



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

12 January 2016
EMA/788882/2015

HPV-vaccins: het EMA bevestigt dat uit bewijs niet blijkt dat deze vaccins CRPS of POTS veroorzaken

Meldingen na HPV-vaccinatie komen overeen met wat bij deze leeftijdsgroep kan worden verwacht

Op 19 november voltooide het EMA zijn beoordeling van het bewijsmateriaal rond meldingen van twee syndromen, complex regionaal pijnsyndroom (CRPS) en posturaal orthostatisch tachycardiesyndroom (POTS), bij jonge vrouwen die vaccins met humaan papillomavirus (HPV) kregen. Deze vaccins worden gegeven om hen te beschermen tegen baarmoederhalskanker en andere HPV-gerelateerde kankersoorten en voorstadia van kanker. In overeenstemming met de aanvankelijke aanbevelingen bevestigde het EMA dat het bewijsmateriaal geen ondersteuning biedt voor het bestaan van een causaal verband tussen de vaccins (Cervarix, Gardasil/Silgard en Gardasil 9) en de ontwikkeling van CRPS of POTS. Er is daarom geen reden om de manier waarop de vaccins worden gebruikt te veranderen of om de huidige productinformatie te wijzigen.

CRPS is een chronisch pijnsyndroom in een ledemaat, terwijl POTS een aandoening is waarbij de hartfrequentie bij het zitten of opstaan abnormaal toeneemt, met symptomen zoals duizeligheid, flauwvallen en zwakte, alsook hoofdpijn, pijn, misselijkheid en vermoeidheid. Bij sommige patiënten kunnen deze syndromen ernstige gevolgen hebben voor de kwaliteit van leven. Erkend wordt dat de syndromen in de algemene populatie (met inbegrip van adolescenten) voorkomen, ongeacht vaccinatie.

Symptomen van CRPS en POTS kunnen gedeeltelijk samenvallen met andere aandoeningen, wat bij zowel de algemene populatie als gevaccineerde personen de diagnose moeilijk maakt. Beschikbare schattingen suggereren echter dat in de algemene populatie ieder jaar ongeveer 150 meisjes en jonge vrouwen per miljoen in de leeftijd van 10 tot 19 jaar CRPS kunnen ontwikkelen en ieder jaar ten minste 150 meisjes en jonge vrouwen per miljoen POTS kunnen ontwikkelen. Bij de beoordeling werden geen aanwijzingen gevonden dat het algemene voorkomen van deze syndromen bij gevaccineerde meisjes anders was dan het verwachte voorkomen in deze leeftijdsgroepen, zelfs wanneer rekening werd gehouden met mogelijke ondermelding. Bij de beoordeling werd opgemerkt dat sommige symptomen van CRPS en POTS kunnen overlappen met chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS, ook bekend als myalgische encefalomyelitis of ME). Bij veel van de bij de beoordeling in aanmerking genomen meldingen is sprake van kenmerken van CVS en sommige patiënten hadden diagnoses van zowel POTS als CVS. De resultaten van een groot, gepubliceerd onderzoek waaruit geen verband tussen het HPV-vaccin en CVS bleek, waren daarom bijzonder relevant.



De beoordeling van het Geneesmiddelenbureau omvatte gepubliceerd onderzoek, gegevens uit klinisch onderzoek en meldingen van vermoedelijke bijwerkingen door patiënten en professionele zorgverleners, alsook door lidstaten verstrekte gegevens. Het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het Geneesmiddelenbureau was verantwoordelijk voor de aanvankelijke beoordeling. Om tot deze aanbevelingen te komen raadpleegde het comité ook een groep toonaangevende deskundigen op dit gebied en hield het rekening met gedetailleerde informatie afkomstig van een aantal patiëntengroepen, waarin ook werd benadrukt welke invloed deze syndromen op patiënten en hun familie kunnen hebben.

De bevindingen van het PRAC werden toegezonden aan het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Geneesmiddelenbureau, samen met verdere verklaringen van patiëntengroepen. Het CHMP stemde ermee in dat uit het beschikbare bewijsmateriaal niet blijkt dat HPV-vaccins CRPS en POTS veroorzaken. Daarom deed het geen aanbevelingen voor veranderingen in de voorwaarden van de vergunning of de productinformatie van deze geneesmiddelen.

