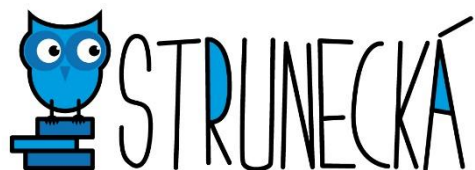


Prevence karcinomu děložního čípku

Prof. RNDr. Anna Strunecká, DrSc.

www.strunecka.cz

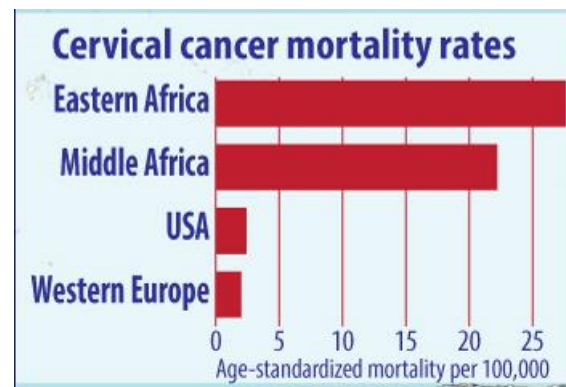


**Globálně je ročně diagnostikováno 527 624 žen
265 672 umírá**

<http://globocan.iarc.fr>

<http://www.hpvcentre.net/>

80 % případů a 87 % úmrtí
v rozvojových zemích



**V ČR onemocní 1 000 žen každý rok, 400 umírá
Celkem 18 000 žen s touto diagnózou (C53)**

Příčina onemocnění: **Lidské papilomaviry (HPV) > 90 %**

Prevence: **Očkování HPV vakcínami**

Screening

Výchova ke zdraví

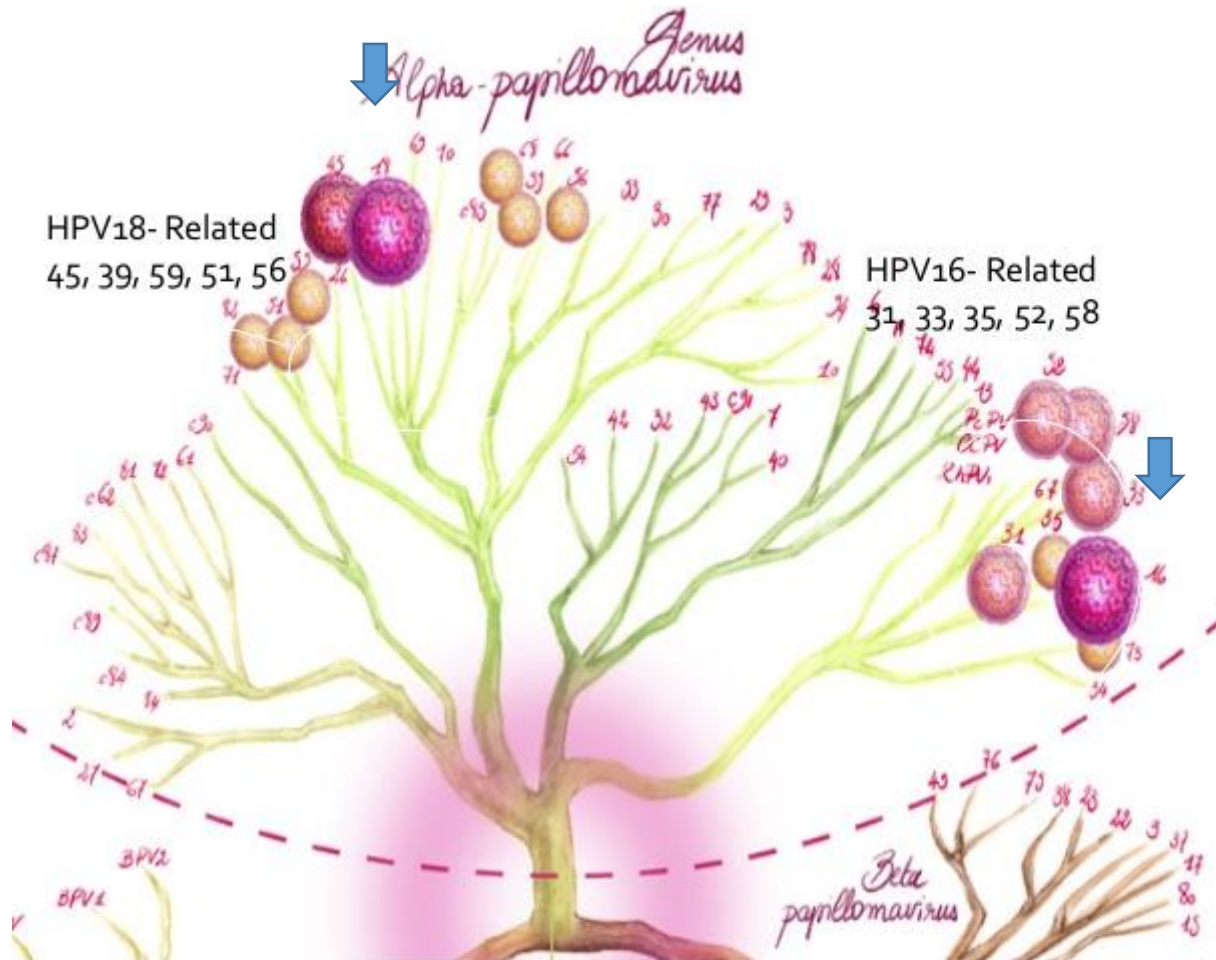
Osnova přednášky

- O HPV a vývoji nemoci po infekci
- Primární prevence – očkování, účinnost
- Sekundární prevence – screening, účinnost
- Limity a nežádoucí účinky vakcinace
- Situace v ČR
- Pro a proti HPV očkování
- Výchova ke zdraví a další rizikové faktory

