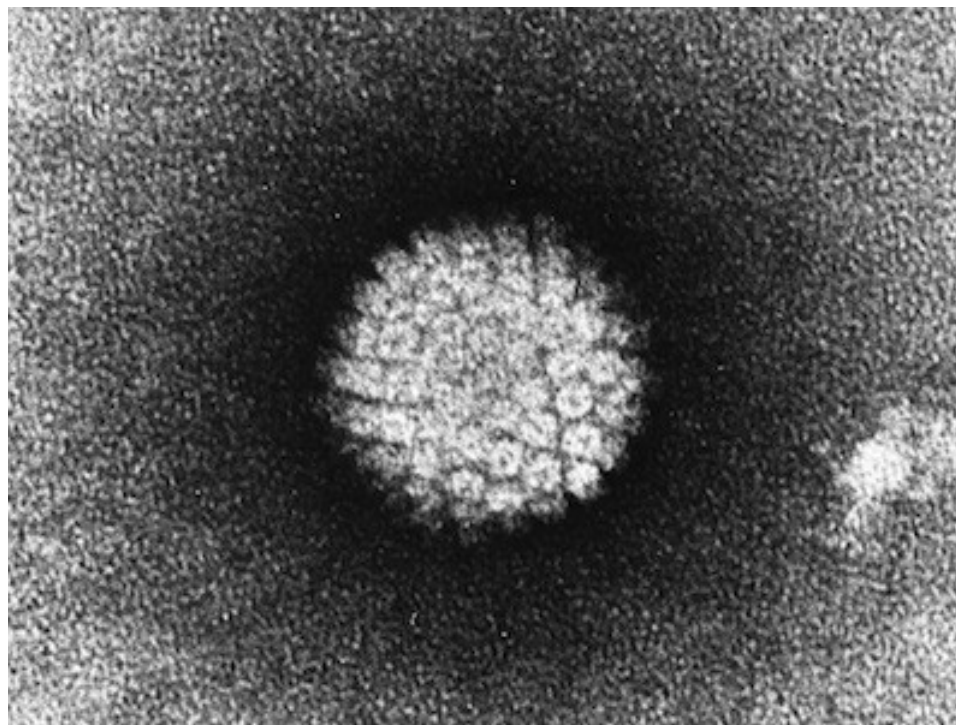


Human PapillomaVirus



›15 onkogene typer (high-risk). HPV 16 og HPV 18 er årsag til hovedparten af cervix cancer
Ikke-onkogene typer (low-risk). HPV 6 og 11 er oftest associeret med genitale kondylomer

Kim Toftager-Larsen
Overlæge, dr. med.
Gynækologisk-obstetrisk afdeling
Nordsjællands Hospital, Hillerød

Om HPV

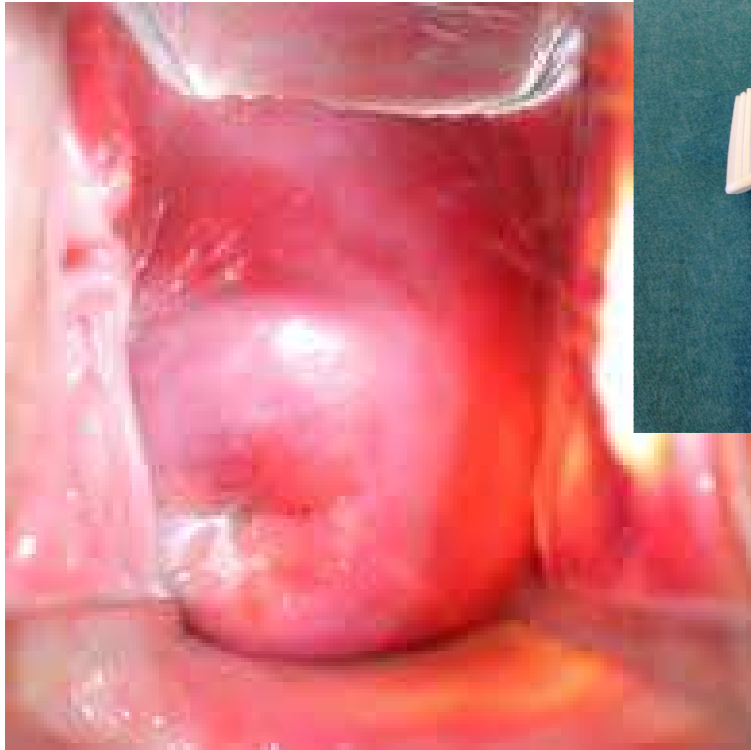
- Højrisiko-HPV en en forudsætning for livmoderhalskræft (nær 100%), og for forstadier ("celleforandringer")
- 40% af 20-29-årige kvinder har HPV-virus på livmoderhalsen indenfor 2 år efter første samleje
- 91% har clearet infektionen indenfor 2 år, men hos få procent persisterer infektionen
- Overføres seksuelt/ved dybe kys
- 80% af alle danskere har fået/får en HPV-infektion i løbet af livet

