



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 January 2016
EMA/788882/2015

HPV-Impfstoffe – EMA bestätigt: Nachweise unterstützen nicht die Annahme, dass die Impfstoffe CRPS oder POTS verursachen

Meldungen nach HPV-Impfung entsprechen Erwartungen für diese Altersgruppe

Am 19. November schloss die EMA ihre Überprüfung von Nachweisen in Verbindung mit Meldungen zu zwei Syndromen – dem komplexen regionalen Schmerzsyndrom (CRPS) und dem posturalen orthostatischen Tachykardiesyndrom (POTS) – bei jungen Frauen ab, die Impfstoffe gegen humane Papillomviren (HPV) erhalten hatten. Diese Impfstoffe werden zum Schutz vor Gebärmutterhalskrebs und anderen durch HPV verursachten Krebsarten sowie Erkrankungen in der Krebsvorstufe angewendet. Im Einklang mit ihren ursprünglichen Empfehlungen bestätigte die EMA, dass die Nachweise nicht für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen den Impfstoffen (Cervarix, Gardasil/Silgard und Gardasil 9) und dem Auftreten von CRPS oder POTS sprechen. Änderungen bei der Anwendungsweise der Impfstoffe oder den derzeitigen Produktinformationen sind somit nicht erforderlich.

CRPS ist ein chronisches Schmerzsyndrom eines Körperteils, POTS hingegen ein Syndrom, das durch ein anormales Ansteigen der Herzfrequenz beim Sitzen oder Aufstehen gekennzeichnet ist; weitere Symptome sind Schwindel, Ohnmacht und Schwächegefühl sowie Kopfschmerzen, Schmerzen, Übelkeit und Abgeschlagenheit. Bei einigen Patienten können die Symptome die Lebensqualität schwer beeinträchtigen. Das Auftreten dieser Syndrome ist, unabhängig von einer Impfung, in der Allgemeinbevölkerung, darunter auch bei Jugendlichen, anerkannt.

Die Symptome bei CRPS und POTS können sich teilweise mit denen anderer Erkrankungen decken, was die Diagnose sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch bei geimpften Personen erschwert. Schätzungen legen jedoch nahe, dass von einer Million Mädchen und jungen Frauen in der Allgemeinbevölkerung jährlich etwa 150 im Alter zwischen 10 und 19 Jahren CRPS und mindestens 150 POTS entwickeln können. Bei der Überprüfung ergaben sich keine Belege dafür, dass das Auftreten dieser Syndrome bei geimpften Mädchen insgesamt, selbst unter Berücksichtigung eines etwaigen Meldungsdefizits, von dem abweicht, was für diese Altersgruppe zu erwarten ist. Die Überprüfung zeigte, dass einige Symptome von CRPS und POTS denen des chronischen Erschöpfungssyndroms (CFS, auch als myalgische Enzephalomyelitis oder ME bekannt) entsprechen können. Viele der gemeldeten Fälle, die bei der Überprüfung berücksichtigt wurden, waren auch für CFS charakteristisch, und bei einigen Patienten wurde sowohl POTS als auch CFS diagnostiziert. Die Ergebnisse einer groß angelegten



veröffentlichten Studie, die keine Verbindung zwischen HPV-Impfstoffen und CFS auswies, waren deshalb von besonderer Bedeutung.

In die Überprüfung durch die Agentur wurden veröffentlichte Forschungsarbeiten, Daten aus klinischen Prüfungen, von Patienten und Angehörigen der Gesundheitsberufe gemeldete Verdachtsfälle von Nebenwirkungen sowie von den Mitgliedstaaten vorgelegte Daten einbezogen. Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Agentur war eingangs für die Überprüfung zuständig. Bei der Formulierung seiner Empfehlungen konsultierte der Ausschuss auch eine Gruppe führender Sachverständiger und berücksichtigte die von verschiedenen Patientengruppen vorgelegten detaillierten Informationen, die auch die möglichen Auswirkungen dieser Syndrome auf das Leben der Patienten und ihrer Familien hervorhoben.

Die Schlussfolgerungen des PRAC und weitere Schilderungen von Patientengruppen wurden sodann an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur weitergeleitet. Der CHMP stimmte mit der Ansicht überein, dass die vorliegenden Nachweise nicht für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen den HPV-Impfstoffen und dem Auftreten von CRPS und POTS sprechen. Der Ausschuss formulierte daher keine Änderungsempfehlungen für die Zulassungsbedingungen oder die Produktinformationen dieser Arzneimittel.

