

Bivirkninger, som formodes at skyldes HPV-vaccination i Danmark

Anne Hammer¹, Lone Kjeld Petersen¹, Nanna Rolving², Martin Faber Boxill³, Karen Hansen Kallesøe⁴, Sabine Becker², Ulrich Fredberg², Vibeke Neergaard Sørensen², Charlotte Ulrikka Rask⁴, Per Klausen Fink⁴ & Jan Blaakær¹

Vaccination mod humant papillomvirus (HPV) blev godkendt i Europa i 2006 til at forebygge især cervikal dysplasi og cervixcancer. Herudover er der evidens for, at HPV-vaccination kan forebygge kondylomer [1] og HPV-relaterede præmaligne lidelser i vulva, vagina og anus samt analcancer [2]. Tre HPV-vacciner er indtil videre godkendt af det europæiske lægemiddelagentur, EMA, og alle tre vacciner er dermed også godkendt til brug i Danmark. Den bivalente (Cervarix) og den quadrivalente (Gardasil) HPV-vaccine beskytter mod HPV-16 og -18, der forårsager ca. 70% af cervixcancerne [3]. Den nonavalente HPV-vaccine, som endnu ikke kan købes i Danmark (Gardasil-9), yder beskyttelse mod HPV-16, -18, -31, -33, -45, -52 og -58 [4], der samlet forårsager ca. 90% af cervixcancerne [3]. Gardasil og Gardasil-9 beskytter også mod HPV-6 og -11, der forårsager ca. 90% af kondylomerne. Det er estimeret, at der i Europa årligt diagnosticeres 32.000 kvinder og 15.000 mænd med HPV-16- og/eller -18-relateret cancer [5].

Siden Gardasil blev indført i det danske vaccinationsprogram, er incidensen af kondylomer faldet signifikant [1], og nyligt publicerede danske studier har vist, at HPV-vaccinerede kvinder havde 70-80% lavere risiko for at få cervikal dysplasi end ikkevaccinerede kvinder [6, 7]. HPV-vaccinerne har været mistænkt for at give alvorlige bivirkninger, hvilket blandt andet førte til, at de japanske myndigheder stoppede med at anbefale HPV-vaccination i juni 2013 [8]. I Danmark er tilslutningen til HPV-vaccination faldet betydeligt i de seneste år [9], formentlig på grund af negativ medieomtale.

FORMÅL

Baseret på den eksisterende litteratur samt data fra Sundhedsstyrelsen, Lægemiddelstyrelsen og Statens Serum Institut beskrives og diskuteres forekomsten af formodede bivirkninger af HPV-vaccination i Danmark.

HPV-VACCINATION I DANMARK

Vaccination med Gardasilvaccinen er siden den 1. januar 2009 blevet tilbudt piger i 12-årsalderen som en del af det danske børnevaccinationsprogram. Derudover har piger/kvinder, der var født mellem 1985 og 1997 fået tilbud om gratis vaccination i en række *catch up*-programmer for at opnå størst mulig tilslutning til vaccinationsprogrammet. Indtil august 2014 blev HPV-vaccinen givet i et tredosisprogram til alle. Siden er den givet i et todosisprogram til piger i alderen 9-13 år, mens personer over 13 år fortsat anbefales at få tre doser. I Danmark er tilslutningen til HPV-vaccination faldet betydeligt i de seneste år (**Figur 1**) [9]. Hvor 90% af piger født i 1998-2000 fik en dosis, 86% fik to doser, og 82% fik alle tre doser, fik kun 71% af piger født i 2002 den første dosis, 48% fik to doser, og kun 18% fik alle tre doser. Ca. 75% af piger født i 1985-1992 har fået første dosis, mens 56% har fået alle tre doser [10]. Faldet i andelen af 12-årige piger, der har fået tre doser HPV-vaccine, til 18% kan delvist forklares ved, at man i august 2014 overgik til at give kun to doser til denne aldersgruppe. I perioden fra den 1. januar 2009 til den 30. juni 2015 blev der i alt solgt 1.651.152 doser af den quadrivalente HPV-vaccine i Danmark [11]. I samme periode er mere end 500.000 piger og kvinder blevet

