

Rapport om meldte bivirkninger av HPV-vaksine

Bivirkningstall per 31. januar 2018

Meldte mistenkte bivirkninger av HPV-vaksinene Gardasil, Gardasil 9 og Cervarix per 31. januar 2018

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 (1). Cervarix benyttes i vaksinasjonsprogram i Norge. Vaksinen beskytter mot HPV-type 16 og 18 som inngår i vaksinen (direkte beskyttelse), og har i tillegg kryssbeskyttende effekt mot HPV-typene 31, 33 og 45. Til sammen forårsaker disse fem HPV-typene rundt 90 % av alle tilfeller av livmorhalskreft i Norge (2). Ved andre kreftformer er HPV-typene 16 og 18 vanligst.

For alle vaksinene er det anbefalt å gi tre doser over 6-12 måneder til personer 15 år eller eldre. Ny kunnskap har vist at to doser i løpet av 6-12 måneder gitt i aldersgruppen 9-14 år (9-13 år for Gardasil) gir tilstrekkelig immunrespons, og i barnevaksinasjonsprogrammet tilbys derfor to doser HPV-vaksine til denne aldersgruppen (1,3,4).

I Norge tilbys HPV-vaksine gjennom to vaksinasjonsprogram:

1. Barnevaksinasjonsprogrammet

Jenter på 7. klassesetrinn har siden 2009 fått HPV-vaksinen Gardasil gjennom barnevaksinasjonsprogrammet (5). Siden høsten 2017 benyttes HPV-vaksinen Cervarix i barnevaksinasjonsprogrammet.

2. HPV-vaksine til unge kvinner

Kvinner født i 1991 og senere har fra 1. november 2016 tilbud om gratis HPV-vaksine. HPV vaksinen Cervarix brukes i dette programmet.

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

Legemiddelverket har publisert regelmessige oppsummeringer av meldte bivirkninger helt siden Gardasil ble tatt inn i barnevaksinasjonsprogrammet i 2009. Denne rapporten oppsummerer alle meldte mistenkte bivirkninger etter HPV-vaksinasjon i Norge til og med 31. januar 2018. Gardasil 9 ble tilgjengelig for salg i Norge i mai 2017. Siden da har vi mottatt syv bivirkningsmeldinger etter vaksinasjon med Gardasil 9, ingen av bivirkningene ble klassifisert som alvorlige. Denne vaksinen vil derfor ikke omtales videre i rapporten.

Meldte bivirkninger etter de to vaksinene Gardasil og Cervarix 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 dels har vært gitt til ulike aldersgrupper.

Tabell 1. Antall gitte doser Gardasil og Cervarix registrert i SYSVAK^a per 31. januar 2018

	Antall doser	Antall vaksinerte personer (minst en dose)
Gardasil	650 581	226 893
Cervarix	247 784	117 572

^{a)} HPV-vaksiner gitt utenom program er ikke nødvendigvis registrert. I 2011 ble det innført generell meldeplikt til det nasjonale vaksinasjonsregisteret (SYSVAK) for alle vaksiner, men pasienter som får HPV-vaksine utenfor vaksinasjonsprogram kan reservere seg mot registrering i SYSVAK. Det reelle antall doser kan derfor være høyere.

- Totalt er det registrert at det er gitt 650 581 doser Gardasil i Norge (tabell 1). Det er mottatt **769 bivirkningsmeldinger**^a etter at over 226 000 jenter er vaksinert med minst en dose. De aller fleste bivirkningsmeldingene er klassifisert som lite alvorlige (89 %, 688 meldinger).
- Totalt er det registrert at det er gitt 247 784 doser Cervarix i Norge (tabell 1). Det er mottatt **127 bivirkningsmeldinger**^a etter at over 117 000 kvinner/jenter er vaksinert med minst en dose. De aller fleste bivirkningsmeldingene (91 %, 115 meldinger) er lite alvorlige.
- 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 årsakssammenheng mellom den mistenkte bivirkningen og vaksinen.

