

Forskningstræningsopgave efterår 2015

HPV-vaccination i almen praksis og mulige bivirkninger: Deskriptivt registerstudie.

Signe Halphen, Mette Bach Thestrup, Maria Lind Dürr



Vejleder
Hanne Nørgaard Heje
Speciallæge i almen medicin, PhD.

Introduktion

Baggrund

Human Papilloma Virus (HPV) er en seksuelt overført sygdom, der inficerer over halvdelen af seksuelt aktive mænd og kvinder⁽¹⁾. Der findes mere end 100 forskellige typer HPV, hvoraf nogle typer fører til celleforandringer, som kan udvikle sig til blandt andet cervixcancer hos kvinderne og penis- og analcancer hos mændene, mens andre giver kondylomer hos begge køn. HPV type 16 og 18 er på verdensplan ansvarlig for 70% af alle tilfælde af cervixcancer med hhv. 55% og 15%. Der diagnosticeres omkring 370 nye tilfælde af cervixcancer i Danmark årligt med omkring 100 dødsfald til følge. Tallet er faldende efter indførelse af screeningsprogrammet⁽²⁾.

Cervixcancer er på verdensplan den fjerde hyppigste årsag til cancerrelaterede dødsfald hos kvinder, særligt i lande uden effektivt screeningsprogram⁽³⁾. Det var derfor af stor betydning, da det for år siden lykkedes at udvikle en vaccine mod HPV type 16 og 18, som i store randomiserede forsøg viste næsten 100% beskyttelse mod infektion med de to HPV typer⁽⁴⁾, samt flere andre udviklingsmæssigt beslægtede HPV typer⁽⁵⁾. Man forventer, at vaccinen på verdensplan kan reducere morbiditet og mortalitet forårsaget af cervixcancer.

De første to vacciner, Cervarix og Gardasil, blev godkendt af EMA (European Medicines Agency) i 2006 efter man ved de store randomiserede studier, fandt meget lovende resultater og positiv sikkerhedsprofil.

Faktaboks 1. HPV-vaccination i det danske børnevaccinationsprogram

Danmark indførte som et af de første lande HPV-vaccination med Gardasil til piger i 12 års alderen, som en del af det danske børnevaccinationsprogram pr. 1. januar 2009. Tilbuddet gælder piger født i 1996 eller senere frem til de fylder 18 år. Endvidere har der løbende siden 1. oktober 2008 været kampagner, hvor kvinder fødselsårgang 1993-1996 og sidenhen kvinder fødselsårgang 1985-1992 er tilbudt gratis HPV-vaccination.

HPV-vaccine og mulige bivirkninger

Der har den seneste tid været megen bevågenhed omkring HPV-vaccination, sikkerhed og mulige bivirkninger i nyhedsmedier samt på de sociale fora. Dette har formodentlig haft betydning for den øgede indrapportering af mulige bivirkninger, som Sundhedsstyrelsen har modtaget i andet kvartal af 2015. I 2013 så man en lignende tendens, da der ligeledes var et negativt fokus på HPV-vaccinationen^(6,7).

I forbindelse med de store kontrollerede forsøg (CCT) forud for generel godkendelse af HPV-vaccinerne, samt ved mange efterfølgende studier, er der registreret bivirkninger samt sikkerhedsprofil for vaccinerne. Det er her velkendt, at der er en overhyppighed af milde og forbigående bivirkninger i form af smerte, rødme og hævelse svarende til injektionsstedet, samt besvimelse, kortvarig hovedpine, gastrointestinale symptomer, feber og træthed i umiddelbar tilslutning til vaccinationen⁽³⁾. I litteraturgennemgangen har vi ikke fundet opgørelser over varigheden af disse selvlimiterende symptomer.

De første år efter introduktion af vaccinen i Danmark var der flere indberetninger af formodede milde bivirkninger sv.t. de ovenfor beskrevne. I løbet af de

Faktaboks 2. POTS og CRPS

POTS (Posturalt Ortostatisk Takykardi Syndrom) er karakteriseret ved, at hjertefrekvensen stiger unormalt meget, når man rejser sig fra liggende til oprejst stilling og at blodtrykket i oprejst tilstand er labilt. Mange af disse patienter lider af svimmelhed og tendens til besvimelse samt hyppig træthed.

CRPS (Complex Regional Pain Syndrome) er karakteriseret ved kroniske smerter i ekstremiteterne, som kan være ledsaget af ødemdannelse, lokal ændring af hudfarve og sensibilitetsforandringer. Denne tilstand ses hyppigst efter kirurgiske indgreb og betegnes her refleksdystrofi, men er nu også indberettet efter HPV-vaccination.

seneste år er der indberettet mulige bivirkninger inden for mange forskellige organsystemer, især symptomer som langvarig svimmelhed, besvimelse, hovedpine og træthed samt neurologiske symptomer som kramper, pareser, Gullian-Barré og lignende. Desuden er der indberettet autoimmune lidelser som Henoch-Schönleins purpura og infektioner som meningitis som mulige bivirkninger⁽⁷⁾. En anden ny type indberetning består af symptomkomplekser såsom POTS (se faktaboks 2), der primært er indberettet i Danmark og USA, samt CRPS (se faktaboks 2)⁽⁸⁾.

Man kunne frygte, at det øgede fokus på de selvrapporterede mulige bivirkninger får tilslutningen til vaccinationsprogrammet til at falde drastisk, hvorved den ønskede effekt af vaccinen ikke opnås. Derfor er det vigtigt at få afdækket, hvor stor bivirkningsfrekvensen er, og om de selvrapporterede formodede bivirkninger skyldes vaccinen. Derfor foretages der løbende opgørelser på dansk og international plan over indberettede, formodede bivirkninger. De danske opgørelser offentliggøres fire gange årligt i nyhedsbrevet "Nyt om bivirkninger" fra Sundhedsstyrelsen. Sidste opdatering er fra september 2015.