STATUSARTIKEL

- 1) Kvindesygdomme og Fødsler, Aarhus Universitetshospital
- 2) Diagnostisk Center, Regionshospitalet Silkeborg
- 3) Pædiatrisk Afdeling, Regionshospitalet Viborg
- 4) Funktionelle Lidelser, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
2016;178:V03160205

HOVEDBUDSKABER

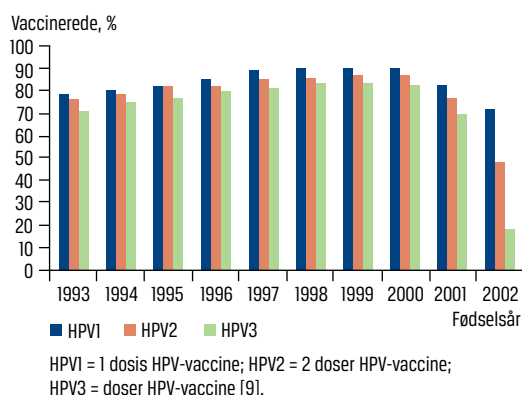
- ▶ Humant papillomvirus (HPV)-vaccine kan ligesom andre lægemidler og vacciner give milde bivirkninger som f.eks. rødme og hævelse ved injektionsstedet samt feber, men der er opstået bekymring om, hvorvidt HPV-vaccination kan være associeret med en række alvorlige lidelser, herunder postural ortostatisk takykardi-syndrom.
- ▶ HPV-vaccination er i randomiserede studier og flere kohortestudier påvist ikke at øge risikoen for en lang række alvorlige tilstande, herunder neurologiske og trombo-

emboliske lidelser, og der er ikke påvist en sammenhæng mellem postural ortostatisk takykardi-syndrom og HPV-vaccination, men mere forskning er påkrævet.

- ▶ Det er vigtigt, at personer, der har symptomer efter HPV-vaccination, undergår en sufficient udredning, så man sikrer sig, at de får den nødvendige behandling, idet der kan være tale om en somatisk, psykiatrisk eller funktionel grundlidelse, som ikke skyldes HPV-vaccinen.

FIGUR 1

Tilslutning til humant papillomvirus (HPV)-vaccination blandt kvinder født i perioden 1993-2002 i Danmark.



vaccineret, mens ca. 13.391 mænd pr. 22. januar 2016 har indløst en recept på en HPV-vaccine. På verdensplan er der givet mere end 175 millioner doser vaccine.

INDRAPPORTEREDE FORMODEDE BIVIRKNINGER TIL LÆGEMIDDELSTYRELSEN

De kendte bivirkninger af HPV-vaccinen, som er hyppigst forekommende og almindeligvis ikke skal anmeldes til Lægemiddelstyrelsen, er angivet i **Tabel 1**. Fra HPV-vaccinen blev introduceret i Danmark til og med den 30. juni 2015 er der indrapporteret mulige bivirkninger hos i alt 1.586 personer [11] (~ 0,3% af de vaccinerede), af dem var ca. 27 mænd. Ca. 543 indberetninger (< 0,1% af de vaccinerede personer) er klassificeret som alvorlige (**Figur 2**) [11]. En bivirkning karakteriseres af Lægemiddelstyrelsen som alvorlig i henhold til internationale kriterier, hvis tilstanden medfører hospitalsindlæggelse, invaliditet, uarbejdsdygtighed (eller at personen ikke er i stand til at varetage sin skolegang), fosterskader og medfødt anomali, eller hvis den er livstruende. Vurdering af alle indrapporterede formodede bivirkninger foretages på individniveau.

