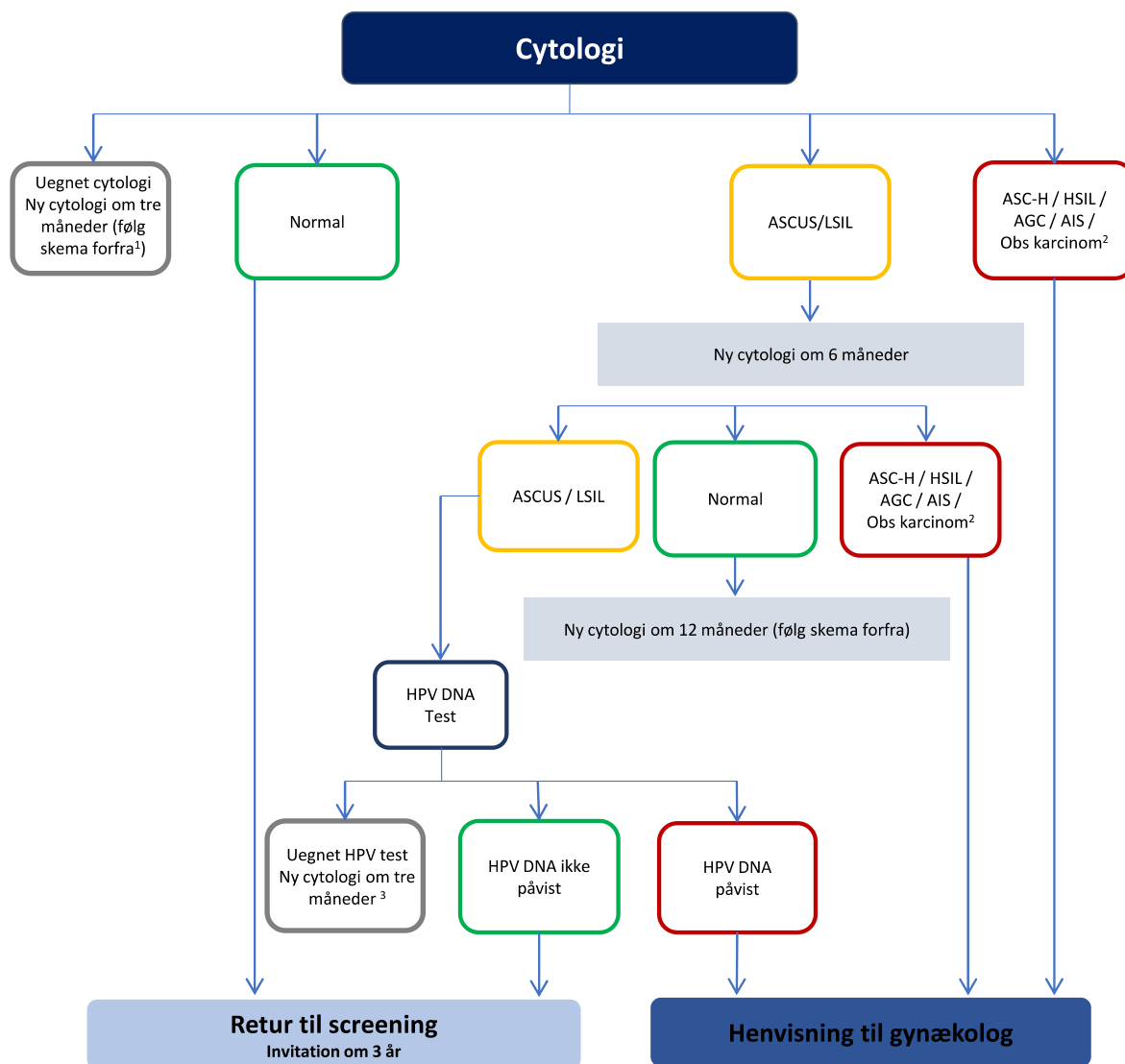
I: Kontrol efter konus med frie rande (NKR 2019)

J: Kontrol efter konus med ikke frie eller ikke-vurderbare rande (NKR 2019)

A: Screening kvinder 23-29 år (NSLS).

Flowchart 1

Cytologi screening af kvinder 23-29 år



Noter:

1: Ny prøve inden 3 mdr. og ved gentagen uegnet prøve tilrådes henvisning til gynækolog

2: Cytologi eller histologi fra livmoderhalsen med mistanke om karcinom skal medføre henvisning iht. kræftpakkeforløb <https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kræft/pakkeforloeb/~media/7C2FFDC70A66949BCABE54F20C9F345FA.ashx>

3: Ved ASCUS/LSIL ny HPV test. Ved ASCH, HSIL, AGC, AIS, obs. karcinom henvisning til gynækolog. Ved normal ny cytologi om 12 mdr.

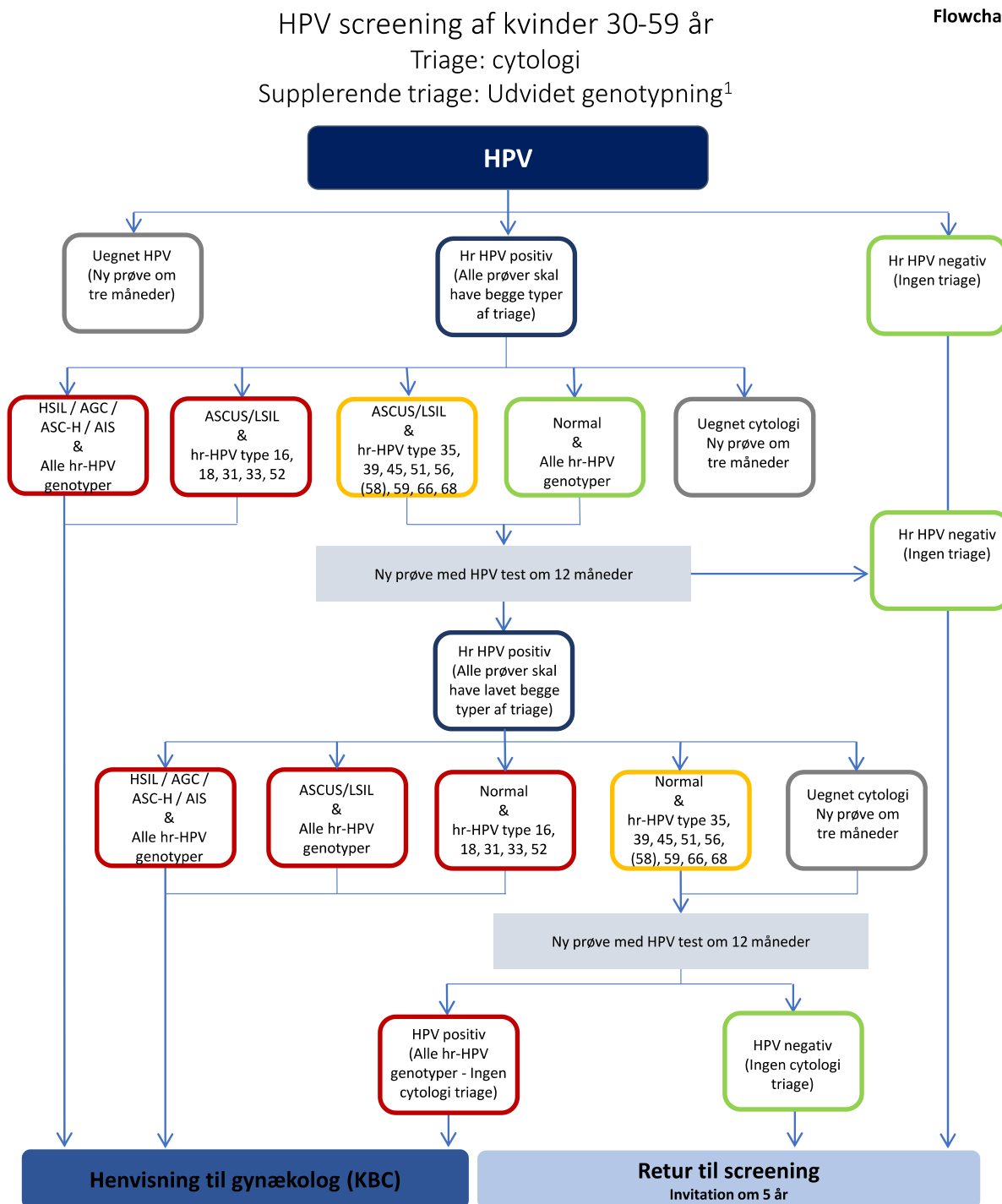
Forkortelser:

