

// Kein Hinweis auf Zusammenhang zwischen HPV-Impfung und zwei seltenen Syndromen //

C. VOLZ-ZANG

F. ROCHA

(PEI)

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) führte im Rahmen eines Artikel-20-Verfahrens eine erneute Überprüfung der Sicherheit von HPV-Impfstoffen durch. Die Überprüfung auf Bitten der dänischen Zulassungsbehörde erfolgte im Hinblick auf die beiden seltenen Syndrome CRPS (komplexes regionales Schmerzsyndrom) und POTS (posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom). Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) bei der EMA kam nach eingehender Bewertung aller verfügbaren Daten zu dem Ergebnis, dass die im zeitlichen Zusammenhang mit HPV-Impfungen beobachteten Melderaten zu diesen Erkrankungen der erwarteten Häufigkeit des Auftretens in der untersuchten Altersgruppe (weibliche Jugendliche im Alter von 10–17 Jahren) entspricht. Der PRAC schließt daraus, dass die derzeit verfügbaren Informationen keinen Hinweis auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Impfung mit einem der HPV-Impfstoffe und der Entwicklung eines CRPS bzw. POTS geben.

HINTERGRUND

Am 13. Juli 2015 hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) eine zusätzliche Überprüfung des Sicherheitsprofils der humanen Papillomavirusimpfstoffe (HPV-Impfstoffe) angekündigt,¹ nachdem die EU-Kommission auf Bitten der dänischen Zulassungsbehörde ein sogenanntes Artikel-20-Verfahren gemäß Verordnung (EG) Nr. 726/2004 initiiert hatte.

Nach Angaben der EMA waren zu diesem Zeitpunkt weltweit etwa 72 Millionen Personen mit den in der EU zugelassenen HPV-Impfstoffen geimpft worden. Die Impfstoffe sollen Vorstufen bösartiger Gewebeveränderungen im Genitalbereich verhindern und vor Zervixkarzinomen und bestimmten anderen Malignomen schützen. Das Zervixkarzinom ist weltweit die vierthäufigste tödliche Krebserkrankung bei Frauen² mit jährlich Tausenden Todesfällen in Europa trotz entsprechender Screeningprogramme zur Früherkennung der Erkrankung. Eine Übersicht der Wirksamkeit der Impfung wurde 2014 von Mitgliedern der Ständigen Impfkommision und Mitarbeitern des Robert Koch-Instituts veröffentlicht.³

Die im November 2015 abgeschlossene Bewertung des PRAC im Rahmen des Artikel-20-Verfahrens⁴ bezog sich primär auf zwei selten berichtete Syndrome: das komplexe regionale Schmerzsyndrom (complex regional pain syndrome, CRPS, siehe Kasten Seite 11) sowie das posturale orthostatische Tachykardiesyndrom (postural orthostatic tachycardia syndrome, POTS, siehe Kasten Seite 12). In Dänemark war im Vergleich zu anderen Mitgliedsländern eine vergleichsweise hohe Zahl an Fällen von POTS im zeitlichen Zusammenhang mit einer HPV-Impfung berichtet worden.⁵

Schon im Jahr 2013 wurden vom PRAC Meldungen über CRPS und POTS bei jungen Frauen im zeitlichen Zusammenhang mit einer HPV-Impfung bewertet,⁶ ohne dass ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung festgestellt werden konnte. Beide Syndrome sind schon lange Zeit vor der Einführung der HPV-Impfstoffe bekannt gewesen. Sie werden auch bei nicht geimpften Personen beobachtet und können daher rein zufällig im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung auftreten, ohne dass ein ursächlicher Zusammenhang zur Impfung besteht. Die Symptome von CRPS und POTS können mit anderen Erkrankungen überlappen, was die Diagnose sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch in

der geimpften Gruppe schwierig macht. Auf Basis der verfügbaren Daten wird geschätzt, dass in der Allgemeinbevölkerung pro Jahr etwa 150 auf eine Million Mädchen und junge Frauen im Alter zwischen 10–19 Jahren ein CRPS und pro Jahr mindestens 150 auf eine Million Mädchen und junge Frauen ein POTS entwickeln.