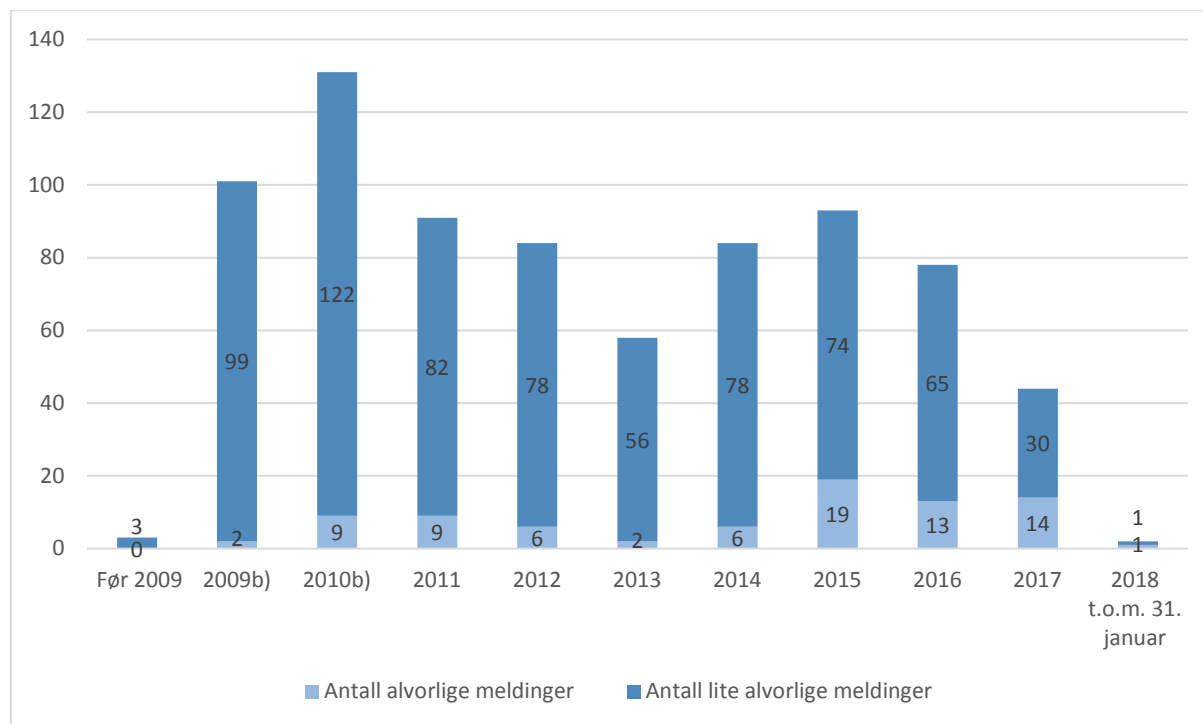
For at bivirkningsmeldinger skal regnes som alvorlige må ett eller flere av følgende kriterier være oppfylt: medført sykehusopphold eller forlenget sykehusopphold, regnes som en medisinsk viktig hendelse, gitt vedvarende betydelig nedsatt funksjonsevne/funksjonskapasitet, medført livstruende sykdom eller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

Meldinger fra helsepersonell om uavklarte eller langvarige symptomer etter HPV-vaksine blir fulgt opp for å avklare utfall eller endelig diagnose. Bivirkningsmeldinger direkte fra pasienter anonymiseres i det de oversendes Legemiddelverket, og det er derfor ikke mulig å følge opp disse på samme måte (7).

^a Tallene er ikke fullstendige og antall ikke-alvorlige saker kan bli oppjustert. Dette skyldes nytt regelverk som ble innført i november 2017, der rapporteringsfristen for ikke-alvorlige saker er utvidet til 90 dager. På grunn av overgang til nytt bivirkningssystem kan det ikke utelukkes at enkelte tilfeller er meldt mer enn én gang.

Meldte bivirkninger etter vaksinasjon med Gardasil

Det er sendt inn totalt 769 bivirkningsmeldinger etter vaksinasjon med Gardasil, der 81 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. januar 2018 der mistenkt vaksine er Gardasil, fordelt på meldeår.

Symptomer meldt etter vaksinasjon med Gardasil

Meldte bivirkninger for Gardasil er oppsummert i tabell 2. De vanligste meldte bivirkningene for 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.

Tabell 2. Symptomer meldt etter vaksinasjon med Gardasil, per 31. januar 2018

Hovedgrupper	Antall reaksjoner
Generelle symptomer og reaksjoner på administrasjonsstedet Eks: Smerter på injeksjonsstedet, ubehag, feber, utmattelse	761

Nevrologiske symptomer Eks: Hodepine, svimmelhet, bevissthetstap, nummenhet, kramper, autonom dysfunksjon	677
Mage-tarmsymptomer Eks: Magesmerter, kvalme, brekninger, diaré	501
Hudsymptomer Eks: Utslett, kløe, rødhet	313
Muskelskjelettsymptomer Eks: Muskelsmerter, leddsmerter, muskelstivhet	198
Psykiatriske symptomer Eks: Søvnforstyrrelser, rastløshet, tiltaksløshet, engstelse	170
Karsymptomer Eks: Rødming, blekhet	109
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, herpes zoster (helvetesild)	41
Stoffskifte- og ernæringsbetingede symptomer Eks: Redusert appetitt	33
Hjertesymptomer Eks: Cyanose (blå i huden), langsom hjerterytme	30
Symptomer relatert til kjønnsorganene Eks: Genital blødning, uregelmessig menstruasjon	21
Undersøkelser Eks: Unormal puls eller pusterytme	23
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	3064^{c)}

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

Utvalgte symptomer meldt etter vaksinasjon med Gardasil

Det er totalt meldt 24 tilfeller av postviralt tretthetssyndrom, kronisk utmattelsessyndrom (CFS)/myalgisk encefalomyelitt (ME) og/eller postural ortostatisk takykardi syndrom (POTS). Av disse gjaldt åtte meldinger POTS (sju tilfeller ble meldt i 2015, ett tilfelle ble meldt i 2017). Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) konkluderte i november 2015 etter en grundig vurdering med at det ikke er grunnlag for å mistenke at HPV-vaksinen kan føre til utvikling av POTS (8). En stor norsk studie publisert i juni 2017 fant ingen økt risiko for kronisk utmattelsessyndrom etter HPV-vaksinasjon (9). Antallet meldte CFS/ME-tilfeller etter vaksinasjon med Gardasil er ikke høyere enn det som normalt forekommer i denne aldersgruppen (10).