ASCUS: Atypisk pladeepitel af ukendt betydning
LSIL: Let grad af pladeepitelforandring
ASC-H: Atypiske pladeepitelceller, muligt HSIL

AGC: Atypiske cylinderepitelceller
AIS: Adenokarcinom in situ
HSIL: Svær grad af pladeepitelforandring

B: HPV screening med triage hos kvinder i alderen 30-59 år (NSLS)

Flowchart 3



Note 1:

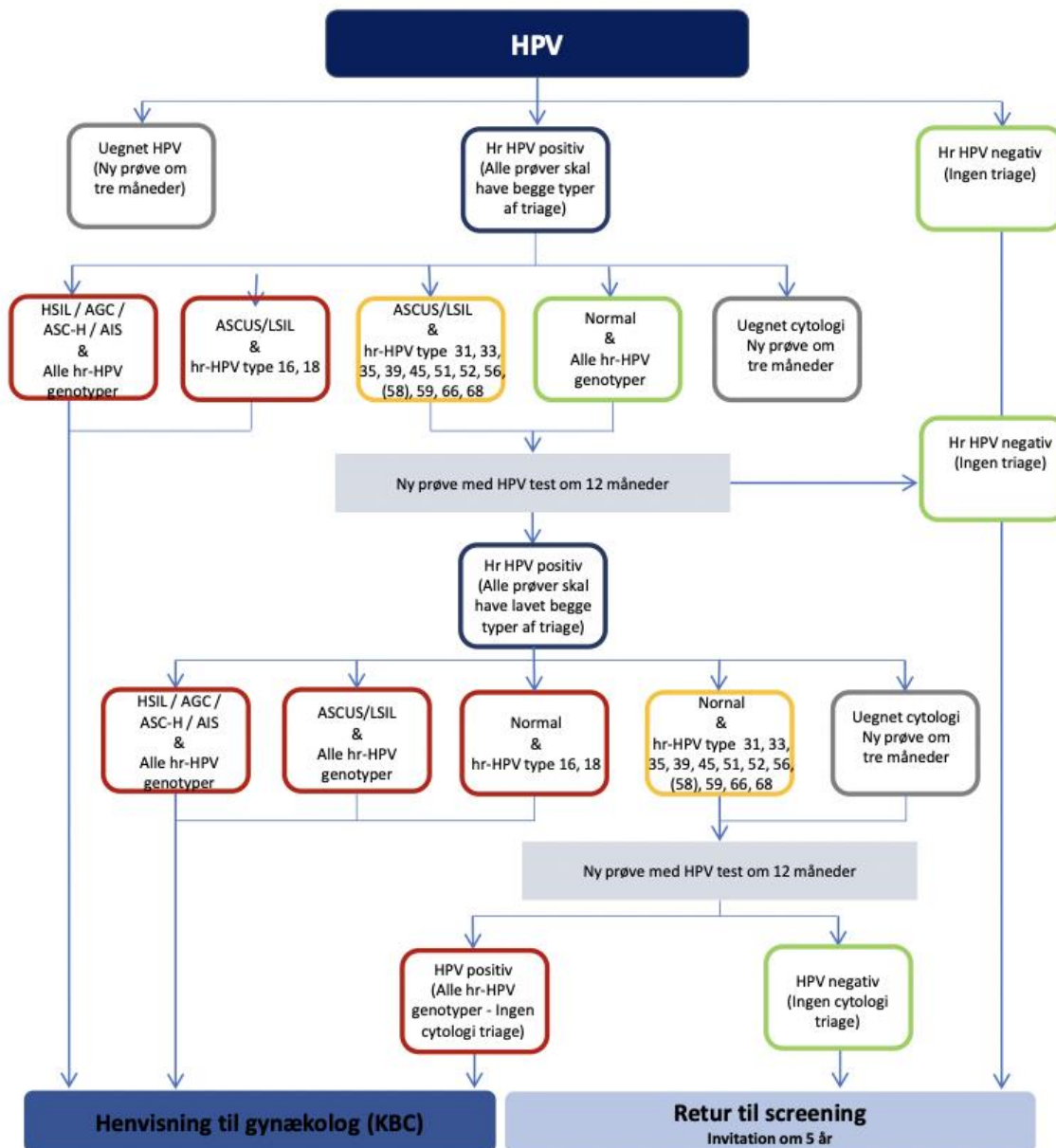
Udvidet genotypning benyttes i Region Hovedstaden
 En prøve er positiv i supplerende triage hvis enten hr-HPV type 16, 18, 31, 33 eller 52 identificeres.
 En prøve er negativ i supplerende triage hvis kun andre hr-HPV typer identificeres (dvs. 35, 39, 45, 51, 56, (58), 59, 66 eller 68).
 Det er ikke alle HPV platforme der kan skelne mellem HPV 33 og HPV 58. I de tilfælde vil HPV 58 i praksis blive henvist til gynækolog

Forkortelser:

ASCUS: Atypisk pladeepitel af ukendt betydning
 LSIL: Let grad af pladeepitelforandring
 ASC-H: Atypiske pladeepitelceller, muligt HSIL
 AGC: Atypiske cylinderepitelceller
 AIS: Adenokarcinom in situ
 HSIL: Svær grad af pladeepitelforandring

HPV screening af kvinder 30-59 år
 Triage: cytologi
 Supplerende triage: HPV 16/HPV 18 genotypning¹

Flowchart 4



Note 1:

HPV 16/HPV 18 genotypning benyttes i Region Sjælland og Region Nordjylland.