CRPS – KOMPLEXES REGIONALES SCHMERZSYNDROM

Das CRPS gehört zu den neurologisch-orthopädisch-traumatologischen Erkrankungen. Es kann nach Traumen, Operationen und Entzündungen auftreten und ist durch anhaltende regionale Schmerzen, Störungen der Hautdurchblutung und des Schwitzens, Ödeme, Sensibilitätsstörungen, Störungen der Motorik einschließlich Bewegungseinschränkungen und durch trophische Störungen (an Hautanhangsgebilden wie Haaren und Nägeln, im Bindegewebe, in Muskeln und Knochen) charakterisiert. Langfristig kann es zu einer Dystrophie und Atrophie von Gliedmaßen kommen. Der Pathomechanismus ist weitgehend unbekannt, ein gestörter Heilungsverlauf des betroffenen Gewebes wird vermutet. Eine neuronale Entzündungsreaktion, sowohl peripher als auch zentral, wird angenommen. Bemerkenswert ist, dass das Auftreten eines CRPS und dessen Schweregrad nicht mit dem Schweregrad der Ausgangsverletzung korreliert. Die Prognose ist insgesamt eher ungünstig, vor allem wenn die Symptome erst in einem späteren Stadium dem richtigen Krankheitsbild zugeordnet werden.

Die „Budapest-Kriterien“ für CRPS⁷

1. Anhaltender Schmerz, der durch das Anfangstrauma nicht mehr erklärt wird.
2. In der Anamnese mindestens ein Symptom aus mindestens drei der vier folgenden Kategorien:
 - a) sensorisch: Hyperästhesie (Überempfindlichkeit für Berührung) und/oder Allodynie (Überempfindlichkeit für Schmerzreize)
 - b) vasomotorisch: Asymmetrie der Hauttemperatur und/oder Veränderung der Hautfarbe und/oder Asymmetrie der Hautfarbe
 - c) sudomotorisch: Ödem und/oder Veränderung im Schwitzen und/oder Asymmetrie beim Schwitzen
 - d) motorisch/trophisch: reduzierte Beweglichkeit und/oder motorische Dysfunktion (Schwäche, Tremor, Dystonie) und/oder Veränderungen von Haar-, Haut- oder Nagelwachstum
3. Zum Zeitpunkt der Untersuchung mindestens ein Symptom aus mindestens zwei der vier folgenden Kategorien:
 - a) sensorisch: nachgewiesene Hyperästhesie und/oder Allodynie
 - b) vasomotorisch: nachgewiesene Asymmetrie der Hauttemperatur und/oder Veränderung/ Asymmetrie der Hautfarbe
 - c) sudomotorisch: nachgewiesenes Ödem und/oder nachgewiesene Veränderung im Schwitzen und/oder Asymmetrie beim Schwitzen
 - d) motorisch/trophisch: nachgewiesene reduzierte Beweglichkeit und/oder motorische Dysfunktion (Schwäche, Tremor, Dystonie) und/oder Veränderungen von Haar-, Haut- oder Nagelwachstum

CRPS kann in zwei Typen unterschieden werden, die sich durch die Abwesenheit (CRPS I) oder die Anwesenheit (CRPS II) einer umschriebenen Verletzung peripherer Nerven unterscheiden.

Die Diagnose eines CRPS basiert auf der klinischen Untersuchung, es gibt keine spezifischen Labortests. Eine internationale Konsensusgruppe hat Diagnosekriterien für CRPS („Budapest-Kriterien“, siehe Kasten Seite 11) aufgestellt.⁷

POTS – POSTURALES ORTHOSTATISCHES TACHYKARDIESYNDROM

Beim posturalen orthostatischen Tachykardiesyndrom liegt eine orthostatische Dysregulation vor, die vermutlich auf eine Störung des autonomen Nervensystems zurückzuführen ist. POTS ist durch ein ausgeprägtes Herzrasen mit einem Anstieg der Herzfrequenz kurz nach dem Aufrichten charakterisiert. Dabei bleibt der Blutdruck weitgehend konstant oder steigt leicht an. Symptome können sein: Schwindel, Herzrasen, Übelkeit, Schwäche bis hin zur Bewusstlosigkeit, die zum Hinsetzen oder -legen zwingen, worunter die Beschwerden rasch nachlassen.