De hyppigst forekommende symptomer (> 100 rapporterede tilfælde) blandt de alvorlige indberetninger er hovedpine, smerter, svimmelhed, utilpashed, træthed, paræstiesier og kognitiv dysfunktion [12, 13]. 17% af de kvinder, der er indrapporteret en alvorlig formodet bivirkning hos, er så hæmmede af deres symptomer, at de ikke kan varetage deres arbejde eller skolegang.

Andelen af almindelige og alvorlige bivirkninger i forhold til antal solgte doser har været stabil i perioden 2009-2012, hvorefter den er steget betragteligt, hvilket kan skyldes øget medieomtale af formodede bivirkninger af HPV-vaccinen i de seneste år. Andelen af alle bivirkninger i forhold til antal solgte doser vaccine var 24 gange højere i 2015 end i perioden 2009-2012, mens andelen af alvorlige formodede bivirkninger var 103 gange højere [11].

TABEL 1

Bivirkningsprofiler for humant papillomvirus-vaccinerne^a.

Hyppighed	Bivirkninger
Meget almindelige: 10%	Reaktioner på indstiksstedet: rødme og hævelse Hovedpine, træthed, muskelsmerter
Almindelige: 1-10%	Feber ≥ 38 °C, kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter, hudkløe, udslæt, nældefeber, smerter i ekstremiteter
Ikke almindelige: 0,1-1%	Bronkospasme, infektion i øvre luftveje, svimmelhed samt andre reaktioner på injektionsstedet såsom induration og lokal paræstesi
Ukendt hyppighed	Lymfadenopati, allergiske reaktioner inkl. anafylaktiske og anafylaktoid reaktioner, angioødem, synkope eller vasovagal reaktion ved injektion, trombocytopenisk purpura, artralgi

a) Data indhentet fra indlæggelseslister fra de respektive vacciner og fra de randomiserede studier. Alle bivirkninger ses ikke nødvendigvis ved alle vacciner.

INDRAPPORTEREDE BIVIRKNINGER I DANMARK VERSUS I DE ØVRIGE NORDISKE LANDE

I de fleste nordiske lande anbefaler man ligesom i Danmark HPV-vaccination med Gardasil (fra den 1. januar 2016 er Gardasil erstattet med Cervarix i børnevaccinationsprogrammet. Denne beslutning skyldes udelukkende, at Cervarix er billigere end Gardasil). Sammenlignet med de øvrige nordiske lande er der langt flere indrapporterede bivirkninger i Danmark, men der er også blevet givet flere doser af HPV-vaccinen i Danmark end i de øvrige nordiske lande (**Tabel 2**), hvilket formentlig skyldes, at Danmark sammen med Island var først til at implementere vaccinen i børnevaccinationsprogrammet [15]. Andelen af formodede bivirkninger af HPV-vaccinen i forhold til solgte doser er dog stort set ens i Danmark (0,08%), Norge (0,1%) og Finland (0,07%), ligesom andelen af alvorlige bivirkninger er meget ens i landene (Tabel 2) [14].

ALVORLIGE FORMODEDE BIVIRKNINGER AF HPV-VACCINATION

Bivirkningsprofiler for de forskellige HPV-vacciner er blevet evalueret grundigt i fase II- og III-undersøgelser før godkendelse af vaccinerne. Både Gardasil-, Gardasil-9- og Cervarixvaccinerne har været gennemprøvet i randomiserede studier med mere end 50.000 kvinder i alderen ≥ 16 år. I alle studier fandt man alvorlige bivirkninger hos mindre end 1% af de vaccinerede [4, 16-19]. I studierne foretog man prospektiv registrering af bivirkninger 5-14 dage efter hver vaccination og retrospektivt interview hver sjette måned i 4-4,5 år. Alvorlige bivirkninger blev i vaccinstudierne defineret som bivirkning-

ger, der medførte død, forlænget indlæggelse, blivende/betydende funktionsindsnkning, kongenitte misdannelser eller andre betydende medicinske symptomer. Kun 0,1% af deltagerne udgik af studierne og blev ikke færdigvaccinerede på grund af alvorlige bivirkninger.