En prøve er positiv i supplerende triage hvis enten hr-HPV type 16 eller 18 identificeres.

En prøve er negativ i supplerende triage hvis kun andre hr-HPV typer identificeres (dvs. 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, (58), 59, 66 eller 68).

Forkortelser:

ASCUS: Atypisk pladeepitel af ukendt betydning

LSIL: Let grad af pladeepitelforandring

ASC-H: Atypiske pladeepitelceller, muligt HSIL

AGC: Atypiske cylinderepitelceller

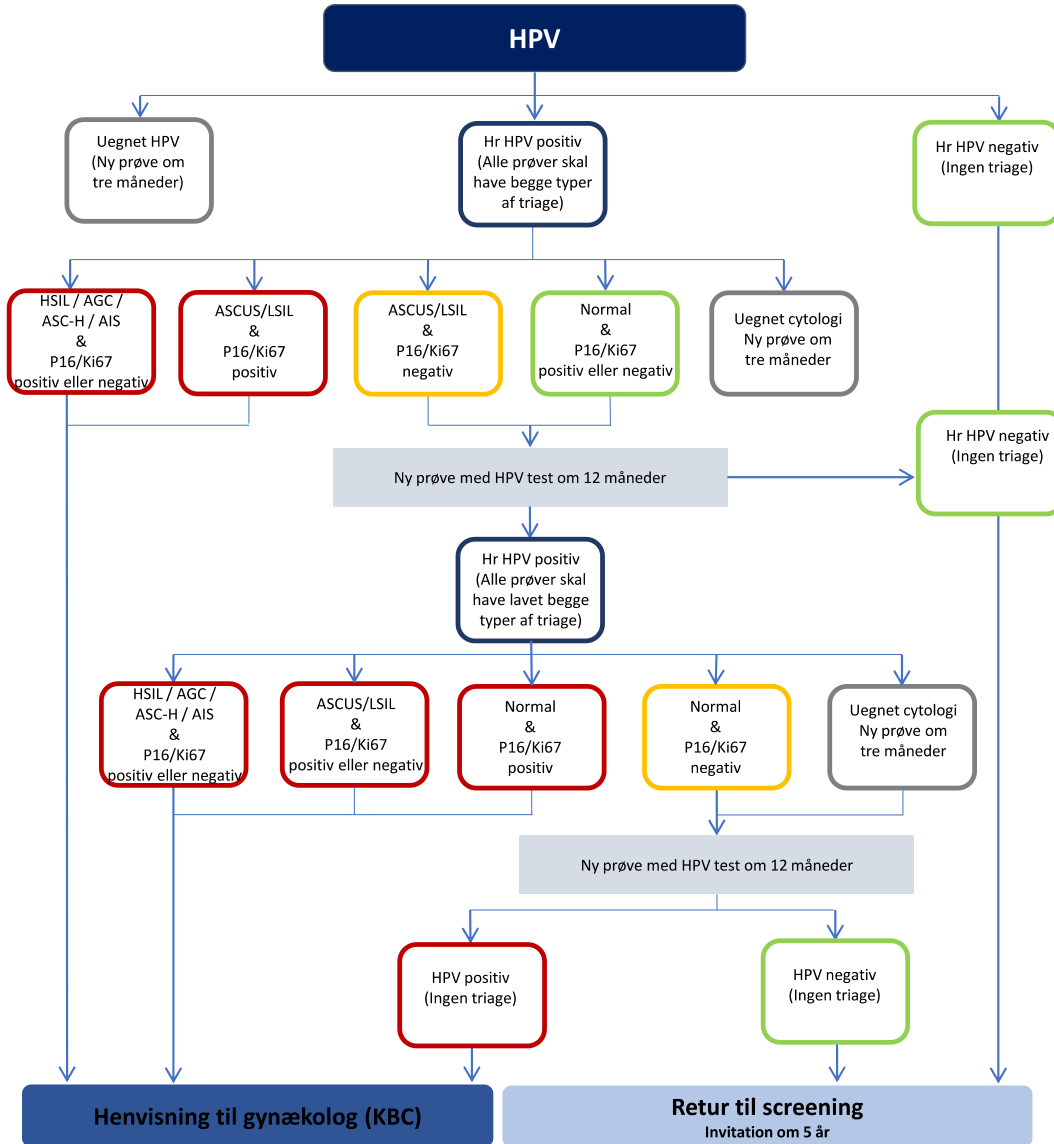
AIS: Adenokarcinom in situ

HSIL: Svær grad af pladeepitelforandring

HPV screening af kvinder 30-59 år

Flowchart 5

Triage: cytologi
Supplerende triage: P16/Ki67¹



Note 1:

P16/Ki67 benyttes i Region Syddanmark og Region Midtjylland.

En prøve er positiv i supplerende triage hvis P16/Ki67 er positiv.

En prøve er negativ i supplerende triage hvis P16/Ki67 er negativ

Forkortelser:

