

Analyse van meldingen na HPV-vaccinatie (Cervarix®)

Een HPV-vaccinatie is onderdeel van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) en wordt aangeboden aan meisjes in het jaar dat ze 13 worden ter preventie van baarmoederhalskanker. In het introductiejaar 2009 is het aangeboden aan meerdere leeftijdscohorten (1993-1996), vanaf 2010 jaarlijks aan één geboortecohort. Het percentage meisjes dat gebruik maakt van dit aanbod is zo'n 60%. Vanaf 2014 krijgen de meisjes twee vaccinaties, daarvoor waren dat er drie.

Naar aanleiding van media aandacht in andere landen en het besluit van de European Medicines Agency (EMA) tot een herbeoordeling van HPV-vaccins om het bijwerkingenprofiel verder te verduidelijken, heeft Bijwerkingencentrum Lareb een nadere analyse gedaan van meldingen na Cervarix®-vaccinatie.

De [herbeoordeling](#) van de EMA richt zich op twee aandoeningen: het 'Complex Regional Pain Syndrome' (CRPS), een chronische pijn aandoening in armen en benen; en het 'Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome' (POTS), een aandoening die gekenmerkt wordt door een buitensporige stijging van de hartfrequentie bij het gaan staan zonder daling van de bloeddruk.

Deze analyse geeft een overzicht van alle gemelde bijwerkingen na toediening van Cervarix® binnen het RVP. Daarnaast is onderzocht of in alle ontvangen meldingen ook aanwijzingen zijn voor CRPS en POTS. Ook zijn de meldingen van vermoeidheid nader onderzocht op aanwijzingen voor POTS.

Meldingen

Tussen 1 januari 2009 en 12 juli 2015 zijn in totaal 1142 meldingen ontvangen van een mogelijke bijwerking na toediening van dit vaccin. Een melding kan meerdere bijwerkingen bevatten. De 1142 meldingen bevatten in totaal 3833 bijwerkingen. Circa 37% van alle meldingen zijn afkomstig uit 2009, het introductiejaar van het vaccin. Sinds 2011 schommelt het aantal meldingen tussen de 60 en 80 meldingen per jaar. In 2012 is er een piek (115) in de meldingen na een artikel in een landelijk dagblad over langdurige vermoeidheid.

Tabel 1. Top tien van de meest gerapporteerde mogelijke bijwerkingen na Cervarix®-vaccinatie (PT MedDRA)

Pijn	410
Hoofdpijn	409
Koorts	366
Misselijkheid	281
Duizeligheid	238
Vermoeidheid	167
Ontsteking op de injectieplaats	164
Spierpijn	125
Malaise	122
Buikpijn	118

Ernstige meldingen

Van de 1142 meldingen zijn 48 meldingen ernstig volgens de internationale afgesproken criteria. Deze meldingen bevatten 162 mogelijke bijwerkingen. In deze meldingen zijn vermoeidheid (17) hoofdpijn (17), en flauwvallen (10) het vaakst gerapporteerd.

Bij 45% van de ernstige bijwerkingen wordt op moment van melden aangegeven dat de klachten nog bestaan. Dit zijn voornamelijk vermoeidheid en hoofdpijn. Een deel betreft meldingen van flauwvallen.

Aangezien een deel van deze kinderen is opgenomen in het ziekenhuis, bevatten deze meldingen vaak informatie over de bloeddruk, die meestal te laag was. Aanvullend medisch onderzoek leverde meestal geen afwijkingen op. Bij één kind werd een 2^e graads AV-block (hartritmestoornis) gevonden. In veel van de ernstige meldingen worden neurologische klachten genoemd, voornamelijk hoofdpijn. Bij vijf ernstige meldingen wordt de hoofdpijn als migraine geassocieerd. Een aantal maal werd epilepsie gemeld. Bij een deel van deze patiënten is er een EEG gemaakt. Bij geen van deze EEG's zijn aanwijzingen gevonden voor epilepsie. Daarnaast zijn er meldingen met hemianopsie (gezichtsvelddefecten) en spraakstoornissen.