Efter at vaccinerne blev godkendt til brug, er der lavet flere studier baseret på postlicensure data. I et dansk-svensk registerbaseret studie fandt man ingen øget forekomst af multipel sklerose eller anden demyeliniserende sygdom blandt 789.082 HPV-vaccinerede personer [20]. I to tilsvarende studier med 997.585 piger i alderen 10-17 år, hvor 296.826 havde fået i alt 696.420 Gardasil-doser, fandt man ingen evidens for en sammenhæng mellem Gardasilvaccination og udvikling af autoimmune, neurologiske (f.eks. multipel sklerose og demyeliniserende lidelser) eller tromboemboliske lidelser [21, 22]. I England fandt man i et registerbaseret studie ikke en øget forekomst af kronisk træthedssyndrom blandt 12-20-årige unge kvinder efter introduktion af Cervarixvaccinen [23].

POSTURAL ORTOSTATISK TAKYKARDI-SYNDROM OG KOMPLEKS REGIONAL SMERTE-SYNDROM

Postural ortostatisk takykardi-syndrom (POTS) er en tilstand, der er defineret ved forekomsten af symptomer på ortostatisk intolerans samtidig med en stigning i hjerterytmen på > 30 slag/min (> 40 slag/min hos 12-19-årige) inden for 5-10 min efter overgang fra liggende til stående position uden samtidig ortostatisk hypotension [24-26]. De hyppigste symptomer er let hovedpine, træthed, kvalme, palpitationer og nærsynkope, som oftest forværres under fysisk aktivitet [24, 26]. Da symptomer på ortostatisk intolerans kan være multifaktorielle, er det vigtigt at udelukke anden medicinsk lidelse som årsag til symptomerne. POTS rammer især kvinder (80-85%) og debuterer ofte i alderen 15-25 år [24, 26, 27]. Hos 34-50% af patienter med POTS er tilstanden forudgået af viral sygdom [24, 26, 28], men i studier har man også foreslået, at POTS



Vaccination mod humant papillomvirus hos en 12-årig pige.

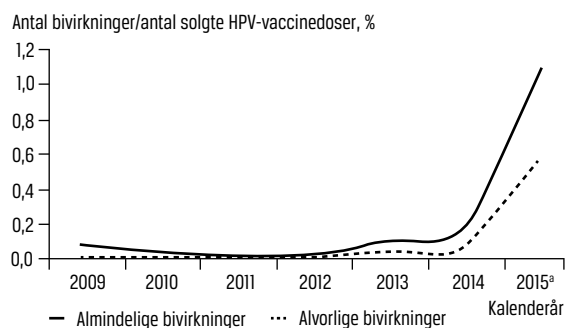
kunne skyldes deconditionering, hypovolæmi, perifer denervation eller en hyperadrenerg tilstand som f.eks. angst [26, 27]. Incidensen af POTS i Danmark er ukendt, men det skønnes, at ca. 10.000 danskere har lidelsen [25].

Kompleks regional smerte-syndrom (CRPS) er et symptomkompleks, der er karakteriseret ved en invaliderende persisterende smerte og mindst et tegn på dysfunktion af det autonome nervesystem (sensoriske, vasomotoriske, termoregulative og sudomotoriske funktioner) [29, 30]. CRPS afficerer oftest én ekstremitet, men kan involvere flere ekstremiteter. Incidensen af CRPS i Danmark er ukendt.

I enkelte nationale såvel som internationale studier er der rejst mistanke om en øget risiko for POTS og CRPS hos HPV-vaccinerede kvinder. I Danmark er der identificeret 40 tilfælde af POTS og ét tilfælde af CRPS hos HPV-vaccinerede personer [12].