ASCUS: Atypisk pladeepitel af ukendt betydning

LSIL: Let grad af pladeepitelforandring

ASC-H: Atypiske pladeepitelceller, muligt HSIL

AGC: Atypiske cylinderepitelceller

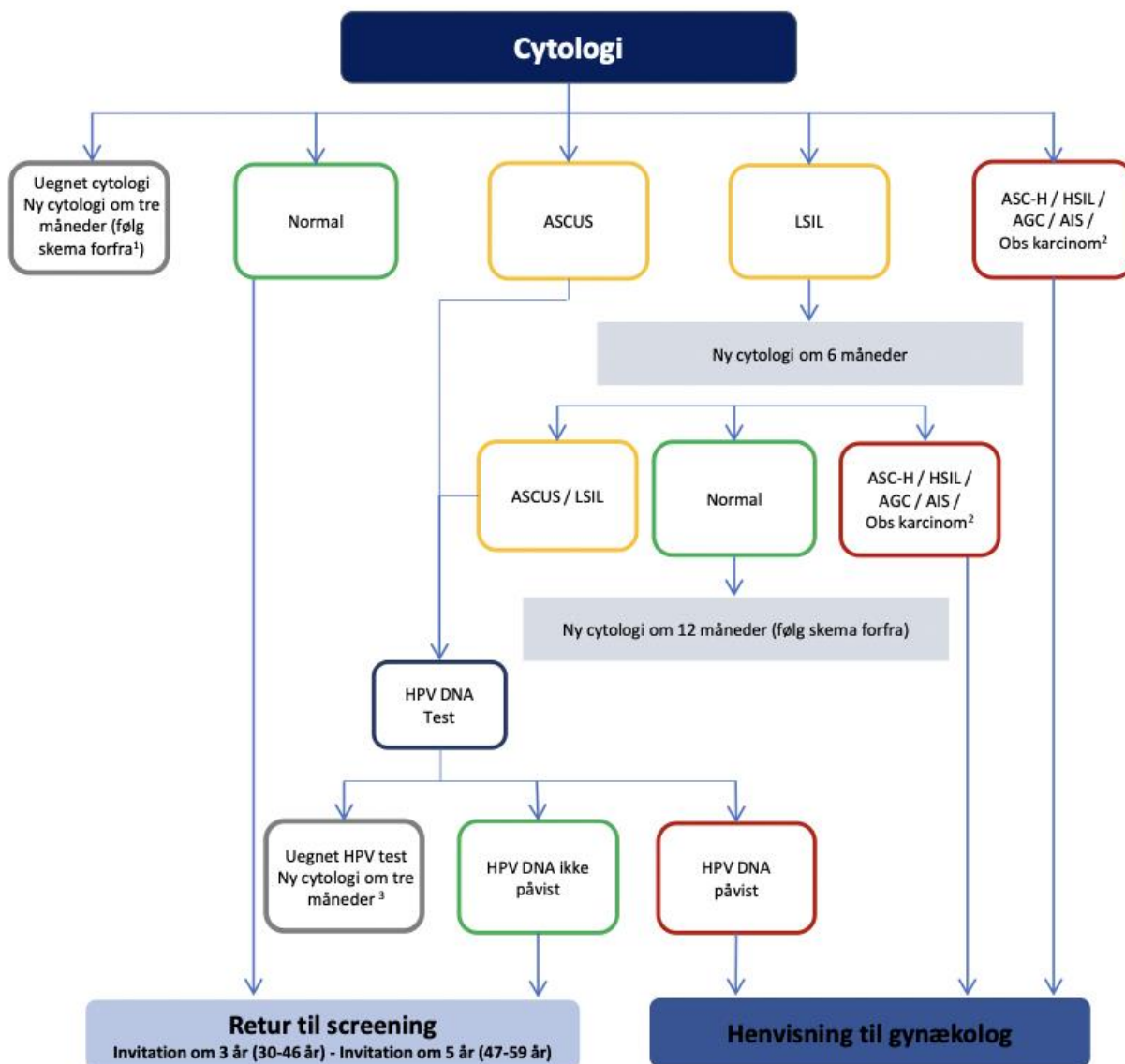
AIS: Adenokarcinom in situ

HSIL: Svær grad af pladeepitelforandring

C: Cytologi screening af kvinder på 30-59 år

Flowchart 2

Cytologi screening af kvinder 30-59 år



Noter:

- 1: Ny prøve inden 3 mdr. og ved gentagen uegnet prøve tilrådes henvisning til gynækolog
- 2: Cytologi eller histologi fra livmoderhalsen med mistanke om karcinom skal medføre henvisning iht. kræftpakkeforløb https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kræft/pakkeforloeb/~/_media/C2FFDC70A66949BCABF54F20C9F345FA.ashx
- 3: Ved ASCUS/LSIL ny HPV test. Ved ASCH, HSIL, AGC, AIS, obs. karcinom henvisning til gynækolog. Ved normal ny cytologi om 12 mdr.

Forkortelser:

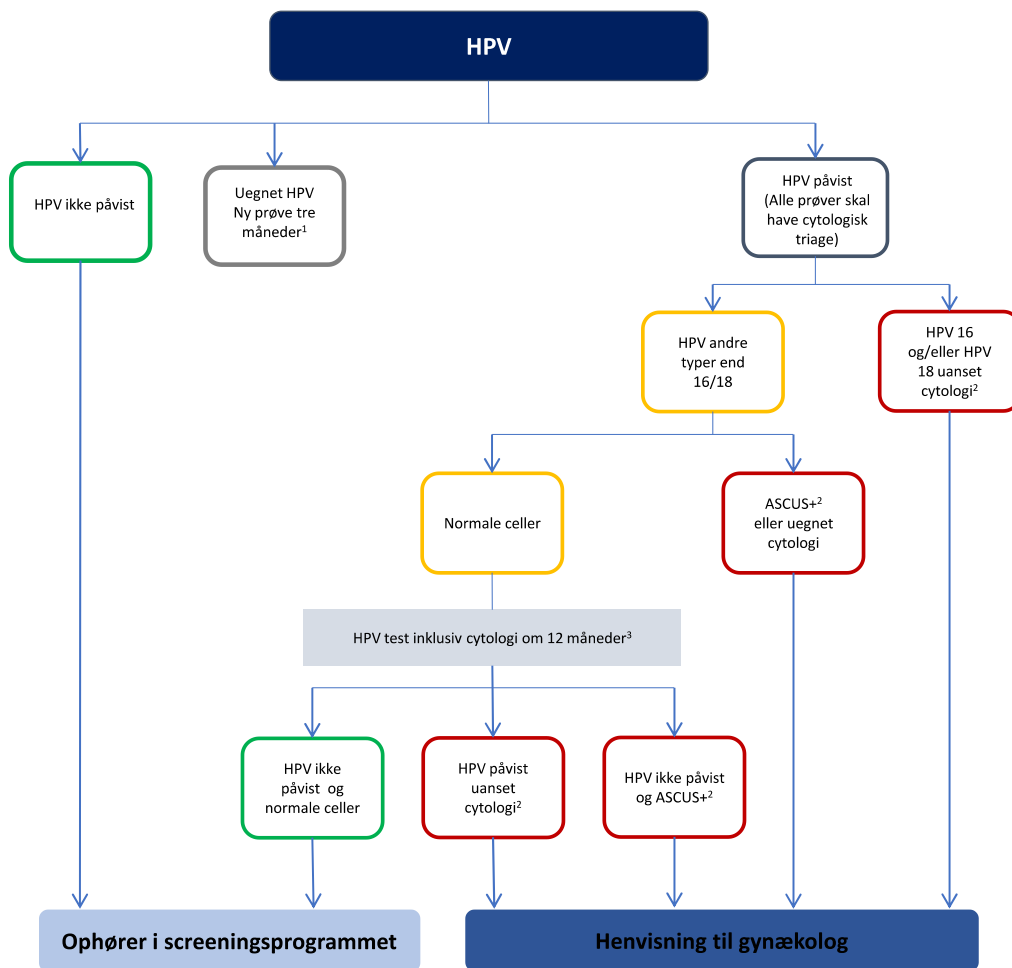
ASCUS: Atypisk pladeepitel af ukendt betydning
 LSIL: Let grad af pladeepitelændring
 ASC-H: Atypiske pladeepitelceller, muligt HSIL

AGC: Atypiske cylinderepitelceller
 AIS: Adenokarcinom in situ
 HSIL: Svær grad af pladeepitelændring

D: Screening af kvinder 60-64 år (NSLS)

Flowchart 6

HPV screening af kvinder 60-64 år



Noter:

1: Ny prøve inden 3 måneder og ved gentagen uegnet HPV test tilrådes henvisning til gynækolog

2: Cytologi fra livmoderhalsen med mistanke om karcinom skal medføre henvisning iht. kræftpakkeforløb

<https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kræft/kræftforløb/> /media/C2FFDC70A6b9498CABF54F70C9F445FA.asx

