

Bivirkninger ved Gardasil



Januar 2014

**Lavet af:
Niclas Seth Sørensen
Martin Aasberg Joensen
Britta Damm Wagner**

**Vejleder:
Hans Christian Kjeldsen**

Indholdsfortegnelse

Forskningsspørgsmål	2
Baggrund	2
Epidemiologi livmoderhalskræft	2
HPV som årsag til livmoderhalskræft.....	2
Screening for livmoderhalskræft i DK.....	3
Historik HPV	4
Udvikling af nyt lægemiddel	6
Stigende bekymring om Gardasil i DK.....	7
POTS.....	9
Formål	10
Metode	10
Resultater	11
Opsummering af resultaterne fra de 9 inkluderede artikler.....	11
Producentens bivirkningsprofil	15
POTS.....	17
Diskussion	18
Bivirkninger ved nye lægemidler.....	18
Styrker og svagheder ved de enkelte studier	18
Bivirkninger ved Gardasil	22
Omfanget af lokale bivirkninger ved Gardasil ved yngre kvinder	22
Omfanget af systemiske bivirkninger ved Gardasil ved yngre kvinder.....	22
Omfanget af autoimmune bivirkninger ved Gardasil ved yngre kvinder	22
Evidens for påstanden om et nyt bivirkningssyndrom (POTS) i forbindelse med Gardasil.....	23
Konklusion	24
Reference	24

Forskningsspørgsmål

Undersøgelse af bivirkningsprofilen ved Gardasil.

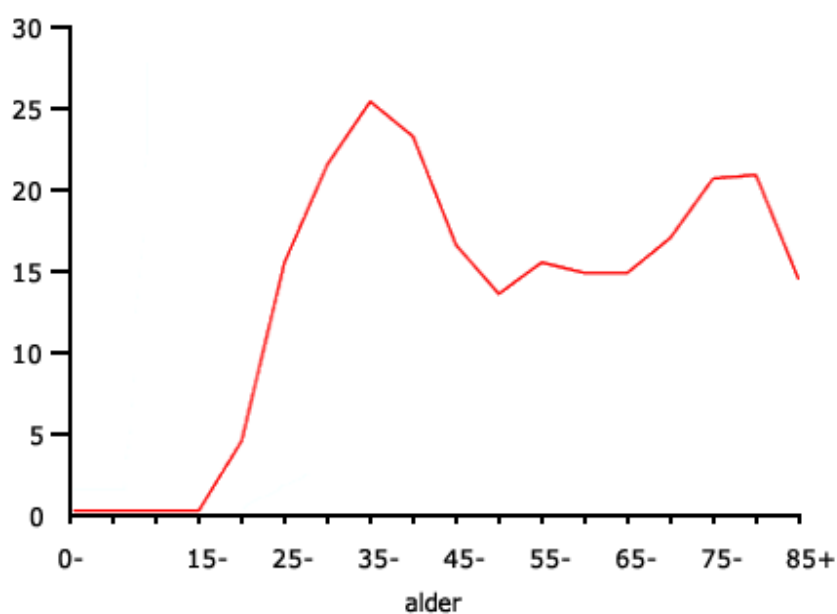
Baggrund

Epidemiologi livmoderhalskræft

I Danmark vil omkring 400 kvinder hvert år få konstateret livmoderhalskræft. Allerede fra 15-årsalderen kan sygdommen ses men optræder hyppigst i alderen 25-45 år. Incidensen af livmoderhalskræft stiger igen ved 65-årsalderen (figur 1.1).

Cirka 110 kvinder vil dø af livmoderhalskræft årligt, og det er den 9. hyppigste kræftform hos kvinder¹. På verdensbasis er livmoderhalskræft den næst hyppigste kræftform hos kvinder efter brystkræft.

Antal pr. år pr. 100.000 personer. Nye tilfælde (2007-2011)



Figur 1.1 Incidensen af livmoderhalskræft i Danmark

HPV som årsag til livmoderhalskræft

Livmoderhalskræft forårsages af humant papillomvirus (HPV), som er en seksuelt overført sygdom. I løbet af livet vil omkring 80 % af alle kvinder og mænd få infektionen, men hos langt de fleste vil den forsvinde af sig selv. Hos nogle vil infektionen persistere, og hos kvinder vil den kunne medføre celleforandringer og senere livmoderhalskræft.

Der findes omkring hundrede forskellige undertyper af HPV, hvoraf mindst 15 betegnes som onkogene, da de kan medføre forstadiet til og senere livmoderhalskræft. Andre undertyper af HPV kan forårsage kønsvorter, som er ufarlige men generende.

De mest almindelige onkogene HPV-typer er HPV 16 og 18, og de medfører tilsammen 70 % af alle tilfælde af livmoderhalskræft i Danmark². Kønsvorter forårsages i 90 % af tilfældene af HPV 6 og 11.

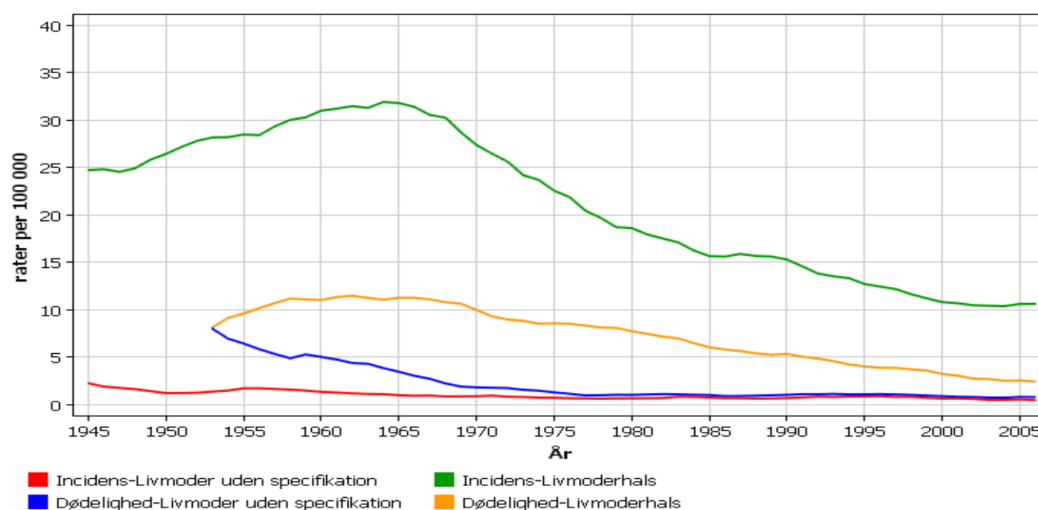
Screening for livmoderhalskræft i DK

I Danmark har der siden begyndelsen af 1960'erne været screening for livmoderhalskræft i et varierende omfang. Nogle amter har haft organiserede programmer, imens andre amter alene har haft opportunistisk screening. Det er først fra 2006, at Danmark indfører systematisk screening for livmoderhalskræft.

Med udgangspunkt i de internationale retningslinjer omfatter screeningsprogrammet for livmoderhalskræft kvinder i aldersgruppen mellem 23 og 65 år. I aldersgruppen 23-49 år anbefales screening hvert tredje år og herefter hvert femte år. I Danmark er forekomsten af livmoderhalskræft fortsat høj i aldersgruppen over 65 år, og med de opdaterede anbefalinger er der taget højde for dette. Som noget nyt anbefales det, at kvinder i alderen 60-64 år i stedet primært undersøges for HPV i cellerne i livmoderhalsen. Såfremt man ikke kan påvise HPV hos denne aldersgruppe, vil kvinderne udgå af screeningsprogrammet³.