Die Überprüfung ergab, dass weltweit bislang mehr als 80 Millionen Mädchen und Frauen diese Impfstoffe erhalten haben, und in einigen europäischen Ländern erhielten 90 % der Altersgruppe, für die eine Impfung empfohlen wird, diese Arzneimittel. Man geht davon aus, dass die Anwendung dieser Impfstoffe viele Fälle von Gebärmutterhalskrebs (auf den jedes Jahr mehr als 20 000 Todesfälle in Europa entfallen) und verschiedener anderer Krebsarten und Erkrankungen, die durch HPV verursacht werden, verhindert. Der Nutzen von HPV-Impfstoffen überwiegt somit auch weiterhin die bekannten Nebenwirkungen. Die Sicherheit dieser Impfstoffe wird, wie bei allen Arzneimitteln, weiterhin sorgfältig überwacht, und künftige neue Nachweise zu Nebenwirkungen werden ebenfalls berücksichtigt.

Der Standpunkt des CHMP wurde an die Europäische Kommission weitergeleitet, die ihn befürwortete und eine rechtsverbindliche Entscheidung traf. Der Beurteilungsbericht mit den Nachweisen, die die Überprüfung durch die Agentur unterstützen, steht auf der Website der EMA zur Verfügung.

Informationen für Patienten

- HPV (Humane Papillomviren) sind eine der Hauptursachen für Gebärmutterhalskrebs und einige andere Krebsarten sowie weitere Erkrankungen, wie Genitalwarzen. HPV-Impfstoffe sollen viele derartige Erkrankungen verhindern.
- Bei Mädchen, die HPV-Impfstoffe erhielten, wurden zwei Syndrome, CRPS und POTS, gemeldet. CRPS verursacht anhaltende Schmerzen in einem Körperteil, bei POTS hingegen steigt die Herzrate beim Aufstehen an; weitere Symptome sind Schwindel, Schwächegefühl, Schmerzen, Übelkeit und Abgeschlagenheit. Bei einigen betroffenen Mädchen können diese Syndrome anerkanntermaßen anhaltend sein und die Lebensqualität schwer beeinträchtigen.
- CRPS und POTS sind schwer zu diagnostizieren. Fälle von CRPS und POTS in der Allgemeinbevölkerung wurden bereits gemeldet, ehe HPV-Impfstoffe auf den Markt kamen. Die Symptome decken sich oft mit denen anderer Erkrankungen, zum Beispiel dem chronischen Erschöpfungssyndrom.
- Eine sorgfältige Überprüfung der verfügbaren Nachweise lässt darauf schließen, dass CRPS und POTS bei geimpften Mädchen nicht häufiger auftreten, als dies bei Mädchen in der Allgemeinbevölkerung erwartungsgemäß der Fall wäre (jährlich etwa 150 Fälle von CRPS und

mindestens 150 Fälle von POTS, betrachtet auf eine Million), und es gibt keine Belege, dass diese Syndrome durch die Impfstoffe ausgelöst werden können. Bei der Überprüfung wurden auch Fälle berücksichtigt, die nicht als CRPS oder POTS gemeldet wurden, deren Anzeichen und Symptome jedoch auf diese Syndrome hindeuteten.

- Es wurden daher keine Empfehlungen für eine Änderung der Anwendungsweise dieser Impfstoffe ausgesprochen, und auch die jeweiligen Verschreibungsinformationen wurden nicht geändert.
- Patienten und Familien, die Bedenken haben, sollten sich an ihren Arzt wenden.