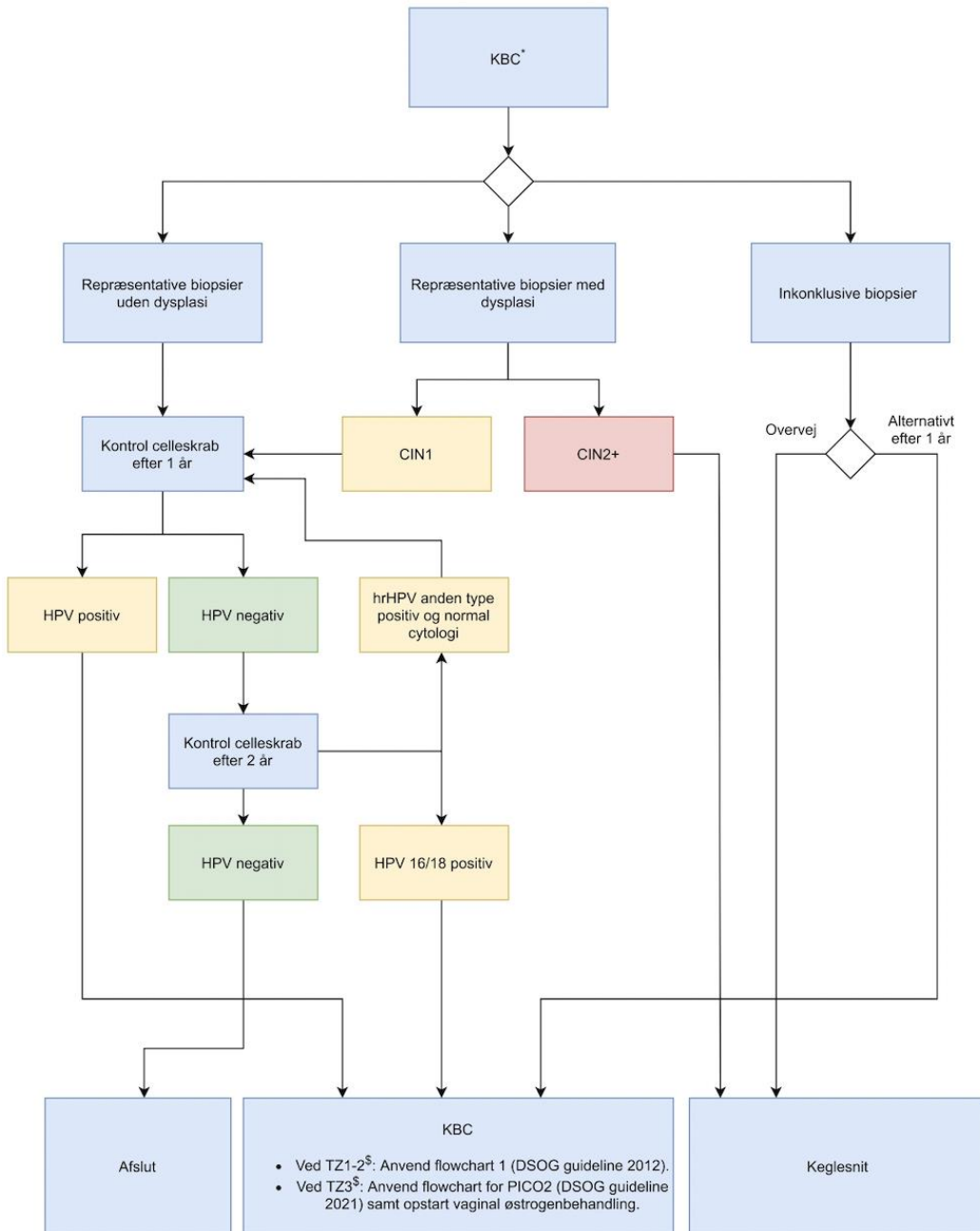
3: Ved uegnet HPV test - ny HPV test inden 3 måneder (følg skema fra boksen "HPV test inklusiv cytologi om 12 måneder").

Forkortelser:

ASCUS+ defineres som: ASCUS: Atypisk pladeepitel af ukendt betydning, LSIL: Let grad af pladeepitelforandring, ASC-H: Atypiske pladeepitelceller, muligt HSIL, AGC: Atypiske cylinderepitelceller, AIS: Adenokarcinom in situ, HSIL: Svær grad af pladeepitelforandring og karcinom

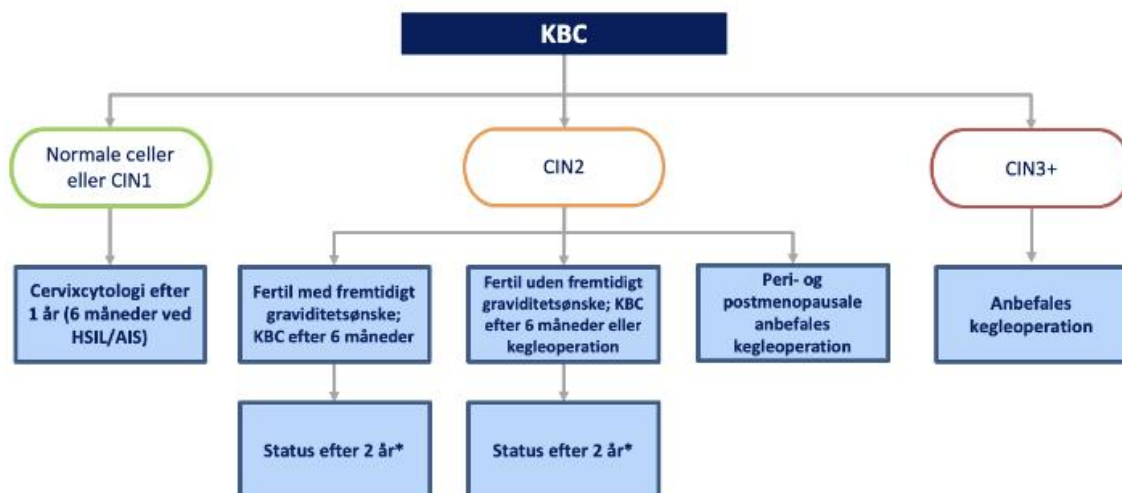
E: Udredning af kvinder 60 år med nykonstateret HPV 16/18 og normal cytologi

PICO1 (2021): Håndtering af kvinder ≥ 60 år, som er nykonstaterede HPV 16/18-positive og har normal cytologi.



*: C kan være cytobrush eller abrasio. Foreligger der cervixcytologi, som er mindre end 3 måneder gammel, behøves prøven ikke at gentages.
S: Type 1, 2 og 3 transformationszone.