Obwohl POTS hauptsächlich über Tachykardie und orthostatische Symptome definiert wird, ist es häufig auch mit anderen Symptomen assoziiert wie migräneartigen Kopfschmerzen, chronischen Schmerzen, gastrointestinalen Beschwerden sowie Schlafstörungen und Kurzatmigkeit. Vor allem Müdigkeit ist ein häufig auftretendes Symptom. Inzwischen wird eine gewisse Überlappung zwischen POTS und dem chronischen Müdigkeitssyndrom (Chronic Fatigue Syndrome, CFS) angenommen.

POTS kann Menschen aller Altersstufen betreffen, aber die überwiegende Mehrheit (80–85 %) sind Frauen im gebärfähigen Alter (13–50 Jahre). Patienten berichten häufig, dass ihre Symptome nach akuten Stressoren (z. B. Schwangerschaft, große Operationen, vorausgegangene Virusinfektion) einsetzen. Viele Patienten erholen sich wieder vollständig, mit und ohne Behandlung, einige haben jedoch persistierende Symptome. Etwa 50 Prozent der Patienten mit post-viralem POTS erholen sich innerhalb von zwei bis fünf Jahren. Die Prognose ist bei jüngeren Patienten am besten.

Zu den Ursachen und der Pathophysiologie des POTS ist wenig bekannt. Es wird vermutet, dass multiple Prozesse involviert sind.

Die Diagnose eines POTS basiert auf der Kipptischuntersuchung oder dem Schellong-Test und der Anwesenheit weiterer Symptome wie Benommenheit oder Fatigue (siehe Kasten unten).

Falldefinition für POTS, basierend auf^{8,9}

Posturales Tachykardiesyndrom ist definiert als ein klinisches Syndrom, das in der Regel gekennzeichnet ist durch

- (1) häufige Symptome, die mit dem Aufstehen auftreten, wie Benommenheit, Herzklopfen, Zittern, allgemeine Schwäche, Sehstörungen, Belastungsintoleranz und Fatigue, die sich durch Liegen verbessern
- (2) Anstieg der Herzfrequenz um ≥ 30 Schläge pro Minute für mehr als 30 Sekunden bei Wechsel von der liegenden in die stehende Position (oder um ≥ 40 Schläge pro Minute bei Personen im Alter von 12–19 Jahren) in Abwesenheit von orthostatischer Hypotonie (systolischer Blutdruckabfall > 20 mmHg)
- (3) Symptome dauern länger als sechs Monate
- (4) keine nachweisbare andere Ursache der orthostatischen Symptome oder der Tachykardie (z. B. aktive Blutungen, akute Dehydratation, Medikamente)

HPV-IMPfstOFFE

In Europa werden HPV-Impfstoffe unter den Namen Gardasil®/Silgard®, Gardasil 9® und Cervarix® vermarktet. Gardasil® wurde im September 2006 in Europa zugelassen und ist sowohl bei Mädchen als auch Jungen zur Prävention von präkanzerogenem Wachstum und Krebs in Cervix und Anus sowie zur Prävention von Genitalwarzen zugelassen. Es schützt vor vier HPV-Typen (Typen 6, 11, 16 und 18). Gardasil 9® (zugelassen im Juni 2015) hat die gleiche Indikation, schützt aber vor neun Virustypen (HPV-Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58). Cervarix® wurde im September 2007 zum Einsatz bei Mädchen und Frauen zum Schutz vor präkanzerogenem Wachstum und Krebs in Cervix und im Genitalbereich zugelassen. Es ist wirksam gegen die Virustypen 16 und 18. Die Impfstoffe wurden nach ihrer Zulassung weltweit in viele nationale Impfprogramme aufgenommen.