Efter indførelsen af screeningsprogrammet i Danmark er der sket et fald i incidensen af livmoderhalskræft. I 1960'erne var der omkring 1.000 kvinder årligt, som fik diagnosen, og i dag er incidensen mere end halveret til omkring 400 (*figur 1.2*)

Danmark ASR (W), Kvinder alder (0-85+)



NORDCAN © Association of the Nordic Cancer Registries (30.5.2011)

Figur 1.2 Aldersstandardiseret rate (World Standard Population) af nye tilfælde (incidens) og dødelighed af livmoderhalskræft og kræft i livmoderen uden specifikation i Danmark 1943-2005, idet "kræft i livmoderen uden specifikation" også kan dække livmoderhalskræft

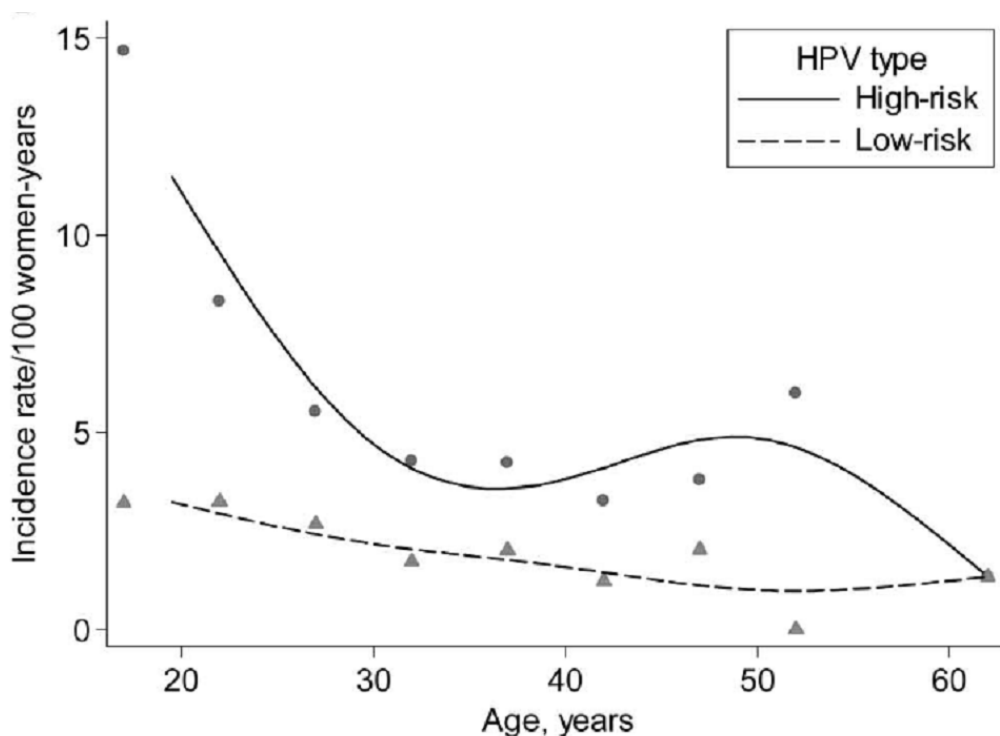
Historik HPV

HPV blev første gang opdaget tilbage i 1950'erne, men der skulle gå ca. 20 år, før man i 1970'erne første gang fik mistanke om, at HPV kunne være årsag til livmoderhalskræft. Denne opdagelse blev gjort af tyskeren Hauser, og i starten af 1980'erne fandt han HPV 16 og HPV 18 samt påviste, at de kunne forårsage livmoderhalskræft - en opdagelse, som han fik nobelprisen for i 2008.

Med opdagelsen af disse to vira var grundlaget lagt for at udvikle en vaccine imod livmoderhalskræft. Det lykkedes i 1991 at lave virus-lignende partikler (VLPs), som kunne aktivere immunsystemet og bruges til vaccination. I 1993 blev der fremstillet de første HPV 16 VLPs, der skulle danne baggrunden for vacciner mod livmoderhalskræft.

I 2006 blev den første vaccine mod HPV 16 og HPV 18 (Gardasil) godkendt til brug i USA. I 2009 blev den i Danmark indført som en del af børnevaccinationsprogrammet for piger, når de fylder 12 år. Man valgte i 2012 at lave et catch-up program, så piger fra årgangene 1985-92 indtil udgangen af 2013 også kunne blive vaccinerede via sygesikringen.

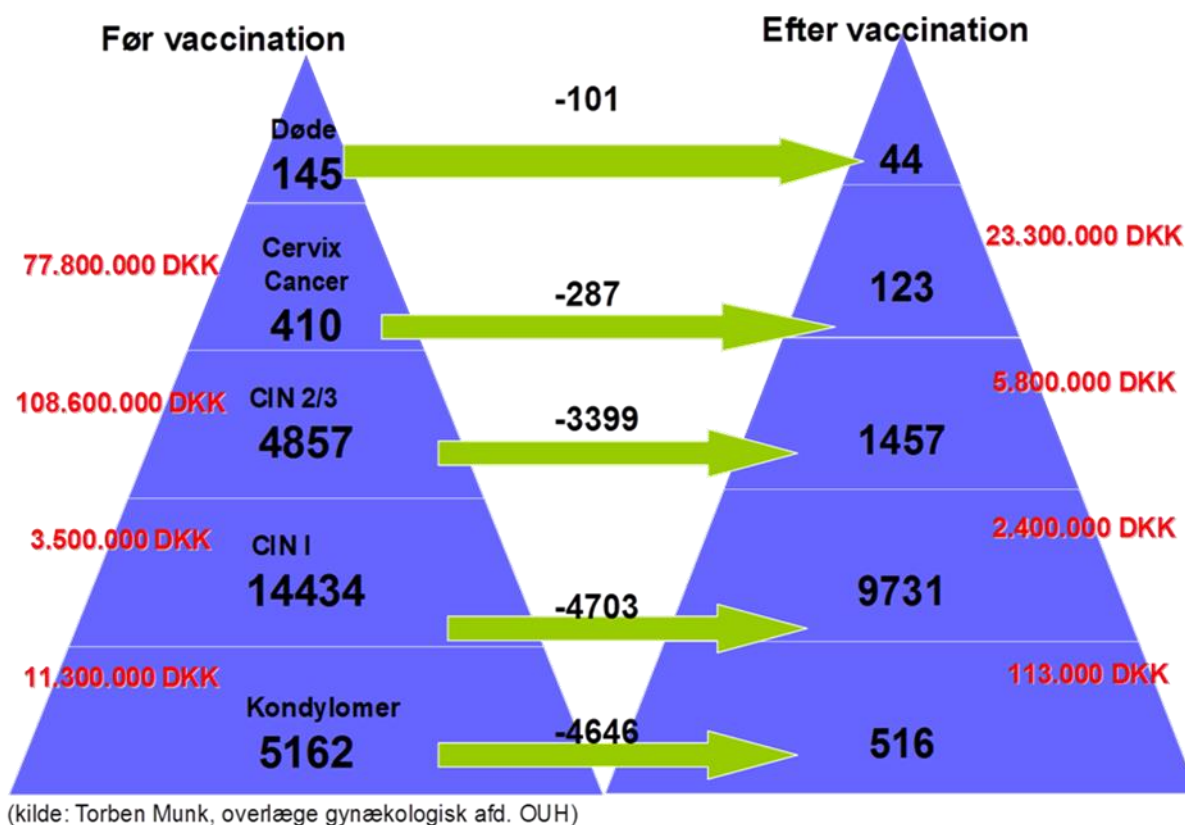
Man har valgt kun at vaccinere yngre kvinder, fordi det er her, at eksponeringen og forekomsten af HPV er højest, samt at det er afgørende at blive vaccineret inden eksponering, idet der ikke er terapeutisk effekt på tilstedeværende infektion⁴ (figur 1.3).⁵



Figur 1.3 HPV i relation til alder

Som man kan se i figuren stiger incidensen af HPV over 40 år. Dette tillægges af mange, som et nedsat immunrespons hos ældre og bruges som argumentation for HPV-vaccination af ældre.

