

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V06230373

HPV-vaccination og bivirkninger

Maria Holst Algren¹, Louise Hjarnaa¹, Palle Valentiner-Branth², Anders Hviid^{3,4}, Lau Thygesen¹, Janne Tolstrup¹ & Amalie Timmermann¹

1) Statens Institut for Folkesundhed, Syddansk Universitet, 2) Infektionsepidemiologi & Forebyggelse, Statens Serum Institut, 3) Afdeling for Epidemiologisk Forskning, Statens Serum Institut, 4) Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2023;185:V06230373

HOVEDBUDSKABER

- Én ud af fire piger født i 1993-2010 har ikke gennemført HPV-vaccinationsprogrammet.
- Baseret på 14 danske studier er der ikke øget risiko for alvorlig sygdom som POTS eller relaterede symptomer efter HPV-vaccination.
- Bekymringer om alvorlige bivirkninger bør ikke afholde nogen fra at få HPV-vaccination.

Humant papillomvirus (HPV) er på verdensplan den mest almindelige seksuelt overførte infektion [1]. Vedvarende infektion med højrisiko-HPV-typer er forbundet med udvikling af livmoderhalskræft [1], som er den fjerdehyppigste kræftsygdom blandt kvinder globalt [2]. Desuden er infektion med højrisiko-HPV-typer forbundet med øget risiko for oropharynx-, anal-, vulva-, vaginal- og peniskræft, mens infektion med lavrisiko-HPV-typer er forbundet med øget risiko for kønsvorter [1].

For at forebygge livmoderhalskræft blev HPV-vaccination til piger fra 12 år en del af det danske børnevaccinationsprogram fra januar 2009, og fra september 2019 blev HPV-vaccination til drenge en del af børnevaccinationsprogrammet [3]. Sundhedsstyrelsen sigter mod, at 90% af alle piger skal HPV-vaccineres [4], men kun 75% af piger født år 1993-2010 har gennemført HPV-vaccinationsprogrammet, og andelen, der gennemfører HPV-vaccinationsprogrammet, er væsentligt lavere end for andre vacciner i det danske vaccinationsprogram [5]. HPV-vaccinationstilslutningen antages at være påvirket af en mediedebat i 2015-2016 om formodede bivirkninger af HPV-vaccinationen [6]. Den relativt lave tilslutning til HPV-vaccination sammenlignet med andre vaccinationer [5] indikerer, at de danske unge og deres forældre stadig er i tvivl om, hvorvidt de gavnlige effekter ved HPV-vaccination overstiger risikoen for mulige bivirkninger. HPV-vaccinen kan som alle andre vacciner give bivirkninger [7]. Disse bivirkninger vurderes både ud fra randomiserede kontrollerede studier ved godkendelsen af vaccinen og ved løbende indberetninger fra læger og borgere [7]. Med udgangspunkt i de randomiserede kontrollerede studier vurderes HPV-vaccination at kunne give de i **Tabel 1** listede bivirkninger [8].

TABEL 1 Bivirkninger ved nivalent humant papillomvirusvaccine som oplyst i indlægsseddel [8].

Meget almindelig (> 1 ud af 10)	Bivirkninger på injektionsstedet, dvs. smerte, hævelse og rødmen Hovedpine
Almindelig (≤ 1 ud af 10)	Bivirkninger på injektionsstedet i form af blå mærke og kløe Feber Træthed Svimmelhed Kvalme
Ikke almindelig (≤ 1 ud af 100)	Hævede lymfekirtler i hals, armhule eller lyske Nældefeber Besvimelse, nogle gange ledsaget af rysten eller stivhed Opkastning Ledsmerter Ømme muskler Unormal træthedsfølelse eller svaghed Kulderystelser Generel følelse af utilpashed
Sjælden (≤ 1 ud af 1.000)	Allergiske reaktioner
Ikke kendt	Alvorlige anafylaktiske reaktioner