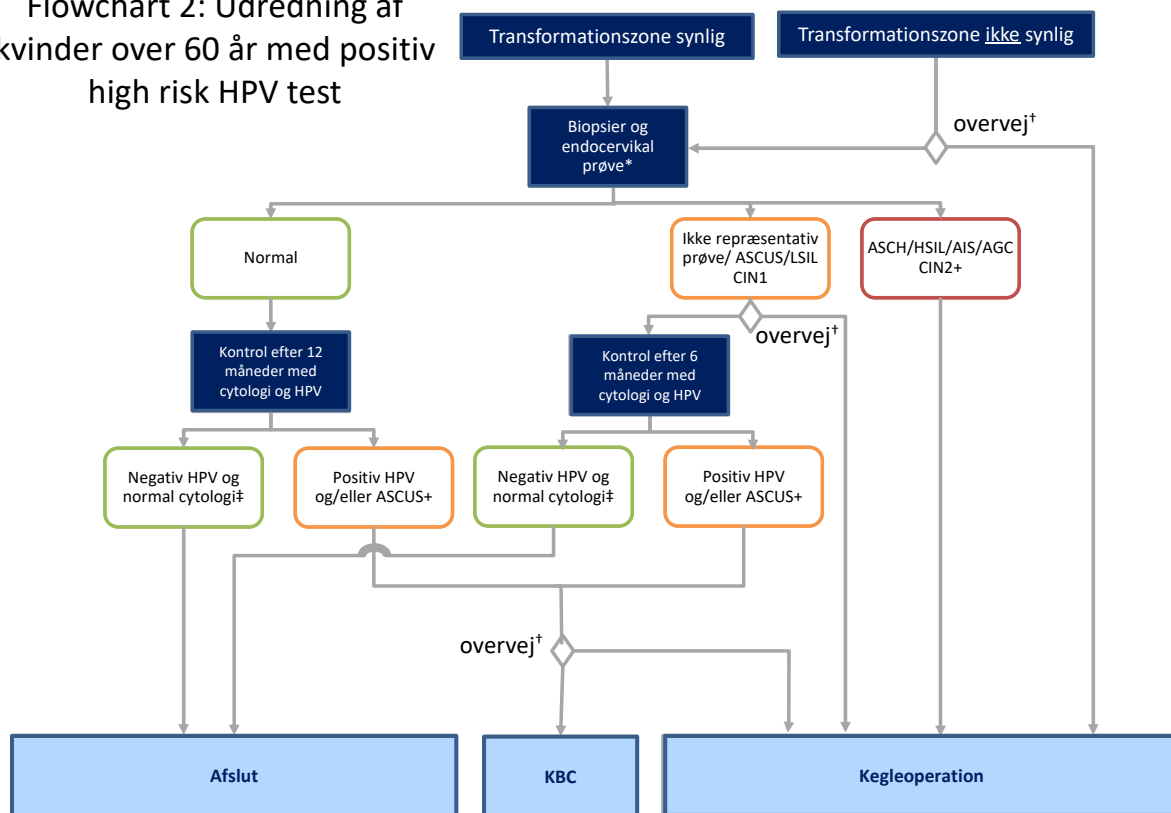
Flowchart 1: Udredning på mistanke om dysplasi - fra DSOG's guideline 2012



*Status efter 2 år: Ved fortsat abnorm histologi gøres HPV test mhp. typebestemmelse og herefter samtale med kvinden mhp. planlægning af enten fortsat kontrol eller kegleoperation.

G: Udredning af Kvinder > 60 år med positiv HPV (NKR 2019)

Flowchart 2: Udredning af kvinder over 60 år med positiv high risk HPV test

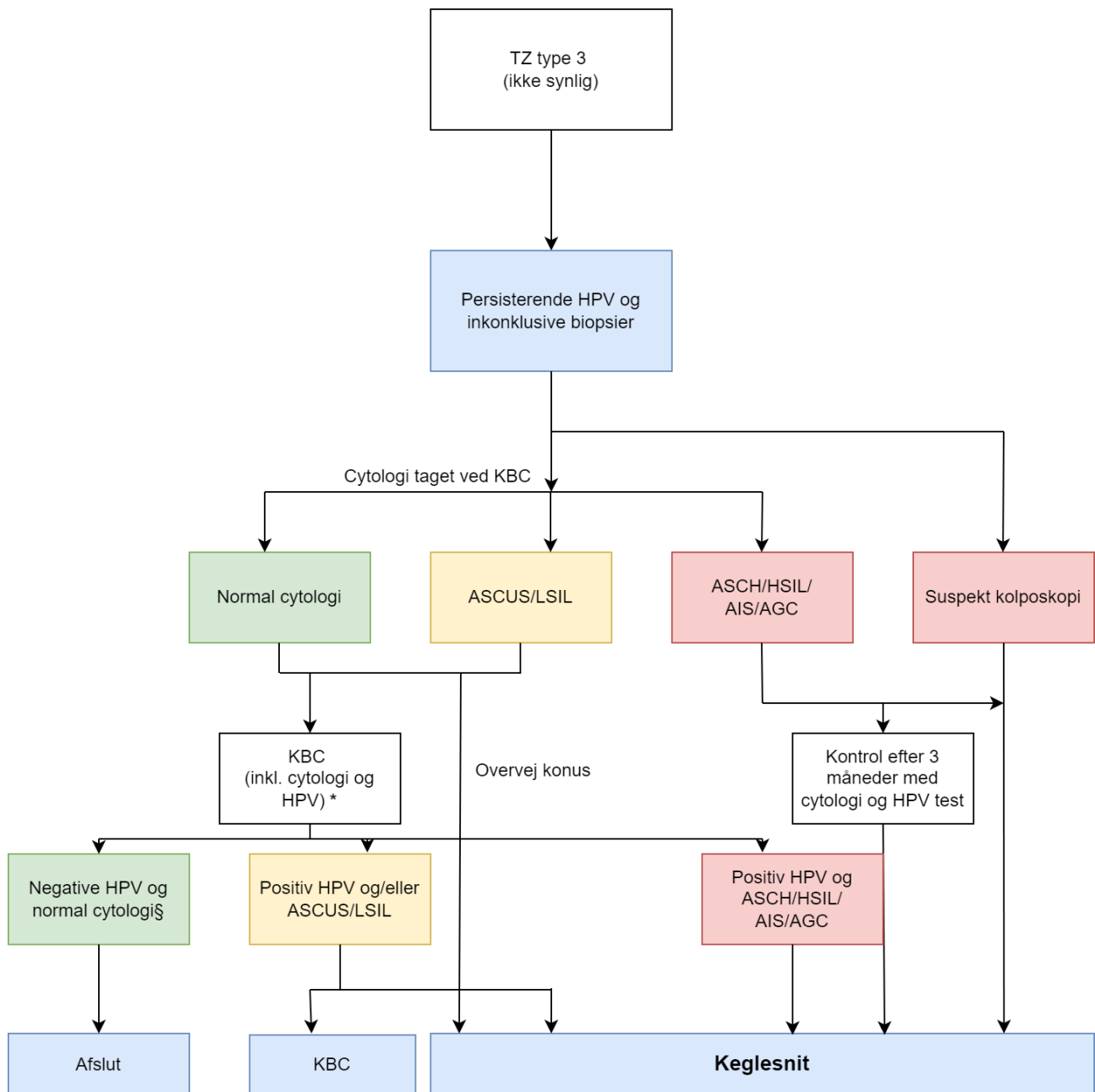


*Kan være cytobrush eller abrasio. Hvis der foreligger cervix cytologi der er mindre end 3 mdr. gammel behøver denne ikke gentages.