Højrisiko HPV på livmoderhals

Persistens:

Hvis samme højrisiko HPV-type er tilstede på livmoderhalsen - med to års mellemrum:

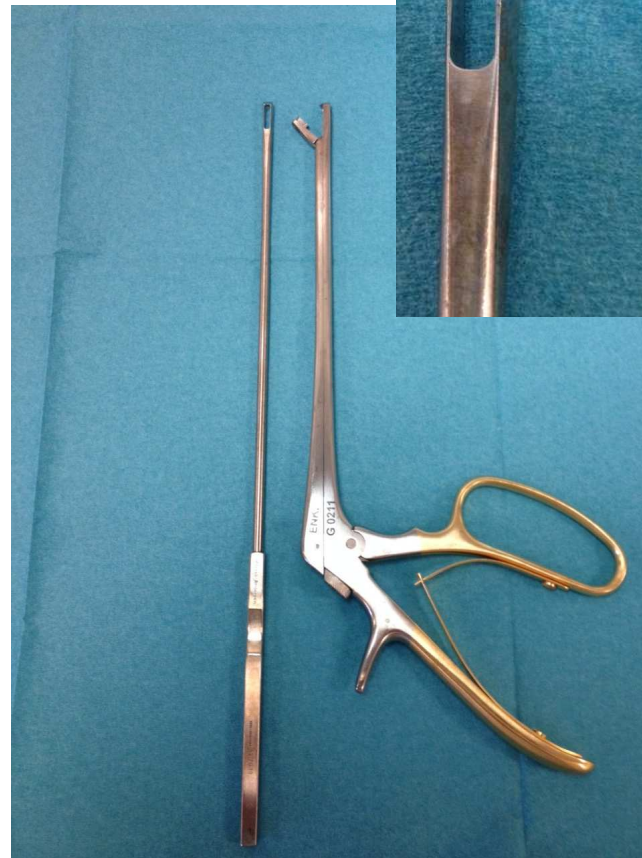
- *813 gange højere risiko for svære celleforandringer i prøven efter to år*
- *47,4% risiko for svære vævsforandringer (forstadier til eller kræft på livmoderhals) indenfor 12 år ved HPV type 16*