FORMODEDE BIVIRKNINGER I DANMARK

Blandt HPV-vaccinerede piger og kvinder i Danmark er de hyppigst rapporterede formodede bivirkninger træthed [9-11], kognitiv dysfunktion [9-11], hovedpine [9-11], svimmelhed [9-11], smerter [9-11] og søvnforstyrrelser [10, 11], og en stor del af de piger og kvinder, som rapporterede langvarige alvorlige formodede bivirkninger efter HPV-vaccination, havde symptomer til fælles med postural ortostatisk takykardi-syndrom (POTS) [9-11]. Et studie har vist, at infektion i perioden omkring HPV-vaccination øgede risikoen for at indrapportere alvorlige formodede bivirkninger [12], mens to andre studier viste, at piger med formodede bivirkninger havde hyppigere kontakt med sundhedsvæsenet inden HPV-vaccination sammenlignet med piger, som ikke oplevede bivirkninger [13, 14]. Sygdom forud for vaccination bør derfor også tages i betragtning i

vurderingen af mulige bivirkninger ved HPV-vaccination [14]. De nævnte studier har dog ikke sammenlignet de vaccinerede piger og kvinder med piger/kvinder, der ikke er HPV-vaccineret [9-11, 13, 14]. Studierne belyser altså ikke mulige sammenhænge mellem HPV-vaccination og formodede bivirkninger.

ER HPV-VACCINATION FORBUNDET MED ØGET RISIKO FOR SYGDOM?

Formålet med denne artikel er at give et overblik over den eksisterende danske litteratur om risikoen for mulige bivirkninger efter HPV-vaccination. For at kunne belyse en mulig årsagssammenhæng fokuserer vi alene på studier, der både har inkluderet HPV-vaccinerede personer og en kontrolgruppe. *Hammer et al* (2016) har tidligere konkluderet, at HPV-vaccination ikke er forbundet med øget risiko for alvorlig sygdom [15]. Siden 2016 er der dog publiceret en række nye danske studier om mulige bivirkninger ved HPV-vaccination, og denne artikel vil derfor sammenfatte evidensen fra disse og de tidligere publicerede danske studier om sammenhænge mellem HPV-vaccination og mulige bivirkninger.

På baggrund af en systematisk PubMed-søgning foretaget den 20. februar 2023 identificerede vi 14 danske studier, der sammenlignede forekomsten af sygdom eller symptomer blandt HPV-vaccinerede personer med forekomsten i en kontrolgruppe. De 14 studier er sammenfattet i **Tabel 2**.

TABEL 2 Studiedesign, population, udfaldsmål og resultater i danske studier, der har undersøgt sammenhænge mellem HPV-vaccinationsstatus og efterfølgende sygdom.

Reference	Studiedesign	Population ^a	n	Udfaldsmål	Resultat
Arnheim-Dahlström et al, 2013 [16]	Kohortestudie ^b	Piger i alderen 10-17 år fra Danmark og Sverige	997.585	Hospitalskontakter med autoimmune events, neurologiske events og venøs tromboembolisme	Nogen sammenhæng ^c
Scheller et al, 2014 [17]	Selvkontrolleret case-seriedesign-studie ^d	Piger/kvinder i alderen 10-44 år	1.613.798 ^b	Hospitalskontakter med venøs tromboembolisme	Ingen sammenhæng
Scheller et al, 2015 [18]	Den primære analyse brugte et kohortedesign ^b , og en sekundær analyse brugte et selvkontrolleret case-seriedesign ^d	Piger/kvinder i alderen 10-44 år fra Danmark og Sverige	3.983.824	Hospitalskontakter med multipel sklerose og andre sygdomme i centralnervesystemet	Ingen sammenhæng
Krogsgaard et al, 2017 [19]	Kohortestudie ^b	Piger født 1996-2002	214.240	Konsultationer i dagtid og hyppig kontakt til almenpraktiserende læge (> 7 konsultationer årligt)	Nogen sammenhæng ^e
Scheller et al, 2017 [20]	Matchet kohortestudie ^b	Gravide kvinder	395.139-538.169 ^f	Alvorlig fødselsdefekt, spontan abort, præterm fødsel, dødfødsel, lav fødselsvægt og lille størrelse i forhold til gestationsalder	Ingen sammenhæng
Frisch et al, 2018 [21]	Kohortestudie ^b	Drenge i alderen 10-18 år	568.410	Hospitalskontakter med 39 autoimmune sygdomme, 12 neurologiske sygdomme og venøs tromboembolisme	Ingen sammenhæng
Hviid et al, 2018 [22]	Kohortestudie ^b	Kvinder i alderen 18-44 år fra Danmark og Sverige	3.126.790	Hospitalskontakter med en lang række autoimmune sygdomme og udvalgte neurologiske sygdomme, f.eks. Guillain-Barrés syndrom og narkolepsi	Nogen sammenhæng ^g
Faber et al, 2019 [23]	Kohortestudie ^b	Gravide kvinder	350.739-522.705 ^f	Spontan abort, dødfødsel og spædbarns dødelighed i barnets første leveår	Ingen sammenhæng
Gazibara et al, 2020 [24]	Kohortestudie ^b	Piger/kvinder i alderen 15-20 år	41.333	Selvrapporteret hovedpine, mavepine, nakkesmerter, menstruationssmerter, ondt i halsen, tristhed, irritation, nervøsitet og søvnproblemer	Ingen sammenhæng
Hviid et al, 2020 [25]	Selvkontrolleret case-seriedesign-studie ^d	Piger/kvinder i alderen 10-44 år	1.375.737 ⁱ	Hospitalskontakter med kronisk træthedssyndrom, komplekst regionalt smertesyndrom og POTS	Ingen sammenhæng
Thomsen et al, 2020 [26]	Matchet kohortestudie ^b og selvkontrolleret case-seriedesign-studie ^d	Piger i alderen 11-17 år	628.034	Hospitalskontakter med smerte, træthed og kredsløbsrelaterede symptomer	Ingen sammenhæng
Hviid et al, 2021 [27]	Kohortestudie ^b	Piger fra 5.-9. kl.	14.068	Antal sygedage	Ingen sammenhæng
Hviid & Laksafoss, 2021 [28]	Selvkontrolleret case-seriedesign-studie ^d	Piger/kvinder i alderen 10-29 år	853.879 ^j	Hospitalskontakter med infektionssygdomme	Ingen sammenhæng
Hviid & Thiesson, 2021 [29]	Kohortestudie ^b	Piger/kvinder i alderen 11-34 år	996.300	præmatur ovarieinsufficiens	Ingen sammenhæng

HPV = humant papillomvirus ; POTS = postural ortostatisk takykardi-syndrom.

a) Studiepopulationen er fra Danmark, medmindre andet er angivet.

b) I kohortestudiet sammenlignes forekomsten af udfaldsmålet blandt HPV-vaccinerede og ikke-HPV-vaccinerede.

c) Øget forekomst af Behçets syndrom, Raynauds syndrom og type 1-diabetes (primært i Sverige) blandt HPV-vaccinerede piger, men forekomsten var lige stor i perioden umiddelbart efter vaccination og efter 181 dage. Ingen sammenhæng for 26 andre sygdomme.

d) I det selvkontrollerede case-seriedesign-studie udgør pigerne/kvinderne deres egen kontrolgruppe.

e) Vaccinerede piger havde flere kontakter til almenpraktiserende læger.

f) Populationsstørrelsen var forskellig afhængig af udfaldsmålet.

g) Øget forekomst af Hashimotos thyroiditis, cøliaki, lokaliseret lupus erythematosus disseminatus, pemphigus vulgaris, Addisons sygdom, Raynauds syndrom og anden encefalitis, myelitis eller encefalomyelitis, blandt HPV-vaccinerede piger efter HPV-vaccination. Efter justering for multiple test og sammenligning af sygedomsforekomsten i perioden umiddelbart efter vaccination med sygedomsforekomsten i perioden fra 181 dage efter vaccination var der kun øget forekomst af cøliaki efter HPV-vaccination. Ingen sammenhæng for 38 andre sygdomme.

h) 4.375 cases.

i) 869 cases.

j) 50.599 cases.