Ud over at man forventer at kunne forhindre ca. 100 dødsfald om året ved indførelse af vaccinen, vil man også undgå et stort antal bekymringer pga. celleforandringer, keglesnit samt tilfælde af kønsvorter. Samfundsmæssigt vil dette betyde store økonomiske besparelser (figur 1.4).



Figur 1.4 Forventet effekt af vaccination

Udvikling af nyt lægemiddel

I forbindelse med afprøvning af et nyt lægemiddels virkning og bivirkninger foretager man et klinisk forsøg, hvor man finder ud af, hvordan det virker, samt hvilke bivirkninger det har.

Lægemiddelet er først testet på dyr, og det er et kæmpe skridt at overføre erfaringer fra dyr og celforsøg til mennesker. Lægemiddelet er allerede undersøgt på kryds og tværs i 3-5 år, og for at sikre, at det virkelig kan bruges på mennesker, skal det igennem yderligere 4 afgørende testfaser.

I Danmark skal det kliniske forsøg anmeldes og godkendes af Sundhedsstyrelsen og en videnskabetisk komite. Der er sponsorer for det kliniske forsøg, som er forpligtet til omgående at indberette alvorlig, uventede og formodede bivirkninger, der opstår i forbindelse med undersøgelsen.

Fase 1 varer i cirka 1-1½ år, hvor imellem 50-200 raske personer deltager. Det udvalgte lægemiddel bliver testet i en lav dosis og øges langsomt til et niveau, som har vist sig effektivt i dyreforsøg. I forbindelse med optitreringen af lægemidlet holder forskerne øje med eventuelle bivirkninger hos forsøgspersonerne.

Fase 2 varer 2-3 år, hvor mellem 200-600 patienter deltager. Det er en direkte forlængelse af fase 1. Her observeres effekterne af stoffet over længere tid. Der tages blodprøver, og forsøgspatienterne interviewes omkring bivirkninger. Forsøget vil ofte foregå mange forskellige steder, da hundredvis

af patienter deltager, og da man ønsker at kortlægge effekten af lægemidlet på forskellige folkeslag. Fase 3 varer 3-4 år, hvor imellem 2.000-4.000 patienter deltager. Det er den sidste testfase, inden medicinen bliver registreret og sendt ud på markedet. Der stilles skrappe krav til forsøgspersonerne, da de i forbindelse med test af lægemiddel kun må have den pågældende sygdom, og i forbindelse med test af vaccine skal være raske forsøgspersoner. Desuden kigger medicinalvirksomheden nærmere på økonomien i denne fase, så myndighederne får et indtryk af, hvad behandlingen koster. Det er ligeledes i denne fase, at forsøgspersonerne testes op mod en gruppe af patienter, som får uvirksom placebo - såfremt der findes en anden eksisterende behandling testes lægemidlet også op mod en kontrolgruppe, der får denne behandling. Fase 4 varer måneder til år. Al information fra de foregående faser samles og sendes til sundhedsmyndighederne i blandt andet Europa, USA og Japan. De kan kræve flere studier, som følger op på patienternes sikkerhed, og det er medvirkende til, at fase 4 kan variere i varighed. Efter godkendelse af et nyt lægemiddel vil der løbende være indberetning af bivirkninger til Sundhedsstyrelsen fra læger, andre sundhedspersoner, lægemiddelvirksomheder og patienter. Disse bivirkninger bruges som grundlag for løbende at vurdere sikkerheden af et lægemiddel, som allerede er på markedet⁶.

Stigende bekymring om Gardasil i DK

HPV-vaccinationsprogrammet har hen over foråret og sommeren 2013 givet anledning til fornyet debat om bivirkningerne til vaccinen. Dagspressen og sociale medier, som Facebook, har givet plads til historier om alvorlige og længerevarende bivirkninger hos unge kvinder, som er tidsmæssigt sammenfaldende med Gardasil vaccinationen⁷. Følelsesladede mediehistorier, om helt unge kvinder, der har oplevet alvorlige symptomer og medfølgende medført betydelig forringelse af deres livskvalitet, har givet næring til frygten for, at sundhedsmyndigheder og læger tilsidesætter hensynet til disse kvinders sundhed til fordel for samarbejdet med medicinalindustrien og egen vinding.

To danske praktiserende læger har pga. bekymring for mulige alvorlige bivirkninger af Gardasil valgt offentligt at anbefale et stop for vaccinationerne efter, at de har været vidende til alvorlige sygdom hos egne patienter efter Gardasil vaccination⁸. Praktiserende læge i Fredericia, Stig Gerdes, som er nævnt i artiklen, er modstander af HPV vaccination og har i ugeskrift for læger udtalt: "Vaccinen er unødvendig og meget farlig"⁹

De japanske sundhedsmyndigheder har, som følge af den aktuelle mediebevågenhed omkring alvorlige bivirkninger til HPV vaccine, i juli måned 2013 tilbagetrukket anbefalingen af profylaktisk HPV vaccination indtil videre¹⁰.

Dette står i kontrast til anbefalingerne fra sundhedsmyndigheder i resten af verden, herunder Danmark, Europa og USA, der fortsat anbefaler HPV vaccination. I Finland har man i samme periode indført HPV vaccinen. Den danske sundhedsstyrelse meldte i starten af september 2013 offentligt ud, at den fastholder anbefalingen af HPV vaccination, idet fordelene fortsat overskygger bivirkningerne ved vaccinen¹¹.

De danske sundhedsmyndigheders fortsatte anbefaling af Gardasil vaccination flankeres af Kræftens bekæmpelse, der promoverer HPV vaccination gennem en hjemmesidebaseret kampagne, hvor der manes til besindighed mht. frygten for bivirkninger¹².

Også den danske lægeforening har taget klart stilling til fordel for HPV-vaccination og problematiserer, at danske læger ikke vil deltage i HPV vaccinationsprogrammet¹³.

2 unge danske kvinder har til dato fået erstatning for skader efter livmoderhalskræftvaccinen Gardasil. I det ene tilfælde er der tale om en 12-årig pige, der udviklede et langt sygdomsforløb med rygmarvsbetændelse og følgende svære lammelser. I det andet tilfælde er der tale om en 14-årig pige, der udviklede føleforstyrrelser, kraftnedsættelse i begge ben samt ledhævelse. De 2 erstatninger fra patientforsikringen var tilsammen på 4,2 mio. kr.¹⁴.