Formål

Da man ved vaccination har at gøre med en stor gruppe raske individer, er det et stort samfundsmæssigt problem, hvis HPV-vaccinen forårsager sygdom. Vi ønsker med dette projekt at undersøge forekomst og hyppighed af mulige bivirkninger blandt HPV-vaccinerede kvinder, årgang 1993-2003, i almen praksis, samt undersøge hvorvidt TV-programmet "*De vaccinerede piger - syge og svigtede*" har haft indflydelse på tilslutning til vaccinationsprogrammet.

Metode

For at skaffe os baggrundsviden om mulige bivirkninger forårsaget af HPV-vaccinerne, samt få en indsigt i problemets størrelse internationalt, startede vi med en artikelsøgning på PubMed efter reviews (se bilag 1). Endvidere har vi benyttet internettet med søgning i Google.

Projektet består af to delelementer.

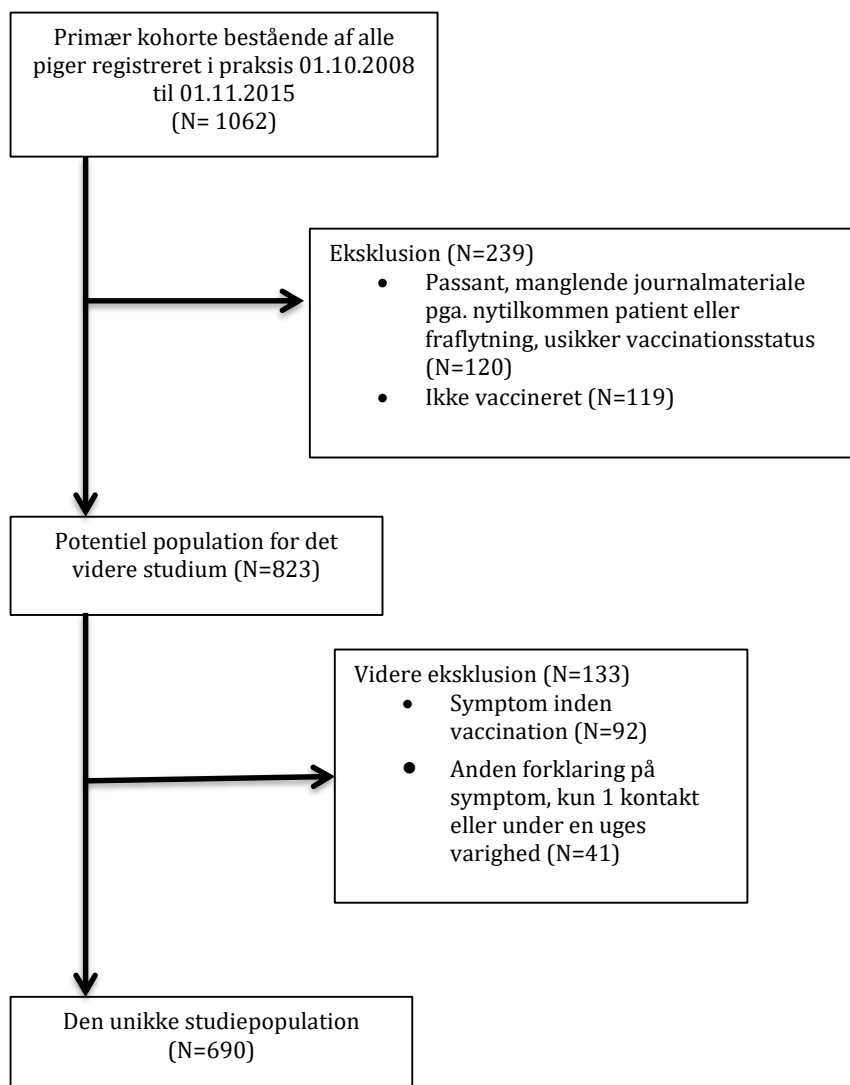
Vi har foretaget et deskriptivt registerstudie med journalgennemgang mhp. at identificere mulige bivirkninger til HPV-vaccination. Studiepopulationen er fundet i tre midtjyske lægepraksis (se bilag 2). Via praksis' login på <http://praksisportalen.dk> har vi udtrukket "*HPV vaccinationsliste*" for hver praksis. Listerne er genereret af Sundhedsstyrelsen ud fra praksis' indberettede vaccinationsdata pr. 13.05.2014 samt 20.05.2015. På listerne er opgjort CPR-nummer og vaccinationsstatus på alle piger fra fødselsårgangene 1993 til 2002 tilmeldt praksis og således tilbudt HPV-vaccination i perioden 01.10.2008 til 20.05.2015, enten som en del af børnevaccinationsprogrammet eller catch-up programmet. For pigerne fra fødselsårgang 2003 har vi endvidere ud fra hver enkelt praksis' EDB program Medwin udtrukket pluklister med søgning på "*kvinde, fødselsdato 01.01.2003 til 01.09.2003*". Vi har antaget, at pigerne har haft intention om at fuldføre vaccinationsprogrammet, da de modtog den første vaccination, hvorfor vi ikke skelner mellem, om de har modtaget en eller flere vaccinationer som del af vaccinationsprogrammet.