Informationen für Angehörige der Gesundheitsberufe

- Eine Routineüberwachung auf Verdachtsfälle von Nebenwirkungen warf Fragen zu einem möglichen Zusammenhang zwischen dem Einsatz von HPV-Impfstoffen und zwei Syndromen, CRPS und POTS, auf.
- CRPS (komplexes regionales Schmerzsyndrom) ist ein anhaltender, im Verhältnis zum auslösenden Ereignis übermäßiger Schmerz (typischerweise eine Traumaepisode oder Immobilisierung eines Körperteils), und mit sensorischen, sudomotorischen, motorischen und dystrophischen Veränderungen verbunden. Es beschränkt sich im Allgemeinen auf ein einziges Körperteil.
- Patienten mit POTS (posturalem orthostatischem Tachykardiesyndrom) zeigen typischerweise eine anormale Erhöhung der Herzfrequenz beim Aufstehen ohne orthostatische Hypotonie. Begleitet wird dies von Symptomen wie Benommenheit, Synkopen, Schwächegefühl, Kopfschmerzen, chronischen Schmerzen, Gastrointestinalsymptomen und Abgeschlagenheit, die je nach Patient unterschiedlich ausfallen.
- Die Symptome, insbesondere bei POTS, können sich mit denen anderer Erkrankungen, zum Beispiel chronischem Erschöpfungssyndrom, decken, und bei den Patienten können sowohl chronisches Erschöpfungssyndrom als auch POTS diagnostiziert werden.
- Schätzungen legen nahe, dass von einer Million Mädchen und jungen Frauen in der Allgemeinbevölkerung jährlich etwa 150 im Alter zwischen 10 und 19 Jahren CRPS und mindestens 150 POTS entwickeln können.
- Bei der Überprüfung ergaben sich keine Belege dafür, dass das Auftreten dieser Syndrome bei geimpften Mädchen insgesamt – selbst unter Berücksichtigung einer Reihe möglicher Szenarien für etwaige Meldungsdefizite und von Meldungen, die nicht vollständig den diagnostischen Kriterien für diese Syndrome entsprechen – von dem abweicht, was für diese Altersgruppe zu erwarten ist. Da viele der gemeldeten Fälle auch für chronisches Erschöpfungssyndrom charakteristisch waren, wurden Nachweise, einschließlich einer groß angelegten veröffentlichten Studie¹, die keine Verbindung zwischen CFS und HPV-Impfstoffen auswies, ebenfalls für bedeutungsvoll erachtet.
- Es wurden daher keine Empfehlungen für eine Änderung der Produktinformationen oder der Anwendungsweise von HPV-Impfstoffen ausgesprochen. Der Nutzen von HPV-Impfstoffen überwiegt auch weiterhin ihre Risiken. Man geht davon aus, dass die Anwendung dieser Impfstoffe viele Fälle von Gebärmutterhalskrebs und verschiedener anderer Krebsarten und Erkrankungen, die durch HPV verursacht werden, verhindert.

¹ Donegan K, et al. Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. *Vaccine* 2013; 31: 4961-7.

Die oben genannten Empfehlungen stützen sich auf die Analyse klinischer Prüfungen und Daten, die nach der Markteinführung gewonnen wurden, und schließen die Überprüfung veröffentlichter Literatur, spontane Meldungen zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen, Meldungen der Mitgliedstaaten und Informationen aus anderen Ländern sowie freiwillige Informationen der Öffentlichkeit ein. Die Agentur konsultierte auch eine Gruppe von Sachverständigen für diese Syndrome sowie aus den Bereichen Neurologie, Kardiologie und Pharmakoepidemiologie.

Weitere Informationen über das Arzneimittel

HPV-Impfstoffe sind unter den Bezeichnungen Gardasil/Silgard, Gardasil 9 und Cervarix in der Europäischen Union erhältlich. Gardasil ist seit September 2006 zugelassen und wurde für die Anwendung bei Männern und Frauen zum Schutz vor Wucherungen in der Krebsvorstufe, Krebs des Gebärmutterhalses und des Anus sowie Genitalwarzen genehmigt. Gardasil enthält Antigene (Proteine, die zur Bildung von Antikörpern beitragen) für 4 HPV-Typen (Typen 6, 11, 16 und 18). Gardasil 9 (zugelassen im Juni 2015) wird in ähnlicher Weise angewendet, enthält jedoch Antigene für 9 HPV-Typen (Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58). Cervarix ist seit September 2007 zur Anwendung bei Frauen und Mädchen zum Schutz vor Wucherungen in der Krebsvorstufe und Krebs des Gebärmutterhalses und des Genitalbereichs zugelassen. Cervarix enthält Antigene für die Typen 16 und 18 des Virus. Nach ihrer Zulassung wurden die Impfstoffe in vielen Ländern in die nationalen Immunisierungsprogramme aufgenommen. Schätzungen zufolge wurden weltweit mehr als 63 Millionen Mädchen und Frauen mit Gardasil/Silgard und mehr als 19 Millionen mit Cervarix geimpft.

Weitere Informationen zum Verfahren

Am 9. Juli 2015 leitete die Europäische Kommission auf Ersuchen von Dänemark eine Überprüfung dieser HPV-Impfstoffe gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ein.

Die Überprüfung erfolgte zunächst durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), den für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständigen Ausschuss, der eine Reihe von Empfehlungen aussprach. Die Empfehlungen des PRAC wurden an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP), der für Fragen zu Humanarzneimitteln zuständig ist, weitergeleitet; der CHMP nahm das abschließende Gutachten der Agentur an. Der letzte Verfahrensschritt des Überprüfungsverfahrens war die Annahme einer rechtsverbindlichen Entscheidung durch die Europäische Kommission am 12.01.2016, die in allen EU-Mitgliedstaaten anwendbar ist.

Kontaktdaten unserer Pressesprecherin

Monika Benstetter

Tel.: +44 (0)20 3660 8427

E-Mail: press@ema.europa.eu