Pub Med 10 000 publikací, Google 3 miliony

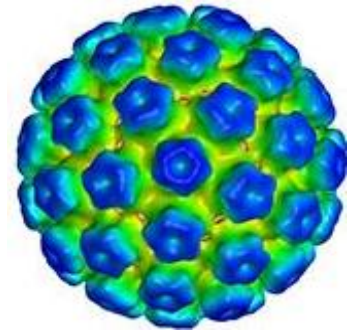
Celkem asi 170 typů HPV, z toho 13 (+7) **vysoce rizikové**

nejčastější: HPV 16, 18  70 % karcinomů děložního čípku

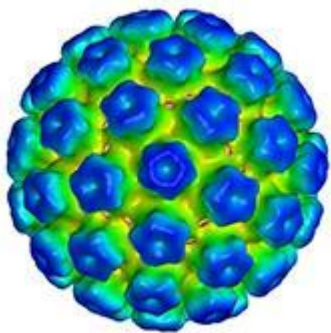


Vznik karcinomu děložního čípku

HPV – lidské papilomaviry – human papillomavirus

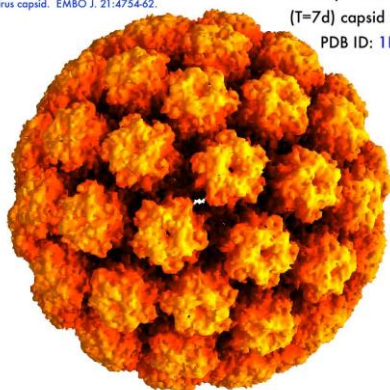


- Nakažení HPV je běžné u 75–80 % žen.
 - 90 % infekce organismus zvládne v průběhu 2–3 let, z toho 67 % během 12 měsíců.
 - Karcinom se postupně vyvíjí po 7–20 let přes jednotlivé stupně dysplázie *CIN1–CIN3* (cervical intraepithelial neoplasia) – prekancerózy.
 - U 3–5 % dospělých žen se odhaduje výskyt stadia *CIN1* přičemž může i spontánně zmizet.
 - Pouze u 0,15 % žen nakažených high-risk HPV vzniká karcinom
- Výskyt** karcinomu je nejčastější mezi 35.–45. a mezi 60.– 65. rokem života