Ud fra ovennævnte lister blev journalerne systematisk gennemlæst og henvendelser med symptomer, der af Sundhedsstyrelsen (se bilag 3) og i den øvrige litteratur er beskrevet som mulige bivirkninger, blev registreret ved hver enkelt henvendelse. Desuden blev det noteret, om

patienten havde haft lægekontakt med tilsvarende symptomer forud for vaccinationen, samt symptomer og tegn på mistrivsel eller andre psykiske problemer.

Vi har initialt inkluderet alle de piger fra ovenstående lister, der har modtaget første HPV-vaccination. I de tilfælde, hvor der var en oplagt forklaring på symptomerne f.eks. virusinfektioner eller "hovedtraume", blev det pågældende symptom ekskluderet, idet det blev vurderet som værende ikke relateret til vaccination. Såfremt patienten havde konsulteret lægen med samme symptom(er) forud for den første HPV-vaccination, konkluderede vi ligeledes, at symptomerne ikke havde relation til vaccinationen. De patienter, der kun har haft en enkelt lægekontakt med symptomer efter vaccination eller symptomer varende mindre end 7 dage, er ligeledes ekskluderet (se figur 1).

Figur 1. Inklusion og eksklusion til studiet



Symptomerne blev registreret i et registreringsskema i overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens liste over formodede bivirkninger (se bilag 3). Af hensyn til efterfølgende databehandling blev symptomerne dernæst kategoriseret i otte overordnede organspecifikke grupper (se tabel 1).

Tabel 1. Symptomgruppering

| Gruppering | Symptomer |
|--------------|---|
| Psykosocialt | Tristhed, depression, ADHD, OCD, tics, selvskadende adfærd, angst, familiære symptomer, suicidal forsøg, spiseforstyrrelse, skolemæssige problemer, psykisk skrøbelig, mistrivsel |
| Hovedpine | Spændingshovedpine, migræne, ikke yderligere diagnosticeret hovedpine |
| Svimmelhed | Svimmelhed, lipotymi |
| CNS | Epilepsi, synsforstyrrelser, føleforstyrrelser |

| | |
|-------------------|---|
| Hjerte | Hjertebanken, uro i kroppen, stikkende fornemmelse i brystet, bryst smerter |
| Hud | Udslæt, urticaria |
| Smerter | Muskuloskeletale smerter |
| Gastrointestinal | Mavepine, kvalme, opkastning |
| Autoimmun lidelse | Dissemineret sklerose, mb Chron, hypothyreose |

Vi har efterfølgende i forbindelse med dataanalyse samlet vores data i to grupper. De der har ét enkelt symptom, f.eks svimmelhed uden øvrige klager, og de der har to eller flere symptomer på samme tidspunkt eller over tid. Sidstnævnte har vi klassificeret som "patient med symptomkompleks".

Derefter har vi gennemgået de indsamlede data for at vurdere, om de fundne symptomer kunne være en mulig bivirkning. Dette mhp. at beregne hyppigheden af bivirkninger efter vaccination. Vi har benyttet Sundhedsstyrelsens klassifikation af indberettede mulige bivirkninger (se faktaboks 3) mhp. kausalitetsvurdering. Sundhedsstyrelsen benytter ekspertvurderinger og eksisterende litteratur, når de inddeler indberetningerne jvf. denne klassifikation⁽⁹⁾.

Faktaboks 3. Klassifikation af mulige bivirkninger jvf. Sundhedsstyrelsen^(9,10).

Sundhedsstyrelsen kausalitetsvurderer rutinemæssigt indberetninger om formodede bivirkninger ved de vacciner, der indgår i børnevaccinationsprogrammet herunder HPV-vaccination. WHO har offentliggjort en ny klassifikation af kausalitetsvurderinger, som Sundhedsstyrelsen anvender.

Mulig: tidsmæssig sammenhæng¹ mellem vaccination og symptomer, og der foreligger dokumentation for forekomst af den indberettede type bivirkning efter vaccination.

Mindre sandsynlig: symptomdebut mere end et år efter vaccination, anden erkendt sygdom eller andre omstændigheder der med større sandsynlighed kan forklare symptomerne eller hvis symptomet optræder hyppigt (1-10%)⁽¹¹⁾ i baggrundsbefolkningen.

Sundhedsstyrelsen benytter yderligere to klassifikationer, som vi i dette studie ikke har anvendt, da vores dataindsamling beror på allerede kendte mulige bivirkninger, samt sufficient journalmateriale.

Utilstrækkelig dokumentation: Tidsmæssig sammenhæng mellem vaccination og symptomer, men med manglende eller svag dokumentation for forekomst af den indberettede type bivirkning efter vaccination.

Uklassificerbar: der er mangelfuld information i indberetningen og det kan ikke vurderes, om symptomerne har relation til vaccinen.

Efter kontakt med Sundhedsstyrelsen, Line Michan, M.Sc., PhD, Specialkonsulent, oplyses følgende: "Når Sundhedsstyrelsen opgør mulige bivirkninger læner de sig op ad WHO's klassifikationer. WHO vurderer, at symptomer opstået mere end seks mdr. efter vaccination med lille sandsynlighed har relation til vaccinationen. Sundhedsstyrelsen har dog valgt at benytte vide rammer, når de opgør mulige bivirkninger og har derfor sat grænsen ved 12 mdr."

¹ Symptom indenfor 12 mdr. efter vaccination.

For at belyse om negativ mediebevågenhed har indflydelse på tilslutningen til vaccinationsprogrammet, vil vi undersøge, om TV-programmet "De vaccinerede piger - syge og svigtede", der blev sendt d. 26.03.15 på TV2, har ændret tilslutningen til vaccinationsprogrammet.