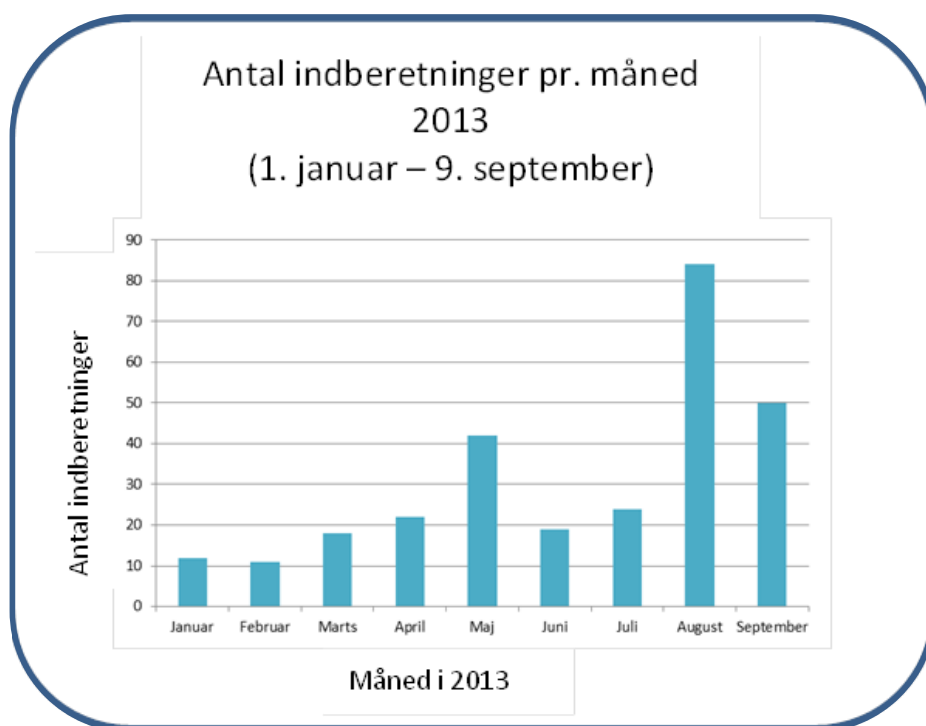
I alt har patientforsikringen i Danmark frem til primo september 2013 modtaget i alt 28 anmeldelser om bivirkninger relateret til HPV vaccination. Som nævnt har de 2 givet anledning til erstatning, mens 16 sager er blevet afvist, og 10 sager fortsat behandles.

Efter indførelse af HPV-vaccination 2009 er der i Danmark solgt 1.3 mio. vacciner, der har været 749 indberetninger og af disse var 133 alvorlige (*figur 1.5*).

HPV-vaccine	2009	2010	2011	2012	2013 til 9/9	Total
Antal indberetninger	287	48	38	95	281	749
Heraf antal alvorlige indberetninger	25	5	6	17	80	133
Antal bivirkninger	524	140	107	251	1.538	2.560
Antal solgte doser (til 31/7-2013)	347.690	151.476	163.374	349.730	379.830	1.392.101

Figur 1.5 Antal indberetninger i Danmark indtil 9. september 2013

En del af disse indberetninger af bivirkninger er kommet efter der via medierne er kommet fokus på Gardasil (*figur 1.6*).



Figur 1.6 Det samlede antal bivirkningsindberetninger vedrørende HPV-vaccinen, som Sundhedsstyrelsen har modtaget fra 1. januar 2013 til og med 9. september 2013

I Australien har man i 2010 lavet samme opgørelse. I perioden fra 2006 til 2009 blev der givet 5.8 mio. vacciner og registreret 1.394 indberetninger¹⁵. Dvs. niveauet for indberetninger ligger under det danske - dette dog også i en periode, hvor der ikke har været så stor fokus på bivirkningsprofilen ved Gardasil.

POTS

I forbindelse med indberetninger af bivirkninger til Gardasil til Sundhedsstyrelsen er man blevet opmærksom på diagnosen POTS (Postural Ortostatic Tachycardi Syndrom). Det er en tilstand, som ses hos begge køn, men den forekommer hyppigst hos kvinder mellem 15 og 50 år. Man kender ikke hyppigheden, men i USA antager man, at der er omkring 500.000 kvinder med diagnosen, hvilket vil svare til, at omkring 7.000 kvinder i Danmark skulle have POTS. I perioden 2006 til 2012 har der ifølge tal fra Landspatientregistret været 96 indlæggelser af patienter, som har fået stillet diagnosen POTS.

Formål

- A. Vi vil med dette studie undersøge omfanget af lokale bivirkninger ved Gardasil for yngre kvinder.
- B. Undersøge omfanget af systemiske bivirkninger ved Gardasil for yngre kvinder.
- C. Undersøge omfanget af autoimmune bivirkninger ved Gardasil for yngre kvinder.
- D. Er der evidens for påstanden om et nyt bivirkningssyndrom til Gardasil (POTS)?

Metode

Vi lavede en litteratursøgning på PUBmed på "Papillomavirus Vaccines/adverse effects"[majr] AND (hasabstract[text] AND full text[sb])) NOT cervarix'. Vi fravalgte artikler, der ikke var på engelsk eller skandinavisk.

Denne søgning gav 71 artikler, af hvilke vi udvalgte 21 på baggrund af overskrifterne. Efter gennemlæsning af abstracts udvalgte vi 10 artikler til gennemlæsning. Disse 10 artikler blev nøje gennemgået, og vi fravalgte 5, så vi endte med 5 artikler, som vi ville arbejde med. Kriterierne for hvilke artikler, der blev fravalgt, var geografi langt fra Danmark, et lille antal forsøgspersoner og suboptimalt studiedesign (fx studie fra Uganda blev fravalgt).

Vi blev under arbejdet opmærksomme på, at en større dansk-svensk undersøgelse, der omhandler bivirkninger ved Gardasil hos skandinaviske piger i alderen 10-17 år, var i gang, og efter korrespondance med forfatteren fik vi en kopi af referencelisten. Ud fra denne udvalgte yderligere 3 artikler. Da den dansk-svenske undersøgelse blev publiceret i BMJ den 09.10.2013 blev også denne inkluderet, så totalt kom der 9 artikler med i undersøgelsen.

Resultater

Vi har i resultaterne valgt at gennemgå de enkelte studier hver for sig, idet der er stor forskel på design af studierne samt belysning af bivirkningsprofilerne, da studierne fx har stor forskel i klassifikationerne af alvorlig og ikke-alvorlig bivirkninger. For at gøre det mere overskueligt har vi valgt i resultaterne at beskrive styrker og svagheder for hvert studie.

Opsummering af resultaterne fra de 9 inkluderede artikler

Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study.¹⁶

Design: Registerbaseret kohortestudie

Deltagere: 997.585 danske og svenske kvinder i aldersgruppen 10-17 år, fra 1. oktober 2006 til 31. december 2010.

Formål: At bedømme risikoen for alvorlige bivirkninger hos teenagepiger efter Gardasil vaccination.

Konklusion: Studiet undersøger sammenhængen mellem Gardasil vaccination og 53 prædefinerede sygdomme inden for 3 hovedkategorier; autoimmune, neurologiske og tromboemboliske tilstande. Ingen positiv association mellem Gardasil vaccination og neurologiske og tromboemboliske tilstande. Initialt findes overhyppighed af 3 sygdomstilstande indenfor den autoimmune gruppe, nemlig type 1 diabetes, Raynauds og Bechets sygdom. Ved nærmere undersøgelse findes der ikke tidsmæssig sammenhæng mellem vaccination og bivirkning, overordnet findes heller ikke positiv association for autoimmune lidelser.

