

## Meldte mistenkte bivirkninger av HPV-vaksine (Gardasil) – oppdaterte bivirkningstall per 30. juni 2016

Vaksinen mot humant papillomvirus (HPV) beskytter mot de typene av HPV (type 16 og 18) som er årsaken til ca. 70 % av livmorhalskrefttilfellene. I Norge får jenter på 7.klassetrinn tilbud om HPV-vaksinen Gardasil som en del av barnevaksinasjonsprogrammet (1). Denne vaksinen beskytter i tillegg mot kjønnsvorter forårsaket av HPV type 6 og 11 (2). Vaksinen gis i tre doser i løpet av 6-12 måneder.

I november 2016 starter et nytt, midlertidig vaksinasjonsprogram for kvinner født 1991 eller senere. Disse kvinnene vil få tilbud om gratis HPV-vaksine i en tidsbegrenset periode frem til slutten av 2018 (3). I det nye HPV-vaksinasjonsprogrammet vil vaksinen Cervarix benyttes. Cervarix beskytter mot HPV type 16 og 18, og gis også i tre doser i løpet av 6-12 måneder.

Alle bivirkningsmeldingene som omtales i denne rapporten gjelder Gardasil.

Oversikt over antall doser HPV-vaksine gitt i barnevaksinasjonsprogrammet per 30. juni 2016

	1. dose	2. dose	3. dose	Sum doser
<b>Jenter født i 1997</b>	22413	22072	21587	66072
<b>Jenter født i 1998</b>	24576	24299	23912	72787
<b>Jenter født i 1999</b>	25688	25389	24772	75849
<b>Jenter født i 2000</b>	26306	26004	25070	77380
<b>Jenter født i 2001</b>	25951	25598	24645	76194
<b>Jenter født i 2002</b>	26140	25807	24831	76778
<b>Jenter født i 2003</b>	26235	25840	24383	76458
<b>Totalt</b>				521518

Totalt er det gitt 521 518 doser HPV-vaksine til jenter født fra og med 1997 til og med 2003. Det er mottatt 679 bivirkningsmeldinger etter at nærmere 170 000 jenter er vaksinert. I all hovedsak (91 %) betegnes meldingene som lite alvorlige.

Bivirkninger etter vaksinasjon meldes ved mistanke om en mulig sammenheng med vaksinen. Symptomer eller sykdom som oppstår i etterkant av vaksinasjon er ikke nødvendigvis forbundet med eller forårsaket av vaksinen. Tallene i denne rapporten representerer meldte *mistenkte* bivirkninger med eller uten tidsmessig relasjon til vaksinerings. 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 et 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. Legemiddelverket har ikke fått melding om dødsfall knyttet til HPV-vaksinen.

## Meldte bivirkninger etter vaksinasjon med HPV-vaksine

Antall bivirkningsmeldinger fordelt på år

År	Før 2009	2009 <sup>a)</sup>	2010 <sup>a)</sup>	2011	2012	2013	2014	2015	2016 t.o.m. juni	Totalt
<b>Totalt antall meldinger (antall alvorlige)</b>	4(0)	101 (2)	131 (9)	91 (9)	84 (6)	58 (2)	84 (6)	93 (19)	33 (7)	679 (60)

<sup>a)</sup> Utvidet overvåking september 2009 – september 2010: helsepersonell ble oppfordret til å melde alle mistenkte bivirkninger av HPV-vaksinen, slik det er vanlig for nye vaksiner det første året etter innføring

Omkring halvparten av de alvorlige bivirkningsmeldingene gjelder personer som ble lagt inn til observasjon på grunn av f.eks. besvimelse, kramper eller allergiske reaksjoner. Resten gjelder mistenkte bivirkninger som regnes som medisinsk viktige eller personer som har fått langvarige symptomer. Deriblant gjelder 16 meldinger tilfeller av postviralt tretthetssyndrom, kronisk utmattelsessyndrom(CFS)/myalgisk encefalomyelitt (ME) og/eller postural ortostatisk takykardi syndrom (POTS). Antallet meldte CFS/ME-tilfeller etter vaksinasjon er ikke høyere enn bakgrunnsforekomst i denne aldersgruppen (4). Meldinger om langvarige symptomer mottatt fra helsepersonell blir fulgt opp for å få avklart utfall. Tilsvarende meldinger fra pasienter (5) anonymiseres i det de oversendes Legemiddelverket, og det er dermed ikke mulig å følge opp disse på tilsvarende vis.

