

Verursacht die HPV-Impfung neurologische Erkrankungen?

Heinrich P. Mattle^a, Valeriu Toma^b, Rudolf Stoller^b

^a Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital, Bern; ^b Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut, Bern

Relevanz der HPV-Impfung

2008 erhielt Harald zur Hausen den Nobelpreis für Medizin zugesprochen. Er postulierte 1976 eine Hypothese, dass Papillomaviren bei der Entstehung des Zervixkarzinoms eine pathogenetische Rolle spielen, und bestätigte dies 1983–84 durch den Nachweis von HPV16- und HPV18-DNA in solchen Tumoren [1]. Dies war der Grundstein für die Entwicklung eines ersten Impfstoffes und die Einführung desselben 2006. Zielgruppe der Impfungen sind hauptsächlich Mädchen und junge Frauen, am besten vor Aufnahme sexueller Aktivität. Gemäss der European Medicines Agency (EMA) sind bis heute mehr als 80 Millionen Personen geimpft. In Ländern mit hoher Impfrate wie Australien, Dänemark, Schweden und USA haben HPV-induzierte Erkrankungen wie genitale Warzen oder Zervixanomalien bei jungen Personen merklich abgenommen. Im Moment sterben jährlich 20 000 Frauen in Europa infolge eines Zervixkarzinoms. Das Nationale Institut für Krebs epidemiologie und -registrierung der Schweiz erfasste 2012 90 Todesfälle infolge eines Zervixkarzinoms und 231 Neuerkrankungen [2]. Es ist zu hoffen, dass diese Zahlen als Folge der HPV-Impfung sinken werden. Es wird aber noch eine Zeit dauern, bis dieser Effekt sichtbar wird, da von der HPV-Infektion bis zur malignen Tumorentstehung in der Regel mehr als zwei Jahrzehnte verstreichen [3]. Eine grössere Zahl erkrankt in meist jungem Alter und ist mit einschneidenden Folgen konfrontiert.

Zusammenfassung

Humane Papillomaviren (HPV) verursachen Gebärmutterhalskrebs, genitale Warzen und seltener auch Karzinome der Vulva, des Anus, Penis, Zungengrunds und Rachens. HPV wird durch sexuelle Aktivität übertragen und HPV-Impfungen können den Gebärmutterhalskrebs wirksam verhüten. Befürchtungen über gravierende neurologische Nebenwirkungen wie Multiple Sklerose, komplexes regionales Schmerzsyndrom oder posturales orthostatisches Tachykardie-Syndrom haben sich in epidemiologischen Studien nicht bestätigt. Einzig Polyradikulitiden traten gemäss einer neuen französischen Studie mit 1,4 Fällen pro 100 000 Patienten pro Jahr nach einer HPV-Impfung versus 0,4 Fälle ohne Impfung häufiger auf, ein erstmaliger Befund, der in weiteren Untersuchungen bestätigt werden muss. Dieser möglichen Risikoerhöhung steht der Nutzen der HPV-Impfung gegenüber, die Verhütung von HPV-induzierten Erkrankungen und Todesfällen.

In der Schweiz zugelassene Präparate

Als erster HPV-Impfstoff wurde Ende 2006 der quadrivalente Impfstoff Gardasil® in der Schweiz und im gleichen Zeitraum auch international zugelassen. Er wirkt gegen die tumorerzeugenden HPV Typ 16 und 18, die gemäss aktuellen Daten für ca. 70% der Zervixkarzinome verantwortlich sind, sowie gegen Typ 6 und 11, die zu Genitalwarzen führen. Das im Frühjahr 2010 zugelassene Cervarix® wirkt gegen HPV 16 und 18 und somit nur vorbeugend gegen Tumoren. Das Bundes-

Zielgruppe der Impfungen sind hauptsächlich Mädchen und junge Frauen, am besten vor Aufnahme sexueller Aktivität.

amt für Gesundheit empfiehlt, die Impfung frühzeitig, im Alter zwischen 11 und 14 Jahren, durchzuführen. Gegen eine HPV-Infektion, die bereits vor der Impfung erfolgte, wirkt die Impfung nicht. Sie schützt aber immer noch vor den anderen HPV-Typen, welche durch den Impfstoff abgedeckt werden.

Unerwünschte Wirkungen der HPV-Impfung

Mit zunehmender Zahl der durchgeführten HPV-Impfungen nehmen auch die Einzelmeldungen und publizierten Fallserien über potentielle Nebenwirkungen und Krankheiten zu, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung auftreten. Sie lösen Befürchtungen über Schäden durch die HPV-Impfung aus, besonders über Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems wie Multiple Sklerose oder Polyradikulitis Guillain-Barré. Auch Symptomenkomplexe wie das komplexe regionale Schmerzsyndrom (Morbus Sudeck, Algodystrophie, CRPS) oder das posturale orthostatische Tachykardie-Syndrom (POTS) wurden mit der HPV-Impfung zeitlich in Zusammenhang gebracht. Ein kausaler Zusammenhang dieser Erkrankungen und Syndrome mit der Impfung kann jedoch aus Fallberichten oder Fallserien spezialisierter Zentren nicht abgeleitet werden; im Einzelfall kann die ursächliche Rolle

weder bestätigt noch ausgeschlossen werden. Besonders bei den Fallserien spezialisierter Zentren (z.B. zu POTS) besteht ein Selektionsbias bezüglich Patientengruppen mit entsprechender Symptomatik. Ein Zusammenhang kann nur bewiesen werden, wenn grosse epidemiologische Studien ein signifikant erhöhtes relatives Risiko im geimpften Bevölkerungsteil im Vergleich zum ungeimpften zeigen. Entsprechend wird ein vermuteter Zusammenhang entkräftet, wenn sich die Inzidenz einer Erkrankung in geimpften und ungeimpften Bevölkerungsgruppen in Studien von ausreichender statistischer Stärke (Power) nicht signifikant unterscheidet.

Sicherheitsprofil der HPV-Impfstoffe

Die Risiken der HPV-Impfstoffe werden in der Schweiz und international, besonders auch von der Weltgesundheitsorganisation WHO, seit der Einführung engmaschig überwacht und nachverfolgt. Inzwischen besteht weltweit sehr grosse Erfahrung mit beiden Präparaten. In der Schweiz betrifft sie vor allem Gardasil®. Von diesem Impfstoff wurden in unserem Land bis Ende 2015, d.h. seit neun Jahren, schätzungsweise über 900 000 Impfdosen vertrieben, und weltweit wurden bereits über 200 Millionen Impfdosen verabreicht [4].

Gegen eine HPV-Infektion, die bereits vor der Impfung erfolgte, wirkt die Impfung nicht.

Häufigere und gut bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind Schmerz oder Entzündungszeichen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Fieber, und grippeartige Symptome (z.B. Gliederschmerzen). Mit solchen Symptomen, die in engem zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung auftreten und sich in aller Regel spontan erholen, ist grundsätzlich bei Impfungen zu rechnen.

Aufgrund von internationalen Daten aus der Post-Marketing-Beobachtung werden in der Fachinformation von Gardasil® UAW wie akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM), Polyradikulitis (Guillain-Barré-Syndrom, GBS), Optikusneuritis, Synkopen, Schwindel, Unwohlsein und Müdigkeit erwähnt. Weil diese UAW auf Spontanmeldungen beruhen, war es jedoch bei ihrer Aufnahme in der Fachinformation nicht möglich, ihre genaue Häufigkeit verlässlich abzuschätzen oder ihren kausalen Zusammenhang mit der Impfung nachzuweisen [5].

UAW-Meldungen aus der Schweiz

Zwischen 2007 bis heute (Stand der Datenbank Dezember 2015) wurden der Swissmedic insgesamt 184 Be-

richte vermuteter UAW der HPV-Impfstoffe aus der Schweiz gemeldet. 177 davon betreffen Gardasil®, was durch dessen höheren Marktanteil erklärt sein dürfte. Die Zahl der Meldungen liegt seit 2010 zwischen 10 und 30 pro Jahr. Im Jahr 2009 erreichte sie mit 95 ein Maximum, da regional systematisch auch leichtere, nicht-meldepflichtige Ereignisse erfasst und weitergeleitet wurden.

Von den 184 Meldungen wurden 61% als «nicht-schwerwiegend» und 27% als «medizinisch wichtig» eingestuft. Bei 12% kam es zu schwereren Folgen, z.B. Spitaleinweisung. Keine der Meldungen betraf einen Todesfall.

Die Meldungen sprechen insgesamt für ein günstiges Nebenwirkungsprofil und entsprechen den ausführlich in der Arzneimittelinformation aufgeführten Risiken der HPV-Impfstoffe [5]. Wegen Berichten über vasovagale Synkopen unmittelbar nach der Impfung veranlassten Swissmedic und das BAG frühzeitig neue Vorsichtsmassnahmen [6]: Die Geimpften sollen während und nach der Impfung sitzen oder liegen und danach für ungefähr 15 Minuten beobachtet werden. Eine Synkope, manchmal gefolgt von Sturz, kann nach oder sogar vor jeder Injektion auftreten, vor allem bei Jugendlichen. Sie kann von weiteren neurologischen Symptomen wie einer vorübergehenden Sehstörung, Parästhesien oder sogar tonisch-klonischen Bewegungen der Gliedmassen begleitet sein. Vasovagale Synkopen bleiben harmlos, wenn Stürze und dadurch ausgelöste Verletzungen vermieden werden.

Berichte über Demyelinisierung: Der Swissmedic wurde bis dato aus der Schweiz lediglich eine Meldung von neu aufgetretener Multipler Sklerose nach Verabreichung von Gardasil® übermittelt. Eine weitere Patientin, die bereits vor der ersten Impfung eine Optikusneuritis durchgemacht hatte, erkrankte nach Impfung mit Cervarix® an einer Myelitis. Die Myelitis entsprach somit nach neurologischer Einschätzung einer zweiten klinischen Manifestation einer demyelinisierenden Erkrankung bzw. einer Multiplen Sklerose. Ihr Krankheitsbeginn ist zeitlich vor der Impfung mit Cervarix® zu datieren.

In der Schweiz ist mit einer jährlichen Inzidenz der Multiplen Sklerose von 4 bis 6 neuen Erkrankungen pro 100 000 Einwohner zu rechnen. Jüngere Frauen, die Zielgruppe der HPV-Impfungen, sind doppelt so häufig betroffen wie Männer. Im Falle eines Zusammenhanges der HPV-Impfung mit Multipler Sklerose wären in der Schweiz nach mehr als 900 000 Impfungen weit mehr als die beiden erwähnten Fallberichte zu erwarten.

Einige Meldungen aus der Schweiz betreffen neuropsychiatrische Symptome wie Asthenie, Erschöpfung,

Müdigkeit oder Unwohlsein. Bei der überwiegenden Mehrheit der Betroffenen ist eine vollständige Erholung zum Zeitpunkt der UAW-Meldung dokumentiert.

In der Schweiz wurden bis heute keine Fälle von ADEM oder GBS in Verbindung mit HPV-Impfstoffen gemeldet.

Studien zur Sicherheit nach der Zulassung

Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems

In Dänemark und Schweden ist es möglich, mit Hilfe einer persönlichen Identifikationsnummer und diversen Registern den Impfstatus eines Individuums mit dem Auftreten einer demyelinisierenden Krankheit

Die aktuellen Daten sprechen gegen einen Zusammenhang der HPV-Impfung und Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

auf individueller Basis zu verbinden. Damit wird ersichtlich, ob ein Individuum nach der Impfung Zeichen einer demyelinisierenden Krankheit entwickelt und falls ja wann. In einer Kohortenstudie der Jahre 2006 bis 2013 analysierten Scheller und Mitarbeiter das Auftreten einer demyelinisierenden Krankheit und den Impfstatus bzw. das Impfdatum bei 3 983 824 Mädchen und Frauen im Alter von 10 bis 44 Jahren und überblickten in ihrer Studie 21 332 622 Patientenjahre [7]. Demyelinisierende Krankheiten umfassten Multiple Sklerose und «andere demyelinisierende Krankheiten» wie Optikusneuritis, Myelitis transversa, klinisch isoliertes Syndrom, akute disseminierende Enzephalomyelitis und Neuromyelitis optica. In mehr als 99% der Impfungen wurde der quadrivalente Impfstoff Gardasil® verwendet, und als Risikoperiode wurden 2 Jahre nach der letzten Impfung angenommen. Diverse statistische Vergleiche der geimpften und ungeimpften Kohorten zeigten keinen signifikanten Unterschied bezüglich Inzidenz der Multiplen Sklerose oder anderer demyelinisierenden Krankheiten. In einer weiteren Analyse, einer sogenannten *self-controlled case series*, wurden geimpfte Mädchen und Frauen als ihre eigenen Kontrollen gebraucht, indem die Inzidenz in der Zeit vor und nach der HPV-Impfung verglichen wurde. Auch hier ergab sich kein Unterschied. Die relativen Risiken für Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Krankheiten waren 1,05 (95% Konfidenzintervall: 0,79–1,38) und 1,14 (95% Konfidenzintervall: 0,88–1,47). Aufgrund dieser grossen und wissenschaftlich sehr guten Studie besteht kein kausaler Zusammen-

hang zwischen der quadrivalenten HPV-Impfung und Multipler Sklerose oder anderen demyelinisierenden Krankheiten. Auch die im folgenden Abschnitt erwähnte französische Arbeit sowie eine kalifornische Studie kamen zum gleichen Ergebnis [8, 9].

Polyradikulitis Guillain-Barré

Französische Autoren führten eine Kohortenstudie mit einer mit der dänisch-schwedischen Arbeit vergleichbaren Methodik durch [7, 8]. Fragestellung war, ob Autoimmunerkrankungen nach HPV-Impfung generell gehäuft auftreten und ob sich spezifisch solche Erkrankungen nach der Impfung häufen. Die Autoren schlossen 2 252 716 13- bis 16-jährige Mädchen von Anfang 2008 bis Ende 2012 ein und überblickten 6 139 497 Patientenjahre. 93% der Impfungen erfolgten mit dem quadrivalenten Impfstoff Gardasil® und 7% mit dem bivalenten Cervarix®. Bei den 29 untersuchten entzündlichen Erkrankungen ergab sich ein eindeutig signifikantes Resultat für die Polyradikulitis Guillain-Barré (hazard ratio: 4,0; 95% Konfidenzintervall: 1,84–8,69, p <0,001), und besonders in den 3 Monaten nach der HPV-Impfung war das Risiko erhöht. Pro 100 000 Patienten und Jahr wurde nach der Impfung je ein Polyradikulitisfall mehr beobachtet als vor oder ohne Impfung. Dies ist die erste epidemiologische Untersuchung, die einen Zusammenhang zwischen der HPV-Impfung und Polyradikulitis nahelegt. Diese Resultate müssen in weiteren Studien bestätigt werden, zumal frühere Studien nach HPV- oder anderen Impfungen kein erhöhtes GBS-Risiko zeigten [10, 11]. In Kalifornien wurde bei fast 190 000 mit Gardasil® geimpften Frauen keine neue Polyradikulitis beobachtet [12].

Komplexes regionales Schmerzsyndrom (complex regional pain syndrome, CRPS)

Das CRPS ist ein langwieriges Schmerzsyndrom und tritt typischerweise nach einem Trauma oder chirurgischen Eingriffen auf. Berichte über CRPS nach HPV-Impfung führten in Japan jedoch zur vorübergehenden Sistierung der Impfpflicht. Eine Studie mit Daten aus Japan und England hat dann aber einen Zusammenhang zwischen CRPS und HPV-Impfung mit Cervarix® nicht bestätigt [13]. Aus 17 verifizierten CRPS-Fällen nach HPV-Impfung in Japan und England errechnete ein Expertengremium eine geringere Inzidenz pro verteilte Impfdosen, als dies aufgrund der Hintergrundinzidenz zu erwarten wäre. Diese Studie ergibt somit keine Evidenz, dass HPV-Impfungen ein CRPS auslösen. Zum gleichen Schluss kommt auch das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der European Medicines Agency (EMA) [14].