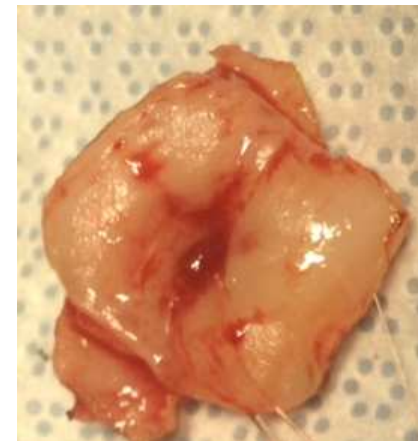
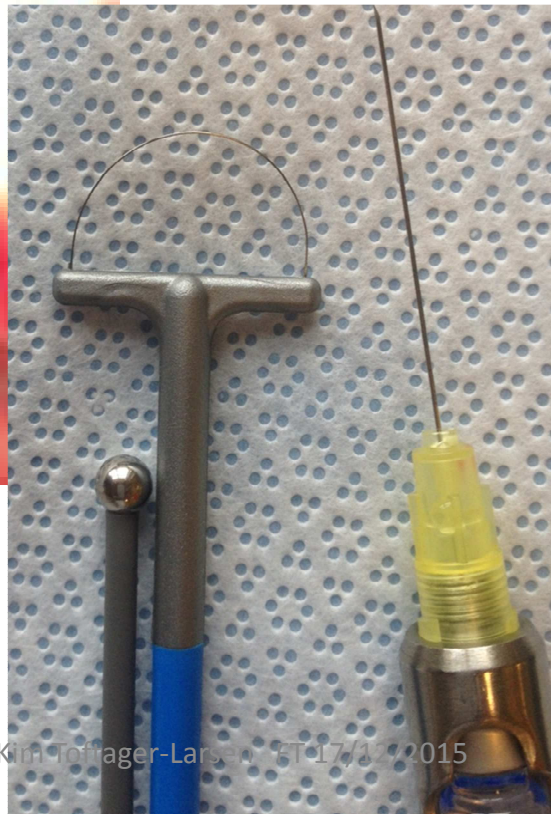
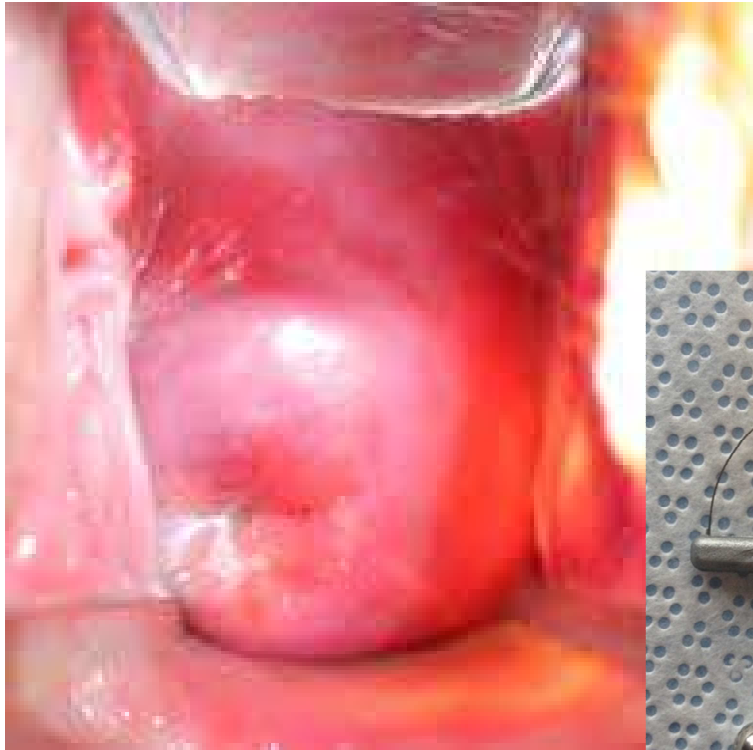
Screening:
3-400.000 celleprøver (smear) fra
livmoderhalsen årligt (screening
hvert 3. år)

Diagnostik:

15.000 udskrabninger og vævsbiopsier
fra livmoderhalsen årligt



Behandling:
5-6.000 keglesnit fra
livmoderhalsen årligt



!!!

Livmoderhalskræft

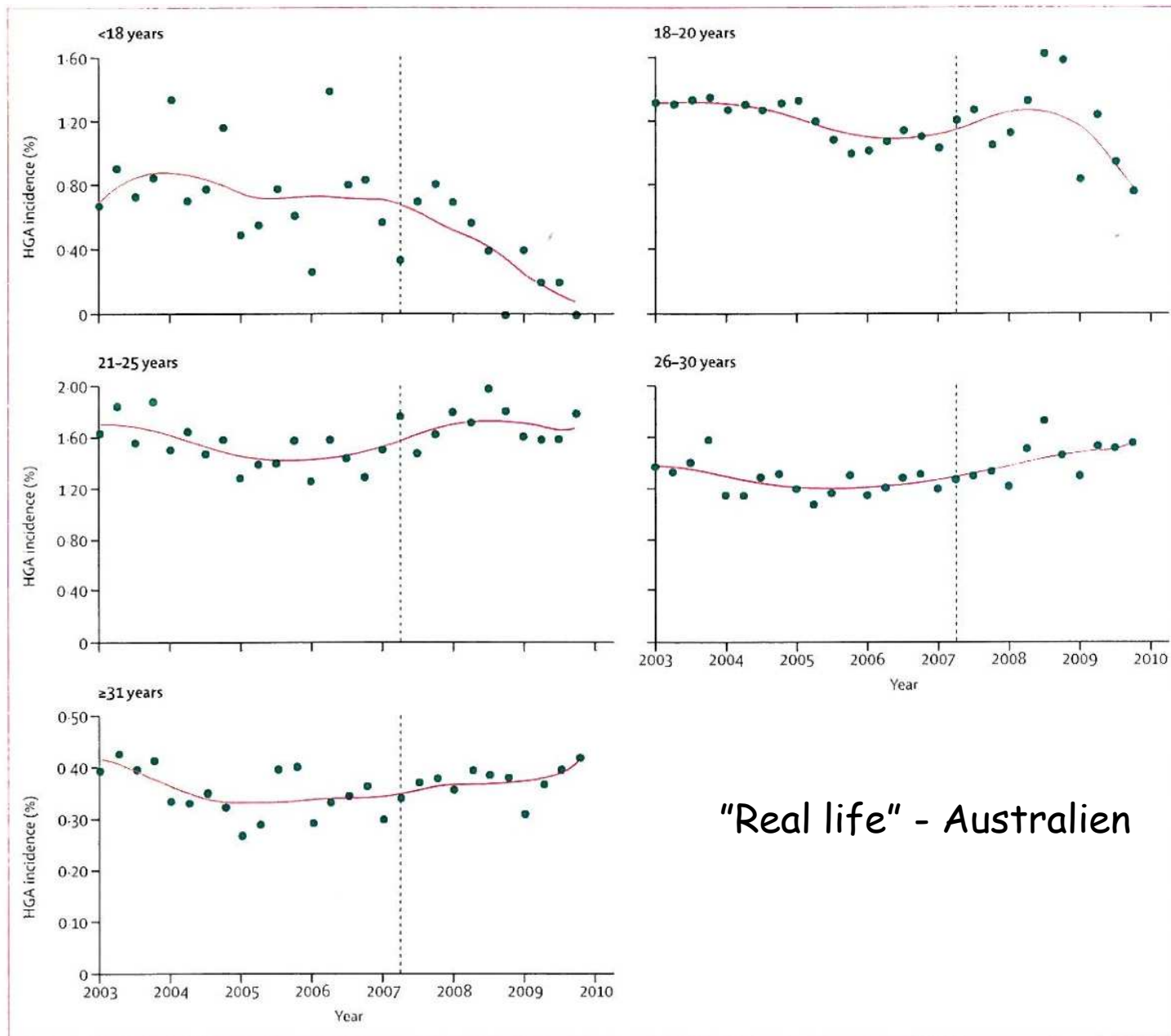
- Altid højrisko HPV (70% HPV type 16 og/eller 18)
- Altid forudgået af celle/vævsforandringer
- 350-400 nye tilfælde årligt (Europa: 34.000)
- 100-125 dør af sygdommen årligt (Europa: 13.000. Verden 500.000+)
- 2/3 kan opereres - modtager eventuelt yderligere behandling (stadium 1 til 2A)
- 1/3 behandles udelukkende med strålebehandling og kemoterapi (stadium 2B til 4)
- 5-års overlevelse ca. 50% - stadieafhængigt
- Aldersmaksimum 35-45 år (!)
- (30% tager ikke imod tilbud om screening - trods to rykkere og besked til egen læge. Halvdelen af kræfttilfældene er ikke screenet)

Effektivitet af vaccine

på moderate celleforandringer eller værre

	antal/vaccinerede med HPV	antal/vacc. med Placebo
HPV type 16		
Future II (Gardasil)	1/4559	35/4408
PATRICIA (Cervarix)	2/6303	45/6165
HPV type 18		
Future II (Gardasil)	0/5055	11/4970
PATRICIA (Cervarix)	2/6794	15/6746

Randomiserede, dobbeltblindede forsøg.
"Per protocol"-resultater



"Real life" - Australien

Figure 2: Incidence of high-grade cervical abnormalities, by age group

Incidence of high-grade cervical abnormalities (HGA; green dots) is the number of new diagnoses within a 3-month period per 100 women tested. Lowess smoothing trends are shown with red lines. The vertical lines, at the start of the second quarter of 2007, signify the introduction of human papillomavirus vaccination.

Kim Toftager Larsen, FT 17/12/2015

PhD afhandling, Birgitte Baldur-Felskov, september 2015

Incidence of cervical neoplasia and effect of HPV vaccination in Denmark

".....the risks for CIN2/3 and for CIN3 were significantly reduced by up to 80% for vaccinated compared to unvaccinated women."

(fra den virkelige verden.....)

HPV relateret cancer i Danmark

Cancer	Danmark (2011 ¹)	Relateret til HPV* (<u>Estimeret</u> ^{1,2,3,4,5,6})		Relateret til HPV: mænd, kvinder Antal (<u>Estimeret</u> ¹)	
	Antal	%	Antal	Mænd (est. HPV16/18)	Kvinder (est. HPV16/18)
Cervical	398	100	398		398 (279)
Vulvar	80	40	32		32 (22)
Vaginal	20	70	14		14 (19)
Anal	140	84	118	38 (34)	80 (72)
Penil	62	48	30	30 (27)	
Hoved Hals **	1098		388	291 (261)	97 (87)
Total			980	359 (322)	621 (479)
*Andel af cancer relateret til HPV					
**Cancerregisteret 2011: Tunge, mundhule, tonsil og mundsvælg, andre dele af svælg, strubehoved					

¹ Cancerregisteret 2011.

² Smith JS et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. Int. J. Cancer: 121, 621–632 (2007).

³ De Vuyst H et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: A meta-analysis. Int. J. Cancer: 124, 1626–1636 (2009)

⁴ Backes DM et al. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. Cancer Causes and Control, 2009, 20:449-457

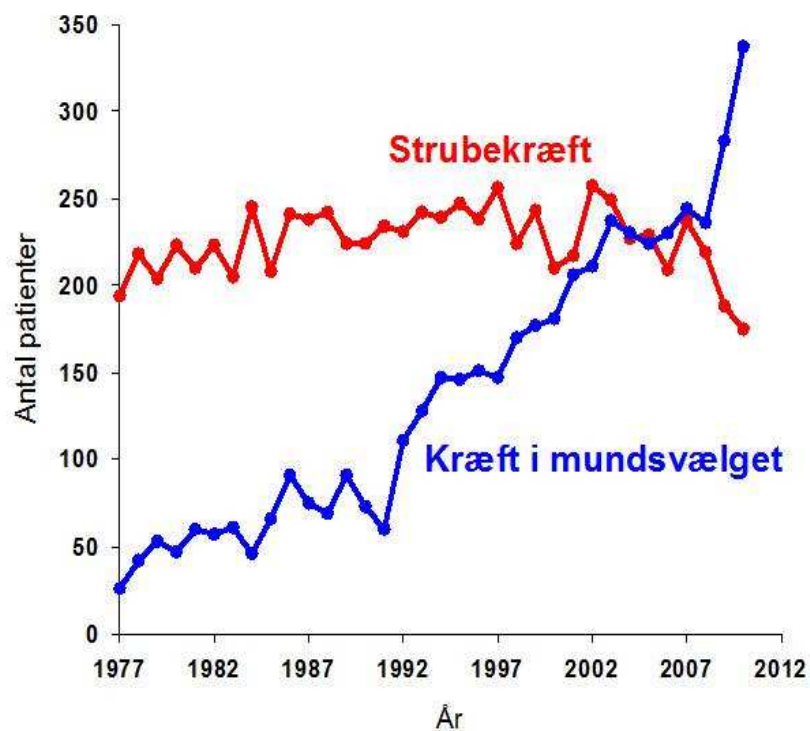
⁵ Kreimer AR et al, Cancer Epidemiol Biomarkes and Prev, 2005; 14(2):467-75.

⁶ Lassen P, Netdoktor, <http://www.netdoktor.dk/hpv/hovedhalskraeft.htm>, per januar 2010

Oropharynxcancer: 5-dobling på 30 år! *en epidemi?*

Skyldes stigningen HPV?

Figur 1: Udvikling i forekomsten af hoved/hals-kræft i Danmark 1977-2012
Kilde: DAHANCA-databasen



2010:

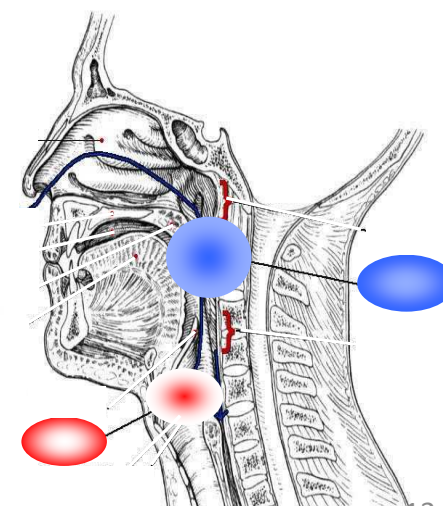
- 350 patienter med kræft i mundsvælget
- 357 patienter med livmoderhalskræft

p16 positive:

41% i 1990-2000

58% i 2001-2005

72% i 2006-2009



Hoved-halskræft (HPV-positive)

- Ingen forstadier (dvs ingen mulighed for screening)
- Ukarakteristiske symptomer, første symptom fra metastaser
- Behandles med strålebehandling - 33-34 gange, eventuelt suppleret med kemoterapi (mange, svære bivirkninger). Kan ikke opereres.
- 5-års overlevelse 62%
- Første artikler om nedgang i HPV-positive halspodninger i vaccinerede grupper

Mistænkte bivirkninger?

- CFS - Chronic Fatigue Syndrone
- POTS - Postural Ortostatic Tachycardia Syndrome
- ME - Myalgic Encephalomyelitis
- AD - Autoimune Diseases

CFS - Chronic Fatigue Syndrone:

- almindeligt forekommende og multifaktoriel
 - autonom dysfunktion?, sammenhæng med POTS
 - dårligt defineret
 - Forekommer blandt 20% af unge, Hollandske kvinder (Wolbeek 2006)
 - 0,5% af unge kvinder (Rimes 2007, Kizilbash 2014). Før HPV.
-
- Piger i alderen 12 - 19 = 8 årgange á 25.000 = 200.000
 - 0,5% = 1.000 med CFS. 900 har HPV-vaccination med i bagagen. Fordi 90% er vaccinerede.

POTS - Postural Ortostatic Tachycardia Syndrome

- Første beskrivelser af CFS/POTS i 1800-tallet
- POTS beskrives i 1993, defineres i 1999
- Sammenhæng med fysiologi ved udtrætning, ineffektivt respons på fysiske krav til kroppen ved hård træning, dysautonomi.
- Omfattende beskrivelse (Kizilbash 2014). Før HPV.

ME – Myalgic Encephalomyelitis

- Beskrevet/navngivet i 1950'erne
- Multi-systemisk patofysiologi
- International Konsensus Panel/vejledning (år?), erfaring med 50.000 cases nævnt. HPV ikke nævnt

AD - Autoimmune Diseases

- Bredt spektrum. Kroppens immunsystem danner antistoffer mod egne væv, som kan ødelægges.
- Veldefinerede

(Funktionelle lidelser)

- Omkring 6 % af befolkningen har en funktionel lidelse i en sådan grad, at det påvirker deres livskvalitet. Det svarer til ca. 300.000 danskere. Halvdelen af disse er så syge, at de har svært ved at passe deres arbejde.