I et dansk selvkontrolleret case-seriedesign-studie af knap 1,38 millioner piger, hvoraf 869 oplevede enten kronisk træthedssyndrom, komplekst regionalt smertesyndrom eller POTS, blev der ikke påvist øget risiko for disse syndromer i en etårsperiode efter vaccination [25]. Ligeledes viste et andet studie ingen forskel i risikoen for hospitalsindlæggelser med POTS, kronisk træthedssyndrom eller andre relaterede symptomer mellem HPV-vaccinerede og ikke-HPV-vaccinerede piger [26].

I tre studier har man undersøgt, om der er forskel i forekomsten af venøs tromboembolisme mellem HPV-vaccinerede og ikke-HPV-vaccinerede piger og kvinder, og disse studier viste ingen forskelle [16, 17, 22]. I et studie, som undersøgte sammenhængen mellem HPV-vaccination og sklerose og andre nerverelaterede sygdomme i perioden fra HPV-vaccination og et år frem, blev der ligeledes ikke påvist øget risiko [18]. Endelig blev der i et studie, som undersøgte sammenhængen mellem HPV-vaccination og primær ovarieinsufficiens, ikke vist nogen sammenhæng [29].

I et studie blev en række selvrapporterede helbredsmål blandt HPV-vaccinerede og ikke-HPV-vaccinerede undersøgt, og studiet viste ingen forskel i forekomsten af hverken mentale eller fysiske helbredsproblemer [24].

Studier af sygefravær og brugen af almenpraktiserede læge viste samme resultat [19, 27]. Et andet studie viste ligeledes ikke øget risiko for hospitalsindlæggelser med infektionssygdomme i forlængelse af HPV-vaccination [28].

HPV-vaccinen er ikke godkendt til brug under graviditeten, men i to studier har man undersøgt, om der er øget risiko for abort, præterm fødsel, lav fødselsvægt eller dødfødsel blandt kvinder, der fik vaccinen under deres graviditet, sammenlignet med kvinder, som modtog vaccinen på andre tidspunkter, og disse studier viste ingen forskel i risiko [20, 23].

Da HPV-vaccinen først blev en del af det danske børnevaccinationsprogram til drenge i 2019, er størstedelen af de eksisterende studier foretaget blandt piger og kvinder. I ét enkelt studie har man dog undersøgt sammenhængen mellem HPV-vaccination og 51 autoimmune eller neurologiske lidelser samt venøs tromboembolisme blandt drenge, før HPV-vaccination til drenge blev en del af det gratis børnevaccinationsprogram, og studiet viste ingen forskel mellem HPV-vaccinerede og ikke-HPV-vaccinerede drenge [21].

Samlet set viste 11 ud af de 14 studier ingen sammenhæng mellem HPV-vaccination og efterfølgende sygdom. I to studier undersøgte man forskellen i forekomsten af en række alvorlige kroniske sygdomme mellem HPV-vaccinerede og ikke-HPV-vaccinerede piger og kvinder og fandt øget risiko for hhv. tre [16] og syv [22] sygdomme. Disse sygdomme blev undersøgt nærmere ved at sammenligne forekomsten i perioden umiddelbart efter HPV-vaccination med perioden fra 181 dage efter vaccination og ved at tage højde for multiple test, hvorefter der kun var øget forekomst af cøliaki [22].

