

Rapport om meldte bivirkninger av HPV-vaksine

Bivirkningstall per 31. oktober 2017

Meldte mistenkte bivirkninger av HPV-vaksinene Gardasil og Cervarix per 31. oktober 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 (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 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. Høsten 2017 ble derfor barnevaksinasjonsprogrammet endret slik at jenter i denne alderen tilbys to doser HPV-vaksine (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). Fra høsten 2017 benyttes HPV-vaksinen Cervarix i barnevaksinasjonsprogrammet.

2. HPV-vaksine til unge kvinner

I 2016 ble det innført et midlertidig vaksinasjonsprogram for unge kvinner som er født i 1991 eller senere. Tilbudet vil gjelde frem til slutten av 2018 (6). HPV-vaksinen Cervarix som brukes også i dette programmet.

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

Denne rapporten oppsummerer alle meldte mistenkte bivirkninger etter HPV-vaksinasjon i Norge til og med 31. oktober 2017. Så langt har vi kun mottatt to bivirkningsmeldinger etter vaksinasjon med Gardasil 9, ingen av bivirkningene ble klassifisert som alvorlige. Denne vaksinen vil derfor ikke omtales videre i rapporten.

Det er mottatt fire meldinger (tre alvorlige og en ikke alvorlig) hvor det kun er kjent at det er gitt en vaksine mot HPV, men ikke hvilken av dem. Disse meldingene regnes derfor ikke gyldige.

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 har vært gitt til ulike aldersgrupper.

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

	Antall doser	Antall vaksinerte personer (minst en dose)
Gardasil	647 134	225 575
Cervarix	210 052	102 425

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

- Totalt er det registrert at det er gitt 647 134 doser Gardasil i Norge (tabell 1). Det er mottatt **764 bivirkningsmeldinger** etter at over 225 000 jenter er vaksinert med minst en dose. De aller fleste bivirkningsmeldingene er klassifisert som lite alvorlige (90 %, 686 meldinger).
- Totalt er det registrert at det er gitt 210 052 doser Cervarix i Norge (tabell 1). Det er mottatt **103 bivirkningsmeldinger** etter at over 102 000 kvinner er vaksinert med minst en dose. De fleste bivirkningsmeldingene (89%, 92 meldinger) er lite alvorlige.
- Legemiddelverket har ikke fått melding om dødsfall knyttet til vaksinasjon med Gardasil, Gardasil 9 eller Cervarix.

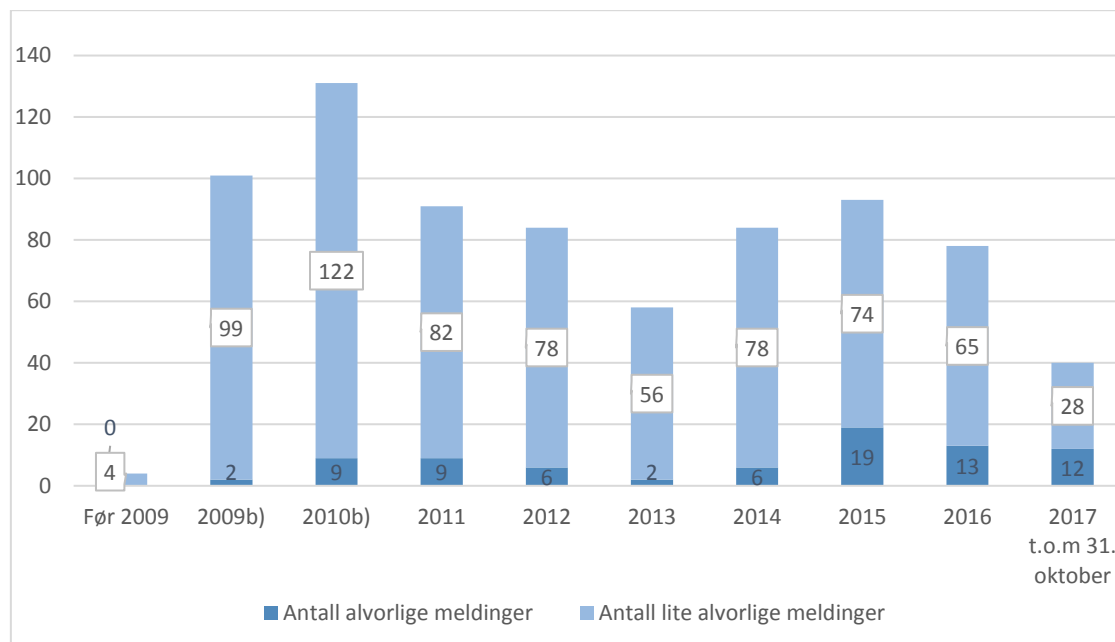
Bivirkninger etter vaksinasjon meldes ved mistanke om en mulig sammenheng med vaksinen. Symptomer eller sykdom som oppstår i etterkant av vaksinasjon meldes på mistanke om en mulig sammenheng. Det er dermed ikke alltid gitt at det er en årsakssammenheng mellom den mistenkte bivirkningen og vaksinen.