De fleste publikationer om POTS og HPV-vaccination er rent deskriptive og casebaserede. *Brinth et al* angav i deres studie, at > 60% af de HPV-vaccinerede kvinder, der var henvist til Synkopecentret på Frederiksberg Hospital pga. ortostatisk intolerans, havde POTS, mens ~ 90% blev diagnosticeret med kronisk træthedssyndrom. Da man ikke i nogen af disse studier inkluderede en kontrolgruppe, og de bygger på stærkt selekterede grupper af henviste patienter, er det ikke muligt herudfra at konkludere, at der er en øget risiko for POTS og CRPS hos HPV-vaccinerede personer.

FIGUR 2



Andelen af formodede almindelige og alvorlige bivirkninger indberettet til Lægemiddelstyrelsen i forhold til antallet af solgte doser humant papillomvirus (HPV)-vaccine. En formodet alvorlig bivirkning karakteriseres i henhold til internationale kriterier: Hvis tilstanden medfører hospitalsindlæggelse, invaliditet, uarbejdsdygtighed (eller at personen ikke er i stand til at varetage sin skolegang), fosterskader, medfødt anomali, eller hvis tilstanden er livstruende. Det skal bemærkes, at rapporteringstidspunktet ikke er det samme som vaccinationstidspunktet, idet en indberetning kan forekomme fra umiddelbart efter vaccination til flere år efter.

TABEL 2

Indberetninger om formodede bivirkninger til humant papillomvirus (HPV)-vaccinerne Gardasil og Cervarix i de nordiske lande, opgjort pr. oktober 2015 [11, 12, 14].

Land	HPV-vaccination indført	HPV-vaccine	Solgte doser, n	Alle indberetninger pr. oktober 2015, n (%)	Alvorlige indberetninger, n (%)	POTS, CRPS og lign.
Danmark	2009	Gardasil	1.651.152 ^a	1.586 ^a (0,09)	543 ^a (0,03)	40 POTS, 1 CRPS ^a
Sverige	2012	Gardasil	Ukendt	800 (ukendt)	Ukendt	5 POTS
Norge	2009	Gardasil	436.888	620 (0,1)	44 (0,01)	Ukendt
Finland	2013	Gardasil og Cervarix	279.648	205 (0,07)	41 (0,01)	6 POTS eller lign. symptomkompleks
Island	2011	Cervarix	Ukendt	10 (ukendt)	Ukendt	Ukendt

CRPS = kompleks regional smerte-syndrom; POTS = postural ortostatisk takykardi-syndrom.

a) Til og med 30. juni 2015.

Der er i store randomiserede, kontrollerede studier ikke beskrevet symptomer, som kan relateres til POTS eller CRPS [16-18]. I Finland har man ikke fundet flere tilfælde af POTS blandt HPV-vaccinerede end blandt ikkevaccinerede kvinder [15]. Et enkelt studie har undersøgt, om der findes en association mellem HPV vaccinen og CRPS, og man fandt ingen forskel i incidensen af CRPS mellem HPV-vaccinerede og ikkevaccinerede personer.

I medierne har det været fremført, at POTS skyldes aluminiumforgiftning, idet aluminium anvendes som adjuvans i HPV-vaccinerne. Der er ingen tilfælde, hvor POTS er indrapporteret som en mulig bivirkning af en anden vaccine end HPV-vaccinen. Der er f.eks. ikke indberettet tilfælde af POTS efter Di-Te-Ki-Pol-Hib-vaccination, selvom denne vaccine indeholder mere aluminiumadjuvans end Gardasilvaccinen (1 mg vs. 0,225 mg). Det kan skyldes, at Di-Te-Ki-Pol-Hib-vaccinen gives til børn < 6 år, hvor POTS er sjældent. HPV-vaccinen gives derimod til piger på et tidspunkt, hvor symptomer på ortostatisk intolerans typisk debuterer.