På baggrund af tidligere omtalte patientlister har vi defineret to fødselskohorter hhv. 01.03.2002 til 01.09.2002 og 01.03.2003 til 01.09.2003. Programmet blev sendt den 26.03.2015, men i kohorten har vi valgt at medtage piger fra 01.03, idet vi her antager, at pigerne tidligst bliver vaccineret en måned inden deres 12 års fødselsdag. Efterfølgende har vi noteret vaccinationsstatus for hver enkelt patient samt dato for første vaccination i perioderne 01.04.2014 til 01.11.2014 og 01.04.2015 til 01.11.2015. Vi har herefter opgjort, hvor stor en andel af pigerne i de to kohorter, der har fået første vaccination, for at undersøge om, der er forskel i tilslutningen til vaccinationsprogrammet i de to fødselskohorter.

Resultat

Ved journalgennemgang fandt vi overvægt af piger med psykiske symptomer som depression, OCD, angst, ADHD, belastende familieforhold og problemer i skolen med mistvivsel. Nogle havde symptomer på ovenstående allerede inden første vaccination og andre udviklede først tegn på psykisk lidelse år efter vaccination. Psykisk lidelse er ikke en kendt bivirkning til HPV-vaccination, hvorfor disse er ekskluderet (se bilag 3). De piger der ud over psykosociale problemstillinger har haft henvendelser med andre symptomer, fx hovedpine, har vi bibeholdt i den videre analyse, medmindre symptomet havde klar sammenhæng med det psykosociale problem, f.eks depression og træthed.

Vi har inkluderet 690 patienter fra fødselsårgang 1993 til 2003. 135 patienter havde symptomer. 72 patienter havde psykosociale problemstillinger, hvorfor de er ekskluderet fra videre analyse. Derefter resterede 63 patienter med symptomer, der kunne være en mulig bivirkning til HPV-vaccination.

Dataanalyse

Primært har vi opgjort data for patienter med ét enkelt symptom (se tabel 2).

Tabel 2. Oversigt over patienter med ét enkelt symptom.

| Symptomer | Antal patienter (n) | Andel (n/690) | Mediantid i mdr. ¹ |
|--------------------------------|---------------------|---------------|-------------------------------|
| Hovedpine | 28 | 0,04 | 24 [2-59] ² |
| Synkope/svimmelhed | 15 | 0,02 | 35 [4-70] |
| Epilepsi | 1 | 0,0014 | 31 [31] |
| Hjerte ³ | 3 | 0,004 | 37 [4-72] |
| Træthed | 1 | 0,0014 | 12 [12] |
| Hud ⁴ | 5 | 0,007 | 16 [1-36] |
| Gastrointestinal ⁵ | 11 | 0,016 | 37 [9-70] |
| Muskelsmerter | 1 | 0,0014 | 5 [5] |
| Autoimmun lidelse ⁶ | 3 | 0,004 | 26 [21-34] |
| Trombocytopeni | 1 | 0,0014 | 82 [82] |

¹Tiden fra vaccination til debut af symptom, ²Tidligste og seneste debutmåned, ³ Hjertebanken, stikken i brystet, uro i kroppen

⁴Udslæt, urticaria, ⁵Mavepine, kvalme, opkastning, ⁶Inflammatorisk tarmsygdom, dissemineret sklerose, hypothyreose

Efterfølgende har vi gennemgået “symptomkomplekserne” defineret som patienter med to eller flere symptomer (se tabel 3). Sundhedsstyrelsen har på tilsvarende vis gennemgået indberettede mulige bivirkninger, hvor én indberetning kan indeholde flere bivirkninger, og der kan være forskellige startdatoer for de forskellige bivirkninger⁽⁹⁾.

Tabel 3. Oversigt over mulige symptomkomplekser

| | Symptomer (debut efter vaccination i måneder) | Tidsint.³ |
|----|---|-----------------------------|
| 1 | Hovedpine, træthed, svimmelhed (10) | |
| 2 | Hovedpine (68), træthed, svimmelhed (19) | 49 |
| 3 | Svimmelhed (65), gastrointestinalt (7,74) | 67 |
| 4 | Hovedpine (14), hjertebanken, trykken i brystet (20) | 6 |
| 5 | Hovedpine, svimmelhed, sløret syn (4) <small>Indberettet som bivirkning</small> | |
| 6 | Synkope (45), hjerte ¹ (51) | 6 |
| 7 | Hovedpine, svimmelhed (21), svimmelhed (33) | 12 |
| 8 | Svimmelhed (17), hovedpine (27) | 10 |
| 9 | Kvalme, hovedpine, træthed, svimmelhed (36) <small>Henvist til HPV-ambulatorium</small> | |
| 10 | Hjerte ¹ (7), gastrointestinalt ² (10), træthed (30), svimmelhed(43) | 36 |
| 11 | Hovedpine, træthed, flimrer for øjne (48), svimmelhed, hovedpine (42) | 6 |
| 12 | Hovedpine (9), træthed (37) | 26 |
| 13 | Svimmelhed (1,62), hovedpine (72) | 71 |
| 14 | Træt, svimmelhed, hovedpine, hjerte (30) | |
| 15 | Svimmelhed (13), synkope, epilepsi (26) | 13 |
| 16 | Træthed (20), svimmelhed (44) | 24 |
| 17 | Træthed (24), træthed, svimmelhed, hovedpine (25) | 1 |
| 18 | Hovedpine (7), træthed, svimmelhed, hovedpine, gastrointestinalt ² (42), muskelsmerter (46) mavesmerter (60) | 53 |
| 19 | Svimmelhed (24), træthed (34), træthed, svimmelhed (36) | 12 |

¹Hjertebanken, stikken i brystet, uro i kroppen, ²Mavepine, kvalme, opkastning,

³Tidsinterval mellem første og sidste henvendelse i måneder

Tilslutning til vaccinationsprogrammet efter TV program

Nedenfor er opgjort antal vaccinerede samt antal ikke-vaccinerede i de to fødselskohorter 2002 og 2003. Tilslutningen til vaccinationsprogrammet er opgjort i tabellen (se tabel 4).

