

Rapport om meldte bivirkninger av HPV-vaksine

Bivirkningstall per 31.juli 2018

Meldte mistenkte bivirkninger av HPV-vaksinene Gardasil, Gardasil 9 og Cervarix per 31.juli 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. I aldersgruppen 9-14 år (9-13 år for Gardasil) er det vist at to doser i løpet av 6-12 måneder 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. klasstrinn har siden 2009 fått HPV-vaksinen gjennom barnevaksinasjonsprogrammet (5,6). 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.

Fra høsten 2018 vil i tillegg gutter på 7. klasstrinn få tilbud om vaksine mot humant papillomavirus (HPV-vaksine) gjennom barnevaksinasjonsprogrammet på lik linje med jenter(7).

De fleste som tar HPV-vaksinen i Norge får vaksinen gjennom ett av disse 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. juli 2018.

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.

Gardasil 9 ble tilgjengelig for salg i Norge i mai 2017. Siden da har vi mottatt 13 bivirkningsmeldinger etter vaksinasjon med Gardasil 9, ingen av bivirkningene ble klassifisert som alvorlige. Denne vaksinen vil derfor ikke omtales videre i rapporten.

Tabell 1. Antall gitte doser Gardasil, Gardasil 9 og Cervarix registrert i SYSVAK^{a)} per 31. juli 2018

| | Antall doser | Antall vaksinerte personer (minst en dose) |
|------------|---------------------|---|
| Gardasil | 657 230 | 228 517 |
| Gardasil 9 | 3602 | 2 219 |
| Cervarix | 314 563 | 132 085 |

^{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 657 230 doser Gardasil i Norge (tabell 1). Det er mottatt **768 bivirkningsmeldinger^a** etter at nesten 228 000 personer er vaksinert med minst en dose. De aller fleste bivirkningsmeldingene er klassifisert som lite alvorlige (90 %, 690 meldinger).
- Totalt er det registrert at det er gitt 314 563 doser Cervarix i Norge (tabell 1). Det er mottatt **163 bivirkningsmeldinger^a** etter at over 132 000 kvinner/jenter er vaksinert med minst en dose. De aller fleste bivirkningsmeldingene er klassifisert som lite alvorlige (91 %, 147 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.

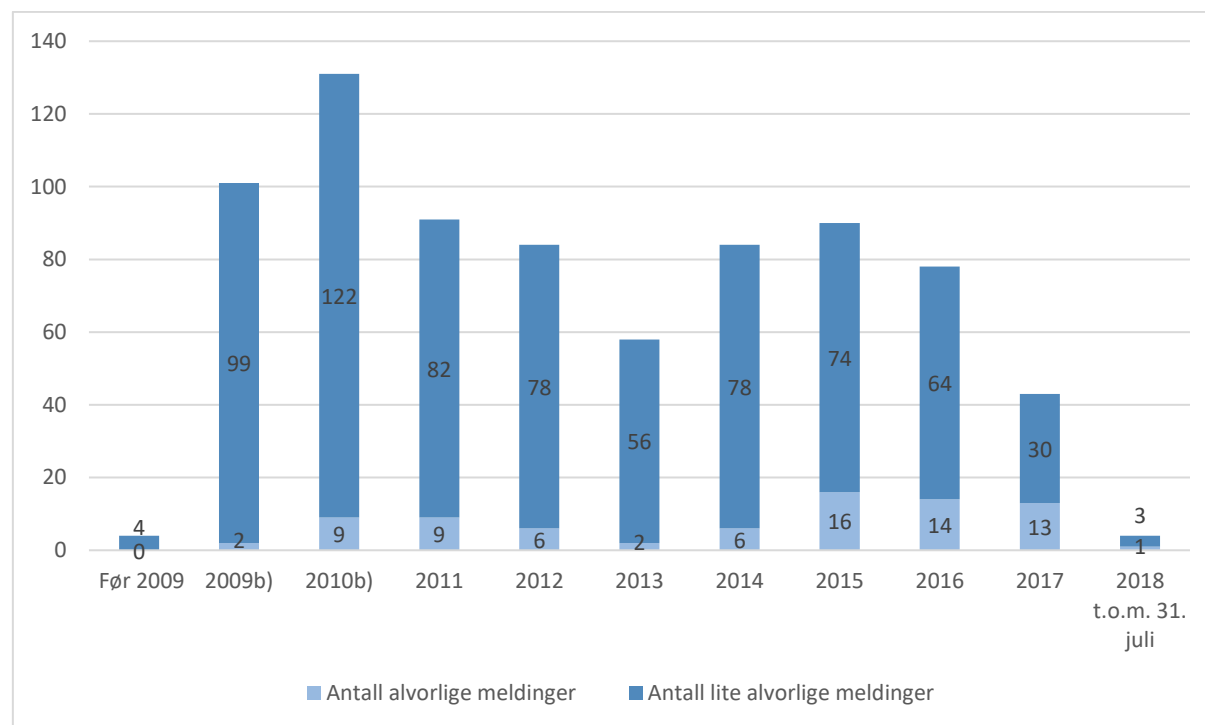
^a Tallene er ikke fullstendige og antall ikke-alvorlige saker kan bli oppjustert. Dette skyldes nytt regelverk som ble innført i november 2017, der rapporteringsfristen for ikke-alvorlige saker er utvidet til 90 dager. På grunn av overgang til nytt bivirkningssystem kan det ikke utelukkes at enkelte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