### Alvorlige og uventede meldinger mottatt i 2016

Det er mottatt syv alvorlige meldinger i første halvår i 2016. Andelen alvorlige meldinger er høyere enn i første halvår i 2015 (6). Dette må ses i sammenheng med at Folkehelseinstituttet i september 2015 sendte ut et brev (7) til aktuelt helsepersonell/spesialister der de ble bedt om å melde autonome dysfunksjoner – deriblant POTS – dersom man mistenkte sammenheng med HPV-vaksine. Bakgrunnen for dette var at en gruppe danske leger reiste bekymring om mulig sammenheng mellom vaksinasjon mot HPV og utvikling av autonom dysfunksjon. Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) startet en granskning i juni 2015. Granskningen ble avsluttet i november 2015, og konkluderte med at det ikke er grunnlag for å mistenke at HPV-vaksinen kan føre til utvikling av POTS (8).

Blant de uventede meldingene er det meldt et tilfelle med hypoaldosteronisme (binyrebarksvikt) og et tilfelle med prematur ovarialsvikt. Binyrebarksvikt er en sjelden tilstand, men en viktig differensialdiagnose som skal vurderes ved symptomer som ligner POTS. Binyrebarksvikt har ikke vært rapportert etter vaksinasjon tidligere, verken i Norge eller i Europa. Prematur ovarialsvikt er ikke uvanlig hos kvinner under 40 år, men har likevel ikke vært meldt som mistenkt bivirkning etter HPV-vaksine i Norge tidligere. Tilstanden kan ha mange årsaker. Prematur ovarialsvikt har vært vurdert som mulig mistenkt bivirkning etter HPV-vaksine av det europeiske legemiddelkontoret (EMA), som konkluderte i 2013 med at det ikke er data som tyder på en sammenheng mellom tilstanden og vaksinen (9). Man fortsetter å overvåke forekomsten av prematur ovarialsvikt som mistenkt bivirkning av HPV-vaksiner via rutinemessig bivirkningsrapportering og vaksineprodusentenes periodiske sikkerhetsrapporter til myndighetene.

## Oppsummert

De vanligste meldte bivirkningene av HPV-vaksinen er hevelse og ømhet i armen der vaksinen er satt og hodepine. Det er også meldt om feber, kvalme/oppkast, diaré og magesmerter (se tabellen under). Besvimelser og nesten-besvimelser, med eller uten kramper og pustebesvær (hyperventilering), er ikke uvanlig ved vaksiner og kan skyldes smerter eller ubehag knyttet til nålesticket. Allergiske reaksjoner på vaksinen er sjeldne.

Det gjøres fortløpende vurderinger av alle meldinger om mistenkte bivirkninger, og det publiseres regelmessig oppsummeringer av det som er meldt (10). Innrapporterte bivirkninger er så langt som forventet, og fordelene ved å gi vaksinen vurderes som langt større enn de mulige ulempene. Det er ikke grunnlag for å endre på gjeldende anbefalinger om bruk av HPV-vaksinen.

### Symptomer rapportert etter vaksinasjon, per 30. juni 2016

Hovedgrupper	Antall reaksjoner
<b>Generelle symptomer og reaksjoner på administrasjonsstedet</b> Eks: Smerter på injeksjonsstedet, ubehag, feber, kronisk utmattelsessyndrom	679
<b>Nevrologiske symptomer</b> Eks: Hodepine, svimmelhet, bevissthetstap, nummenhet, kramper, autonom dysfunksjon	588
<b>Mage-tarmsymptomer</b> Eks: Magesmerter, kvalme, brekninger, diaré	443
<b>Hudsymptomer</b> Eks: Utslett, kløe, rødhet	276
<b>Muskelskjelettsymptomer</b> Eks: Muskelsmerter, leddsmerter, muskelstivhet	166
<b>Psykiatriske symptomer</b> Eks: Søvnforstyrrelser, rastløshet, tiltaksløshet, engstelse	143
<b>Karsymptomer</b> Eks: Rødming, blekhet	98
<b>Luftveissymptomer</b> Eks: Pustevansker, tungpustet, hyperventilering, hoste, irritasjon i luftveiene	77
<b>Øyesymptomer</b> Eks: Synsforstyrrelser, midlertidig, delvis synstap, hevelse, rødhet, irritasjon i øyet	45
<b>Infeksjoner</b> Eks: Lungebetennelse, herpesvirusinfeksjon, myalgisk encefalomyelitt, postviralt tretthetssyndrom	30
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede symptomer</b> Eks: Redusert appetitt	25
<b>Hjertesymptomer</b> Eks: Cyanose (blå i huden), langsom hjerterytme, postural ortostatisk takykardi syndrom	22
<b>Endringer i laboratorieresvar</b> Eks: Unormal puls eller pusterytme	18
<b>Symptomer relatert til kjønnsorganene</b> Eks: Genital blødning, uregelmessig menstruasjon	12
<b>Symptomer fra blod- og lymfesystemet</b> Eks: Hevelse i lymfekjertler	10