Eerdere analyse langdurige vermoeidheid

Eerder heeft Lareb een nadere [analyse](#) uitgevoerd van langdurige vermoeidheid (>6 maanden) na Cervarix[®] vaccinatie. Het betrof 31 meldingen met zeer diverse klachten, met in veel gevallen indrukwekkende en ingrijpende gevolgen voor het dagelijks leven. Veel van de meisjes hadden ook serieuze problemen op school die met deze vermoeidheid samenhangen. Op basis van de analyse kon niet worden geconcludeerd dat er een mogelijke relatie was met de HPV-vaccinatie, maar deze kon ook niet worden uitgesloten. Met name omdat langdurige vermoeidheid een klacht is die bij meisjes op deze leeftijd ook los van vaccinatie voorkomt. Om een eventuele relatie te bevestigen of uit te sluiten werd aanbevolen aanvullend epidemiologisch onderzoek te doen.

POTS

In alle ontvangen meldingen is onderzocht of er aanwijzingen zijn voor POTS. Het 'Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome' (POTS) is een aandoening die gekenmerkt wordt door een buitensporige stijging van de hartfrequentie bij het gaan staan zonder daling van de bloeddruk. Daarbij kunnen symptomen als duizeligheid en (bijna) flauwvallen, hoofdpijn, hartkloppingen en pijn op de borst optreden. Er is overlap met mensen die lijden aan chronische vermoeidheid en slaapstoornissen.

In geen van de meldingen was de diagnose POTS gesteld op het moment van melden. Van de bijwerkingen die gerelateerd kunnen zijn aan POTS is duizeligheid 253 keer, hartklopping 3 keer, en (bijna) flauwvallen 86 keer gemeld. In 24 meldingen werd (bijna) flauwvallen in combinatie met duizeligheid gemeld. Drie meisjes waren op moment van melden niet hersteld.

Van de 167 meldingen met vermoeidheid, bevatten 44 meldingen één of meerdere bijwerkingen (duizeligheid/ flauwvallend) die zouden kunnen passen bij POTS. Bij 10 van de 44 meldingen is op moment van melden aangegeven dat de klachten niet over waren. Veelal zijn dit complexe meldingen die zeer veel verschillende bijwerkingen bevatten.

CRPS

In alle ontvangen meldingen is onderzocht of er aanwijzingen zijn voor CRPS. Het 'Complex Regional Pain Syndrome' (CRPS) is een moeilijke diagnose omdat een objectieve klinische test ontbreekt. De diagnose wordt gesteld door een arts aan de hand van een diagnose-instrument voor CRPS. In geen van de meldingen was de diagnose CRPS gesteld op het moment van het melden. In één melding was er sprake van aanhoudende pijscheuten op de injectieplaats, die soms dagen aanhielden en interfereerden met slapen. Buiten de pijnklachten zijn er in deze melding geen andere verschijnselen gemeld die bij een CRPS passen.

Beschouwing

Lareb heeft 1142 meldingen ontvangen van vermoede bijwerkingen na een Cervarix[®]-vaccinatie. De meeste zijn mild en kortdurend van aard. Van de meldingen zijn er 48 meldingen ernstig volgens de internationale criteria.

Er zijn geen meldingen ontvangen waar de diagnose CRPS of POTS gesteld was op het moment van het melden. Er werd één melding gevonden van chronische pijn op de injectieplaats.

In de meldingen met combinaties van bijwerkingen die passen bij de symptomen van POTS - zoals duizeligheid en flauwvallen - zijn geen duidelijke aanwijzingen gevonden voor POTS. Bij zes meldingen van vermoeidheid, waarbij ook sprake was van flauwvallen in combinatie met duizeligheid, waren deze klachten niet hersteld op het moment van melden.

Lareb start nader onderzoek naar de meldingen van langdurige vermoeidheid en meldingen waarbij sprake is van (bijna)flauwvallen in combinatie met duizeligheid. Hierbij zal navraag gedaan worden naar het beloop en de huidige klachten, of er nader medisch onderzoek is gedaan en/of er een diagnose gesteld is. Daarnaast zal ook gericht navraag gedaan worden naar klachten die kunnen passen bij POTS.