

Rapport om meldte bivirkninger av HPV-vaksine

Bivirkingstall per 31. juli 2017

Meldte mistenkte bivirkninger av HPV-vaksinene Gardasil og Cervarix per 31. juli 2017

Infeksjon med humant papillomavirus (HPV) kan forårsake livmorhalskreft og flere andre kreftformer. Per i dag finnes det tre HPV-vaksiner for å forebygge HPV-infeksjon og utvikling av HPV-relatert kreft: Gardasil, Gardasil 9 og Cervarix. Alle tre vaksinene beskytter mot HPV-type 16 og 18 som er de vanligste typene som forårsaker livmorhalskreft. I tillegg beskytter Gardasil og Gardasil 9 mot en rekke andre HPV-virustyper.

For vaksinene har det vært anbefalt å gi tre doser over 6-12 måneder. Ny kunnskap har vist at to doser i løpet av 6-12 måneder gitt i aldersgruppen 9-14 år er tilstrekkelig for å bli fullvaksinert. Fra høsten 2017 endres derfor barnevaksinasjonsprogrammet slik at jenter i denne alderen vil tilbys to doser HPV-vaksine (1,2,3).

I Norge tilbys HPV-vaksine gjennom to vaksinasjonsprogram:

1. Barnevaksinasjonsprogrammet

Jenter på 7. klassetrinn har siden 2009 fått HPV-vaksinen Gardasil gjennom barnevaksinasjonsprogrammet (4). Fra høsten 2017 vil HPV-vaksinen Cervarix tilbys i barnevaksinasjonsprogrammet.

2. HPV-vaksine til unge kvinner

I 2016 ble det innført et midlertidig vaksinasjonsprogram for unge kvinner født 1991 eller senere. Tilbudet vil gjelde frem til slutten av 2018 (5). Det er HPV-vaksinen Cervarix som brukes i dette programmet.

De fleste som tar HPV-vaksinen i Norge får vaksinen gjennom ett av disse to programmene. Gardasil 9 er tilgjengelig utenom vaksinasjonsprogram.

Denne rapporten oppsummerer alle meldte mistenkte bivirkninger etter HPV-vaksinasjon i Norge til og med 31. juli 2017. Så langt er det mottatt kun én bivirkningsmelding etter vaksinasjon med Gardasil 9 som ikke klassifiseres som alvorlig, og denne vaksinen vil derfor ikke omtales videre i denne rapporten.

Meldte bivirkninger etter de to vaksinene oppsummeres i hvert sitt kapittel.

Bivirkningstallene for de to vaksinene er ikke direkte sammenlignbare blant annet fordi de ikke har vært i bruk i vaksinasjonsprogram like lenge, og fordi de to vaksinene har vært gitt til ulike aldersgrupper.

Tabell 1. Antall gitte doser Gardasil og Cervarix registrert i SYSVAK^{a)} per 31. juli 2017

	Antall doser	Antall vaksinerte personer (minst en dose)
Gardasil	640 210	220 844
Cervarix	150 304	73 223

^{a)} HPV-vaksiner gitt utenom program er ikke nødvendigvis registrert. Det er reservasjonsrett for registrering i det nasjonale vaksinasjonsregisteret SYSVAK for HPV-vaksine gitt utenfor program. Det reelle antall doser vil derfor kunne være høyere. I 2011 ble det innført generell meldeplikt til SYSVAK for alle vaksiner, ikke bare de gitt i program.

- Totalt er det registrert at det er gitt 640 210 doser Gardasil i Norge (tabell 1). Det er mottatt **761 bivirkningsmeldinger** etter at over 220 000 jenter er vaksinert med minst en dose. I all hovedsak betegnes disse bivirkningsmeldingene som lite alvorlige (90 %, 685 meldinger).
- Totalt er det registrert at det er gitt 150 304 doser Cervarix i Norge (tabell 1). Det er mottatt **72 bivirkningsmeldinger** etter at over 73 000 kvinner er vaksinert med minst en dose. De fleste bivirkningsmeldingene (62 meldinger) er lite alvorlige.
- Det er i tillegg mottatt tre bivirkningsmeldinger på HPV-vaksine hvor preparatnavn ikke er kjent.
- Legemiddelverket har ikke fått melding om dødsfall knyttet til vaksinasjon med Gardasil, Gardasil 9 eller Cervarix.