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).

Meldte bivirkninger etter vaksinasjon med Gardasil

Det er sendt inn totalt 764 bivirkningsmeldinger etter vaksinasjon med Gardasil, der 78 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. oktober 2017 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.

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. oktober 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	671
Mage-tarmsymptomer Eks: Magesmerter, kvalme, brekninger, diaré	499
Hudsymptomer Eks: Utslett, kløe, rødhet	313
Muskelskjelettsymptomer Eks: Muskelsmerter, leddsmerter, muskelstivhet	196
Psykiatriske symptomer Eks: Søvnforstyrrelser, rastløshet, tiltaksløshet, engstelse	166
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	29
Symptomer relatert til kjønnsorganene Eks: Genital blødning, uregelmessig menstruasjon	21
Endringer i laboratoriesvar Eks: Unormal puls eller pusterytme	22
Øresymptomer Eks: Ubeklag 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	3036^{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 23 tilfeller av postviralt tretthetssyndrom, kronisk utmattelsessyndrom (CFS)/myalgisk encefalomyelitt (ME) og/eller postural ortostatisk takykardi syndrom (POTS). Legemiddelverket har mottatt åtte meldinger om POTS (sju tilfeller ble meldt i 2015, ett tilfelle ble meldt 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 (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

Siden oppstart av vaksinasjonsprogrammet for unge kvinner 1. november 2016 er det sendt inn 103 bivirkningsmeldinger for Cervarix, hvorav 11 er klassifisert som alvorlige. Tabell 3 oppsummerer hendelsene så langt. 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. oktober 2017

Hovedgrupper	Antall reaksjoner
Generelle symptomer og reaksjoner på administrasjonsstedet Eks: Smerter på injeksjonsstedet, ubehag, feber	99
Nevrologiske symptomer Eks: Hodepine, svimmelhet, prikkinger	82

Mage-tarmsymptomer Eks: Magesmerter, kvalme, oppkast	59
Muskelskjelettsymptomer Eks: Muskelsmerter, muskelstivhet	37
Hudsymptomer Eks: Utslett, kløe, rødhet	36
Luftveissymptomer Eks: Pustevansker	23
Psykiatriske reaksjoner Eks: Søvnforstyrrelser, slapphet	13
Karsymptomer Eks: Blåmerker	11
Øyesymptomer Eks: Smerter i øye	10
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
Undersøkelser Eks: vektøkning, svingninger i kroppstemperatur	2
Prosedyremessig komplikasjon Eks: Sår	2
Symptomer relatert til kjønnsorganene Eks.: Uregelmessig menstruasjon	1
Totalt	395^{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. oktober 2017. Gardasil har vært benyttet i barnevaksinasjonsprogrammet siden 2009, og Cervarix i vaksinasjonsprogram for unge kvinner fra 2016. Fra høsten 2017 benyttes Cervarix i begge vaksinasjonsprogrammene. Det gjøres løpende vurderinger av hver enkelt bivirkningsmelding. Det vil bli publisert 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 fortsatt som langt større enn de mulige ulempene.

Referanser

1. Statens legemiddelverk, Legemiddelsøk: *Preparatomtale for Gardasil*, 05.01.2018. 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. 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*, 05.01.2018. 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*, 05.01.2018, Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/sv/vaksine/barnevaksinasjonsprogrammet/ending-for-hpv-vaksine-i-barnevaksinasjonsprogrammet/>
5. Folkehelseinstituttet, *Om HPV-vaksinen i barnevaksinasjonsprogrammet (brosjyre)*, 05.01.2018 Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/publ/2016/om-hpv-vaksine-i-barnevaksinasjonsprogrammet/>

6. Folkehelseinstituttet, *Tilbud om gratis HPV-vaksine til unge kvinner*, 05.01.2018. Tilgjengelig fra:
<https://www.fhi.no/sv/vaksine/hpv/informasjon-om-hpv-vaksine-til-unge-kvinner/>
7. Statens legemiddelverk, *Generelt om bivirkningsmelding*, 05.01.2018. 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*, 05.01.2018. 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*, 05.01.2018. Tilgjengelig fra:
<https://legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/bivirkningsrapporter-og-oversikter/hpv-vaksine-og-bivirkninger>