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 blir fugt opp og tilleggsopplysninger innhentes dersom det er nødvendig for vurdering av årsakssammenheng. Bivirkningsmeldinger direkte fra pasienter anonymiseres i det de oversendes Legemiddelverket, og det er derfor ikke mulig å følge opp eller svare ut disse på samme måte (8).

Meldte bivirkninger etter vaksinasjon med Gardasil

Det er sendt inn totalt 768 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 etter vaksinasjon med Gardasil per 31. juli 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 krampeliggende 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.juli 2018

| Hovedgrupper | Antall reaksjoner |
|--|-------------------|
| Generelle symptomer og reaksjoner på administrasjonsstedet Eks: Smerter på injeksjonsstedet, ubehag, feber, utmattelse | 750 |
| Nevrologiske symptomer Eks: Hodepine, svimmelhet, bevissthetstap, nummenhet, kramper, autonom dysfunksjon | 665 |
| 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 | 170 |
| Karsymptomer Eks: Rødming, blekhet | 109 |
| Luftveissymptomer Eks: Pustevansker, tungpustet, hyperventilering, hoste, irritasjon i luftveiene | 88 |
| Øyesymptomer Eks: Synsforstyrrelser, midlertidig, delvis synstap, hevelse, rødhet, irritasjon i øyet | 56 |
| Infeksjoner Eks: Lungebetennelse, herpes zoster (helvetesild) | 38 |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede symptomer Eks: Redusert appetitt | 32 |

| | |
|--|--------------------------|
| Hjertesymptomer Eks: Cyanose (blå i huden), langsom hjerterytme | 27 |
| Undersøkelser Eks: Unormal puls eller pusterytme | 22 |
| Symptomer relatert til kjønnsorganene Eks: Genital blødning, uregelmessig menstruasjon | 20 |
| Øresymptomer Eks: Ubehag i øret | 11 |
| Symptomer fra blod og lymfesystemet Eks: Hevelse i lymfekjertler | 10 |
| Sosiale forhold Eks: Synsvansker | 6 |
| 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 | 3023^{c)} |

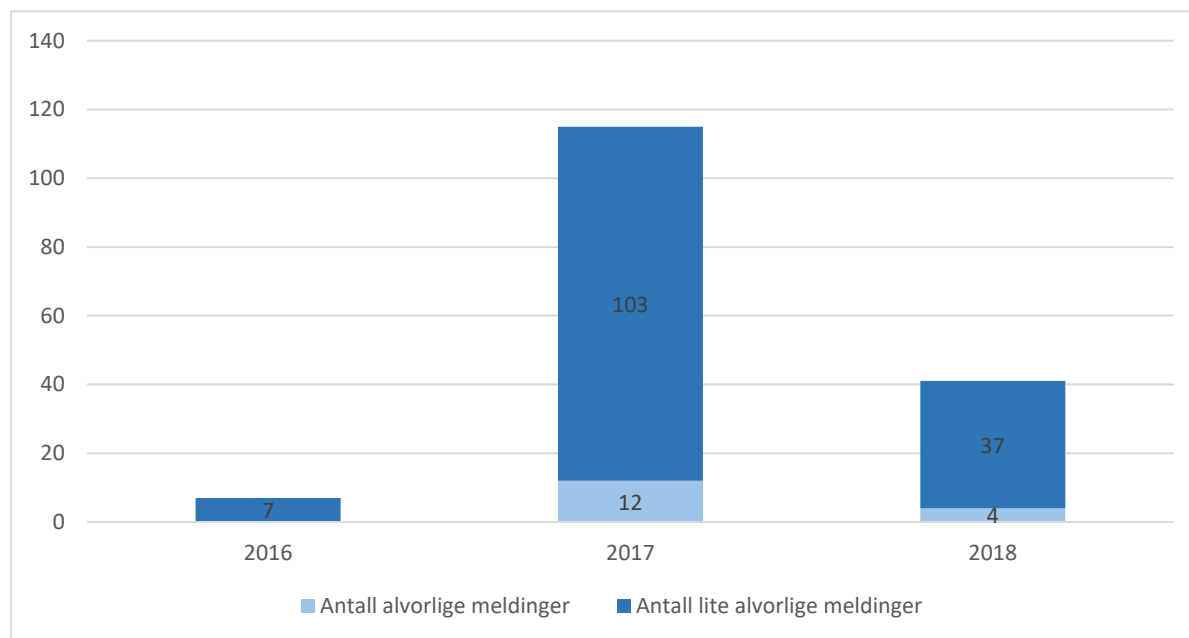
^{c)} Antallet symptomer er høyere enn antall meldinger, fordi hver melding kan omtale flere bivirkningssymptomer/-reaksjoner.