Tabel 4. Tilslutning til vaccinationsprogrammet

| | 2002 | 2003 |
|---------------------------------|------|------|
| Kohorte ¹ (n) | 43 | 59 |
| Vaccineret ² | 34 | 21 |
| Ej vaccineret | 9 | 38 |
| Tilslutning | 0,80 | 0,36 |

¹Født i perioden 01.03-01.09, ²I perioden 01.04-01.11

Diskussion

Ud fra de indsamlede data ønsker vi at komme med en vurdering af, om de beskrevne symptomer kan være en mulig bivirkning til HPV-vaccination. Symptomerne inddeles jvf. Sundhedsstyrelsens klassifikation i "**mulig**" eller "**mindre sandsynlig**" for at vurdere hyppigheden af bivirkninger efter vaccination. I det efterfølgende gennemgås symptomerne enkeltvist og i komplekser.

Hovedpine

Syv piger havde debut af hovedpine indenfor de første 12 mdr. (2, 3, 4, 5, 10, 10 og 11 mdr.) fra den første vaccination. Det kunne være en mulig bivirkning, hvis man alene ser på den tidsmæssige sammenhæng, men idet hovedpine er et hyppigt symptom i baggrundsbefolkningen med en prævalens på 4 %⁽⁹⁾, svarende til prævalensen i vores studie, anser vi langvarig hovedpine som en **mindre sandsynlig** bivirkning til HPV-vaccination. Litteraturen beskriver ej heller langvarig hovedpine som en bivirkning til vaccinationen⁽⁹⁾.

Synkope og svimmelhed

Fire piger havde symptomer indenfor de første 12 mdr. (4, 4, 8 og 10 mdr.). Der kunne være tale om en mulig bivirkning. Svimmelhed er dog primær kontaktårsag i 1 % af konsultationerne i almen praksis⁽¹²⁾. Prævalensen i vores studie er 2%, hvis alle medregnes. Dette ligger tæt op ad prævalensen i almen praksis, hvorfor vi vurderer svimmelhed som **mindre sandsynlig** bivirkning til vaccinationen.

Træthed

En patient har henvendelse med længerevarende træthed 12 mdr efter vaccination. Træthed er en almindelig henvendelsesårsag i praksis og indgår som et symptom i 10% af alle konsultationer. På baggrund af dette vurderes der at være **mindre sandsynlig** sammenhæng.

Epilepsi

En patient fik konstateret epilepsi efter 31 mdr. Der er **mindre sandsynlig** sammenhæng med vaccination af flere årsager. Dels er der ikke tidsmæssig sammenhæng, derudover er epilepsi en hyppig lidelse, der afficerer 1% af baggrundsbefolkningen⁽⁹⁾ og ydermere har et stort dansk-svensk registerstudie afkræftet sammenhæng mellem HPV-vaccination og neurologiske lidelser herunder epilepsi⁽¹³⁾.

Faktaboks 4. "Nyt om bivirkninger" juni 2015, Sundhedsstyrelsen⁽⁹⁾

"Der er stadig mange indberetninger om langvarig hovedpine, svimmelhed, træthed og forskellige neurologiske symptomer. Der er i litteraturen kun kasuistiske beskrivelser om en sammenhæng med HPV-vaccine og disse symptomer, og der er endnu ikke udført et kontrolleret studie med henblik på at afklare en eventuel kausalitet. Disse er kategoriseret som "utilstrækkelig dokumentation".

Vi er opmærksomme på, at vi i dataindsamling har fået kendskab til patienter med langvarig hovedpine, langvarig svimmelhed, langvarig træthed og neurologiske symptomer, som ikke er anerkendte bivirkninger. Dette omend præmissen for dette studie var gennemgang af prævalensen af kendte bivirkninger til vaccinen. Hvis ovenstående grupperinger skal analyseres efter Sundhedsstyrelsens klassifikationer, hører de under **utilstrækkelig dokumentation**.

Hjerte

En patient havde hjertebanken efter fire mdr. Der kunne således være tale om en mulig bivirkning grundet tidsmæssig sammenhæng. Ved efterfølgende kardiologisk udredning finder man ikke tegn på patologi. Hjertebanken er ydermere en hyppig henvendelsesårsag i praksis på 1%⁽¹²⁾, så vi finder en **mindre sandsynlig** sammenhæng.

Hud

To patienter havde hududslæt indenfor 12 mdr. (1, 9 mdr.). Hududslæt er en kendt mulig bivirkning til HPV-vaccination⁽³⁾. Da urticaria udgør 4% af alle dermatologiske klager i almen praksis⁽¹²⁾, finder vi en **mindre sandsynlig** sammenhæng.

Gastrointestinalt

To patienter havde mavesmerter indenfor de første 12 mdr. (7 dage og 9 mdr.). Mavesmerter er beskrevet som en kendt mulig bivirkning⁽⁹⁾, men er samtidig en hyppig henvendelsesårsag i almen praksis⁽¹²⁾. Der er således en **mindre sandsynlig** sammenhæng, omend sandsynligheden er størst for patienten med debut efter syv dage.