Bij de beoordeling werd erkend dat wereldwijd al meer dan tachtig miljoen meisjes en vrouwen deze vaccins hebben gekregen, en in sommige Europese landen heeft 90% van de voor vaccinatie aanbevolen leeftijdsgroep een dergelijk vaccin gekregen. Verwacht wordt dat het gebruik van deze vaccins vele gevallen van baarmoederhalskanker (die in Europa ieder jaar verantwoordelijk is voor meer dan 20 000 sterfgevallen) en verschillende andere door HPV veroorzaakte kankersoorten en aandoeningen voorkomt. De voordelen van HPV-vaccins blijven daarom zwaarder wegen dan de bekende bijwerkingen. Net als bij alle geneesmiddelen zal de veiligheid van deze vaccins nauwkeurig gevolgd blijven worden, waarbij rekening zal worden gehouden met toekomstige nieuwe beschikbare aanwijzingen voor bijwerkingen.

Het advies van het CHMP werd toegezonden aan de Europese Commissie, die het bekrachtigde en een juridisch bindend besluit nam. Het beoordelingsrapport met het bewijsmateriaal ter ondersteuning van de beoordeling door het Geneesmiddelenbureau is te vinden op de EMA-website.

Informatie voor patiënten

- HPV (humaan papillomavirus) is een belangrijke oorzaak van baarmoederhalskanker en een aantal andere vormen van kanker, evenals andere aandoeningen zoals genitale wratten. Verwacht wordt dat HPV-vaccins vele gevallen van dergelijke aandoeningen kunnen voorkomen.
- Er zijn meldingen gedaan van twee syndromen, CRPS en POTS, bij meisjes die een HPV-vaccinatie kregen. CRPS zorgt voor langdurige pijn in een ledemaat en POTS gaat gepaard met een toename in de hartfrequentie bij het opstaan, met verschillende symptomen waaronder duizeligheid, zwakte, pijn, misselijkheid en vermoeidheid. Erkend wordt dat bij sommige getroffen meisjes deze syndromen langdurig kunnen zijn en ernstige gevolgen kunnen hebben voor de kwaliteit van leven.
- CRPS en POTS zijn moeilijk te diagnosticeren. Er is in de algemene populatie melding gemaakt van deze aandoeningen voordat HPV-vaccins beschikbaar kwamen. De symptomen vallen vaak gedeeltelijk samen met andere aandoeningen zoals chronisch vermoeidheidssyndroom.
- Op basis van een nauwkeurige beoordeling van het beschikbare bewijsmateriaal is geconcludeerd dat het optreden van CRPS en POTS bij gevaccineerde meisjes niet hoger is dan men zou verwachten bij meisjes in de algemene populatie (ieder jaar ongeveer 150 gevallen van CRPS en ten minste 150 gevallen van POTS per miljoen), en dat er geen aanwijzingen zijn dat de vaccins deze syndromen kunnen teweegbrengen. Bij de beoordeling werd rekening gehouden met gevallen

die niet als CRPS en POTS werden gemeld maar wel tekenen en symptomen hadden die op deze aandoeningen duiden.

- Er zijn daarom geen aanbevelingen gedaan om de manier waarop de vaccins worden gebruikt te veranderen, en er zijn geen veranderingen aangebracht in de voorschrijfinformatie van deze vaccins.
- Patiënten of hun familie die zich zorgen maken, dienen een professionele zorgverlener te raadplegen.