Utvalgte symptomer meldt etter vaksinasjon med Gardasil

Det er totalt meldt 21 tilfeller av postviralt tretthetssyndrom, kronisk utmattelsessyndrom (CFS)/myalgisk encefalomyelitt (ME) og/eller postural ortostatisk takykardi syndrom (POTS). Av disse gjaldt fem meldinger POTS (fire 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 (9). En stor norsk studie publisert i juni 2017 fant ingen økt risiko for kronisk utmattelsessyndrom etter HPV-vaksinasjon (10). Antallet meldte CFS/ME-tilfeller etter vaksinasjon med Gardasil er ikke høyere enn det som normalt forekommer i denne aldersgruppen (11).

Meldte bivirkninger etter vaksinasjon med Cervarix

Det er rapportert 163 bivirkningsmeldinger for Cervarix så langt, hvorav 16 er klassifisert som alvorlige.



Figur 2. Antall bivirkningsmeldinger etter vaksinasjon med Cervarix per 31. juli 2018 fordelt på meldeår.

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. juli 2018

| Hovedgrupper | Antall reaksjoner |
|--|-------------------|
| Generelle symptomer og reaksjoner på administrasjonsstedet Eks: Smerter på injeksjonsstedet, ubehag, feber | 135 |
| Nevrologiske symptomer Eks: Hodepine, svimmelhet, prikkinger | 125 |
| Mage-tarmsymptomer Eks: Magesmerter, kvalme, oppkast | 88 |
| Hudsymptomer Eks: Utslett, kløe, rødhet | 58 |

| | |
|---|-------------------------|
| Muskelskjelettsymptomer Eks: Muskelsmerter, muskelstivhet | 53 |
| Luftveissymptomer Eks: Pustevansker | 40 |
| Psykiatriske symptomer Eks:Søvnforstyrrelser,slapphet | 22 |
| Karsymptomer Eks: Blåmerker | 15 |
| Øyesymptomer Eks: Smerter i øye | 15 |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede symptomer Eks: Redusert appetitt | 5 |
| Symptomer fra immunsystemet Eks. Allergisk reaksjon | 4 |
| Hjertesymptomer Eks.: Hjertebank | 4 |
| Øresymptomer Eks.: Tinnitus, hørselstap | 3 |
| Infeksjoner Eks: Forkjølelse | 3 |
| Symptomer relatert til kjønnsorganene Eks.: Uregelmessig menstruasjon | 3 |
| Symptomer fra blod og lymfesystemet Eks.: Hevelse i lymfekjertel | 2 |
| Undersøkelser Eks: vektøkning, svingninger i kroppstemperatur | 2 |
| Prosedyremessig komplikasjon Eks: Sår | 2 |
| Svulster, godartede og ondartede Eks: Vorter | 1 |
| Totalt | 580^{d)} |

^{d)} 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 (12). Denne rapporten omfatter alle meldte bivirkninger i Norge etter vaksinasjon med HPV-vaksinene Gardasil, Gardasil 9 og Cervarix til og med 31. juli 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/endring-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. Folkehelseinstituttet, *Tilbud om HPV-vaksine til gutter fra høsten 2018*, 23.08.2018
Tilgjengelig fra:
<https://www.fhi.no/nyheter/2018/tilbud-om-hpv-vaksine-til-gutter-fra-hosten-2018/>
8. Statens legemiddelverk, *Generelt om bivirkningsmelding*, 23.05.2018. Tilgjengelig fra:
<https://legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/meld-bivirkninger/generelt-om-bivirkningsmelding>
9. 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
10. 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>
11. 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>
12. Statens legemiddelverk, *HPV-vaksine og bivirkninger*, 23.05.2018. Tilgjengelig fra:
<https://legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/bivirkningsrapporter-og-oversikter/hpv-vaksine-og-bivirkninger>