I et tredje studie undersøgte man kontakter til almenpraktiserende læger blandt piger, der var vaccineret mod HPV og/eller mæslinger, fåresyge og røde hunde (MFR) sammenlignet med ikkevaccinerede piger [19]. Studiet viste, at både de HPV- og MFR-vaccinerede piger havde flere kontakter til almenpraktiserende læger [19]. Den øgede kontakt sås både før og efter vaccination, men var mere udpræget efter vaccination [19].

ER POSTURAL ORTOSTATISK TAKYKARDI-SYNDROM EN BIVIRKNING TIL HPV-VACCINATION?

Af den deskriptive litteratur ses, at nogle piger og kvinder har oplevet POTS eller POTS-symptomer efter HPV-vaccination [9-11]. Denne litteraturgennemgang viser dog, at risikoen for sådanne sygdomme og symptomer er lige så stor uden HPV-vaccination. Det kan ikke afvises, at HPV-vaccination kan være en af flere udløsende faktorer for POTS, og at POTS derfor kan optræde i forlængelse af vaccination. Der må dog formodes at være andre udløsende faktorer, som f.eks. en infektion, hvilket understøttes af, at infektion i perioden omkring HPV-vaccination var forbundet med øget risiko for at indrapportere alvorlige formodede bivirkninger [12]. Piger og kvinder, der er disponeret for POTS, vil altså med stor sandsynlighed få det, uanset om de bliver HPV-vaccineret eller ej, hvilket kan forklare, hvorfor nogen oplever POTS som en bivirkning til HPV-vaccination, samtidig med at risikoen ikke er højere blandt HPV-vaccinerede end blandt kontroller.

Begrænsninger

Denne litteraturgennemgang er alene baseret på danske observationelle studier. Studierne er generelt af høj kvalitet og giver derfor med overvejende sandsynlighed et godt billede af risikoen for bivirkninger blandt danske piger og kvinder, men fundene kan ikke nødvendigvis overføres til andre lande. En tidligere systematisk litteraturgennemgang af både danske og internationale kliniske studier viste, at HPV-vaccination reducerer risikoen for forstadier til HPV-relateret kræft, men muligvis øger risikoen for nogle neurologiske lidelser [30]. Den absolutte risiko for potentiel skadevirkning var dog langt mindre end den mulige gavnlige effekt, og analysen af skadevirkninger var alene eksplorativ, idet studierne ikke var designet til at vurdere skadevirkninger

[30].

En del af de danske studier er baseret på registeroplysninger, hvilket kan give en underrapportering af mindre alvorlige sygdomme samt sygdomme, der er karakteriseret ved uspecifikke symptomer som POTS. I Danmark registreres POTS med en selvstændig ICD-10-kode, og hvis en potentiel underrapportering skulle være påvirket af vaccinationsstatus, vil de ikkevaccinerede formentlig have fået diagnosen sjældnere end vaccinerede med de samme symptomer, særligt efter signalet blev kendt i offentligheden.

Ét af de danske studier fandt en øget risiko for cøliaki blandt HPV-vaccinerede kvinder i alderen 18-44 år [22]. Det kan ikke afvises, at det er et tilfældigt fund, men det bør undersøges nærmere i fremtidige studier.

I Danmark har man siden 2009 anvendt tre forskellige HPV-vacciner, og den nyeste, nivalent human papillomavirusvaccine, har været i brug siden november 2017 [3]. En del af studierne i denne artikel er således baseret på data om tidligere anvendte typer af HPV-vacciner, og det er fortsat relevant at følge sikkerheden af nivalent human papillomavirusvaccine, ligesom der også er brug for mere viden om HPV-vaccination blandt drenge.