Informatie voor professionele zorgverleners

- Routinematige bewaking van meldingen van vermoedelijke bijwerkingen heeft vragen doen rijzen over het mogelijke verband tussen het gebruik van HPV-vaccins en twee syndromen, CRPS en POTS.
- CRPS (complex regionaal pijnsyndroom) wordt gedefinieerd als voortdurende pijn die niet in verhouding staat tot het voorval dat deze pijn heeft veroorzaakt (meestal een episode van trauma of ledemaatimmobilisatie), en gaat gepaard met sensorische, sudomotorische, motorische en dystrofische veranderingen. Het is gewoonlijk beperkt tot één ledemaat.
- Patiënten met POTS (posturaal orthostatisch tachycardiesyndroom) vertonen een abnormale toename in de hartfrequentie bij het opstaan, zonder orthostatische hypotensie. Dit gaat gepaard met symptomen (bv. een licht gevoel in het hoofd, syncope, zwakte, hoofdpijn, chronische pijn, gastro-intestinale symptomen en vermoeidheid) die verschillen tussen patiënten.
- De symptomen, in het bijzonder van POTS, kunnen gedeeltelijk samenvallen met andere aandoeningen zoals chronisch vermoeidheidssyndroom, en patiënten kunnen een diagnose van zowel chronisch vermoeidheidssyndroom als POTS hebben.
- Beschikbare schattingen suggereren dat in de algemene populatie ieder jaar ongeveer 150 meisjes en jonge vrouwen per miljoen in de leeftijd van 10 tot 19 jaar CRPS kunnen ontwikkelen en ieder jaar ten minste 150 meisjes en jonge vrouwen per miljoen POTS kunnen ontwikkelen.
- Bij de beoordeling werden geen aanwijzingen gevonden dat het algemene voorkomen van deze syndromen bij gevaccineerde meisjes anders was dan werd verwacht bij deze leeftijdsgroepen, zelfs wanneer rekening werd gehouden met diverse mogelijke scenario's van ondermelding en met meldingen die niet volledig aan de diagnostische criteria voor deze syndromen voldeden. Aangezien bij vele meldingen sprake is van kenmerken van chronisch vermoeidheidssyndroom, werden aanwijzingen, waaronder een groot, gepubliceerd onderzoek¹ waaruit geen verband tussen chronisch vermoeidheidssyndroom en HPV-vaccins bleek, ook relevant geacht.
- Er zijn daarom geen aanbevelingen gedaan om de productinformatie te wijzigen of om de manier waarop de HPV-vaccins worden gebruikt te veranderen. De voordelen van HPV-vaccins blijven zwaarder wegen dan de risico's ervan. Verwacht wordt dat het gebruik van deze vaccins vele gevallen van baarmoederhalskanker en verschillende andere door HPV veroorzaakte kankersoorten en aandoeningen voorkomt.

De bovengenoemde aanbevelingen zijn gebaseerd op analyses van gegevens uit klinische onderzoeken en gegevens na het in de handel brengen, onder meer beoordelingen van gepubliceerde literatuur, spontane meldingen van vermoedelijke bijwerkingen, door lidstaten ingediende meldingen alsook

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.

informatie uit andere landen en informatie die vrijwillig door het publiek werd ingediend. Het Geneesmiddelenbureau heeft ook een groep deskundigen geraadpleegd met kennis op het gebied van deze syndromen en in neurologie, cardiologie en farmaco-epidemiologie.

Meer over het geneesmiddel

HPV-vaccins zijn in de Europese Unie verkrijgbaar onder de namen Gardasil/Silgard, Gardasil 9 en Cervarix. Gardasil is sinds september 2006 toegelaten en is goedgekeurd voor gebruik bij mannen en vrouwen voor de preventie van voorstadia van kanker en kanker in de baarmoederhals en anus, en voor de preventie van genitale wratten. Het bevat antigenen (eiwitten die helpen bij de aanmaak van antilichamen) tegen vier typen HPV (de typen 6, 11, 16 en 18). Gardasil 9 (goedgekeurd in juni 2015) wordt op een vergelijkbare manier gebruikt maar bevat antigenen voor negen typen van het virus (de typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58). Cervarix is sinds september 2007 goedgekeurd voor gebruik bij vrouwen en meisjes voor de bescherming tegen voorstadia van kanker en kanker in de baarmoederhals en het genitale gebied. Het bevat antigenen voor de typen 16 en 18 van het virus. Na hun goedkeuring zijn de vaccins in vele landen in nationale vaccinatieprogramma's opgenomen. Geschat wordt dat wereldwijd meer dan 63 miljoen meisjes en vrouwen zijn gevaccineerd met Gardasil/Silgard en meer dan 19 miljoen met Cervarix.

Meer over de procedure

De beoordeling van HPV-vaccins werd op 9 juli 2015 op verzoek van Denemarken door de Europese Commissie gestart krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004.

De beoordeling werd uitgevoerd door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC), het comité dat verantwoordelijk is voor de evaluatie van veiligheidskwesties voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Het PRAC deed een aantal aanbevelingen die werden toegezonden aan het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP), dat verantwoordelijk is voor vraagstukken met betrekking tot geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Het CHMP stelde het definitieve advies van het Geneesmiddelenbureau vast. Het laatste stadium van de beoordelingsprocedure was de vaststelling, op 12/01/2016, door de Europese Commissie van een juridisch bindend besluit dat van toepassing is in alle lidstaten van de EU.

[Neem contact op met onze persvoorlichter](#)

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu