

# Rapport om meldte bivirkninger av HPV-vaksine

Bivirkningstall per 30. april 2018

# Meldte mistenkte bivirkninger av HPV-vaksinene Gardasil, Gardasil 9 og Cervarix per 30. april 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. klassesnivå har siden 2009 fått HPV-vaksinen gjennom barnevaksinasjonsprogrammet (5). Fra høsten 2017 benyttes HPV-vaksinen Cervarix i barnevaksinasjonsprogrammet, før dette ble Gardasil benyttet.

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 30. april 2018. Gardasil 9 ble tilgjengelig for salg i Norge i mai 2017. Siden da har vi mottatt elleve 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<sup>a</sup> per 30. april 2018**

	Antall doser	Antall vaksinerte personer (minst en dose)
Gardasil	654 282	227 888
Cervarix	285 046	126 327

<sup>a)</sup> 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 654 282 doser Gardasil i Norge (tabell 1). Det er mottatt **771 bivirkningsmeldinger**<sup>a</sup> etter at nesten 228 000 personer er vaksinert med minst en dose. De aller fleste bivirkningsmeldingene er klassifisert som lite alvorlige (89 %, 689 meldinger).
- Totalt er det registrert at det er gitt 285 046 doser Cervarix i Norge (tabell 1). Det er mottatt **145 bivirkningsmeldinger**<sup>a</sup> etter at over 126 000 kvinner/jenter er vaksinert med minst en dose. De aller fleste bivirkningsmeldingene er klassifisert som lite alvorlige (91 %, 132 meldinger).
- 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.

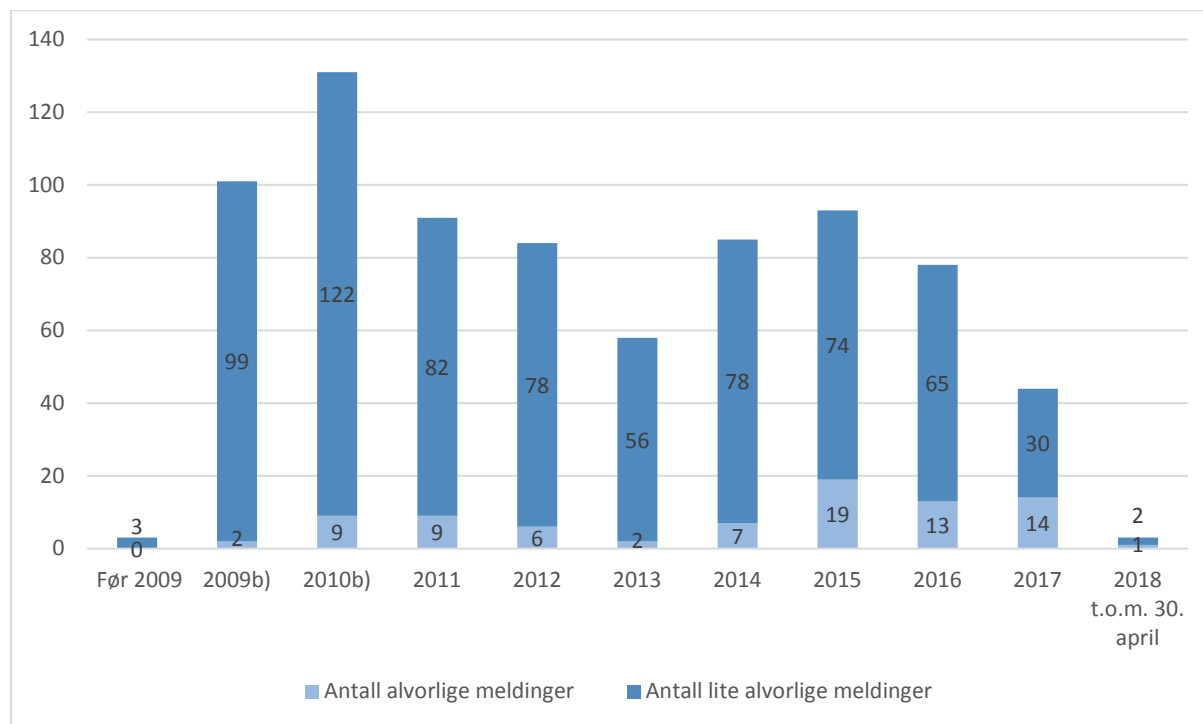
For at bivirkningsmeldinger skal regnes som alvorlige må ett eller flere av følgende kriterier være oppfylt: medført sykehusopphold eller forlenget sykehusopphold, regnes som en medisinsk viktig hendelse, gitt vedvarende betydelig nedsatt funksjonsevne/funksjonskapasitet, medført livstruende sykdom eller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

<sup>a</sup> 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 771 bivirkningsmeldinger etter vaksinasjon med Gardasil, der 82 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 etter vaksinasjon med Gardasil per 30. april 2018, 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 30. april 2018**

Hovedgrupper	Antall reaksjoner
<b>Generelle symptomer og reaksjoner på administrasjonsstedet</b> Eks: Smerter på injeksjonsstedet, ubehag, feber, utmattelse	762