KONKLUSION

Siden HPV-vaccination blev indført i det danske børnevaccinationsprogram, er incidensen af kondylomer og cervikal dysplasi faldet markant i Danmark. HPV-vaccinationen har en række kendte bivirkninger, som fremgår af indlægssedlerne, men i velgennemførte studier har man ikke fundet øget hyppighed af alvorlige sygdomme som f.eks. autoimmune, neurologiske og tromboemboliske lidelser samt POTS og CRPS.

Hvis man som læge har mistanke om, at HPV-vaccination kan være årsagen til et givet symptom eller sygdom, skal det selvfølgelig indrapporteres til Lægemiddelstyrelsen, og man kan overveje at henvise patienten til et af de fem regionale HPV-centre. Det er vigtigt, at patienten udredes grundigt og diagnosticeres korrekt, så den rigtige behandling kan igangsættes uden unødvendig forsinkelse, hvad enten det drejer sig om en somatisk, funktionel eller psykiatrisk grundlidelse.

KORRESPONDANCE: Anne Hammer. E-mail: anne_hammer@hotmail.com

ANTAGET: 10. maj 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 17. juni 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, Dansk Pædiatrisk Selskab, Dansk Cardiologisk Selskab, Dansk Selskab for Folkesundhed, Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Otolaryngologi, Hoved- & Halskirurgi, Dansk Samfundsmedicinsk Selskab, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi, Dansk Neuropædiatrisk Selskab, Dansk Reumatologisk Selskab og Dansk Selskab for Infektionsmedicin takkes for kritisk gennemlæsning og godkendelse af manuskriptet. En komplet referenceliste kan rekvireres hos den korrespondance-ansvarlige forfatter.

RETTELSE PR. 29. JUNI 2016

Listen, der blev bragt under taksigelser, over de videnskabelige selskaber, der har godkendt artiklen, er ændret pr. 29. juni 2016.

Dette sker efter ønske fra forfattergruppen på baggrund af debatten på Ugeskriftet.dk i forbindelse med artiklens onlinepublicering, hvor enkelte selskaber har gjort indsigelse mod deres godkendelse af artiklen.

Dansk Selskab for Almen Medicin er taget af listen, da formanden for selskabet, Anders Beich, ikke mener at have godkendt artiklen.

Dansk Selskab for Klinisk Immunologi er taget af listen, da daværende formand Bjarne Kuno Møller, som har godkendt artiklen på vegne af DSKI, ikke længere er medlem af bestyrelsen.

Dansk Selskab for Infektionsmedicin er tilføjet listen på foranledning af selskabets formand Carsten Schade Larsen. Det skyldtes en forglemmelse fra forfattergruppens side, at de ikke var kommet på listen fra start.

Forfattergruppen har ikke rettet fornyet henvendelse til de øvrige selskaber, da disse ikke har bedt om at blive slettet.

RETTELSE PR. 1. JULI 2016

Der er ændring til denne formulering i rettelsen pr. 29. juni 2016:

Dansk Selskab for Klinisk Immunologi er taget af listen, da daværende formand Bjarne Kuno Møller, som har godkendt artiklen på vegne af DSKI, ikke længere er medlem af bestyrelsen.

Ny formulering:

Dansk Selskab for Klinisk Immunologi er taget af listen, da daværende formand Bjarne Kuno Møller, som har godkendt artiklen på vegne af DSKI, ikke længere er formand.

KORRIGERET RETTELSE PR. 6. JULI 2016

Der er ændring til denne formulering i rettelsen pr. 29. juni 2016:

Dansk Selskab for Almen Medicin er taget af listen, da formanden for selskabet, Anders Beich, ikke mener at have godkendt artiklen.

Ny formulering:

DSAM værdsætter at der er kommet denne status om mulige HPV vaccinationsbivirkninger. Vi har ikke haft mulighed for at deltage i den endelige godkendelsesprocedure.