Clinical trial and post-licensure safety profile of a prophylactic human papillomavirus (type 2,6,11,16 and 18) L1 virus-like particle vaccine.¹⁷

Design: Randomiseret kontrolleret studie + registerstudie.

Deltagere: 21.480 personer deltog i studiet heraf kvinder i aldersgruppen 9-26 år og drenge i aldersgruppen 9-16 år. Deltagergruppen sammensat af forsøgspersoner fra flere lande. Deltagerne opdeles i to grupper, som skal angive bivirkninger vha. spørgeskema eller interviews fra 2001 til 2005.

Formål: At beskrive resultaterne fra de 5 kliniske forsøg før markedsføringen af Gardasil vaccinen og opsummere indberettede bivirkninger i de første 3 år efter markedsføringen.

Konklusion: Positiv association mellem Gardasil vaccination og smerter ved indstiksstedet, og forbigående subfebrilia. Der fandtes ingen forskel mellem de to grupper mht. de alvorlige bivirkninger, som venøse tromboemboliske episoder, Guillain-Barré syndrom og dødsfald. Ingen overhyppighed af autoimmune fænomener.

I studiet opsummeres endvidere indrapporterede bivirkninger efter markedsføring, og i juni 2009 var der i USA givet > 25 millioner doser og samtidig indberettes 14.072 bivirkninger via VAERS, heraf 7% alvorlige.

Safety and Persistent Immunogenicity of a Quadrivalent Human papillomavirus Types 6, 11, 16, 18 L1 Virus-Like Particle Vaccine in Preadolescents and Adolescents.¹⁸

Design: Randomiseret kontrolleret forsøg

Deltagere: 1.781 drenge og piger i aldersgruppen 9-15 år fordelt på 10 lande i Nordamerika, Latinamerika, Europa og Asien fra oktober 2003 til marts 2004.

Formål: Undersøgelse, hvor man randomiserede deltagerne i to grupper, som fik HPV-vaccination og placebo i forholdet 2:1, så man kunne sammenligne bivirkningsprofilen.

Konklusion: Undersøgelsen viste, at der i gruppen, som fik HPV-vaccinen, var en signifikant højere andel af lokale bivirkninger i forbindelse med alle tre injektioner sammenlignet med gruppen, som fik placebo. Der var ingen signifikant forskel på systemiske bivirkninger imellem de to grupper.

Der blev indrapporteret 5 alvorlige bivirkninger, alle i gruppen der havde fået Gardasil.

Kontrollanten mente ikke, at disse alvorlige bivirkninger (akut nyresvigt, DM, infektion, anæmi og appendicit) havde nogen sammenhæng med vaccinationen.

Uafhængig af vaccinationsgrupperne kunne man se, at der var flere piger end drenge, der indrapporterede bivirkninger.

Safety and immunogenicity of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Chinese males and females.¹⁹

Design: Randomiseret kontrolleret forsøg

Deltagere: 100 kinesiske drenge i aldersgruppen 9-15 år og 500 kinesiske piger i aldersgruppen 9-45 år fra juli 2008 til august 2008.

Formål: Undersøgelsen skal belyse bivirkningsprofilen til Gardasil ved at randomisere deltagerne i en 1:1 ratio til enten at modtage Gardasil eller placebo.

Konklusion: Undersøgelsen viste, at der i gruppen, som fik Gardasil, var en signifikant højere andel af lokale bivirkninger sammenlignet med gruppen, som fik placebo. Man så ingen signifikant forskel på systemiske bivirkninger imellem de to grupper.

Der var en indrapportering af en alvorlig bivirkning (akut tonsillitis) i placebogruppen, men kontrollanten mente ikke, at dette havde nogen forbindelse til vaccinationen.

Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: Findings from the Vaccine Safety Datalink.²⁰

Design: Prospektivt kohorte studie.

Deltagere: 350.000 doser givet til 9-17 årige piger og 150.000 til 18-26 årige kvinder i USA fra august 2006 til oktober 2009.

Formål: Undersøge forekomsten af definerede sygdomme (Guillan-Barré, AMI, venøse tromboembolier, appendicit, slagtilfælde, synkoper, allergiske og anafylaktiske reaktioner) efter vaccination med Gardasil.

Konklusion: Der fandtes ingen forskel mellem vaccinerede og kontrolgruppe, dog fandtes initialt øget antal appendicitter hos de vaccinerede, men dette viste ved nærmere undersøgelse at skyldes ændrede diagnostiske kriterier. Endvidere fandt man 8 tilfælde med lungeemboli ved vaccinerede mod 4 tilfælde i kontrolgruppe, det viste sig dog, at de 3 tilfælde var fejlregistrerede.

Reported adverse events in girls aged 13-16 years after vaccination with the human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine in the Netherlands.²¹

Design: Kohortestudie

Deltagere: 4.248 hollandske piger i aldersgruppen 13-16 år i perioden 2009-2010.

Formål: Belyse bivirkninger til Gardasil hos piger i alderen 13-16 år vha. spørgeskemaundersøgelse.

Konklusion: Deltagerne, som havde fået Gardasil, skulle selv indrapportere bivirkninger i form af spørgeskemaer, hvor 4.248 piger returnerede 1 eller flere spørgeskemaer.

Undersøgelsen viser, at piger mellem 13 og 16 år oplever både lokale og systemiske bivirkninger i forbindelse med Gardasil vaccinationerne. Lokale reaktioner i form af injektionsømhed og muskelsmerter er de hyppigst indrapporterede bivirkninger.

I forbindelse med den første vaccination opleves der flere af bivirkninger end ved de to efterfølgende.

Jo ældre pigerne er, desto flere bivirkninger blev der indrapporteret.

Ingen indrapporteringer om alvorlige bivirkninger.

Safety of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Administered Routinely to Females²².

Design: Retrospektivt, observationelt kohorte studie.

Deltagere: 44.001 9-26 årige kvinder i USA.

Formål: Undersøge antallet af skadestue og sygehusbesøg efter Gardasil vaccination.

Konklusion: Øget forekomst af synkoper på vaccinationsdagen og hudinfektioner efter Gardasil vaccination. Der blev ikke observeret øget hyppighed af andre bivirkninger.

Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine.²³

Design: Observationsstudie.

Deltagere: 189.629 kvinder mellem 9 og 26 år, tilknyttet 2 behandlingscentre i Californien, USA (Kaiser Permanente Northern/Southern Californien) fra august 2006 til marts 2008.

Formål: At undersøge forekomsten af nyopståede autoimmune sygdomme i forbindelse med Gardasil vaccination af kvinder.

Konklusion: Studiet undersøger sammenhængen mellem Gardasil vaccination og 16 prædefinerede autoimmune sygdomme. Der findes initialt overhyppighed af Hashimotos sygdom hos vaccinerede forsøgspersoner, men ved nærmere undersøgelse afkræftes sammenhængen, og der er således ingen positiv association mellem Gardasil vaccination og autoimmune sygdomme.

Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papilloma recombinant vaccine.²⁴

Design: Registerstudie.

Deltagere: 23.051.336 administrerede doser af Gardasil, i perioden 01.06.2006 – 31.12.2008, til amerikanere, hovedsageligt kvinder i aldersgruppen 9-26 år.

Formål: At opsummere indrapporterede data om bivirkninger til Gardasil, via det nationale amerikanske indrapporteringssystem VAERS (Vaccine Adverse Effects Reporting System).