† Det kan overvejes – i samråd med patienten – at gå direkte til kegleoperation eller alternativt den anden mulighed i flowchartet.

‡ Ved uegnet cytologi og/eller uegnet HPV tilrådes ny prøve til HPV og cytologi om 3 måneder.

H: Håndtering af kvinder med ikke synlig transformationszone (TZ3), inkonklusive biopsier og persistente HPV (PICO2). Konservativ behandling overvejes specielt hos kvinder med fortsat fertilitetsønske

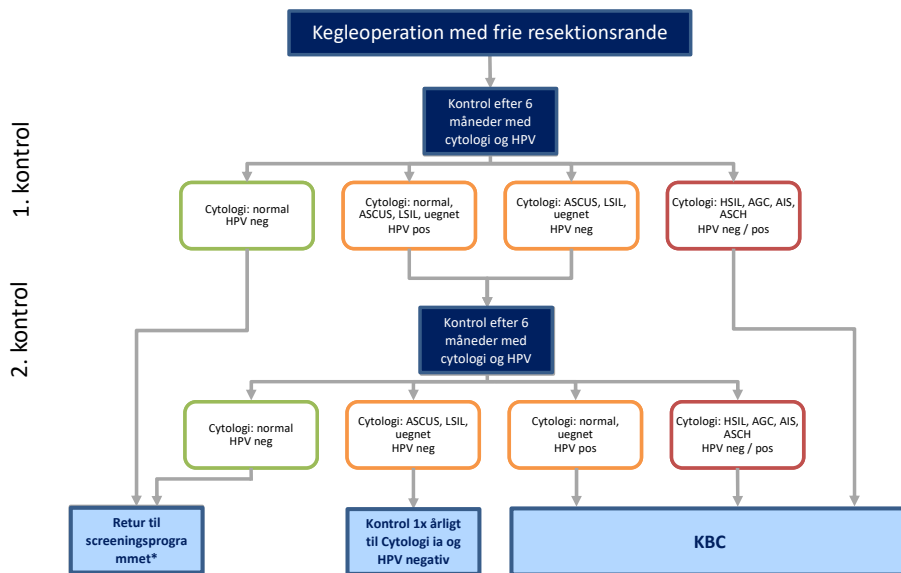


§ Der skal foreligge 2 på hinanden følgende HPVnegative test inden kvinden kan afslutte

* Ønsker kvinden ikke konus, kan man tilbyde KBC efter 1 år. Dette kan gøres i 3 år inden der bør foretages diagnostisk konus under hensyntagning til kvindens risikoprofil og ønsker

I: Kontrol efter konus hos egen læge (NKR 2019)

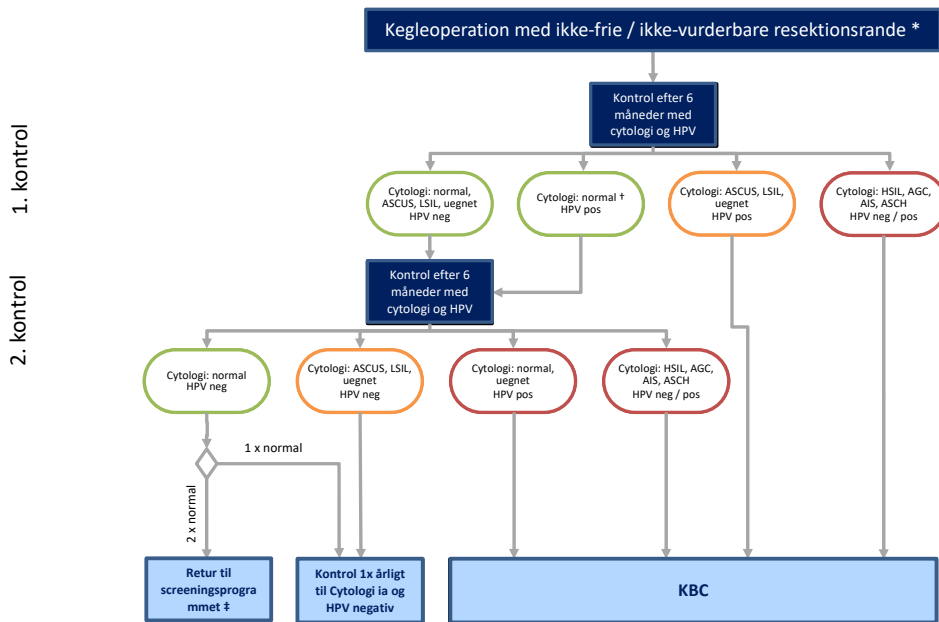
Flowchart 3a: Kontrol efter keglesnit - alle aldre - frie rande



* Individuel opfølgning hvis kvinden er over screeningsalder.

J: Kontrol efter Konus med ikke frie eller ikke vurderbare rande (NKR 2019)

Flowchart 3b: Kontrol efter keglesnit - alle aldre - ikke-frie / ikke-vurderbare resektionsrande



*Ved AIS og ikke-frie rande anbefales rekonus eller hysterektomi.

† I tilfælde af HPV positiv, cytologi normal, da evt. kontrol hos speciallæge, pga. øget risiko for dysplasi.

‡ Individuel opfølgning hvis kvinden er over screeningsalder.

PICO 1 søgning samt udvælgelse af artikler.

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily <1946 to January 19, 2021>

Search Strategy:

- 1 exp Papillomaviridae/ (33381)
- 2 exp Papillomavirus Infections/ (35486)
- 3 Human Papillomavirus DNA Tests/ (529)
- 4 DNA Probes, HPV/ (1067)
- 5 hpv.ab,kf,ti. (43919)
- 6 papillomavir*.ab,kf,ti. (41425)
- 7 or/1-6 (66568)
- 8 exp aged/ or middle aged/ (5169196)
- 9 Postmenopause/ (25099)
- 10 ("middle age*" or elder* or postmenopaus*).ab,kf,ti. (369472)
- 11 or/8-10 (5275690)
- 12 exp Mass Screening/ (130825)
- 13 "Early Detection of Cancer"/ (26907)
- 14 Uterine Cervical Neoplasms/pc (9241)
- 15 "screen*".ab,kf,ti. (793559)
- 16 or/12-15 (846448)
- 17 7 and 11 (18159)
- 18 7 and 11 and 16 (4645)
- 19 limit 18 to (yr="2011 -Current" and (danish or english or norwegian or swedish)) (2972)
- 20 Uterine Cervical Neoplasms/ (75987)
- 21 Cervical Intraepithelial Neoplasia/ (10113)
- 22 exp Uterine Cervical Dysplasia/ (4493)
- 23 ((cervix or cervical or endocervi* or ectocervi*) adj3 (cancer* or neoplas* or dysplas*)).ab,kf,ti. (70741)
- 24 or/20-23 (100866)
- 25 7 and 11 and 16 and 24 (3954)
- 26 limit 25 to (yr="2011 -Current" and (danish or english or norwegian or swedish)) (2544)
- 27 disease management/ (38140)
- 28 (disease* adj3 manag*).ab,kf,ti. (52498)
- 29 Conization/ (1038)
- 30 "coni?ation*".ab,kf,ti. (2406)
- 31 Electrosurgery/ (4473)
- 32 (cone adj3 biops*).ab,kf,ti. (823)
- 33 LEEP.ab,kf,ti. (700)
- 34 LLETZ.ab,kf,ti. (349)
- 35 SWETZ.ab,kf,ti. (4)
- 36 NETZ.ab,kf,ti. (40)
- 37 "Fischer con*".ab,kf,ti. (18)
- 38 ((electro or laser) adj2 (excision* or surger* or con*)).ab,kf,ti. (43748)
- 39 Watchful Waiting/ (4034)
- 40 watchful waiting.ab,kf,ti. (2904)