KONKLUSION

HPV-vaccination er som alle andre vacciner forbundet med bivirkninger som blandt andet hævelse, rødmen, træthed, hovedpine og kvalme. Blandt 14 danske epidemiologiske studier viste størstedelen af studierne dog ingen sammenhænge mellem HPV-vaccination og efterfølgende sygdom. Det bør især understreges, at HPV-vaccination ikke var forbundet med øget risiko for POTS eller relaterede symptomer. Bekymringer for alvorlige bivirkninger bør altså ikke afholde nogen fra at blive HPV-vaccineret, særligt set i lyset af at HPV-vaccination beskytter mod HPV-infektion, der er skyld i alvorlige kræftformer.

Patienter, der efter vaccination oplever alvorlige symptomer, skal som altid sendes videre til relevant udredning, uanset om man som læge er enig i, at symptomerne skyldes vaccination, og alle formodede bivirkninger skal fortsat indrapporteres til Lægemiddelstyrelsen.

Korrespondance *Amalie Timmermann*. E-mail: atimmermann@health.sdu.dk

Antaget 28. september 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 20. november 2023

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V06230373

SUMMARY

HPV vaccination and side effects

Maria Holst Algren, Louise Hjarnaa, Palle Valentiner-Branth, Anders Hviid, Lau Thygesen, Janne Tolstrup & Amalie Timmermann

Ugeskr Læger 2023;185:V06230373

In Denmark, the proportion of children completing the HPV vaccination program is lower than for other vaccines, and the relatively low uptake is believed to be influenced by a media debate on suspected side effects

of HPV vaccination. Based on a systematic PubMed search, this review identified 14 Danish studies that compared symptoms or disease incidence among HPV-vaccinated individuals with the incidence in a control group. Most studies showed no association between HPV vaccination and subsequent illness.

REFERENCER

1. Kombe AJK, Li B, Zahid A et al. Epidemiology and burden of human papillomavirus and related diseases, molecular pathogenesis, and vaccine evaluation. *Front Public Health*. 2021;8:552028.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249.
3. Statens Serum Institut. Vaccination mod human papilloma virus (HPV), 2022. <https://www.ssi.dk/vaccinationer/boernevaccination/vaccination-mod-livmoderhalskraeft> (28. apr 2023).
4. Statens Serum Institut. Annual report on the Danish childhood vaccination programme, 2019. <https://en.ssi.dk/news/epi-news/2019/no-16-17---2019> (11. mar 2020).
5. Statens Serum Institut. Overvågning i tal, grafer og kort – HPV færdiggvacc., Vaccinationstilslutning, 2022. <https://statistik.ssi.dk//sygdomsdata!/?vaccination=6&sex=0&landsdel=100&xaxis=Cohort&show=Graph&datatype=Vaccination> (10. mar 2023).
6. Hansen PR, Schmidtblaicher M, Brewer NT. Resilience of HPV vaccine uptake in Denmark: Decline and recovery. *Vaccine*. 2020;38(7):1842-1848.
7. Statens Serum Institut. Bivirkninger ved HPV-vaccination, 2022. <https://www.ssi.dk/vaccinationer/boernevaccination/vaccination-mod-livmoderhalskraeft/bivirkninger-ved-hpv-vaccination> (6. jul 2023).
8. MSD Danmark ApS. Indlægsseddel: Information til brugeren. Gardasil® 9 injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte, 2022. <https://xnet.dkma.dk/indlaegsseddel/PdfFileServlet?formulationid=19216&lang=da> (24. sep 2023).
9. Brinth L, Theibel AC, Pors K, Mehlsen J. Suspected side effects to the quadrivalent human papilloma vaccine. *Dan Med J*. 2015;62(4):A5064.
10. Ward D, Thorsen NM, Frisch M et al. A cluster analysis of serious adverse event reports after human papillomavirus (HPV) vaccination in Danish girls and young women, September 2009 to August 2017. *Euro Surveill*. 2019;24(19):1800380.
11. Brinth LS, Pors K, Theibel AC, Mehlsen J. Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papilloma virus. *Vaccine*. 2015;33(22):2602-5.
12. Krogsgaard LW, Petersen I, Plana-Ripoll O et al. Infections in temporal proximity to HPV vaccination and adverse effects following vaccination in Denmark: a nationwide register-based cohort study and case-crossover analysis. *PLoS Med*. 2021;18(9):e1003768.
13. Mølbak K, Hansen ND, Valentiner-Branth P. Pre-vaccination care-seeking in females reporting severe adverse reactions to HPV vaccine. A registry based case-control study. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162520.
14. Krogsgaard LW, Bech BH, Plana-Ripoll O, Thomsen RW, Rytter D. Hospital contacts and diagnoses five years prior to HPV vaccination among females referred for suspected adverse vaccine effects: a Danish nationwide case-control study. *Vaccine*. 2019;37(13):1763-1768.
15. Hammer A, Petersen LK, Rolving N et al. Bivirkninger, som formodes at skyldes HPV-vaccination i Danmark. *Ugeskr Læger*. 2016;178:V03160205.
16. Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H et al. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ*. 2013;347:f5906.
17. Scheller NM, Pasternak B, Svanström H, Hviid A. Quadrivalent human papillomavirus vaccine and the risk of venous thromboembolism. *JAMA*. 2014;312(2):187-8.
18. Scheller NM, Svanström H, Pasternak B et al. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA*. 2015;313(1):54-61.
19. Krogsgaard LW, Vestergaard CH, Plana-Ripoll O et al. Health care utilization in general practice after HPV vaccination – a