In Deutschland wird zur Reduktion der Krankheitslast durch Gebärmutterhalskrebs eine generelle Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV-Typen 16, 18) für alle Mädchen im Alter von 9–14 Jahren empfohlen. Spätestens bis zum 18. Geburtstag sollen versäumte Impfungen gegen HPV nachgeholt werden. Die vollständige Impfserie sollte vor dem ersten Geschlechtsverkehr abgeschlossen sein. Frauen, die älter als 17 Jahre sind und keine Impfung gegen HPV erhalten haben, können ebenfalls von einer Impfung gegen HPV profitieren.¹⁰

BEWERTUNG DES PRAC

Für die erneute Bewertung des Risikos für CRPS und POTS im Zusammenhang mit einer HPV-Impfung wurden einerseits die Zulassungsinhaber gebeten, eine Zusammenstellung aller Fälle von CRPS und POTS aus klinischen Prüfungen und Postmarketing-Surveillance zu liefern, wobei auch möglicherweise noch undiagnostizierte Fälle mit Hilfe eines speziellen Suchalgorithmus einbezogen wurden. Daneben flossen Daten aus der Literatur, aus der Eudravigilance-Datenbank der EMA sowie Berichte von Zulassungsbehörden oder aus der Öffentlichkeit in die Bewertung ein.

Insgesamt wurden Sicherheitsdaten aus klinischen Studien von 60.594 Personen für Gardasil®/Silgard® und Gardasil 9® sowie 42.047 Personen für Cervarix® in die Analyse eingeschlossen.

CRPS

In klinischen Studien mit Cervarix® wurde kein Fall von CRPS identifiziert. Die Inzidenz für CRPS in den klinischen Studien mit Gardasil®/Silgard® and Gardasil 9® war kleiner als ein Fall pro 10.000 Personenjahre und war vergleichbar in den Gardasil®/Silgard®- und Gardasil 9®- und den entsprechenden Placebo-Kohorten.

Eine Analyse der beobachteten versus der zu erwartenden Anzahl von Spontanberichten aus der Postmarketing-Surveillance (Observed-versus-expected-Analyse) ergab keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von CRPS durch eine HPV-Impfung.

Die detaillierte Analyse der Berichte von CRPS zeigte zudem kein konsistentes Muster hinsichtlich des Zeitintervalls von der Impfung bis zum Symptombeginn (TTO, time to onset). Die Wissenschaftliche Beratungsgruppe für Impfstoffe (SAG, Scientific Advisory Group on vaccines) schlussfolgerte zudem, dass die meisten untersuchten Berichte zu CRPS offenbar nicht die etablierten Diagnosekriterien für diese Erkrankung erfüllen.

Insgesamt weisen die verfügbaren Daten nicht auf einen kausalen Zusammenhang zwischen HPV-Impfung und CRPS hin.

POTS

In klinischen Studien mit Cervarix[®] wurde kein Fall von POTS identifiziert. Die Inzidenz für POTS in den klinischen Studien mit Gardasil[®]/Silgard[®] and Gardasil 9[®] war geringer als ein Fall pro 10.000 Personenjahre und war vergleichbar in den Gardasil[®]/Silgard[®]/Gardasil 9[®]- und den entsprechenden Placebo-Kohorten.

Eine Analyse der beobachteten versus der zu erwartenden Anzahl von Spontanberichten aus der Postmarketing-Surveillance (Observed-versus-expected-Analyse) ergab keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von POTS durch eine HPV-Impfung.

Auch hier zeigte die detaillierte Analyse der Berichte von POTS zudem kein konsistentes Muster hinsichtlich des Zeitintervalls von der Impfung bis zum Symptombeginn (TTO, time to onset). Der Großteil der POTS-Berichte stammt aus einem Zentrum in Dänemark, das inzwischen weitere Informationen zu den Fallberichten veröffentlicht hat,⁵ wonach einige der Betroffenen an einem chronischen Müdigkeitssyndrom (CFS) leiden. Auch der SAG war zu dem Schluss gekommen, dass die meisten der berichteten POTS-Berichte besser der Definition eines CFS entsprechen oder zumindest Eigenschaften von CFS aufweisen.

Eine im Vereinigten Königreich durchgeführte Untersuchung zu Fatigue-Syndromen ergab in verschiedenen epidemiologischen Analysen keine Assoziation mit der bivalenten HPV-Impfung (Cervarix[®]).¹¹

Insgesamt weisen die verfügbaren Daten nicht auf einen kausalen Zusammenhang zwischen HPV-Impfung und POTS hin.