<b>Nevrologiske symptomer</b> Eks: Hodepine, svimmelhet, bevissthetstap, nummenhet, kramper, autonom dysfunksjon	677
<b>Mage-tarmsymptomer</b> Eks: Magesmerter, kvalme, brekninger, diaré	502
<b>Hudsymptomer</b> Eks: Utslett, kløe, rødhet	313
<b>Muskelskjelettsymptomer</b> Eks: Muskelsmerter, leddsmerter, muskelstivhet	198
<b>Psykiatriske symptomer</b> Eks: Søvnforstyrrelser, rastløshet, tiltaksløshet, engstelse	170
<b>Karsymptomer</b> Eks: Rødming, blekhet	109
<b>Luftveissymptomer</b> Eks: Pustevansker, tungpustet, hyperventilering, hoste, irritasjon i luftveiene	89
<b>Øyesymptomer</b> Eks: Synsforstyrrelser, midlertidig, delvis synstap, hevelse, rødhet, irritasjon i øyet	57
<b>Infeksjoner</b> Eks: Lungebetennelse, herpes zoster (helvetesild)	41
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede symptomer</b> Eks: Redusert appetitt	33
<b>Hjertesymptomer</b> Eks: Cyanose (blå i huden), langsom hjerterytme	30
<b>Symptomer relatert til kjønnsorganene</b> Eks: Genital blødning, uregelmessig menstruasjon	23
<b>Undersøkelser</b> Eks: Unormal puls eller pusterytme	24
<b>Øresymptomer</b> Eks: Ubehag i øret	12
<b>Symptomer fra blod og lymfesystemet</b> Eks: Hevelse i lymfekjertler	10
<b>Sosiale forhold</b> Eks: Synsvansker	7
<b>Prosedyremessig komplikasjon</b> Eks: Smerte ved injeksjonssted	4
<b>Svulster, godartede og ondartede</b> Eks: Vorter	3

<b>Endokrine sykdommer/hormonforstyrrelser</b> Eks: Binyrebarksvikt	2
<b>Symptomer fra immunsystemet</b> Eks: Allergisk reaksjon	2
<b>Symptomer fra nyre og urinveier</b> Eks: urinveisinfeksjon	1
<b>Totalt</b>	<b>3069<sup>c)</sup></b>

<sup>c)</sup> 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 145 bivirkningsmeldinger for Cervarix så langt, hvorav 13 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 30. april 2018**

Hovedgrupper	Antall reaksjoner
<b>Generelle symptomer og reaksjoner på administrasjonsstedet</b> Eks: Smerter på injeksjonsstedet, ubehag, feber	127
<b>Nevrologiske symptomer</b> Eks: Hodepine, svimmelhet, prikkinger	111
<b>Mage-tarmsymptomer</b> Eks: Magesmerter, kvalme, oppkast	79

<b>Hudsymptomer</b> Eks: Utslett, kløe, rødhet	53
<b>Muskelskjelettsymptomer</b> Eks: Muskelsmerter, muskelstivhet	48
<b>Luftveissymptomer</b> Eks: Pustevansker	33
<b>Psykiatriske symptomer</b> Eks: Søvnforstyrrelser, slapphet	21
<b>Øyesymptomer</b> Eks: Smerter i øye	13
<b>Karsymptomer</b> Eks: Blåmerker	12
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede symptomer</b> Eks: Redusert appetitt	5
<b>Symptomer fra immunsystemet</b> Eks. Allergisk reaksjon	4
<b>Infeksjoner</b> Eks: Forkjølelse	3
<b>Øresymptomer</b> Eks.: Tinnitus, hørselstap	3
<b>Hjertesymptomer</b> Eks.: Hjertebank	4
<b>Symptomer relatert til kjønnsorganene</b> Eks.: Uregelmessig menstruasjon	3
<b>Symptomer fra blod og lufesystemet</b> Eks.: Hevelse i lymfekjertel	2
<b>Undersøkelser</b> <b>Eks:</b> vektøkning, svingninger i kroppstemperatur	2
<b>Prosedyremessig komplikasjon</b> <b>Eks:</b> Sår	2
<b>Svulster, godartede og ondartede</b> Eks: Vorter	1
<b>Totalt</b>	<b>526<sup>d)</sup></b>

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

## Oppsummering HPV-vaksinene

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). Denne rapporten omfatter alle meldte bivirkninger i Norge etter vaksinasjon med HPV-vaksinene Gardasil, Gardasil 9 og Cervarix til og med 30. april 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. 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*, 23.05.2018. 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*, 23.05.2018. 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*, 23.05.2018, Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/sv/vaksine/barnevaksinasjonsprogrammet/ending-for-hpv-vaksine-i-barnevaksinasjonsprogrammet/>
5. Folkehelseinstituttet, *Om HPV-vaksinen i barnevaksinasjonsprogrammet (brosjyre)*, 23.05.2018 Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/publ/2016/om-hpv-vaksine-i-barnevaksinasjonsprogrammet/>



6. Folkehelseinstituttet, *Tilbud om gratis HPV-vaksine til unge kvinner*, 23.05.2018. Tilgjengelig fra:  
<https://www.fhi.no/sv/vaksine/hpv/informasjon-om-hpv-vaksine-til-unge-kvinner/>
7. Statens legemiddelverk, *Generelt om bivirkningsmelding*, 23.05.2018. 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*, 23.05.2018. 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. 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*, 23.05.2018. Tilgjengelig fra:  
<https://legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/bivirkningsrapporter-og-oversikter/hpv-vaksine-og-bivirkninger>