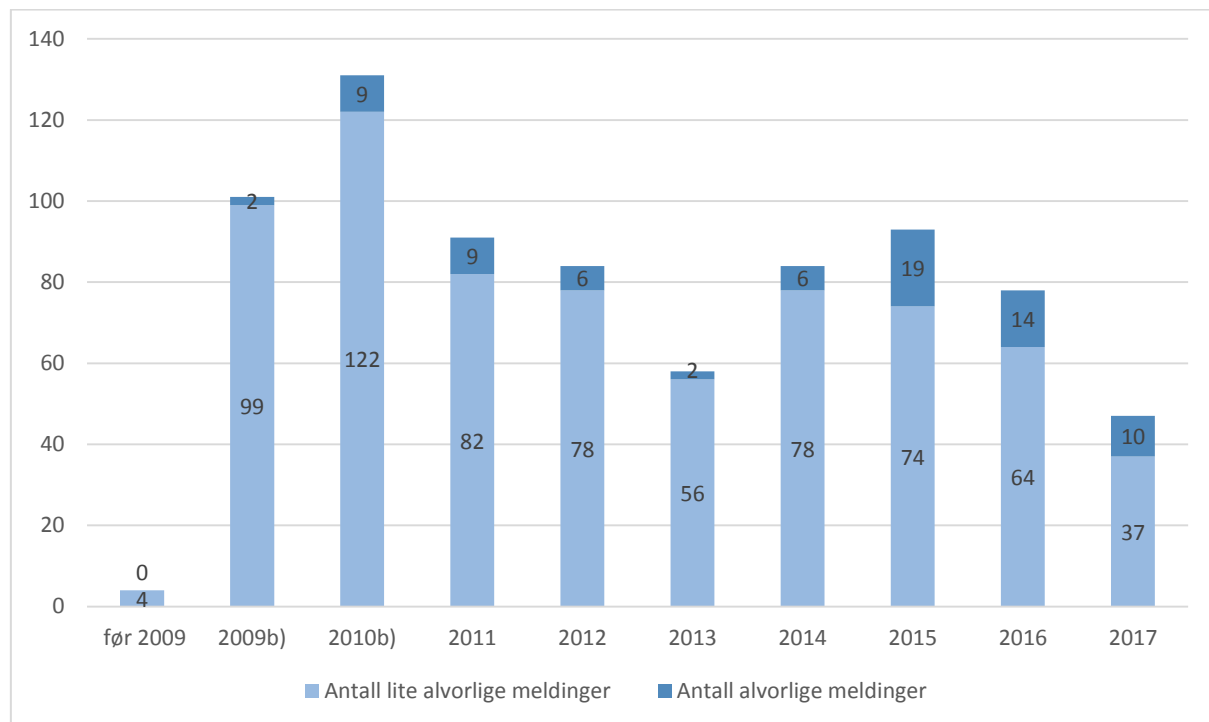
Bivirkninger etter vaksinasjon meldes ved mistanke om en mulig sammenheng med vaksinen. Symptomer eller sykdom som oppstår i etterkant av vaksinasjon meldes på mistanke om en mulig sammenheng. Det er dermed ikke alltid gitt at det er en påvist årsakssammenheng mellom den mistenkte bivirkningen og vaksinen.

For at bivirkningsmeldinger skal regnes som alvorlige må ett eller flere av følgende kriterier være oppfylt: medført/forlenget sykehusopphold, regnes som en medisinsk viktig hendelse, gitt vedvarende betydelig nedsatt funksjonsevne/funksjonskapasitet, medført livstruende sykdom eller død.