41 follow-up.ab,kf,ti. (1010651)
 42 surveillance.ab,kf,ti. (190636)
 43 "expectant manag*".ab,kf,ti. (2727)
 44 or/27-43 (1314512)
 45 7 and 11 and 16 and 44 (869)
 46 limit 45 to (yr="2011 -Current" and (danish or english or norwegian or swedish)) (581)

(exp Papillomaviridae/ or exp Papillomavirus Infections/ or Human Papillomavirus DNA Tests/ or DNA Probes, HPV/ or hpv.ab,kf,ti. or papillomavir*.ab,kf,ti.) and (exp aged/ or middle aged/ or Postmenopause/ or ("middle age*" or elder* or postmenopaus*).ab,kf,ti.) and (exp Mass Screening/ or "Early Detection of Cancer"/ or Uterine Cervical Neoplasms/pc or "screen*".ab,kf,ti.) and (disease management/ or (disease* adj3 manag*).ab,kf,ti. or Conization/ or "coni?ation*".ab,kf,ti. or Electrosurgery/ or (cone adj3 biops*).ab,kf,ti. or LEEP.ab,kf,ti. or LLETZ.ab,kf,ti. or SWETZ.ab,kf,ti. or NETZ.ab,kf,ti. or "Fischer con*".ab,kf,ti. or ((electro or laser) adj2 (excision* or surger* or con*).ab,kf,ti. or Watchful Waiting/ or watchful waiting.ab,kf,ti. or follow-up.ab,kf,ti. or surveillance.ab,kf,ti. or "expectant manag*".ab,kf,ti.) and (danish or english or norwegian or swedish).lg. and ("2011" or "2012" or "2013" or "2014" or "2015" or "2016" or "2017" or "2018" or "2019" or "2020" or "2021").yr.

Oversigt over litteraturudvælgelsen	
Screenede artikler:	581
Ekskluderede i Rayyan:	496
Ekskluderede, da fuldtekst artikler ikke kunne skaffes:	2
Gennemgået til PICO 3:	83
Ekskluderet efter gennemlæsning af artikler:	43
I alt inkluderet til PICO 3:	40
• Direkte relevante studier:	15
• Indirekte relevante studier:	25
• Studier fundet via referencelister:	11

PICO 2+3

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily
<1946 to January 12, 2021>

Search Strategy:

-
- 1 exp Papillomaviridae/ (33348)
 - 2 exp Papillomavirus Infections/ (35435)
 - 3 Human Papillomavirus DNA Tests/ (528)
 - 4 DNA Probes, HPV/ (1067)
 - 5 hpv.ab,kf,ti. (43840)
 - 6 papillomavir*.ab,kf,ti. (41370)
 - 7 or/1-6 (66470)
 - 8 Conization/ (1037)
 - 9 Electrosurgery/ (4470)
 - 10 "coni?ation*".ab,kf,ti. (2405)
 - 11 (cone adj3 biops*).ab,kf,ti. (823)
 - 12 CKC.ab,kf,ti. (244)
 - 13 LEEP.ab,kf,ti. (700)
 - 14 LLETZ.ab,kf,ti. (349)
 - 15 SWETZ.ab,kf,ti. (4)
 - 16 NETZ.ab,kf,ti. (39)
 - 17 "Fischer con*".ab,kf,ti. (18)
 - 18 ((electro or laser) adj2 (excision* or surger* or con*)).ab,kf,ti. (43681)
 - 19 cold knife.ab,kf,ti. (700)
 - 20 or/8-19 (51604)
 - 21 exp aged/ or middle aged/ (5163208)
 - 22 Postmenopause/ (25066)
 - 23 ("middle age*" or elder* or postmenopaus*).ab,kf,ti. (368927)
 - 24 or/21-23 (5269506)
 - 25 7 and 20 and 24 (460)

- 26 7 and 20 (1149)
- 27 limit 26 to yr="2011 -Current" (499)
- 28 exp Postoperative Complications/ (556600)
- 29 Constriction, Pathologic/ (30900)
- 30 (inadequate adj3 colposcop*).ab,kf,ti. (31)
- 31 Premature Birth/ (14587)
- 32 (postoperative adj2 (complication* or haemorrhage* or hemorrhage* or pain or bleeding or infection*)).ab,kf,ti. (123965)
- 33 "cervical stenosis".ab,kf,ti. (707)
- 34 (premature birth or preterm birth).ab,kf,ti. (21415)
- 35 or/28-34 (669834)
- 36 20 and 35 (2685)
- 37 Cervix Uteri/ (27634)
- 38 (cervix or cervical or "endocervi*" or "ectocervi*").ab,kf,ti. (261360)
- 39 37 or 38 (266035)
- 40 36 and 39 (576)
- 41 limit 40 to yr="2011 -Current" (221)
- 42 limit 27 to (danish or english or norwegian or swedish) (459)
- 43 limit 41 to (danish or english or norwegian or swedish) (206)
- 44 42 or 43 (642)

Oversigt over litteraturudvælgelsen:	
Screenede artikler:	642
Ekskluderede i Rayyan - Manglende relevans - Kun abstrakt	449
Ekskluderet da fuld tekst artikler ikke kunne skaffes	33
Fuld tekst artikler gennemgået	160
Desuden er der indhentet artikler fra referencelister fra de gennemgået studier.	

Conflicts of Interest:



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

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

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



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

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

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

Versionsdato: 5. marts 2016



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

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

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



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

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

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



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

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

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

Versionsdato: 5. marts 2016



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

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

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



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

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

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



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

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

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

Versionsdato: 5. marts 2016



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

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

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

Versionsdato: 5. marts 2016



Interesseerklæring
Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

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

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

Stinne Bergholdt

Versionsdato: 5. marts 2016



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

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

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

Line Winther Gustafson



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

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

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



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

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

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



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

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

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



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

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

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



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

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

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

Versionsdato: 5. marts 2016



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

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

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