Muskuloskeletale smerter

En patient henvender sig med muskuloskeletale smerter 5 mdr. efter vaccination. I baggrundsbefolkningen er muskuloskeletale smerter årsag til hyppig henvendelse i almen praksis⁽¹⁴⁾, hvorfor vi finder en **mindre sandsynlig** sammenhæng.

De to efterfølgende symptomer falder udenfor vores klassifikation, idet de opstår mere end 12 mdr. efter vaccination. Vi har alligevel valgt at omtale dem her.

Autoimmun sygdom

En pige diagnosticeres med dissemineret sklerose 21 mdr. efter vaccination, og en anden med morbus Crohn efter 32 mdr. Sundhedsstyrelsen benytter en særlig tidsmæssig sammenhæng ved autoimmune lidelser, idet de angiver mindre sandsynlig sammenhæng ved debut mere end to mdr. efter vaccination⁽⁹⁾. Endvidere har et tidligere omtalt stort dansk-svensk registerstudie⁽¹³⁾ afkræftet sammenhæng mellem vaccination og autoimmun lidelse.

Trombocytopeni

En patient udviklede trombocytopeni 82 mdr. efter vaccination. Trombocytopeni er en kendt mulig bivirkning til HPV-vaccination, men vi har ikke medregnet den i vores opgørelse over bivirkningshyppighed på grund af debut mere end 12 mdr. efter vaccination.

Symptomkomplekser

Vi har efterfølgende på tilsvarende vis gennemgået symptomkomplekserne.

Patient nummer 1 og 5 havde mere end to symptomer i samme tidsrum indenfor de første 12 mdr.

Patient nummer 10 havde symptomer fra to forskellige organsystemer med tre mdrs. mellemrum indenfor de første 12 mdr. Patient nummer 3 og 13 havde hver ét enkelt symptom indenfor hhv. syv og en måned. Fælles for dem gælder, at deres øvrige symptomer først debuterer flere år senere. Man kan således overveje, om der er tale om enkeltstående symptomer fremfor et symptomkompleks.

Idet symptomerne for ovenstående fem patienter, jvf. tidligere gennemgang, er hyppige symptomer i baggrundsbefolkningen, finder vi en **mindre sandsynlig** sammenhæng med vaccinationen.

For de resterende var der symptomdebut mere end 12 mdr. efter vaccination, hvor der var henvendelser med symptomer fra forskellige organsystemer med flere måneders interval mellem henvendelserne (mediantid på 26 mdr. [1-71 mdr.]). Ydermere forekommer symptomerne hyppigt i almen praksis. Vi tolker således, at der er en **mindre sandsynlig** sammenhæng mellem vaccination og disse symptomer.

Samlet set finder vi ialt 19 patienter med symptomer indenfor de første 12 mdr. Det vurderes, at der er en **mindre sandsynlig** sammenhæng mellem vaccination og symptom(er).

Sammenfatning af bivirkninger

Samlet set finder vi ingen patienter med **mulige** bivirkninger efter vaccination. Prævalensen af bivirkninger i studiet er således 0%.

Idet langvarig hovedpine, svimmelhed, træthed og epilepsi på nuværende tidspunkt ikke er anerkendte bivirkninger og Sundhedsstyrelsen finder utilstrækkelig dokumentation for sammenhæng med vaccination, har vi valgt at ekskludere disse patienter i vores endelige beregning. Der resterer således 11 patienter med en **mindre sandsynlig** sammenhæng med vaccination.

Såfremt disse 11 patienter, der er klassificeret som "mindre sandsynlig sammenhæng" ved senere undersøgelser viser sig at repræsentere bivirkninger til HPV-vaccinen, er den maksimale, mulige hyppighed i dette studie derfor 1,6% ($11/690 \times 100$).

I et andet studie kunne det være interessant at undersøge, om patienter med symptomer, der indtil nu er klassificeret som "utilstrækkelig dokumentation", reelt udgør endnu ikke dokumenterede bivirkninger til vaccinen.

Flere studier finder ikke signifikant sammenhæng mellem HPV-vaccination og indberettede bivirkninger fraset lokale reaktioner^(5,15,16,3,13). Dette understøtter vores data, hvor vi ikke finder sammenhæng mellem symptomer og vaccination. EMA har endvidere gennemgået internationale data, dette primært mhp. at få afklaret, om der er sammenhæng mellem vaccination og POTS samt CRPS. Resultaterne blev offentliggjort 05.11.2015, hvor man ikke fandt nogen sammenhæng⁽¹⁰⁾.

Vaccination efter TV-program

I dette studie finder vi et markant fald i tilslutningen til vaccinationsprogrammet fra 2002 til 2003 på 44%. Det kan således ikke udelukkes, at TV-programmet, "*De vaccinerede piger - syge og svigtede*", har haft en effekt på tilslutningen til vaccinationsprogrammet.

I vores undersøgelse antager vi, at patienterne er født ligeligt fordelt hen over året i de to fødselsårsgange, hvorfor de to kohorter kan sammenlignes. Ydermere antager vi, at antal vaccinerede før 01.04. og efter 01.11 er ens i de to grupper. Vi kan se, at flere af pigerne i årgang 2002 lader sig vaccinere helt op til ét år efter deres 12 års fødselsdag. Vi må antage, at det samme er gældende for årgang 2003, hvorfor den markante forskel i tilslutningen til vaccinationsprogrammet ikke nødvendigvis kun er udtryk for mediernes påvirkning, men også at vaccinations-tidspunktet kan være udskudt ift. fødselsdatoen. Det ville være interessant at følge årgang 2003 mhp., om de ikke-vaccinerede lader sig vaccinere senere hen, samt evt. ved spørgeskemaundersøgelse at få afklaret om årsagen til manglende eller udskudt vaccination skyldes TV-programmet.