Meldinger fra helsepersonell om uavklarte eller langvarige symptomer etter HPV-vaksine blir fulgt opp for å få avklart utfall eller endelig diagnose. Bivirkningsmeldinger direkte fra pasienter anonymiseres i det de oversendes Legemiddelverket, og det er dermed ikke mulig å følge opp disse på tilsvarende vis (6).

Meldte bivirkninger etter vaksinasjon med Gardasil

Det er meldt inn totalt 761 bivirkningsmeldinger etter vaksinasjon med Gardasil, der 76 regnes som alvorlige. Se fordeling over meldeår i figur 1.



b) Utvidet overvåking september 2009 – september 2010: helsepersonell ble oppfordret til å melde alle mistenkte bivirkninger av HPV-vaksinen Gardasil, slik det er vanlig for nye vaksiner det første året de blir tilgjengelige på markedet.

Figur 1. Antall bivirkningsmeldinger per 31. juli 2017 der mistenkt vaccine er Gardasil, fordelt på meldeår.

Utvalgte symptomer meldt etter vaksinasjon med Gardasil

Det er totalt meldt 22 tilfeller av postviralt tretthetssyndrom, kronisk utmattelsessyndrom (CFS)/myalgisk encefalomyelitt (ME) og/eller postural ortostatisk takykardi syndrom (POTS). Alle de 7 meldingene Legemiddelverket har mottatt om POTS er meldt i 2015, og det er ikke mottatt noen i 2016 eller så langt i 2017. Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) konkluderte etter en grundig vurdering med at det ikke er grunnlag for å mistenke at HPV-vaksinen kan føre til utvikling av POTS (7). En stor norsk studie publisert i juni 2017 fant ingen økt risiko for kronisk utmattelsessyndrom etter HPV-vaksinasjon (8). Antallet meldte CFS/ME-tilfeller etter vaksinasjon med Gardasil er ikke høyere enn det som normalt forekommer i denne aldersgruppen (9).

Meldinger om langvarige symptomer mottatt fra helsepersonell blir fulgt opp for å få avklart utfall eller til diagnose foreligger. Bivirkningsmeldinger direkte fra pasienter anonymiseres i

det de oversendes Legemiddelverket, og det er dermed ikke mulig å følge opp disse på tilsvarende vis.

Symptomer meldt etter vaksinasjon med Gardasil

Innrapporterte bivirkninger for Gardasil er oppsummert i tabell 2. De vanligste meldte bivirkningene etter denne vaksinen er hevelse og ømhet i armen der vaksinen er satt samt hodepine. Det er også meldt om feber, kvalme/oppkast, diaré og magesmerter. Dette er kjente bivirkninger knyttet til vaksinen (1). Det meldes relativt ofte om vasovagale reaksjoner som besvimelser eller nærbesvimelser ofte ledsaget av krampelignende anfall, tåkesyn og pustebesvær uten allergisymptomer – slike reaksjoner kan utløses av selve stikkprosedyren og kan opptre for alle typer injeksjoner. Allergiske reaksjoner på Gardasil er sjeldne.

Legemiddelverket har publisert regelmessige oppsummeringer av meldte bivirkninger helt siden Gardasil ble tatt inn i barnevaksinasjonsprogrammet i 2009.

Tabell 2. Symptomer meldt etter vaksinasjon med Gardasil, per 31. juli 2017

Hovedgrupper	Antall reaksjoner
Generelle symptomer og reaksjoner på administrasjonsstedet Eks: Smerter på injeksjonsstedet, ubehag, feber, kronisk utmattelsessyndrom	755
Nevrologiske symptomer Eks: Hodepine, svimmelhet, bevissthetstap, nummenhet, kramper, autonom dysfunksjon	668
Mage-tarmsymptomer Eks: Magesmerter, kvalme, brekninger, diaré	499
Hudsymptomer Eks: Utslett, kløe, rødhet	312
Muskelskjelettsymptomer Eks: Muskelsmerter, leddsmerter, muskelstivhet	196
Psykiatriske symptomer Eks: Søvnforstyrrelser, rastløshet, tiltaksløshet, engstelse	165
Karsymptomer Eks: Rødming, blekhet	108
Luftveissymptomer Eks: Pustevansker, tungpustet, hyperventilering, hoste, irritasjon i luftveiene	89
Øyesymptomer Eks: Synsforstyrrelser, midlertidig, delvis synstap, hevelse, rødhet, irritasjon i øyet	57