Konklusion: I studiet rapporteres der 53,9 bivirkninger pr. 100.000 doser Gardasil, heraf udgør de alvorlige bivirkninger (fx venøs tromboemboli og Guillain-Barré) 6,2 %. De rapporterede bivirkningsfrekvenser svarer til resultaterne fra de prækliniske studier, dog findes der en overhyppighed af synkope og venøse tromboemboliske episoder. Grundet studiets store størrelse observeres sjældne bivirkninger hyppigere end i mindre prækliniske studier.

Producents bivirkningsprofil

Merck, som producerer Gardasil, har på deres hjemmeside lavet en lang oversigt med bivirkninger, som er inddelt i lokale, systemiske, alvorlige og autoimmune²⁵.

Lokale bivirkninger svarende til injektionsstedet hos piger fra 9-26 år:

Bivirkninger (1-5 dage efter vaccination)	Gardasil (N = 5.088)	AAHS Control (N = 3.470)	Saltvand (placebo) (N = 320)
Smerte	83,9 %	75,4 %	48,6 %
Hævelse	25,4 %	15,8 %	7,3 %
Udslæt	24,7 %	18,4 %	12,1 %
Kløe	3,2 %	2,8 %	0,6 %
Tendens til blå mærker	2,8 %	3,2 %	1,6 %

Systemiske bivirkninger hos piger fra 9-26 år:

Bivirkninger (1-15 dage efter vaccination)	Gardasil (N = 5.088)	AAHS Control eller Saltvand (placebo) (N = 3.790)
Hovedpine	28,8 %	28,4 %
Feber	13,0 %	11,2 %
Kvalme	6,7 %	6,5 %
Svimmelhed	4,0 %	3,7 %
Diarre	3,6 %	3,5 %
Opkastning	2,4 %	1,9 %
Hoste	2,0 %	1,5 %
Tandpine	1,5 %	1,4 %
Øvre luftvejsinfektion	1,5 %	1,5 %
Træthed	1,4 %	1,2 %
Muskel- og ledsmerter	1,2 %	0,9 %
Søvnløshed	1,2 %	0,9 %
Forkølelse	1,1 %	0,9 %

Alvorlige bivirkninger (indlæggelseskrævende) hos piger fra 9-26 år:

Bivirkninger	Gardasil (N=15.706)	AAHS Control eller Saltvand (placebo) (N=13.617)
Hovedpine	0,02% (3)	0,02% (2)
Gastroenterit	0,02% (3)	0,02% (2)
Appendicit	0,03% (2)	0,01% (2)
Underlivsbetændelse	0,02% (3)	0,03% (4)
Urinvejsinfektion	0,01% (2)	0,02% (2)
Pneumoni	0,01% (2)	0,02% (2)
Pyelonephrit	0,01% (2)	0,02% (2)
Lungeemboli	0,01% (2)	0,02% (2)

Autoimmune bivirkninger hos piger fra 9-26 år:

(autoimmune)	Gardasil (N=10.706)	AAHS Control eller Saltvand (placebo) (N=9.412)
Ledsmerter	1,1% (120)	1,0% (98)
Autoimmune Thyroidit	0,0% (4)	0,0% (1)
Cøliaki	0,1% (10)	0,1% (6)
T1DM	0,0% (2)	0,0% (2)
Erythema Nodosum	0,0% (2)	0,0% (4)
Hyperthyroidisme	0,3% (27)	0,2% (21)
Hypothyroidisme	0,3% (35)	0,4% (38)
Inflammatorisk tarmsygdom	0,1% (7)	0,1% (10)
Sklerose	0,0% (2)	0,0% (4)
Nephrit	0,0% (2)	0,1% (5)
Neuritis opticus	0,0% (2)	0,0% (0)
Pigmentforandringer	0,0% (4)	0,0% (3)
Psoriasis	0,1% (13)	0,2% (1)
Raynaud	0,0% (3)	0,0% (4)
Ledgigt	0,1% (6)	0,0% (2)
Sklerodermi	0,0% (2)	0,0 % (1)
Stevens-Johnsons syndrom	0,0% (1)	0,0% (0)
Lupus	0,0% (1)	0,0% (1)
Uveit	0,0% (3)	0,0% (1)
Samlet	2,3% (245)	2,3% (218)

POTS

I Danmark har der i forbindelse med registrering af bivirkninger til Gardasil været 4 indberetninger om POTS, og man antager, at det kan være en ny type bivirkning for Gardasil. Ser man på verdensplan, har der indtil maj 2013 været indberettet 24 tilfælde af POTS i forbindelse med vaccination med Gardasil – i den periode er der på verdensplan solgt 170 millioner doser af vaccinen²⁶.

Diskussion

Bivirkninger ved nye lægemidler

Ved introduktion af et nyt lægemiddel vil der altid være meget fokus på bivirkninger, i særdeleshed ved vaccinationer hvor man administrer disse til en hel årgang af unge raske individer. Dette så man også, da MFR-vaccinen blev indført i det danske børnevaccinationsprogram i 1987, hvor der blev rejst mistanke om en sammenhæng mellem vaccinen og udvikling af autisme. Denne mistanke gjorde, at tilslutningen til vaccinen faldt, så der var risiko for epidemi, idet man ikke opnåede flokimmunitet. Flokimmunitet vil sige, at selv ikke vaccinerede bliver beskyttet mod den pågældende sygdom, idet den stort set ikke findes i befolkningen.

I 2002 blev lavet et followup-studie, hvor sammenhængen mellem MFR-vaccinen og autisme blev afkræftet²⁷.

Efter introduktionen af Gardasil i det danske børnevaccinationsprogram er der ligeledes kommet fokus på bivirkninger. Henover sommeren 2013 har der i medierne været meget omtale af Gardasils bivirkninger. Dette har medført en øget indrapportering af bivirkninger, som for andre lægemidler er set de første 2 år efter lanceringen (Weber-effekten²⁸), og dette har medført stor mistro til vaccinen iblandt befolkningen. For Gardasil er den øgede medieinteresse opstået 4 år efter lanceringen.

Styrker og svagheder ved de enkelte studier

Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study.16

Svagheder: Ingen oplysninger om rygevaner. Ingen oplysninger om tidspunkt for symptomdebut, kun om diagnosetidspunkt.

Styrker: Stort antal deltagere. Inklusion af hele populationen i kohorten, muliggør præcis beregning af risikoen for diverse sygdomstilstande i baggrundsbefolkningen. Unikke CPR numre muliggør registersamkøring. Statistisk korrektion for alder, nationalitet, årstal, forældres uddannelsesnivea, oprindelsesland og socioøkonomisk status.

Clinical trial and post-licensure safety profile of a prophylactic human papillomavirus (type 6,11,16 and 18) L1 virus-like particle vaccine.¹⁷

Svagheder: Begrænset antal deltagere, hvilket kan betyde at sjældne og potentielt alvorlige bivirkninger ikke findes. Ikke alle deltagere evalueres lige grundigt; nogle fører journal over bivirkninger i 15 dage efter vaccination, mens andre blot interviewes efterfølgende.

Styrker: Randomiserede dobbeltblindede placebokontrollerede studier.

Safety and Persistent Immunogenicity of a Quadrivalent Human papillomavirus Types 6, 11, 16, 18 L1 Virus-Like Particle Vaccine in Preadolescents and Adolescents.¹⁸

Svagheder: Lille antal deltagere. 14 dage efter hver vaccination skulle deltagerne med hjælp fra deres forældre udfylde et spørgeskema omkring bivirkningerne. Dette kan betyde, at det især er de ressourcestærke familier, som får udfyldt skemaerne korrekt, og man kunne ligeledes forestille sig, at de piger, som havde oplevet bivirkninger, var mere interesserede i at bruge tid på at udfylde spørgeskemaet, hvilket kan medføre en overrapportering.

Styrker: Fordelen ved undersøgelsen er, at der foruden spørgeskemaet blev foretaget 5 interviews indtil 18 måneder efter den første vaccination. Sundhedsfagligt personale stod for dette interview, hvorved de opnåede rutine, men de kunne samtidig informere deltagerne, såfremt de var i tvivl om eventuelle bivirkninger.

En klar styrke ved undersøgelsen er, at Gardasil vaccinationen blev randomiseret mod placebo.

Safety and immunogenicity of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Chinese males and females.¹⁹

Svagheder: Lille antal deltagere. Bivirkningerne er indsamlet via spørgeskemaer, som deltagerne med hjælp fra forældrene skal udfylde. Man kunne forestille sig, at det er de ressourcestærke familier, som får udfyldt skemaerne, og især de piger, som har oplevet bivirkninger, er formentlig mere interesseret i at få udfyldt spørgeskemaerne end pigerne, som ikke oplever bivirkninger i forbindelse med HPV-vaccinationen.

Grundet geografi skal man overveje, om bivirkningsprofilen kan overføres til skandinaviske drenge og piger.

Styrker: Det er en klar styrke, at man har valgt at lave en randomiseret undersøgelse, så man kan sammenligne bivirkningsprofilen til Gardasil med placebo.

Selvom studiet geografisk ikke er så sammenligneligt med Danmark, er det medtaget, da designet er en stor styrke.

Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: Findings from the Vaccine Safety Datalink.²⁰

Svagheder: Kiggede kun på de otte definerede sygdomme. 3 ud af 12 forfattere havde modtaget midler fra producenten af Gardasil. Der var ingen kontrolgruppe, men man brugte deltagerne selv som kontroller ved at sammenligne tiden efter vaccination med en periode 6 mdr. efter. Dette kunne gøre, at Gardasil kan se ud til at beskytte imod evt. sene bivirkninger. Der blev kun kigget nøjere på de cases, der havde fået lungeemboli i den vaccinerede gruppe og ikke i kontrolgruppen. Dette giver mulighed for bias, idet flere tilfælde her blev sorteret fra.

Styrker: Stort deltagerantal.

Reported adverse events in girls aged 13-16 years after vaccination with the human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine in the Netherlands.²¹

Svagheder: Lille antal deltagere. Bivirkningerne i forbindelse med vaccinationerne skulle indrapporteres på spørgeskemaer, og undersøgelsen viste, at jo ældre pigerne var, desto flere indberetninger om bivirkninger var der. Dette kan skyldes, at de lidt ældre piger er mere fokuserede på bivirkninger og bruger måske mere tid på deres spørgeskemaer.

Styrker: Der blev sendt en reminder-e-mail til de piger, som ikke i første omgang havde svaret på spørgeskemaet. Geografisk sammenlignelig med Danmark.

Safety of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Administered Routinely to Females.²²

Svagheder: Kiggede kun på sygdomstilfælde op til 60 dage efter vaccination, dvs. sene bivirkninger vil ikke blive fundet. Brugte kun diagnoser ved sygehusbesøg, så mindre ikke alvorlige bivirkninger ikke vil blive fundet.

Styrker: Kiggede på alle årsager til indlæggelse/skadestuebesøg.

Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine.²³

Svagheder: Estimeret baggrundsincidens af de 16 autoimmune tilstande. Case review committee evaluerer diagnosetidspunktet, men ikke tidspunkt for debut af initiale symptomer. Begrænset statistisk styrke pga. begrænset antal tilfælde af de enkelte autoimmune sygdomme. Metoden til estimering af baggrundsincidensen er ikke standard. Ingen justering for demografiske eller medicinske faktorer. Ikke vurderet recidivrisiko hos kvinder med eksisterende autoimmune sygdomme i forbindelse med vaccination. Studiet sponsoreret af Merck.

Styrker: 16 Prædefinerede autoimmune tilstande, underopdelt i 3 hovedgrupper. Stort antal deltagere. Følges i 180 dage efter hver vaccinedosis. 5 eksterne eksperter følger op på studiets safety signals.

Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papilloma recombinant vaccine.²⁴

Svagheder: VAERS er et passivt rapporteringssystem, dvs. ingen systematisk validering af indberetningerne, varierende datakvalitet, da både lægmand og sundhedspersoner indberetter, stimuleret rapportering pga. medieinteresse (Weber effect). Ingen aldersspecificitet i rapporteringsraterne. Høj andel af indrapporterede bivirkninger kommer fra producenten (68%), og de fleste af disse indeholdt ikke information som muliggjorde medical review. Flere bivirkninger pr indberetning (3,7 pr indberetning). 20% havde fået anden vaccine samtidig.

Styrker: Meget stort antal deltagere (muliggør opdagelse af sjældne bivirkninger). Præcis definition af en alvorlig bivirkning. Bivirkningerne indrapporteres med standardiseret international terminologi (MedDRA). På baggrund af data fra perioden før markedsføring, udføres detaljerede casereview og separate analyser for udvalgte rapporterede bivirkninger. Nationalt indrapporteringssystem.

Bivirkninger ved Gardasil

A) Omfanget af lokale bivirkninger ved Gardasil for yngre kvinder:

Merck angiver øget forekomst af lokale bivirkninger i form af smerte, hævelse og udslæt ved Gardasil i forhold til placebo, hvilket understøttes af flere af de valgte artikler.^{17,18,19,21} Det hollandske studie²¹ viser, at efter hver af de 3 vaccinationer blev der indrapporteret en eller flere lokale reaktioner (hyppigst smerte og nedsat brug af armen) hos respektiv 92,1%, 79,4% og 83,3%. I det kliniske studie¹⁷ rapporteres der i HPV-gruppen lokale bivirkninger hos 82,9%, imens der i placebogruppen, som får saltvand, kun rapporteres lokale bivirkninger hos 49,5%.

De øvrige studier undersøger ikke lokale bivirkninger.

B) Omfanget af systemiske bivirkninger ved Gardasil for yngre kvinder:

Det største registerbaserede studie fra USA²⁴ fandt en øget forekomst af DVT og synkoper. Dette studie er dog baseret på et passivt indrapporteringsystem, hvilket giver svagheder i form af:

1. Manglende systematisk validering af indberetninger.
2. Mulig overrapportering pga. Weber-effekt.
3. Varierende datakvalitet (pga. indrapportering fra både sundhedsprofessionelle samt lægmand).

I det dansk-svenske studie¹⁶, hvor indberetninger var mere valide, eftersom man brugte informationer fra folkeregister i stedet for interview eller spørgeskemaer, kunne man ikke genfinde overhyppigheden af tromboemboliske tilstande, og man undersøgte ikke specifikt for synkoper. Til gengæld viste et enkelt andet amerikansk studie²² også øget forekomst af synkoper.

Ingen af de resterende studier, hvor man undersøgte forekomsten af systemiske bivirkninger, fandt man signifikant forekomst af systemiske bivirkninger ved vaccination med Gardasil.

C) Omfanget af autoimmune bivirkninger ved Gardasil for yngre kvinder:

I det randomiserede studie¹⁸ blev der initialt påvist en sammenhæng mellem Gardasil og DM, men dette blev senere afkræftet efter vurdering af en ekspert. I et af de

amerikanske studier²³ blev der påvist en sammenhæng mellem Gardasil og Hashimoto, men dette blev afkræftet grundet manglende tidsmæssig sammenhæng.