Posturales orthostatisches Tachykardie-Syndrom (postural orthostatic tachycardia syndrome, POTS)

Fallberichte und kleine Serien von orthostatischer Hypotonie nach HPV-Impfung gaben Anlass zur Frage eines Zusammenhangs. In einer Serie von 35 Patientinnen mit orthostatischer Intoleranz nach Impfung mit Gardasil® zeigten Kipptischuntersuchungen in 60% ein POTS [15]. Wie beim CRPS findet die EMA-Begutachtung keinen Zusammenhang [14]. Mindestens 150 POTS-Fälle werden jährlich bei Mädchen pro Million Bevölkerung beobachtet. Bei Mädchen nach HPV-Impfung ist diese Zahl nicht höher, was den Verdacht auf einen Zusammenhang zwischen HPV-Impfung und POTS entkräftet.

Chronische Müdigkeit (chronic fatigue syndrome, CFS)

Im Impfprogramm Englands wurden eine Reihe von Nebenwirkungen, die zeitnah zu den Impfungen auftraten, planmässig erfasst, unter anderem auch CFS. Hierbei war die Zahl der beobachteten Fälle nach Impfung mit Cervarix® nicht höher, als in der Bevölkerung ohne Impfung zu erwarten war (incident rate ratio: 0,94; 95% Konfidenzintervall: 0,78–1,14) [16]. Auch ergab sich kein Unterschied der Häufigkeit von CFS vor und nach Impfung (incident rate ratio: 1,07; 95% Konfidenzintervall: 0,57–2,00). Gemäss dieser Studie besteht kein kausaler Zusammenhang zwischen HPV-Impfung und CFS.

Konklusion aufgrund der gegenwärtigen Datenlage

Einzelmeldungen oder Fallserien von Nebenwirkungen oder Erkrankungen, die zeitnah nach einer Impfung oder Medikamenteneinnahme auftreten, können wichtige Informationen zur Arzneimittelsicherheit geben. Sie dienen der Erfassung von Sicherheitssignalen, d.h. vermuteter neuer Risiken oder neuer Aspekte bekannter Risiken. Ein kausaler Zusammenhang kann

aus solchen Daten aber meist weder bestätigt noch widerlegt werden. Hierfür sind grössere epidemiologische Studien nötig, die populationsbasierte Kohortenvergleiche machen, und auch grosse selbstkontrollierte Fallserien können zuverlässige Informationen geben. Bei der HPV-Impfung sind seit der weltweiten Einführung des ersten Impfstoffs 2006 grosse Datenmengen gesammelt und analysiert worden. Diese Daten zeigen, dass bisher kein Anhalt besteht, HPV-Impfstoffe könnten Erkrankungen des zentralen Nervensystems auslösen. Insbesondere kommt die HPV-Impfung als Ursache der Multiplen Sklerose oder anderer demyelinisierender Hirnerkrankungen nicht in Frage. Beim peripheren Nervensystem wurden allerdings erstmalig in einer neuen Studie vermehrt Fälle von Polyradikulitis Guillain-Barré nach HPV-Impfung beobachtet, ein Befund, der laut Studienautoren vorsichtig zu interpretieren ist und in weiteren Studien bestätigt werden muss. Mit den heutigen therapeutischen Möglichkeiten heilt die Polyradikulitis in der Mehrzahl der Erkrankten ohne Residuen. In absoluten Zahlen beträgt das Risiko etwa ein Krankheitsfall mehr pro 100 000 Patientenjahre als ohne Impfung. Dieser kleinen möglichen Risikoerhöhung steht der Nutzen der HPV-Impfung gegenüber, die zahlreiche Erkrankungen und Todesfälle als Folge der humanen Papillomaviren verhindern kann. Mit einer HPV-Impfung im Jugendalter können wahrscheinlich die meisten der HPV-induzierten Erkrankungen in der Zukunft vermieden werden, und die heutigen Daten zu den UAW sprechen mehr denn je für die Sicherheit der HPV-Impfung.