Infeksjoner Eks: Lungebetennelse, herpesvirusinfeksjon, myalgisk encefalomyelitt, postviralt tretthetssyndrom	36
Stoffskifte- og ernæringsbetingede symptomer Eks: Redusert appetitt	33
Hjertesymptomer Eks: Cyanose (blå i huden), langsom hjerterytme, postural ortostatisk takykardi syndrom	26
Symptomer relatert til kjønnsorganene Eks: Genital blødning, uregelmessig menstruasjon	21
Endringer i laboratorieresvar Eks: Unormal puls eller pusterytme	22
Øresymptomer Eks: Ubehag i øret	12
Symptomer fra blod og lymfesystemet Eks: Hevelse i lymfekjertler	10
Sosiale forhold Eks: Synsvansker	7
Prosedyremessig komplikasjon Eks: Smerte ved injeksjonssted	4
Svulster, godartede og ondartede Eks: Vorter	3
Endokrine sykdommer/hormonforstyrrelser Eks: Binyrebarksvikt	2
Symptomer fra immunsystemet Eks: Allergisk reaksjon	2
Symptomer fra nyre og urinveier Eks: urinveisinfeksjon	1
Totalt	3028^{c)}

^{c)} Antallet symptomer er høyere enn antall meldinger, fordi hver melding kan omtale flere bivirkningssymptomer/-reaksjoner.

Meldte bivirkninger etter vaksinasjon med Cervarix

Siden oppstart av vaksinasjonsprogrammet for unge kvinner 1. november 2016 er det sendt inn 71 bivirkningsmeldinger for Cervarix, hvorav 9 er klassifisert som alvorlige

Tabell 3 oppsummerer hendelsene meldt inn så langt. De fleste innrapporterte bivirkningene er milde, forbigående symptomer som er kjent fra før (2) slik som lokalreaksjoner på injeksjonsstedet, hodepine, feber, generell sykdomsfølelse, utslett og kløe.

Tabell 3. Symptomer meldt etter vaksinasjon med Cervarix, per 31. juli 2017

Hovedgrupper	Antall reaksjoner
Generelle symptomer og reaksjoner på administrasjonsstedet Eks: Smerter på injeksjonsstedet, ubehag, feber	73
Nevrologiske symptomer Eks: Hodepine, svimmelhet, prikkinger	57
Mage-tarmsymptomer Eks: Magesmerter, kvalme, oppkast	41
Hudsymptomer Eks: Utslett, kløe, rødhet	26
Muskelskjelettsymptomer Eks: Muskelsmerter, muskelstivhet	25
Luftveissymptomer Eks: Pustevansker	17
Øyesymptomer Eks: Smerter i øye, dobbeltsyn	8
Psykiatriske reaksjoner Eks: Søvnforstyrrelser, slapphet	9
Karsymptomer Eks: Blåmerker	7
Symptomer fra immunsystemet Eks. Allergisk reaksjon	4
Hjertesymptomer Eks.: Hjertebank	3
Stoffskifte- og ernæringsbetingede symptomer Eks: Redusert appetitt	3
Øresymptomer Eks.: Tinnitus, hørselstap	2
Infeksjoner Eks: Forkjølelse	2
Undersøkelser Eks: vektøkning, svingninger i kroppstemperatur	2
Symptomer relatert til kjønnsorganene Eks.: Uregelmessig menstruasjon	1

Prosedyremessig komplikasjon Eks.: Sår	1
Svulster, godartede og ondartede Eks: livmorhalskreft	1
Totalt	282^{d)}

^{d)} Antallet symptomer er høyere enn antall meldinger, fordi hver melding kan omtale flere bivirkningssymptomer/-reaksjoner.