Sammenfattende diskussion

Studiet tager afsæt i en stikprøvepopulation bestående af patienter fra tre praksis i Region Midt. Der er tale om tre landpraksis, hvorfor det ikke uden videre kan antages, at resultaterne er repræsentative for piger i hele Danmark. For at øge repræsentativiteten og dermed generaliserbarheden kunne man lave samme studie på en kohorte, der repræsenterer både land- og bypraksis fra alle fem regioner.

Studiet er et registerstudie der bygger på journalgennemgange. Styrken ved denne studietype er, at vi kun får symptomer med, som har haft en sådan karakter, at patienterne har søgt læge. Svagheden er, at vi risikerer underrapportering, idet der kan være piger med symptomer, som ikke har søgt læge. Det kan ligeledes være en selekteret gruppe, der vælger at henvende sig hos lægen, hvorfor hyppigheden kan være skævvredet. Endvidere afhænger data af den lægelige dokumentation af henvendelsessymptomerne. Der kan her være en underrapportering, hvis lægen ikke har nedskrevet alle patientens symptomer ved hver kontakt.

Man kunne i stedet have foretaget en spørgeskemaundersøgelse. Men i dette tilfælde ville vi risikere en overrapportering af mulige bivirkninger særligt fordi, der har været stor bevågenhed netop herpå. Ydermere kan det være svært for patienterne at huske evt. symptomer tilbage i tiden ved et sådant retrospektivt studie.

Vi har forsøgt at undgå misklassifikation i vores dataindsamling ved at benytte Sundhedsstyrelsens bivirkningsliste (se bilag 3) og efterfølgende klassifikationskriterier (se faktaboks 3). Der kan dog foreligge en mulig fejlkilde i dette arbejde.

For at afdække om de "utilstrækkeligt dokumenterede" symptomer kunne repræsentere endnu ikke erkendte bivirkninger til vaccinen, kunne man foretage et registerstudie med en sammenlignelig kohorte, f.eks. 10 år tidligere, mhp. at undersøge prævalensen af henvendelsesårsagerne i en ikke-vaccineret gruppe og sammenligne dette med hyppigheden af henvendelsesårsager i dette studie. Hermed vil man med større sikkerhed kunne udtale sig om, om de symptomer, vi har registreret, er udtryk for hyppigheden i aldersgruppen eller kunne være et udtryk for bivirkninger. I et sådant studie vil man også få mulighed for at vurdere om antagelsen om, at en bivirkning opstår inden for 12 mdr. også er gældende for HPV-vaccinen.

Pigernes alder på vaccinationstidspunktet er ofte tidspunktet, hvor der ses debut af forskellige symptomer og kroniske lidelser. Ved gennemgang af resultaterne kan man få en fornemmelse af, at der snarere er en sammenhæng mellem symptomer og pigernes alder frem for en sammenhæng med det, at de er HPV-vaccinerede. Dette ville være interessant at undersøge nærmere.

Konklusion

Vi har i vores gennemgang fundet mulige symptomer hos 135 piger. Vi har efterfølgende gennemgået data og ikke fundet nogen kausal sammenhæng mellem symptomer og vaccination hos nogle af patienterne. Hos 11 patienter finder vi mindre sandsynlig sammenhæng svarende til en mulig prævalens på 1,6%.

Til trods for at dette studie ikke har påvist nogen sammenhæng mellem symptomer på mulige bivirkninger og HPV-vaccination, ser vi alligevel et fald i tilslutningen til vaccinationsprogrammet fra 2002 til 2003 på 44%. Dette efter at TV programmet, "*De vaccinerede piger - syge og svigtede*", blev sendt 26.03.2015. Det kan således ikke udelukkes, at den negative mediebevågenhed omkring HPV-vaccinen har haft indflydelse på tilslutningen til vaccinationsprogrammet.

Perspektivering

Spørgsmålet er om HPV-vaccinen fortsat vurderes sikker, og om man i almen praksis fortsat skal anbefale HPV-vaccination til unge raske piger. Vi har i dette studie ikke fundet grund til, at man ikke fremadrettet kan anbefale HPV-vaccination til 12-årige piger. Vi finder det endvidere bekymrende, at det ser ud til, at tilslutningen til vaccinationsprogrammet er faldet markant i 2015, idet virkningen af vaccinen er afhængig af en sufficient tilslutning for at opnå flokkimmunitet og fald i antal patienter smittet med kondylomer⁽¹⁷⁾.