- Danish nationwide register-based cohort study. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184658.
20. Scheller NM, Pasternak B, Mølgaard-Nielsen D et al. Quadrivalent HPV vaccination and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2017;376(13):1223-1233.
 21. Frisch M, Besson A, Clemmensen KKB et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination in boys and risk of autoimmune diseases, neurological diseases and venous thromboembolism. *Int J Epidemiol*. 2018;47(2):634-641.
 22. Hviid A, Svanström H, Scheller NM et al. Human papillomavirus vaccination of adult women and risk of autoimmune and neurological diseases. *J Intern Med*. 2018;283(2):154-165.
 23. Faber MT, Duun-Henriksen AK, Dehlendorff C et al. Adverse pregnancy outcomes and infant mortality after quadrivalent HPV vaccination during pregnancy. *Vaccine*. 2019;37(2):265-271.
 24. Gazibara T, Thygesen LC, Algren MH, Tolstrup JS. Human papillomavirus vaccination and physical and mental health complaints among female students in secondary education institutions in Denmark. *J Gen Intern Med*. 2020;35(9):2647-2654.
 25. Hviid A, Thorsen NM, Valentiner-Branth P et al. Association between quadrivalent human papillomavirus vaccination and selected syndromes with autonomic dysfunction in Danish females: population based, self-controlled, case series analysis. *BMJ*. 2020;370:m2930.
 26. Thomsen RW, Öztürk B, Pedersen L et al. Hospital Records of Pain, Fatigue, or Circulatory Symptoms in Girls Exposed to Human Papillomavirus Vaccination: Cohort, Self-Controlled Case Series, and Population Time Trend Studies. *Am J Epidemiol*. 2020;189(4):277-285.
 27. Hviid A, Thorsen NM, Thomsen LN et al. Human papillomavirus vaccination and all-cause morbidity in adolescent girls: a cohort study of absence from school due to illness. *Int J Epidemiol*. 2021;50(2):518-526.
 28. Hviid A, Laksafoss A. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and non-targeted infectious disease hospitalisation: population-based self-controlled case series analysis. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;10:100189.
 29. Hviid A, Thiesson EM. Association between human papillomavirus vaccination and primary ovarian insufficiency in a nationwide cohort. *JAMA Netw Open*. 2021;4(8):e2120391.
 30. Jørgensen L, Gøtzsche PC, Jefferson T. Benefits and harms of the human papillomavirus (HPV) vaccines: systematic review with meta-analyses of trial data from clinical study reports. *Syst Rev*. 2020;9(1):43.