Oppsummering HPV-vaksinene

Denne rapporten omfatter alle meldte bivirkninger i Norge etter vaksinasjon med HPV-vaksinene Gardasil, Gardasil 9 og Cervarix til og med 31. juli 2017. Gardasil har vært benyttet i barnevaksinasjonsprogrammet siden 2009, og Cervarix i vaksinasjonsprogram for unge kvinner fra 2016. Fra høsten 2017 vil Cervarix benyttes i begge vaksinasjonsprogrammene. Det gjøres fortløpende vurderinger av hver enkelt bivirkningsmelding. Det vil bli publisert regelmessige oppsummeringer av alle bivirkninger som er meldt etter vaksinasjon med HPV-vaksine (10).

Innmeldte bivirkninger gir ikke grunnlag for å endre på gjeldende anbefalinger om bruk av HPV-vaksinene. Fordelene ved å gi vaksinen vurderes fortsatt som langt større enn de mulige ulempene.

Referanser

1. Statens legemiddelverk, Legemiddelsøk: *Preparatomtale for Gardasil*, 16.08.2017. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/sider/Legemiddelvisning.aspx?pakningId=6ac02346-2f36-487d-987e-787db0734703&searchquery=gardasil&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0>
2. Statens legemiddelverk, Legemiddelsøk: *Preparatomtale for Cervarix*, 16.08.2017. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/sider/default.aspx?searchquery=Cervarix&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0>
3. Folkehelseinstituttet, *Endring fra 3 til 2 doser HPV-vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet*, 16.08.2017, Tilgjengelig fra:

<https://www.fhi.no/sv/vaksine/barnevaksinasjonsprogrammet/endring-for-hpv-vaksine-i-barnevaksinasjonsprogrammet/>

4. Folkehelseinstituttet, *Om HPV-vaksinen i barnevaksinasjonsprogrammet (brosjyre)*, 18.08.2017 Tilgjengelig fra:
<https://www.fhi.no/publ/2016/om-hpv-vaksine-i-barnevaksinasjonsprogrammet/>
5. Folkehelseinstituttet, *Tilbud om gratis HPV-vaksine til unge kvinner*, 16.08.2017. Tilgjengelig fra:
<https://www.fhi.no/sv/vaksine/hpv/informasjon-om-hpv-vaksine-til-unge-kvinner/>
6. Statens legemiddelverk, *Generelt om bivirkningsmelding*, 16.08.2017. Tilgjengelig fra:
<https://legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/meld-bivirkninger/generelt-om-bivirkningsmelding>
7. European Medicines Agency, *HPV vaccines: EMA confirms evidence does not support that they cause CRPS or POTS*, 12.10.2016. Tilgjengelig fra:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/11/WC500196762.pdf
8. Feiring B., Laake I., Bakken I.J., Greve-Isdahl M., Wyller V.B., Håberg S.E., Magnus P., Trogstad L., *HPV vaccination and risk of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A nationwide register-based study from Norway*. *Vaccine*, 2017 35 (33): 4203-4212
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17308083?via%3Dihub>
9. Bakken, I.C., Tveito, K., Gunnes, N., Ghaderi, S., Stoltenberg, C., Trogstad, L., Håberg, S.E., Magnus, P., *Two age peaks in the incidence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a population-based registry study from Norway 2008-2012*, *BMC Medicine*, 2014 12:167. Tilgjengelig fra:
<https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-014-0167-5>
10. Statens legemiddelverk, *HPV-vaksine og bivirkninger*, 16.08.2017. Tilgjengelig fra:
<https://legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/bivirkningsrapporter-og-oversikter/hpv-vaksine-og-bivirkninger>