<b>Øresymptomer</b> Eks: Ubehag i øret	9
<b>Sosiale forhold</b> Eks: Synsvansker	5
<b>Prosedyremessig komplikasjon</b> Eks: Smerte ved injeksjonssted	3
<b>Symptomer fra immunsystemet</b> Eks: Allergisk reaksjon	2
<b>Endokrine sykdommer/hormonforstyrrelser</b> Eks: Binyrebarksvikt	2
<b>Svulster, godartede og ondartede</b> Eks: Vorter	2
<b>Symptomer fra nyre og urinveier</b> Eks: urinveisinfeksjon	1
<b>Totalt</b>	<b>2656<sup>b)</sup></b>

<sup>b)</sup> Antallet reaksjoner er høyere enn antall meldinger, fordi hver melding kan omtale flere bivirkningssymptomer/-reaksjoner.

### Referanser:

1. Folkehelseinstituttet, *Om HPV-vaksinen i barnevaksinasjonsprogrammet*, 12.10.2016.  
Tilgjengelig fra: [https://www.fhi.no/contentassets/906c1f335a044ea5b701d6d878471c93/hpv-foreldre-barnbrosjyre\\_web\\_rev6\\_alt5\\_060616.pdf](https://www.fhi.no/contentassets/906c1f335a044ea5b701d6d878471c93/hpv-foreldre-barnbrosjyre_web_rev6_alt5_060616.pdf)
2. Statens legemiddelverk, *Legemiddelsøk: Preparatomtale for Gardasil*, 12.10.2016.  
Tilgjengelig fra:  
<https://www.legemiddelsok.no/sider/Legemiddelvisning.aspx?pakningId=6ac02346-2f36-487d-987e-787db0734703&searchquery=gardasil&f=Han;MtI;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0>
3. Folkehelseinstituttet, *Tilbud om gratis HPV-vaksine til unge kvinner*, 12.10.2016.  
Tilgjengelig fra:  
<https://www.fhi.no/sv/vaksine/hpv/informasjon-om-hpv-vaksine-til-unge-kvinner>
4. 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:  
<http://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-014-0167-5>
5. Statens legemiddelverk, *Generelt om bivirkningsmelding*, 12.10.2016.  
Tilgjengelig fra:  
<https://legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/meld-bivirkninger/generelt-om-bivirkningsmelding>

6. Statens legemiddelverk, *Meldte mistenkte bivirkninger av HPV-vaksine (Gardasil) – oppdaterte bivirkningstall per 31. desember 2015*, 12.10.2016. Tilgjengelig fra:  
<https://legemiddelverket.no/Documents/Bivirkninger%20og%20sikkerhet/Rapporter%20og%20oversikter/HPV-vaksine/Oppdaterte%20bivirkningstall%20HPV-vaksine%2031.12.2015.pdf>
7. Folkehelseinstituttet, *Oppmerksomhet rundt mistenkte bivirkninger (POTS) etter HPV-vaksinasjon i Danmark*, 12.10.2016. Tilgjengelig fra:  
[http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Content\\_6496&Main\\_6157=6263:0:25,6566&MainContent\\_6263=6496:0:25,6567&Content\\_6496=6178:115867:25,6567:0:6562:1:::0:0](http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Content_6496&Main_6157=6263:0:25,6566&MainContent_6263=6496:0:25,6567&Content_6496=6178:115867:25,6567:0:6562:1:::0:0)
8. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/11/WC500196762.pdf)
9. European Medicines Agency. *PRAC recommendations on signals. Adopted at the PRAC meeting of 7-10 October 2013*. s. 6. 12.10.2016. Tilgjengelig fra:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/PRAC\\_recommendation\\_on\\_signal/2013/11/WC500153952.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2013/11/WC500153952.pdf)
10. Statens legemiddelverk, *HPV-vaksine og bivirkninger*, 12.10.2016. Tilgjengelig fra:  
<https://legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/bivirkningsrapporter-og-oversikter/hpv-vaksine-og-bivirkninger>