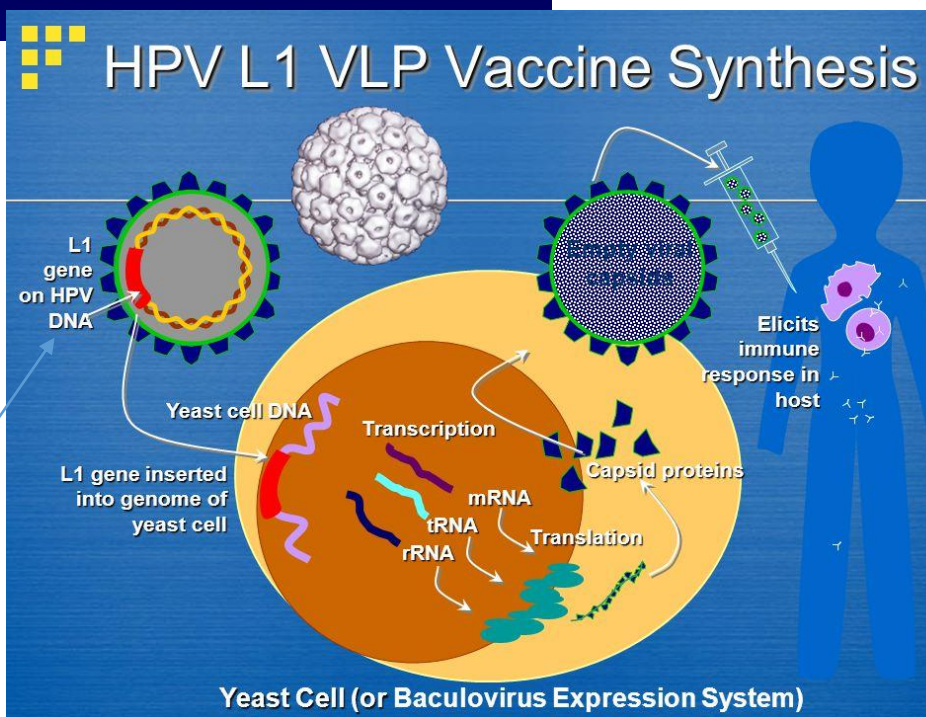
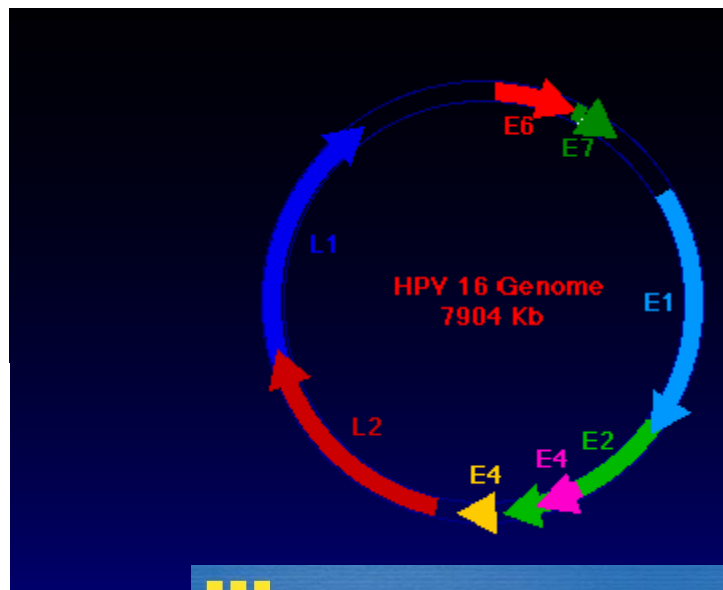
Modis Y, Trus BL, Harrison SC (2002). Atomic model of the papillomavirus capsid. EMBO J. 21:4754-62.

Human Papillomavirus 16 L1
(T=7d) capsid Model
PDB ID: 1LOT



EMBL-EBI logo
PDB logo
Coordinates from: PDB: www.rcsb.org/pdb/ VIPER: mm1b.scripps.edu/viper/

HPV je DNA virus
Obal – Kapsida je tvořený
strukturálním proteinem **L1** (80 %)
a L2 (20%)



kvasinky

HPV vakcíny

Gardasil/Silgard (Merck Sharp & Dohme, USA) 2006

Tetravalentní HPV 16, 18, 6, 11 virus-like particle z L1 capsid. proteinu + hliníkový adjuvans **225 µg hliníku** (AAHS – amorfnní aluminum hydroxysulfát)

Podání podle třídávkového schématu (0., 2 a 6 měsíců)

<15 let: 2dávkový schémat (0, 6 měsíců)

Cervarix (GSK – Glaxo Smith Kline, Middlesex, UK) září 2007

HPV 16,18 virus-like particle z L1 capsid. proteinu

550 µg hliníku (ASO4 – hydroxid hlinitý + monofosforyl lipid)

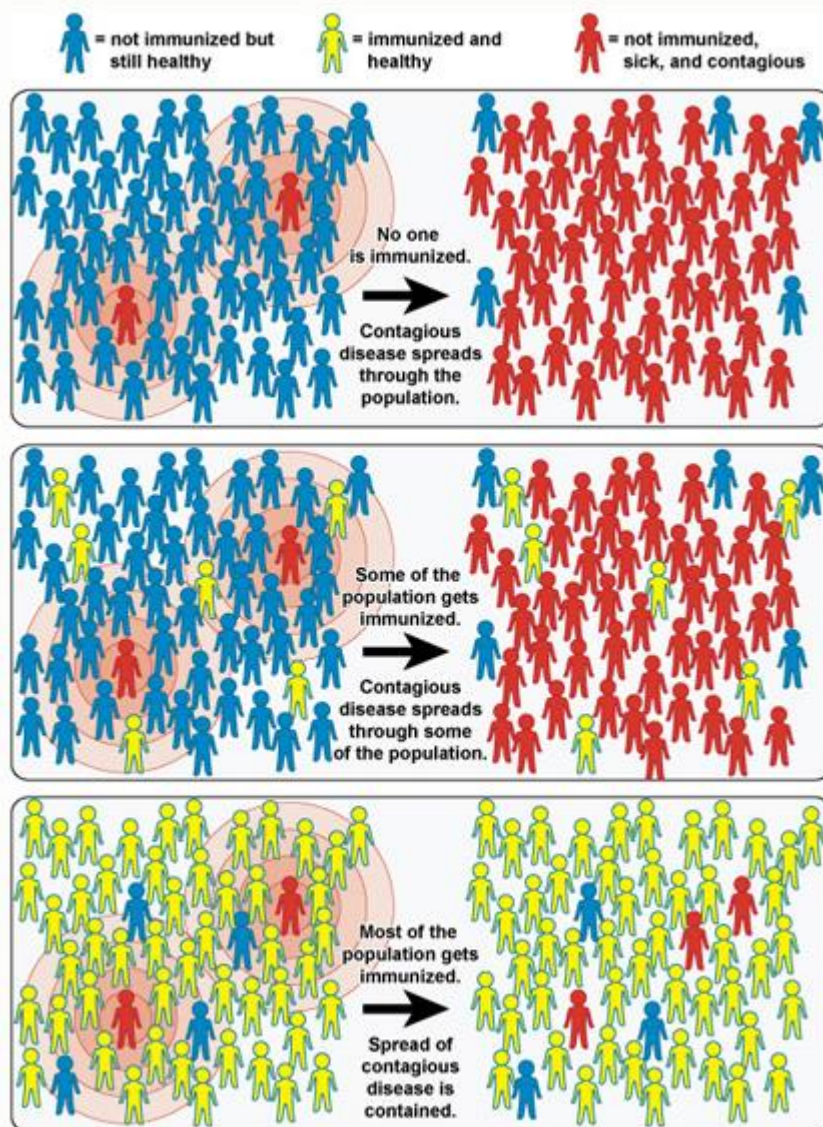
Podání v 0. ,1. a 6. měsíci., rovněž dvoudávkové schema

Preventivní očkování může poskytovat ochranu před nejtěžšími přednádorovými stavy až v 93 % případů.

Zavedeno v 68 zemích

Gardasil 9 2014 : HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 a 6, 11

Stádní imunita



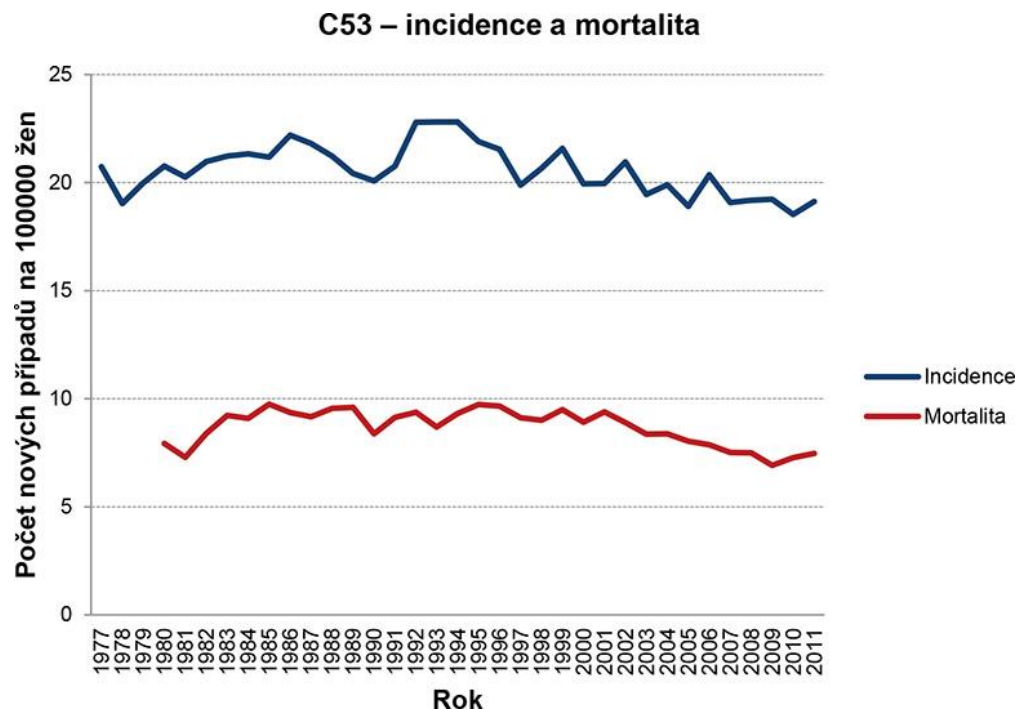
Elimination of HPV 16, 18, 6, and 11 is possible if 80% coverage in girls and boys is reached

Diane Harperová:
Za situace, kdy 90 % žen bude očkováno sníží se za 15 let incidence na **14/100 000**.