LITTERATUR

- Blomberg M, Dehlendorff C, Munk C et al. Strongly decreased risk of genital warts after vaccination against human papillomavirus: nationwide follow-up of vaccinated and unvaccinated girls in Denmark. *Clin Infect Dis* 2013;57:929-34.
- Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011; 365:1576-85.

3. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;11:1048-56.
4. Joura EA, Giuliano AR, Iversen DE et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015; 372:711-23.
5. Hartwig S, Syrjanen S, Dominiak-Felden G et al. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer* 2012;12:30.
6. Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Munk C et al. Early impact of human papillomavirus vaccination on cervical neoplasia – nationwide follow-up of young Danish women. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:djt460.
7. Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Junge J et al. Incidence of cervical lesions in Danish women before and after implementation of a national HPV vaccination program. *Cancer Causes Control* 2014;25:915-22.
8. Japan withdraws HPV vaccine recommendation for girls. www.medscape.com/viewarticle/806645 (22. dec 2015).
9. Statens Serum Institut. Overvågning i tal, grafer og kort. www.ssi.dk/Smitteberedskab/Sygdomsovervaagning.aspx (22. dec 2015).
10. EPI-nyt uge 47, 2014.
11. Sundhedsstyrelsen. Nyt om bivirkninger, nr. 8, årgang 6, 2015.
12. Danish Health and Medicines Authority. Report from the Danish Health and Medicines Authority for consideration by EMA and rapporteurs in relation to the assessment of safety profile of HPV-vaccines. www.ft.dk/samling/20142/almdele/suu/spm/44/svar/1264694/1548700.pdf (4. sep 2015).
13. European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. Assessment report. Human papillomavirus (HPV) vaccines. 2015 www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/References_document/HPV_vaccines_20/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500197129.pdf (11. nov 2015).
14. Skriftlig spørgsmål til de nordiske regeringer om bivirkninger i forbindelse med HPV vaccinen. www.norden.org/da/nordisk-raad/sager-og-dokumenter/e-9-2015 (12. jan 2015).
15. Sander BB, Rebolj M, Valentiner-Branth P et al. Introduction of human papillomavirus vaccination in Nordic countries. *Vaccine* 2012;30:1425-33.
16. Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM et al, FUTURE I/II Study Group. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341:c3493.
17. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:2161-70.
18. Paavonen J, Naud P, Salmeron J et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374:301-14.
19. Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet* 2014;384:2213-27.
20. Scheller NM, Svanstrom H, Pasternak B et al. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA* 2015;313:54-61.
21. Scheller NM, Pasternak B, Svanstrom H et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine and the risk of venous thromboembolism. *JAMA* 2014;312:187-8.
22. Arnheim-Dahlstrom L, Pasternak B, Svanstrom 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.
23. Donegan K, Beau-Lejdstrom R, King B et al. Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. *Vaccine* 2013;31:4961-7.
24. Benarroch EE. Postural tachycardia syndrome: a heterogeneous and multifactorial disorder. *Mayo Clin Proc* 2012;87:1214-25.
25. Brinl L, Pors K, Mehlsen J. Postural ortostatisk takykardi-syndrom. *Ugeskr Læger* 2014;176:V09130555.
26. Low PA, Sandroni P, Joyner M et al. Postural tachycardia syndrome (POTS). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:352-8.
27. Parsaik A, Allison TG, Singer W et al. Deconditioning in patients with orthostatic intolerance. *Neurology* 2012;79:1435-9.
28. Kimpinski K, Figueroa JJ, Singer W et al. A prospective, 1-year follow-up study of postural tachycardia syndrome. *Mayo Clin Proc* 2012;87:746-52.
29. Dutton K, Littlejohn G. Terminology, criteria, and definitions in complex regional pain syndrome: challenges and solutions. *J Pain Res* 2015; 8:871-7.
30. Kock FX, Borisch N, Koester B et al. Complex regional pain syndrome type I (CRPS I). *Orthopade* 2003;32:418-31.