Ihre UAW werden international und in der Schweiz weiterhin sehr engmaschig verfolgt. Die Fachleute sind aufgerufen, Meldungen vermuteter UAW über das elektronische Meldeportal ELViS an Swissmedic Pharmacovigilance zu richten (www.swissmedic.ch → Marktüberwachung → Pharmacovigilance → ELViS).

Die Literaturangaben finden sich online unter www.saez.ch → Aktuelle Ausgabe oder → Archiv → 2016 → 22.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Heinrich Mattle
Konsiliariums
Universitätsklinik für
Neurologie
Inselspital
CH-3010 Bern
Tel. 031 632 33 32
Fax 031 632 03 21
[heinrich.mattle\[at\]bluewin.ch](mailto:heinrich.mattle[at]bluewin.ch)

Références

- 1 www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2008/hausen-facts.html (page consultée pour la dernière fois le 5 février 2016).
- 2 www.nicer.org (page consultée pour la dernière fois le 5 février 2016).
- 3 Castle PE, Maza M. Prophylactic HPV vaccination: past, present, and future. *Epidemiol Infect.* 2016;144:449–68.
- 4 Comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins: Déclaration du GACVS sur l'innocuité des vaccins contre le papillomavirus humain (PVH) – 17 décembre 2015.
- 5 www.swissmedicinfo.ch (page consultée pour la dernière fois le 5 février 2016).
- 6 Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009;302:750–7.
- 7 Scheller NM, Svanström H, Pasternak B, Arnheim-Dahlström L, Sundström K, Fink K, Hviid A. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA.* 2015;313:54–61.
- 8 Alperovitch A, Elbaz A, Faye A, Fournier A, Galanaud P, Heard I, Bader-Meunier B, Mrejen S. ANSM/CNAMTS – Vaccin anti-HPV et risque de maladies auto-immunes: étude pharmacoépidémiologique. Rapport final, septembre 2015. http://ansm.sante.fr/content/download/80841/1023043/version/1/file/Ansm_Gardasil-Hpv2_Rapport_Septembre-2015.pdf
- 9 Langer-Gould A, Qian L, Tartof SY, Brara SM, Jacobsen SJ, Beaber BE, Sy LS, Chao C, Hechter R, Tseng HF. Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. *JAMA Neurol.* 2014;71:1506–13.
- 10 Ojha RP, Jackson BE, Tota JE, Offutt-Powell TN, Singh KP, Bae S. Guillain-Barré syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccination among vaccine-eligible individuals in the United States. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10:232–7.
- 11 Baxter R, Bakshi N, Fireman B, Lewis E, Ray P, Vellozzi C, Klein NP. Lack of association of Guillain-Barré syndrome with vaccinations. *Clin Infect Dis.* 2013;57:197–204.
- 12 Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Slezak JM, Takhar H, Ackerson B, Cheetham TC, Hansen J, Deosaransingh K, Emery M, Liaw KL, Jacobsen SJ. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med.* 2012;271:193–203.
- 13 Huygen F, Verschuere K, McCabe C, Stegmann JU, Zima J, Mahaux O, Van Holle L, Angelo MG. Investigating Reports of Complex Regional Pain Syndrome: An Analysis of HPV-16/18-Adjuvanted Vaccine Post-Licensure Data. *EBioMedicine.* 2015 Jul 6;2(9):1114–21.
- 14 European Medicines Agency. HPV vaccines: EMA confirms evidence does not support that they cause CRPS or POTS. 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/WC500196773.pdf (page consultée pour la dernière fois le 5 février 2016).
- 15 Brinthe LS, Pors K, Theibel AC, Mehlsen J. Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papilloma virus. *Vaccine.* 2015;33:2602–5.
- 16 Donegan K, Beau-Lejdstrom R, King B, Seabroke S, Thomson A, Bryan P. Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. *Vaccine.* 2013;31:4961–7.