Však pouze tehdy, kdy se bude udržovat imunita očkovaných!!!
(if high vaccine efficacy is maintained over time)

Screening – více než 80 % případů lze zachytit ve stadiu CIN1

Zavedení organizovaného screeningu, jehož se účastní alespoň 80 % ženské populace v určitém věkovém rozmezí **snížilo incidenci C53 v USA na 4–7/100 000 ve Finsku ze 14,9/100 000 žen v 60. letech na 3,3/100 000 žen v roce 2005 v zemích EU incidence 12,2/100 000 v České republice se incidence dlouhodobě pohybuje kolem 20/100 000 žen**

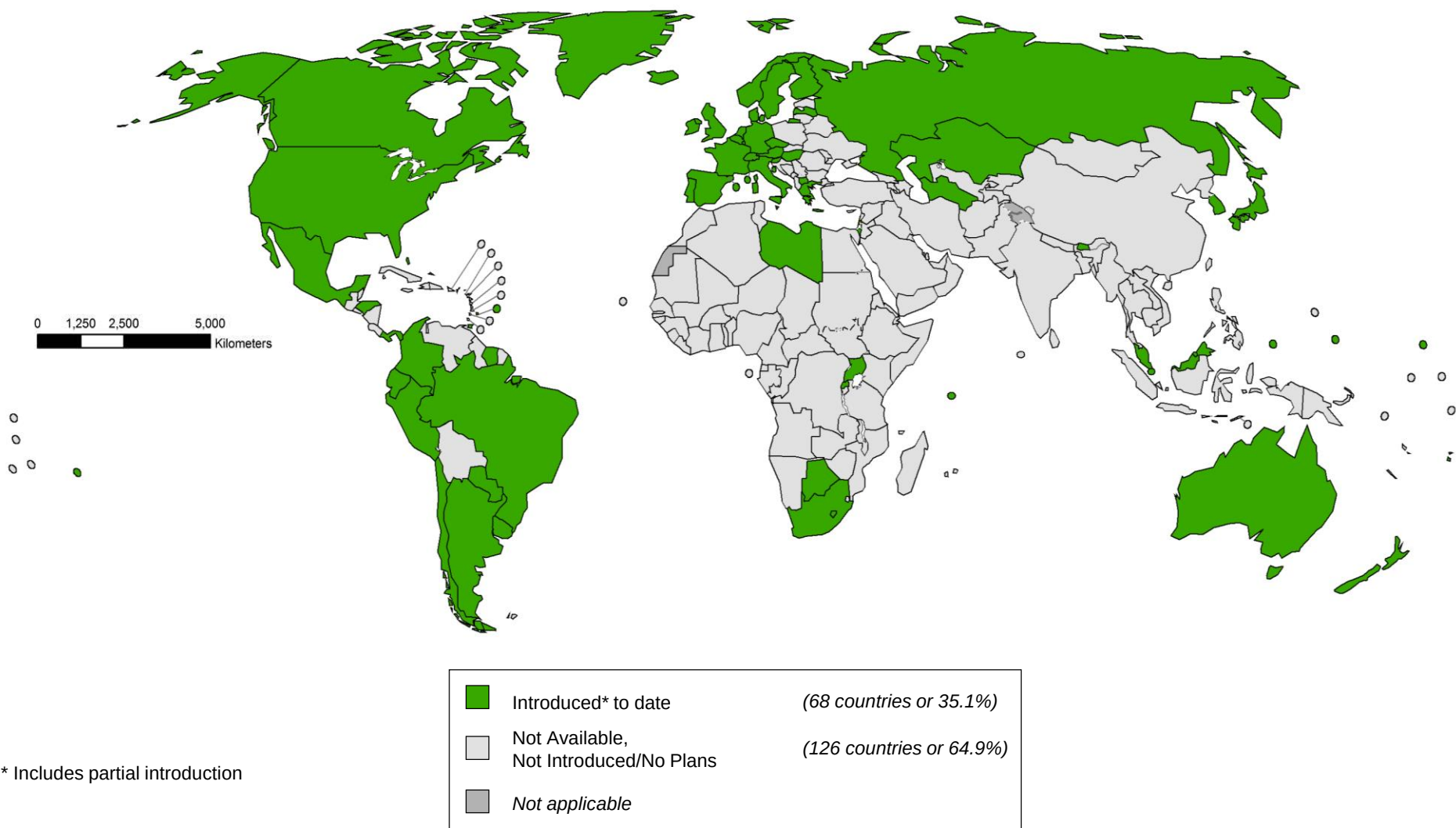


<http://www.uzis.cz/>

screeningové-
programy-
onkologických-
onemocnění

<http://www.cervix.cz/>

Countries with HPV vaccine in the national immunization programme



KONTROVERZE o účinnosti HPV vakcín

prospěch vs. zdravotní rizika

V USA 33 % očkováno

Japan (where HPV vaccine uptake rates are **down to 1 %**),
Denmark (near **10 %**), **Colombia** (near **5 %**),
Ireland, Sweden, Spain, New Zealand, France, Canada, and India
where the startling rate of vaccine injury and questionable risk-benefit is fueling **repeated national controversies**

V ČR uvádějí gynekolové, že již je očkováno
63 % dívek a mladých žen

„Dnes již víme, že vakcíny proti HPV skutečně **poskytují téměř sto procentní ochranu proti těm typům virů, proti kterým jsou namířeny,**“ říká MUDr. Vladimír Dvořák, místopředseda České gynekologické a porodnické společnosti ČLS JEP.