Referenceliste

1. <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/nyheder/2015/~media/BACAF80C629F4BE8A47CF6A2EBE9F283.ashx> (siden søgt 02.12.2015)
2. <http://www.ssi.dk/Vaccination/Boernevaccination/Sporqsmal%20og%20svar/Om%20HPV-vaccination.aspx> (siden søgt 29-11-2015)
3. *Drug Saf.* 2013 Jun;36(6):393-412. doi: 10.1007/s40264-013-0039-5. **Safety of human papillomavirus vaccines: a review.**
4. *Ann Med.* 2013 Mar;45(2):182-93. doi: 10.3109/07853890.2011.645353. Epub 2011 Dec 22. **Human papillomavirus (HPV) vaccine policy and evidence-based medicine: are they at odds?** [Tomljenovic L](#)¹, [Shaw CA](#).
5. *BMC Infect Dis.* 2011 Jan 12;11:13. doi: 10.1186/1471-2334-11-13. **Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis.** [Lu B](#)¹, [Kumar A](#), [Castellsagué X](#), [Giuliano AR](#).
6. <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/nyheder/2015/status-paa-indberettede-bivirkninger-til-hpv-vaccinen> (siden søgt 26-11-2015)
7. <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/nyheder/2015/~media/31C8B1F3E6734E54A95922C2385EA5B1.ashx> (siden søgt 29-11-2015)
8. <http://www.ssi.dk/Aktuelt/Temaer/Generelle%20temaer/Vaccination%20mod%20livmoderhalskraft.aspx> (siden søgt 29-11-2015)
9. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen> (siden søgt 02.12.2015)
10. CAUSALITY ASSESSMENT OF AN ADVERSE EVENT FOLLOWING IMMUNIZATION (AEFI), User manual for the revised WHO classification
11. <http://www.ema.europa.eu/ema/> (siden søgt 03.12.2015)
12. <http://www.netdoktor.dk/sygdomme/fakta/muskelsmerter.htm> (siden søgt 03.12.2015)
13. *BMJ.* 2013 Oct 9;347:f5906. doi: 10.1136/bmj.f5906. **Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study.** [Arnheim-Dahlström L](#)¹, [Pasternak B](#), [Svanström H](#), [Sparén P](#), [Hviid A](#).
14. <http://pro.medicin.dk/Specielleemner/Emner/500> (siden søgt 03.12.2015)
15. *J Clin Pharm Ther.* 2011 Feb;36(1):1-9. doi: 10.1111/j.1365-2710.2009.01150.x. **Quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine: a review of safety, efficacy, and pharmacoeconomics.** [Pomfret TC](#)¹, [Gagnon JM Jr](#), [Gilchrist AT](#).
16. *Braz J Infect Dis.* 2014 Nov-Dec;18(6):651-9. doi: 10.1016/j.bjid.2014.02.005. Epub 2014 Apr 27. **Safety, tolerability and side effects of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review.** [Gonçalves AK](#)¹, [Cobucci RN](#)², [Rodrigues HM](#)², [de Melo AG](#)², [Giraldo PC](#)³
17. <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/vaccination/hpv-vaccination> (siden søgt 29-11-2015)

Supplerende kildeliste

- *Expert Rev Vaccines.* 2014 Nov;13(11):1297-306. doi: 10.1586/14760584.2014.959931. Epub 2014 Sep 14. **Strategies for continuous evaluation of the benefit-risk profile of HPV-16/18-AS04-adjuvanted vaccine.** [Angelo MG](#)¹, [Taylor S](#), [Struyf F](#), [Tavares Da Silva F](#), [Arellano F](#), [David MP](#), [Dubin G](#), [Rosillon D](#), [Baril L](#).
- *Vaccine.* 2014 May 13;32(23):2670-4. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.12.037. Epub 2014 Jan 8. **Systematic review of human papillomavirus vaccine coadministration.** [Noronha AS](#)¹, [Markowitz LE](#)¹, [Dunne EF](#)
- *Expert Rev Vaccines.* 2007 Oct;6(5):863-9. **Neurological adverse events of immunization: experience with an aluminum adjuvanted meningococcal B outer membrane vesicle vaccine.** [Nøkleby H](#)¹.
- <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/vaccination/hpv-vaccination/bivirkninger-ved-hpv-vaccinen> (siden søgt 26-11-2015)
- <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/nyheder/2015/ema-vil-klarlaegge-sikkerhedsprofilen-ved-hpv-vacciner-yderligere> (siden søgt 29-11-2015)
- <http://www.ssi.dk/Vaccination/Boernevaccination/Sporqsmal%20og%20svar/Om%20HPV-vaccination.aspx> (siden søgt 1-2-2015)

Appendix

Bilag 1. Søgestreng

Artikelsøgning på PubMed med ordene:

"*human papilloma virus vaccination*" AND "*adverse effects*" giver ni hits.

En artikel udvælges for at få egnede MeSH ord.

MeSH søgning på "*Papillomavirus vaccines/adverse effects*"[MeSH], giver 4675 hits.

Efterfølgende søgning på "*Papillomavirus vaccines*"[Majr] AND "*adverse effects*", giver 483 hits.

Ved brug af nedenstående filtre, minimeres antallet af hits løbende:

Review: 100 hits

5 years: 34 hits

Danish: 31 hits

English: 31 hits

Female: 25 hits

25 abstracts gennemlæses og der findes syv fuldartikler, der dækker formålet som baggrundsviden for HPV-vaccination og bivirkninger.

Bilag 2. Lægepraksis

Lægehuset i Ans
Teglgade 23
8643 Ans By

Ulstrup Lægepraksis
Teglværksvej 2 A
8860 Ulstrup

Lægerne i Møldrup
Nørregade 15
9632 Møldrup

Bilag 3. Sundhedsstyrelsens liste over bivirkninger

Kilde:

<https://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/vaccination/hpv-vaccination/bivirkninger-ved-hpv-vaccinen>

| Systemorganklasse | Bivirkninger |
|---|---|
| Infektioner og parasitære | Cellulitis på injektionsstedet |
| Blod og lymfesystem | Idiopatisk trombocytopenisk purpura, lymfadenopati |
| Immunsystemet | Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner |
| Nervesystemet | Hovedpine, Akut dissemineret encefalomyelitis, Svimmelhed, Guillain-Barré-syndrom, synkope undertiden efterfulgt af toniske/kloniske kramper |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Bronkospasme |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme, opkast |
| Hud og subkutane væv | Urticaria |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Smerter i ekstremiteter, artralgi, myalgi |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | På injektionsstedet: erytem, smerter, hævelser, pyreksi, hæmatom, pruritus Almene: asteni, kulderystelser, træthed, utilpashed |