

Complicaties wereldwijd bij bmr-vaccinatie voor en tijdens de zwangerschap

- 1 - inleiding
- 2 - Onderzoek (1987) complicaties bij bmr-vaccinatie voor en tijdens de zwangerschap
- 3 - Meldingen (1996-2005) bij Merck wereldwijd over complicaties bij bmr-vaccinatie vlak voor en tijdens de zwangerschap
- 4 - De reactie hierop van Merck Sharp en Dohme (MSD)
- 5 - De MMRVAXPRO product informatie over de bmr-vaccinatie tijdens de zwangerschap
- 6 - Conclusie

1 inleiding

De heer Raemakers (D66) heeft een wetsvoorstel ingediend waarmee hij het mogelijk wil maken voor kindercentra om kinderen die niet zijn gevaccineerd te weigeren. In dit wetsvoorstel schijft hij dat ..."onomstotelijk is bewezen dat vaccins veilig zijn."....

Een veronderstelling/uitspraak die vaker wordt gemaakt, maar die notabene door de bijsluiter van het bmr-vaccin al in twijfel wordt getrokken.

In de product informatie bij het bmr-vaccin (https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/m-m-rvaxpro-epar-product-information_nl.pdf) staat

dat dit vaccin niet mag worden toegediend bij zwangere vrouwen. Door onderzoek is namelijk in 1987 al vastgesteld dat dit tot complicaties (onder andere (spontane) abortus, miskraam en aangeboren afwijkingen) kan leiden. Dit onderzoek is uitgevoerd door het CDC [1]

[1] Het CDC (Centers for Disease Control and Prevention) is een onderdeel van het Department of Health and Human Services. Het is in de Verenigde staten de nationale organisatie voor gezondheidsbevordering, en preventie.

Het onderzoek is boven tafel gekomen na een succesvol WOB-verzoek bij het CBG-MEB. Uit de resultaten blijkt dat ruim 11% van de vrouwen te maken krijgt met een abortus of een miskraam als zij in de drie maanden voorafgaand aan de zwangerschap of in eerste maanden van de zwangerschap worden gevaccineerd met het rodehond-vaccin dat nu in het huidige bmr-vaccin zit.

De fabrikant (Merck & Co) heeft in 1993 gewaarschuwd voor het gebruik van het bmr-vaccin (MMR-II en MMRVAXPRO) bij zwangere vrouwen. Desondanks zijn er in de periode 1996 t/m 2005 wereldwijd vele tientallen meldingen bij Merck & Co binnen gekomen van afgebroken zwangerschappen na het gebruik van het bmr-vaccin. In de verschillende veiligheidsrapporten (PSUR's: Periodic Safety Update Reports) worden die meldingen door de registratiehouder (Merck Sharp en Dohme) aan de registratieautoriteit (het CBG) doorgegeven.

De waarschuwing in de bijsluiter is vervolgens een goed middel om het toedienen van het vaccin (en daarmee de kans op ernstige complicaties) bij een risicogroep te beperken. Dit bevordert een veiliger gebruik van het vaccin, maar maakt het vaccin zelf niet veiliger.

Bovenstaande maakt duidelijk dat niet gesteld kan worden dat ..."onomstotelijk is bewezen dat vaccins veilig zijn.".... In ieder geval niet voor niet voor het bmr-vaccin.

Hieronder wordt verder ingegaan op de inhoud van het onderzoek uit 1987. Daarbij komen ook de veiligheidsdocumenten (PSUR's) aan bod. De bevindingen leveren enkele interessante verschillen op tussen de informatie uit de WOB-documenten en de teksten in de productinformatie van MMRVAXPRO. De vragen zijn voorgelegd aan het CBG-MEB – [LINK naar webpagina])

2 Onderzoek (1987) over complicaties bij bmr-vaccinatie 3 maanden voor en tijdens de zwangerschap

In 1993 is door de vergunninghouder Merck Sharp en Dohme is een aanvraag ingediend bij het CBG-MEB tot inschrijving van het MMR-II vaccin, dat toen in gebruik was als bmr-vaccin.

		3 DEC. 1993
		17672
<u>DEEL 1A - ADMINISTRatieve GEGEVENS</u>		
Plaats	Datum	C
HAARLEM	2 december 1993	Manager Pharmaceutical Registration (Functie en handtekening (en) van de aanvrager)
Deze aanvraag betreft:		
•	Een nationale aanvraag (nummer (indien beschikbaar):	
o	Een EG-aanvraag overeenkomstig Richtlijn 83/570/EEG (meerlanden-procedure)	
	rapporteur:	
o	Een EG-aanvraag overeenkomstig Richtlijn 87/22/EEG (overleg-procedure)	
	rapporteur:	
o	Lijst A	
o	Lijst B	
	datum van goedkeuring als produkt van lijst B door CPHP	

(bron: Doc01 aanvraagdossier deel 1A – Administratieve gegevens)

Met een beroep op de WOB zijn die vertrouwelijke stukken uit het aanvraag-dossier beschikbaar gesteld door het CBG-MEB. In deze stukken wordt verwezen naar een onderzoek uit 1987 dat is uitgevoerd door het CDC. Hierin is de afloop van de zwangerschap onderzocht bij 635 vrouwen. Deze vrouwen zijn gevaccineerd met de Wistar RA 27 rubella stam in de periode drie maanden voorafgaand aan de zwangerschap tot in de eerste maanden van de zwangerschap, Deze Wistar RA 27/3 rubella stam zit ook in het huidige bmr-vaccin MMRVAXPRO. Het onderzoek leverde de volgende resultaten op:

- 635 zwangere vrouwen zijn in de gedefinieerde periode gevaccineerd tegen rodehond;
- 522 kinderen zijn levend geboren. Geen van hen had een afwijkingen die gekoppeld kon worden aan het congenitale rubella syndroom;
- 20 zwangerschappen eindigde in een spontane abortus of met een doodgeboren kind;
- 54 zwangerschappen eindigde in een niet-spontane abortus;
- 42 waarbij niet bekend is hoe de zwangerschap is geëindigd;
- Het risico van congenitale rubellasyndroom gedurende deze studie was 0% door de vaccinatie;
- Het risico van congenitale rubellasyndroom zou 20% zijn geweest als die vrouwen niet waren gevaccineerd.

(Bron: Doc01 aanvraagdossier deel 4 Clinical Documentation par 5g blz.9)

TABLE 14

Pregnancy outcomes for 635 recipients of RA 27/3 vaccine – United States, January 1979-December 1986

Prevaccination Immunity Status	Total Women	Live Births	Spontaneous Abortions and Stillbirths	Induced Abortions	Outcome Unknown
Susceptible	224	172 *	11	30	13
Immune	32	30	1	0	1
Unknown	379	320 †	8	24	28
Total	635	522	20	54	42

*Includes two twin births.

†Includes one twin birth.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES / PUBLIC HEALTH SERVICE

(Bron: Doc01 aanvraagdossier deel 4 summary of Clinical Studies table 14)

Tabel 14 komt uit het onderzoek: Rubella vaccination during pregnancy - United States, 1971-1986. Dit onderzoek is gepubliceerd in MMRW (Morbidity and Mortality Weekly Report) op 24 Jul 1987:457-461

Deze resultaten worden door MSD ontkennt: "Het is niet bekend of MMR-II fatale schade kan veroorzaken als het wordt toegediend aan een zwangere vrouw of dat het invloed heeft op de vruchtbaarheid". Mogelijk is de ontkenning nodig om claims te kunnen ontlopen.

Vervolgens handelen ze wel in overeenstemming met de resultaten uit het onderzoek. Er wordt gewaarschuwd dat het beter is om tot 3 maanden na de bmr-vaccinatie niet zwanger te raken.

Pregnancy

Animal reproduction studies have not been conducted with M-M-R®II. It is also not known whether M-M-R®II can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. Therefore the vaccine should not be administered to pregnant females; furthermore, pregnancy should be avoided for three months following vaccination.

(bron: Doc01 aanvraagdossier deel 4 Clinical Documentation par 1d blz. 2)

Sinds 1993 wordt dus al gewaarschuwd. Maar helpt zo'n waarschuwing ook om het aantal complicaties bij zwangere vrouwen te verminderen?

3 Wereldwijde complicaties van bmr-vaccinatie vlak voor en tijdens de zwangerschap (1996-2005)

Merck & Co, de fabrikant van het bmr-vaccin, is verplicht om na de marktintroductie van het vaccin om onderzoek te blijven doen naar de veiligheid en effectiviteit van een vaccin. De fabrikant moet daarover blijven rapporteren. De registratiehouder in Nederland is Merck Sharp & Dohme B.V. (MSD). Zij geven die informatie door aan het CBG (registratieautoriteit) met een Periodic Safety Update Report (PSUR).

CONFIDENTIAL

Merck Research Laboratories
Worldwide Product Safety & Epidemiology

PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT FOR:
Measles, Mumps, and Rubella Virus Vaccine Live, MSD

01-Jan-1996 to 31-Dec-2000

International Birth Date: 15-Sep-1978 (United States)

Date of this Report 22-Jan-2001

(Bron: doc2 PSUR 1996-2000 voorblad)

In de WOB-documenten zitten drie opeenvolgende PSUR's. In deze PSUR's staan meldingen met een fatale afloop ten gevolge van een bmr-vaccinatie die vlak voor of tijdens de zwangerschap is toegediend. De onderstaande meldingen zijn wereldwijd bij de fabrikant Merck & Co binnen gekomen:

PSUR 1996 t/m 2000 (par. 9.5):

309 meldingen van bmr vaccinatie tijdens de zwangerschap;
22 (7,1%) meldingen fatale afloop zwangerschap - 20x (6,5%) abortus gemeld;
7 meldingen van een aangeboren afwijking.

PSUR 1999 t/m 2003 (Par. 9.6):

292 meldingen van bmr vaccinatie tijdens de zwangerschap;
26 (8,9%) meldingen fatale afloop zwangerschap - 22x (7,5%) abortus gemeld;
2 meldingen van een aangeboren afwijking.

PSUR 2001 t/m 2005 (Par. 9.6):

281 meldingen van bmr vaccinatie tijdens de zwangerschap;
27 (9,6%) meldingen fatale afloop zwangerschap - 25x (8,9%) abortus gemeld ;
1 melding van een aangeboren afwijking.

Het aantal zwangerschappen dat wordt afgebroken door een abortus loopt op over de drie perioden van 6,5% naar 7,7% tot 8,9%. Dat laatste percentage ligt weliswaar dicht bij de 11,8% uit het onderzoek uit 1987, maar het aantal verstrekte vaccins is ook toegenomen. Er kan dan worden gesteld dat het aantal afgebroken zwangerschappen is afgenomen. Maar wereldwijd is men er niet in geslaagd dit fenomeen de kop in te drukken. Misschien kan dit ook niet. Stel er is een gebied waar de kans op een rubella infectie heel groot. De bescherming daartegen door vaccinatie kan dan zwaarder wegen dan het risico op een afgebroken zwangerschap.

Hoe beoordeelt Merck Sharp en Dohme deze dalende trend?

Ingaan op de daling is ook toegeven dat die complicaties met de bmr-vaccinatie samenhangen.

4 De reactie hierop van Merck Sharp en Dohme (MSD)

In de PSUR over de periode 1996 t/m 2000 geven ze het volgende commentaar:

Comment

In the pregnancy reports with known outcomes, 1 prospective and 6 retrospective reports of congenital anomalies or other events have been received during this reporting period. Given the relatively small number of reports with known outcomes available to date, these findings should be viewed with caution as there is not sufficient power to detect an increased risk of rare disorders or birth defects. It is not known whether measles, mumps, and rubella virus vaccine live can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproductive capacity. Therefore, the vaccine should not be administered to pregnant females; furthermore, pregnancy should be avoided for three months following vaccination.

(Bron: doc02 par.9.5.2 blz. 32)

Ze vinden dat 7 meldingen van aangeboren afwijkingen te weinig is om te spreken van een verhoogd risico. Er mag dus wel worden gesproken van een risico. Daarmee geeft MSD aan dat er wel een verband kan zijn. Dat alleen al zou nader onderzoek rechtvaardigen.

In de gemarkeerde tekst staat dat niet bekend is of het bmr-vaccin fatale schade kan aanrichten als het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Dit citaat hebben we in de stukken uit 1993 ook al gelezen. Ze negeren de dalende trend en blijven consequent ontkennen.

In de PSUR over de periode 1999 t/m 2003 geeft MSD aan dat de Company Core Data Sheet (CCDS) wordt aangepast. Daarin komt te staan dat blootstelling aan een bof-infectie gedurende de eerste drie maanden van de zwangerschap de kans op een spontane abortus kan verhogen. Niet toegelicht wordt op basis van welk onderzoek nu ook de bof-infectie als een risico wordt gezien.

In de MMRVAXPRO product informatie vinden we dit niet terug. Waarom dit ontbreekt is niet duidelijk. Maar dit is niet het enige voorbeeld.

5 De MMRVAXPRO product informatie over de bmr-vaccinatie tijdens de zwangerschap

Enkele voorbeelden van informatie die wel in de vertrouwelijke documenten van MSD zijn terug te vinden maar niet voorkomen in de huidige MMRVAXPRO product informatie:

- In de bmr- bijsluiter wordt geen melding gemaakt dat op basis van het onderzoek uit 1987 de kans op een abortus 12% is als de vrouw binnen maanden na de bmr vaccinatie zwanger wordt of tijdens de zwangerschap de bmr-vaccinatie krijgt.
- De aangeboren afwijkingen worden niet vermeld als een risico van schadelijke effecten op de foetus door de bmr-vaccinatie tijdens de zwangerschap.
- Bij een bmr-vaccinatie tijdens de zwangerschap wordt wel het voordeel genoemd van de bescherming tegen het rubella virus, maar het risico op het afbreken van de zwangerschap wordt niet genoemd. Ook de kans op een miskraam en een aangeboren afwijking komen niet aan bod.
- In de vertrouwelijke documenten staat dat voorkomen moet worden om zwanger te worden binnen 3 maanden na vaccinatie. In de bmr-bijsluiter staat dat het niet om 3 maar om 1 maand gaat. Wat is nu juist 1 of 3 maanden?

Om duidelijkheid te krijgen over de verschillen tussen de vertrouwelijke stukken en de MMRVAXPRO product informatie zijn enkele vragen aan het CBG-MEB gesteld.

6 Conclusie

Ondanks de contra indicatie zijn er wereldwijd in de periode 1996 t/m 2005 tientallen complicaties gemeld bij vrouwen die tijdens de zwangerschap zijn gevaccineerd met het bmr-vaccin. Zij kregen te maken met een afgebroken zwangerschap, en miskraam of aangeboren afwijkingen.

Het wetsvoorstel van de heer Raemakers (D66) wil het mogelijk maken voor kindercentra om kinderen die niet zijn gevaccineerd te weigeren. In dat wetsvoorstel schijft hij dat onomstotelijk is bewezen dat vaccinaties veilig zijn. Zonder bewijs voor die stelling is dat met de bevindingen in dit artikel moeilijk vol te houden

In Nederland zal het risico, dat zwangere vrouwen een bmr-vaccinatie krijgen, klein zijn. Het Rijksvaccinatieprogramma schrijft de bmr-vaccinatie op jonge leeftijd voor (14 maanden en een herhaling vaccinatie op 9-jarige leeftijd). Zwangere vrouwen, die zich op latere leeftijd alsnog laten vaccineren of een tweede prik willen en zwangere nieuwkomers, kunnen in Nederland als risicogroep worden aangemerkt. De waarschuwing (contra-indicatie) in de product informatie MMRVAXPRO is nuttig en noodzakelijk maar het bmr-vaccin wordt daarmee niet veiliger.

In de MMRVAXPRO product informatie staat de contra-indicatie (waarschuwing) "Zwangere vrouwen mogen niet worden gevaccineerd met M-M-RVAXPRO " De meeste mensen zullen dit ter kennisgeving aannemen. Met de hier gebruikte betrekkelijk oude gegevens is mogelijk geworden om het leed zichtbaar gemaakt rondom deze waarschuwing. Of er ook sprake is van leed bij de andere contra-indicaties zou nader onderzocht moeten worden.

In de vertrouwelijke veiligheidsinformatie van MSD worden de risico's besproken van een bmr-vaccinatie bij zwangere vrouwen. Deze risico's verschillen met de beschrijving van de risico's in de MMRVAXPRO product informatie. Aan het CBG-MEB is gevraagd daarover meer duidelijkheid te verschaffen.

[Naar vragen CBG]

Download:

- webversie artikel [link]
- CDC onderzoek: 1987-07-24 CDC rubella vaccination during pregnancy - MMRW vol36 no28 .pdf
- doc01 1993 - aanvraagdossier diverse blz mbt bmr-vaccinatie en zwangerschap.pdf
- doc02 par 9_5 bmr vaccinatie en zwangerschap.pdf
- doc04 par 9_6 bmr vaccinatie en zwangerschap.pdf
- doc05 par 9_6 bmr vaccinatie en zwangerschap.pdf

Link

- CDC onderzoek: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/35604/>
- bijsluiter bmr-vaccin: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/m-m-vaxpro-epar-product-information_nl.pdf