Pediatric pro praxi 3/2013



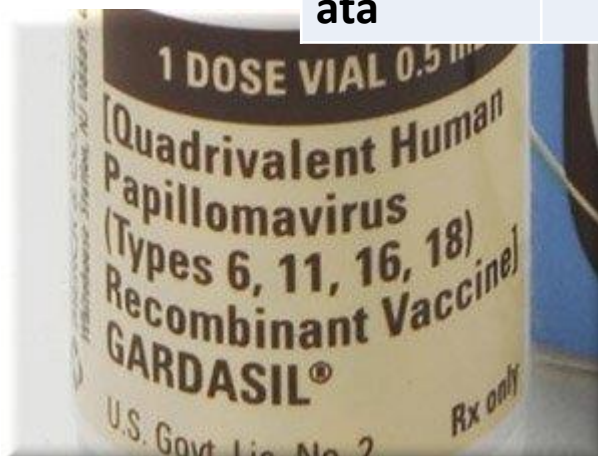
Preventivní očkování pak může poskytovat ochranu před nejtěžšími přednádorovými stavy až v 93 % případů.

Vakcína Cervarix neposkytuje ochranu proti všem typům HPV ani proti již existujícím infekcím HPV

Neprokázalo se, že by Cervarix měl terapeutický efekt

účinnost tetravalentní HPV vakcíny

	neočkované	očkované	účinnost %
CIN1 16	97/6257	6/6448	94
CIN1 18	47/7092	1/7158	98
VIN1 18	2/7190	0/7190	100
Kondylomata	186/6647	2/6718	99



**GARDASIL a
jeho účinnost**

http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf

Účinnost vakcíny Cervarix proti cervikálním lézím vysokého stupně asociovaným s HPV-16/18

	Očkované 7 338	Neočkované 7 305	<u>% účinnosti</u>
<u>CIN2</u>	5	97	95
<u>CIN3</u>	2	24	92

*In reality, the **absolute risk reduction (ARR)** expected by HPV vaccines is at most 0.1-0.7%.*

*Furthermore, this only indicates the risk reduction of developing precancerous lesions, **while the risk for cervical cancer remains unknown.***

WHO: Refutation of Global Advisory Committee on Vaccine

HPV Vaccine VAERS Reports únor 2017

Vaccine Adverse Events Reporting System **2–10 %**
(<http://sanevax.org/>)

Nežádoucí účinek	Počet
Invalidita	1 727
Úmrtí	315
Nevratné účinky	9 177
Život ohrožující	795
Dysplázie	913
Rakovina čípku	124
Návštěva pohotovosti	14 214
Hospitalizace	4 546
Dlouhodobé hospitaliz	299
Vážné nežádoucí účinky	6 388
Nežádoucí účinky celkem	59 092

Vážné NÚ

Předčasné selhání vaječníků !!! Předčasná menopauza

(American College of Pediatricians Warns About Gardasil Risk, 2016)

complex regional pain syndrome (CRPS) Japonsko

postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) Dánsko

autoimunitní cerebrální vaskulitida

Tomljenovic L, Shaw CA. Death after quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination: Causal or coincidental? Pharmaceut Reg Affairs 2012

HPV-16L1 particles in cerebral blood vessels.

Počet prodaných dávek HPV vakcín a počet nežádoucích reakcí podle hlášení 2009–2016

Dánsko

HPV vaccine	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Q1-Q3 2016	Total
Number of reports	288	66	43	96	511	224	822	286	2,305
Number of serious reports	25	5	6	18	177	91	475	174	997
Number of doses sold	347,690	151,476	163,374	349,730	488,224	114,457	53,781	51,547	1,720,279

<https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/sideeffects/side-effects-from-medicines/hpv-vaccination/adverse-reactions-from-the-hpv-vaccine/>

NÚ po aplikaci „placeba“ v podobě Al^{3+}

Studie	Zdroj financování	Placebo Obsah Al^{3+} /zdroj	Počet subjektů	Počet NÚ	Počet NÚ/ 10 000 subj
FUTURE I	Merck	225 µg AAHS	2672	45	168
FUTURE II	Merck	225 µg AAHS	6031	56	93
Harper et al.	GSK	500 µg $\text{Al}(\text{OH})_3$	538	19	353
Koutsky, Mao	Merck	225 µg AAHS	1198	3	25
PATRICIA	GSK	500 µg $\text{Al}(\text{OH})_3$	9325	705	756
Munoz et al.	Merck	225 µg AAHS	1902	7	37
Villa et al.	Merck	225 µg AAHS	274	2	73
Celkem			21940	837	381

ASIA syndrom

autoimunitní/autozánětlivý syndrom indukovaný adjuvans

únava, myalgie, artritidy, a různé neurologické projevy.

Badatelé zjistili, že syndrom ASIA se objevoval u osob po očkování vakcínami s hliníkovým adjuvans.

Příbalové letáky vakcín obsahující Al^{3+} často uvádějí, že:

únava, bolest hlavy, horečka, bolestivé klouby a svaly, svalový třes, otok uzlin na krku, v podpaží nebo třísech, se mohou objevovat velmi často – 1krát nebo častěji z 10 dávek vakcíny.