I det dansk-svenske studie¹⁶ blev der initialt fundet en sammenhæng mellem Gardasil og DM, Behcet og Raynaud. Man valgte i denne undersøgelse, som vi anser at være et stærkt studie, at opsætte tre kriterier der styrker sammenhængen mellem Gardasil og bivirkningerne. Disse kriterier er:

1. Der skal være mindst 20 tilfælde (svarende til ca. 1 ud af 15.000) af en given bivirkning i perioden efter vaccination (henholdsvis 90 og 180 dage).
2. Mindst tre gange så mange tilfælde af en given bivirkning i Gardasil-gruppen.
3. Tidsmæssig sammenhæng.

For hver af de tre autoimmune sygdomme, hvor man så en overhyppighed i Gardasil-gruppen (DM, Behcet og Raynaud), fandt man kun et enkelt af disse kriterier opfyldt, hvorfor man konkluderede, at der ikke fandtes en sammenhæng mellem disse tre tilstande og Gardasil.

D) Evidens for påstanden om et nyt bivirkningssyndrom (POTS) i forbindelse med Gardasil:

I de 14 artikler, som vi under arbejdet med denne opgave har gennemlæst, har vi ikke kunnet finde beskrivelse af andre tilfælde af POTS. Dette kan skyldes, at det er en meget sjælden bivirkning, som man ikke har været så opmærksom på. Desuden er der ikke megen viden omkring POTS - årsagen til syndromet er ukendt. Da det er en udelukkelses-diagnose, kræver det et stort udredningsprogram, hvor en del andre sygdomme (fx hjerte-kar-sygdom) skal udelukkes, hvilket gør hele udredningsforløbet meget vanskeligt.

Konklusion

Blandt de lokale bivirkninger var øget incidens for smerter og hævelse ved indstiksstedet. Desuden viste et enkelt studie en øget incidens af infektioner ved indstiksstedet.

I forhold til systemiske bivirkninger fandtes i enkelte studier en øget incidens af synkoper efter Gardasil. Mht. venøse tromboembolier kan der ikke konkluderes entydigt, da et studie finder øget forekomst, imens de andre studier ikke kan påvise dette.

Vi har i studierne ikke kunnet finde en øget incidens for andre alvorlige eller autoimmune bivirkninger.

Vi har ikke i litteraturen kunnet finde andre tilfælde af POTS, der er relaterede til Gardasil.

Reference

¹<http://www.cancer.dk/Hjaelp+viden/fakta+om+kraeft/kraeft+i+tal/De+hyppigste+kraeftformer/>

²<http://www.cancer.dk/Hjaelp+viden/kraeftformer/forstadier/Celleforandringer+livmoderhalsen/hpv+aarsag+livmoderhalskraeft/>

³<http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/Publ2012/SYB/Kraeft/ScreenLivmoderhalsKrftAnbef.pdf>.

⁴Rationel farmakoterapi, oktober 2013

⁵http://www.immunisation.ie/en/Downloads/HPV/PDFFile_16416_en.pdf

⁶<http://videnskab.dk/miljo-naturvidenskab/sadan-laver-man-ny-medicin>

⁷<http://frdb.dk/article/20130824/ARTIKLER/130829747>

⁸<http://www.dr.dk/Nyheder/Indland/2013/09/03/094715.htm>

⁹Ugeskrift for læger, nr. 41/2013 side 2442.

¹⁰<http://www.tokyotimes.com/2013/hpv-vaccine-seen-differently-by-japan-and-the-u-s/>

¹¹<http://www.dr.dk/Nyheder/Indland/2013/09/04/111148.htm>

¹²<http://www.vidunderlivet.dk/pmombivirkninger/>

¹³<http://politiken.dk/tjek/sundhedogmotion/ECE2067751/laegeforening-det-er-et-problem-hvis-laeger-ikke-vil-give-hpv-vacciner/>

¹⁴<http://www.patientforsikringen.dk/da/Nyheder/Nyhedsarkiv/F%C3%A5-anmeldelser-efter-livmoderhalskr%C3%A6ftvaccine.aspx>

¹⁵Gold MS, Buttery J, McInture P. Human papillomavirus vaccine safety in Australia: experience to date and issues for surveillance. *Sexual Health*, 2010, 7, 320-324.

-
- ¹⁶Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *Publiceret i BMJ oktober.2013*
- ¹⁷Block S, Brown D, Chatterjee A, Gold M, Sings H, Meibohm A, Dana A, Haupt R, Barr E, Tamms G, Zhou H, Reisinger. Clinical trial and post-licensure safety profile of a prophylactic human papillomavirus (types 6,11,16 and 18) L1 virus-like particle vaccine. *Publiceret i "The pediatric infectious disease journal", vol.29, Nr.2, februar 2010*
- ¹⁸Reisinger K, Block S, Lanzcano-Ponce E, Samakoses R, Esser M, Erick J, Puchalski D, Giacoletti K, Sings H, Lukac S, Alvarez F, Barr Eliav. Safety and Persistent Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus Types 6, 11, 16, 18 L1 Virus-Like Particle Vaccine in Preadolescents and Adolescents. *The Pediatric Infectious Disease journal, Volume 26, Number 3, March 2007.*
- ¹⁹Li R, Li Y, Radley D, Liu Y, Huang T, Sings H, Zhang L, Wang W, Zhong X, Saah A. Safety and immunogenicity of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Chinese males and females. *Vaccine 30 (2012), 4284-4291.*
- ²⁰Gee J, Naleway A, Shui I, Baggs J, Yin R, Li R, Kulldorff M, Lewis E, Fireman B, Daley M, Klein N, Weintraub E. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: Findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine 29 (2011), 8279-8284.*
- ²¹Klooster T, Kemmeren J, Van der Maas N, Melker H. Reported adverse events in girls aged 13-16 years after vaccination with the human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine in the Netherlands. *Vaccine 29 (2011), 4601-4607.*
- ²²Klein N, Hansen J, Chao C, Velicer C, Emery M, Slezak J, Lewis N, Deosaransingh K, Sy L, Ackerson B, Cheetham C, Liaw K, Takhar H, Jacobsen S. Safety of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Administered Routinely to Females. *Arch Pediatr Adolesc Med, Vol 166 (no. 12), dec 2012.*
- ²³Chao C, Klein N, Velicer C, Sy L, Slezak J, Takhar H, Ackerson B, Cheetham T, Hansen J, Deosaransingh K, Emery M, Liaw K, Jacobsen S. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Journal of INTERNAL MEDICINE.*
- ²⁴Slade B, Leidel L, Vellozzi C, Woo E, Hua W, Sutherland A, Izurieta H, Ball R, Miller N, Braun M, Markowitz J, Iskander J. Postlicensure Safety Surveillance for Quadrivalent Human Papillomavirus Recombinant Vaccine. *JAMA, August 19, 2009, Vol 302, no. 7.*
- ²⁵http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/g/gardasil/gardasil_pi.pdf
- ²⁶<http://sundhedsstyrelsen.dk/~media/68327A0AD19D4344AA50012EAE8939D0.ashx>
- ²⁷MFR-vaccination og autisme – et populationsbaseret followupstudie. Ugeskr Læger

2002;164(49):5741.

²⁸Weber JC. Epidemiology of adverse reactions to non-steroid antiinflammatory drugs. *Adv Inflamm Res.* 1984;6:1-7.