Meldte bivirkninger etter vaksinasjon med Cervarix

Det er rapportert 127 bivirkningsmeldinger for Cervarix så langt, hvorav 12 er klassifisert som alvorlige. Tabell 3 oppsummerer hendelsene. De fleste innrapporterte bivirkningene er milde, forbigående symptomer som er kjent fra før (3) slik som lokalreaksjoner på injeksjonsstedet, hodepine, feber, generell sykdomsfølelse, utslett og kløe.

Tabell 3. Symptomer meldt etter vaksinasjon med Cervarix, per 31. januar 2018

Hovedgrupper	Antall reaksjoner
Generelle symptomer og reaksjoner på administrasjonsstedet Eks: Smerter på injeksjonsstedet, ubehag, feber	115
Nevrologiske symptomer Eks: Hodepine, svimmelhet, prikkinger	99
Mage-tarmsymptomer Eks: Magesmerter, kvalme, oppkast	68

Muskelskjelettsymptomer Eks: Muskelsmerter, muskelstivhet	46
Hudsymptomer Eks: Utslett, kløe, rødhet	48
Luftveissymptomer Eks: Pustevansker	29
Psykiatriske symptomer Eks: Søvnforstyrrelser, slapphet	18
Karsymptomer Eks: Blåmerker	12
Øyesymptomer Eks: Smerter i øye	12
Stoffskifte- og ernæringsbetingede symptomer Eks: Redusert appetitt	5
Symptomer fra immunsystemet Eks. Allergisk reaksjon	4
Infeksjoner Eks: Forkjølelse	3
Øresymptomer Eks.: Tinnitus, hørselstap	3
Hjertesymptomer Eks.: Hjertebank	3
Symptomer fra blod og lufesystemet Eks.: Hevelse i lymfekjertel	2
Svulster, godartede og ondartede Eks: Vorter	1
Undersøkelser Eks: vektøkning, svingninger i kroppstemperatur	2
Prosedyremessig komplikasjon Eks: Sår	2
Symptomer relatert til kjønnsorganene Eks.: Uregelmessig menstruasjon	2
Totalt	474^{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. januar 2018. Gardasil har vært benyttet i barnevaksinasjonsprogrammet siden september 2009, frem til den ble erstattet med Cervarix i september 2017. Cervarix er benyttet i vaksinasjonsprogram for unge kvinner fra 2016. Det gjøres løpende vurderinger av hver enkelt bivirkningsmelding, og det publiseres regelmessige oppsummeringer av alle bivirkninger som er meldt etter vaksinasjon med HPV-vaksine (11).

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

Referanser

1. Statens legemiddelverk, Legemiddelsøk: *Preparatomtale for Gardasil, Gardasil 9 og Cervarix*, 13.03.2018. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no>
2. Kavanagh, K. et al, *Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7-year cross-sectional study*, Lancet Infect Dis, 2017. 17(12): s.1293-1302.
3. Statens legemiddelverk, Legemiddelsøk: *Preparatomtale for Cervarix*, 28.02.2018. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/sider/default.aspx?searchquery=Cervarix&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0>
4. Folkehelseinstituttet, *Endring fra 3 til 2 doser HPV-vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet*, 28.02.2018, Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/sv/vaksine/barnevaksinasjonsprogrammet/ending-for-hpv-vaksine-i-barnevaksinasjonsprogrammet/>
5. Folkehelseinstituttet, *Om HPV-vaksinen i barnevaksinasjonsprogrammet (brosjyre)*, 28.02.2018 Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/publ/2016/om-hpv-vaksine-i-barnevaksinasjonsprogrammet/>

6. Folkehelseinstituttet, *Tilbud om gratis HPV-vaksine til unge kvinner*, 28.02.2018. Tilgjengelig fra:
<https://www.fhi.no/sv/vaksine/hpv/informasjon-om-hpv-vaksine-til-unge-kvinner/>
7. Statens legemiddelverk, *Generelt om bivirkningsmelding*, 28.02.2018. Tilgjengelig fra:
<https://legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/meld-bivirkninger/generelt-om-bivirkningsmelding>
8. European Medicines Agency, *HPV vaccines: EMA confirms evidence does not support that they cause CRPS or POTS*, 28.02.2018. Tilgjengelig fra:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/11/WC500196762.pdf
9. 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>
10. 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>
11. Statens legemiddelverk, *HPV-vaksine og bivirkninger*, 28.02.2018. Tilgjengelig fra:
<https://legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/bivirkningsrapporter-og-oversikter/hpv-vaksine-og-bivirkninger>