Počet NÚ HPV vakcín

v porovnání s jinými vakcínami

NÚ po **Gardasilu** tvoří **61 %** ze všech vážných hlášených NÚ po veškerých očkováních žen do 30 let.

Počty **úmrtí** představují **62 %**.

NÚ **život ohrožující** po Gardasilu představují **65 %**.

Počty **trvalé neschopnosti** tvoří **82 %** všech hlášených případů NÚ.

V **Austrálii** zaznamenali v roce 2008 o **85 % NÚ více** než v roce 2003 a tento nárůst jde na vrub očkování 12–26letých dívek a žen HPV vakcínami.

V roce 2013 další nárůst oproti 2012 o 59 %, **54 % očkovaných mělo synkopy**

Po podání **600 000 dávek tetraivalentní HPV** vakcíny u žen ve věku 9–26 let žen v USA **nebyl zjištěn statisticky průkazný výskyt NÚ** v podobě:

Guillan–Barré Syndrome (GBS), infarkt, CV (cerebral vasculitis), VTE (venous thromboembolism), apendicitis, synkopy, alergické reakce, anafylaxe

Vaccine 29 (2011) 8279– 8284, Gee et al.

WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety on the safety of human papillomavirus (HPV) vaccines 2013–2016

2014: To date, there is **no scientific evidence that aluminium-containing vaccines cause harm**, that the presence of aluminium at the injection site is related to **any autoimmune syndrome**, and that HPV DNA fragments are responsible for **inflammation, cerebral vasculitis** or other immune-mediated phenomena.

2015: concerns about **complex regional pain syndrome** (CRPS) and **postural orthostatic tachycardia syndrome** (POTS) following HPV vaccination have been raised **in certain geographic locations** (Japonsko, Dánsko), přičítají to specifickým reakcím adolescentů.

*Tato vakcína je určena **pouze k profylaktickému podání** a nemá žádný efekt na již aktivní HPV infekci nebo klinicky přítomné onemocnění.*

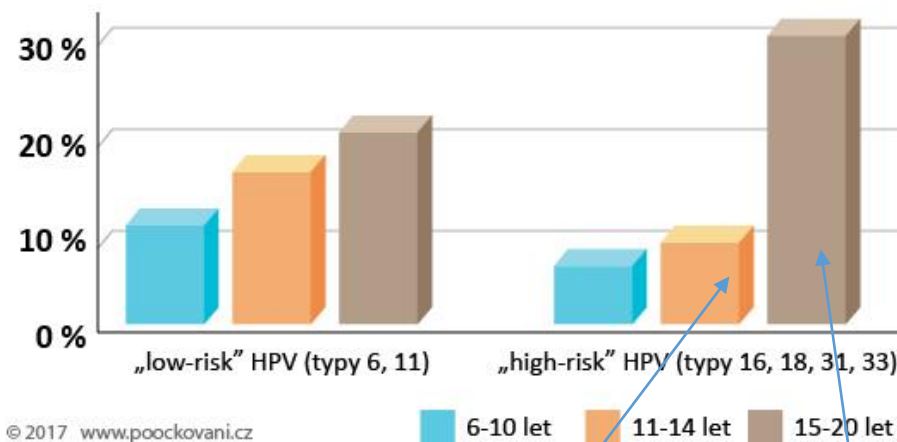
- V ČR se neprovádí rutinní detekce infekce HPV před očkováním
- Lékaři by měli informovat pacientky **o snížené účinnosti očkování**

Girls who have already been exposed to HPV have a **44.6% increased risk for precancerous lesions** developing after inoculation with Gardasil. <https://thetruthaboutcancer.com/hpv-vaccination-cervical-cancer/>

Může mít očkování nakažených nežádoucí účinky???

Výskyt protilátek proti onkogenním HPV ve zdravé populaci

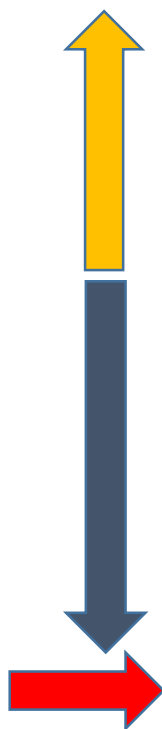
podle: Ruth Tachezy, Prevalence HPV infekce v ČR, 2016



Cca 10 % dívek infikováno „high risk” onkogenními typy HPV, a to již před 14. rokem věku

ve věkové kategorii 15-20 let infikováno v ČR 30 % žen širokým spektrem onkogenních HPV