VERDACHTSFALLMELDUNGEN VON CRPS UND POTS IM ZEITLICHEN ZUSAMMENHANG MIT HPV-IMPFUNGEN IN DEUTSCHLAND

Das Paul-Ehrlich-Institut hat in seiner Nebenwirkungsdatenbank eine Recherche zu Meldungen eines CRPS bzw. eines POTS im zeitlichen Zusammenhang mit den beiden in Deutschland verfügbaren HPV-Impfstoffen Gardasil[®] und Cervarix[®] seit der jeweiligen Zulassung bis zum 31. Oktober 2015 durchgeführt. Die Datenbankabfrage ergab vier Meldungen, in denen über ein CRPS berichtet wurde. Alle Meldungen betrafen den Impfstoff Gardasil[®]. Eine Meldung bezieht sich auf einen Literaturbericht.¹² Vor dem Hintergrund der in den Niederlanden bei Mädchen und Frauen im Alter von 9–29 Jahren ermittelten Inzidenz eines CRPS I von 14,9–28,0 auf 100.000 Personenjahre¹³ und der vom PEI freigegebenen Impfstoffdosen sind die Meldungen eines CRPS aus Deutschland im zeitlichen Zusammenhang mit einer HPV-Impfung als nicht ungewöhnlich häufig anzusehen.

Die Recherche ergab keine Meldung eines den Fallkriterien entsprechenden POTS. Darüber hinaus liegen dem PEI zwei Meldungen vor, in denen die berichtete Symptomatik zu der Diagnose eines chronischen Müdigkeitssyndroms (CFS) bei den Betroffenen geführt hat. In einem Fall wurde Gardasil[®] und in dem anderen Fall Cervarix[®] verimpft. In beiden Fällen waren die Fallkriterien eines POTS nicht erfüllt.

FAZIT

Der PRAC stellte fest, dass CRPS und POTS auch in der ungeimpften Bevölkerung auftreten und in der medizinischen Literatur auch schon vor der Entwicklung der HPV-Impfung bekannt waren.

Die aktuelle Überprüfung durch den PRAC ergab keinen Hinweis darauf, dass sich die Gesamthäufigkeiten dieser beiden Syndrome bei geimpften Mädchen und jungen Frauen von den erwarteten Häufigkeiten in dieser Altersgruppe unterscheiden.

Der PRAC schlussfolgert, dass die verfügbaren Informationen keinen Hinweis auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Impfung mit einem der HPV-Impfstoffe und der Entwicklung eines CRPS bzw. POTS geben. Daraus folgt, dass die Anwendung der Impfstoffe weiterhin gemäß den aktuellen Produktinformationen erfolgen kann.

REFERENZEN

- EMA; press release: EMA to further clarify safety profile of human papillomavirus (HPV) vaccines; 13.07.2015; http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/07/news_detail_002365.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Human_papillomavirus_vaccines/human_referral_prac_000053.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
- Delere Y et al.: The Efficacy and Duration of Vaccine Protection Against human Papillomavirus. Dtsch Arztebl Int. 2014;111:584-591
- HPV vaccines Article-20 procedure – Assessment report vom 11. November 2015; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/HPV_vaccines_20/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500197129.pdf
- Brinth LS et al.: Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papilloma virus. Vaccine. 2015;33(22):2602-2605
- Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of the 8-11 July 2013 meeting; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/09/WC500150071.pdf
- Harden RN et al.: Validation of proposed diagnostic criteria (the „Budapest Criteria“) for Complex Regional Pain Syndrome. Pain. 2010;150(2):268-274
- Raj SR: Postural tachycardia syndrome (POTS). Circulation. 2013;127(23):2336-2342
- Sheldon RS et al.: 2015 heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. Heart Rhythm. 2015 Jun;12(6):e41-63
- Epidemiologisches Bulletin; 24. August 2015/Nr. 34; Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: August 2015; http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/34_15.pdf?__blob=publicationFile
- Donegan K et al.: Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. Vaccine. 2013;31(43):4961-4967
- Haug V et al.: Complex regional pain syndrome I following vaccination against human papillomavirus. Neuro-pediatrics. 2013;44-PS23_1083
- de Mos M et al.: Medical history and the onset of the complex regional pain syndrome (CRPS). Pain. 2009;139:458-466