V ČR je nakaženo viry HPV 16/18 pouze 6 % žen



Okres	Počet C53 / 100 000 žen	Srovnatelné s
Prachatice	3,9	Nejlepší, Finsko
Benešov	4,3	Austrálie
Chrudim	7,6	Francie, GB, Irsko, USA
Kutná Hora, Plzeň – sever	8, 0	dtto
Pelhřimov, Příbram, Opava	8,2 –8,8	dtto
Vsetín, Jeseník, Šumperk	9,4–9,6	Čína
Semily, Nymburk	10,5 –10,9	Vietnam
Strakonice, Česká Lípa, Olomouc	11,1 –11,8	dtto
Praha	20,6	Pákistán
Jablonec nad Nisou, Klatovy, Chomutov	32,5	Nepál
Liberec, Hodonín	33,8	Nigérie
Ústí nad Orlicí , Teplice	36,9	Ghana
	47,5	Uganda
Česká republika	19,2	Pákistán

<http://prehpravac.rozhlas.cz/audio/3502321> prof. Roztočil

RNDr. Ruth Tachezy okresy s vyšší incidencí karcinomu mají sociálně slabší obyvatelstvo a ti také hůře využívají preventivní péči, i když je zdarma

Prevence screening od r. 2008 - laboratoře 2014 zahájeno adresné zvaní

Národní program screeningu
karcinomu děložního hrdla

všechny dospělé ženy (pozvání
od 25 let)

vyšetření stěru z děložního hrdla
jednou ročně při gynekologické
preventivní prohlídce

www.cervix.cz

seznam akreditovaných laboratoří k testování vzorků
<http://screening.iarc.fr/cxcaccurrriculum.php?lang=1>



Zavedení **vakcíny Gardasil 9**

ČR první zemí v Evropě a 3. na světě po USA a Kanadě.

Vychází ze čtyřvalentní vakcíny HPV 16, 18, 6, 11.

Nová vakcína chrání i proti vysokorizikovým typům

HPV 31, 33, 45, 52 a 58 na amorfním aluminium-hydroxyfosfát-sulfát jako adjuvans (**0,5 miligramu Al**)

Podle studie R. Tachezy **je 5% žen je infikováno typy**

HPV 31, 33, 45, 52 a 58

vakcinace skupiny sexuálně aktivních žen bude ve smyslu prevence vzniku těžkých lézí děložního hrdla spojených s typy HPV obsažených ve vakcíně asi

u 12% žen maximálně 50%

SZÚ: Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na NÚ.

Nebyla studována bezpečnost a účinnost přípravku Gardasil 9 u žen ve věku 27 let a více.

PRO

1. Vakcíny chrání proti karcinomu děložního hrdla
2. Vakcíny jsou bezpečné
3. NÚ nejsou statisticky průkazné
4. Vakcíny mají 90–99% účinnost
5. Prospěch očkování přesahuje rizika

a PROTI HPV vakcínám

1. Dosud nebylo prokázáno, že očkování HPV vakcínami je (jednou bude) účinné proti vzniku karcinomu děložního čípku.
2. Jejich bezpečnost je sporná
3. NÚ jsou závažné
4. Účinnost vakcín je vysoká pouze jako RRR, avšak v číslech ARR se jedná o velmi nízkou účinnost
5. To ukáže budoucnost





GSK: Omezení rakoviny děložního čípku v důsledku vakcinace bude trvat roky a dekády. **GSK vypracoval model ve spolupráci s CDC, aby se zjistilo, zda Cervarix může ovlivnit incidenci rakoviny a s ní spojených úmrtí u žen a dívek v USA.**

Film Vyšší dobro (The Greater Good)
se slovenskými titulky

<http://www.veoh.com/watch/v81666646RrNe5rXi>

Rizikové faktory C53

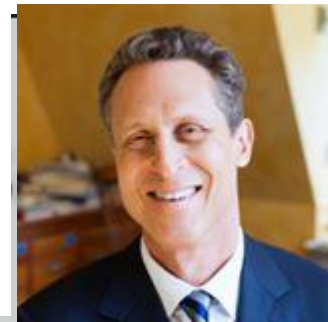
HPV není příčinou > 90 % případů

Další rizikové faktory:

- Kouření
- Koinfekce: herpes, chlamydie, HIV
- Více sexuálních partnerů
- Snížená imunita
- Hormonální antikoncepce
- Více porodů



Děkuji vám za pozornost



Vitamíny s příběhem 2017

autoimunitní cerebrální vaskulitida

Tomljenovic L, Shaw CA. Death after quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination: Causal or coincidental? Pharmaceut Reg Affairs 2012, The finding of **HPV-16L1 particles in cerebral blood vessels**.

Počet symptomů se vztahem k ACV hlášených v systému VAERS po očkování HPV vakcínou od dubna 2006 do září 2012.

Synkopa	3127	14,2 %
Závratě	3012	13,7 %
Migrény a bolesti hlavy	2385	10,9 %
Nevolnost	2147	9,8 %
Únava	1100	5 %
Záchvaty křečí	923	4,2%
Třes	531	2,4 %
Postižení paměti a poznávání	420	2,0 %
Cerebrální vaskulitida	5	0,02 %

Procento vyjadřuje podíl uvedených symptomů na celkovém počtu hlášených NÚ