(Høring, Folketinget 2014)

???

CFS/ME

– Donegan (2013):

- Observation på 1,5 mio. vaccinerede. Baggrundsdata på 3,5 mio. aktive patienter og 13,5 mio. "historiske" fra praksis. Data fra 10 år forudgående år før HPV-vaccination, sammenlignet med første 2 års vaccinerede.. Ingen øget forekomst (O=E) af CFS/ME

AD

– Arnhem-Dahlström (2013)

- Observation 180 dage på 296.826 vaccinerede, sammenlignes med 700.759 ikke-vaccinerede; 23(50) autoimmune, 5 neurologiske sygdomme, DVT. Ingen øget forekomst (O=E) af AD

– Scheller (2015)

- Observation 730 dage på 789.082 vaccinerede, sammenlignes med 3.194.742 ikke-vaccinerede; 4.322 multipel sclerose, 3.300 andre demyeliniserende sygdomme. Ingen øget forekomst (O=E) af AD
- Grimaldi-Bensouda (2013) 113 AD-centre. O=E
- Chao (2011) 2 Kaiser-Permanente centre. O=E

Oversigter

Vichnin et al. (2015):

Ni års sikkerhedsovervågning efter frigivelse af vaccinerne. Gennemgang af mere end 15 sammenlignende undersøgelser af bivirkninger, alene i DK, SE og USA af over 1 mio. vaccinerede. Ingen stigning i forekomsten af de undersøgte sygdomme. Over 178 mio. vacciner anvendt.

European Medicines Agency (2015):

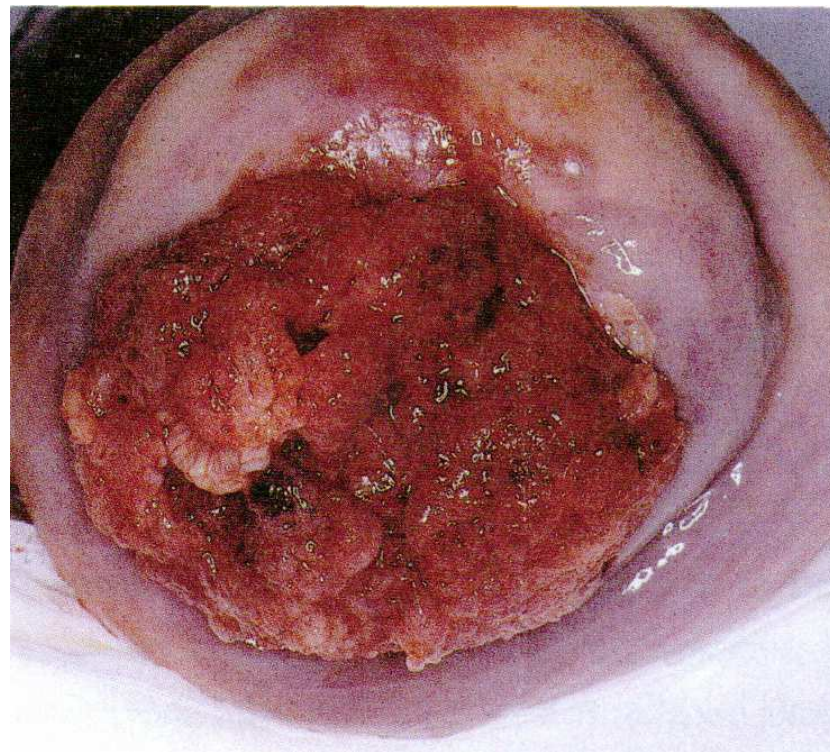
Over 80 mio. piger/kvinder vaccineret med Gardasil/Cervarix. Gennemgang af tilgængelige data. CRPS/ME/CFS/POTS observeret (observed) ikke forskellig fra forventet (expected).

Vi skal vaccinere, fordi:

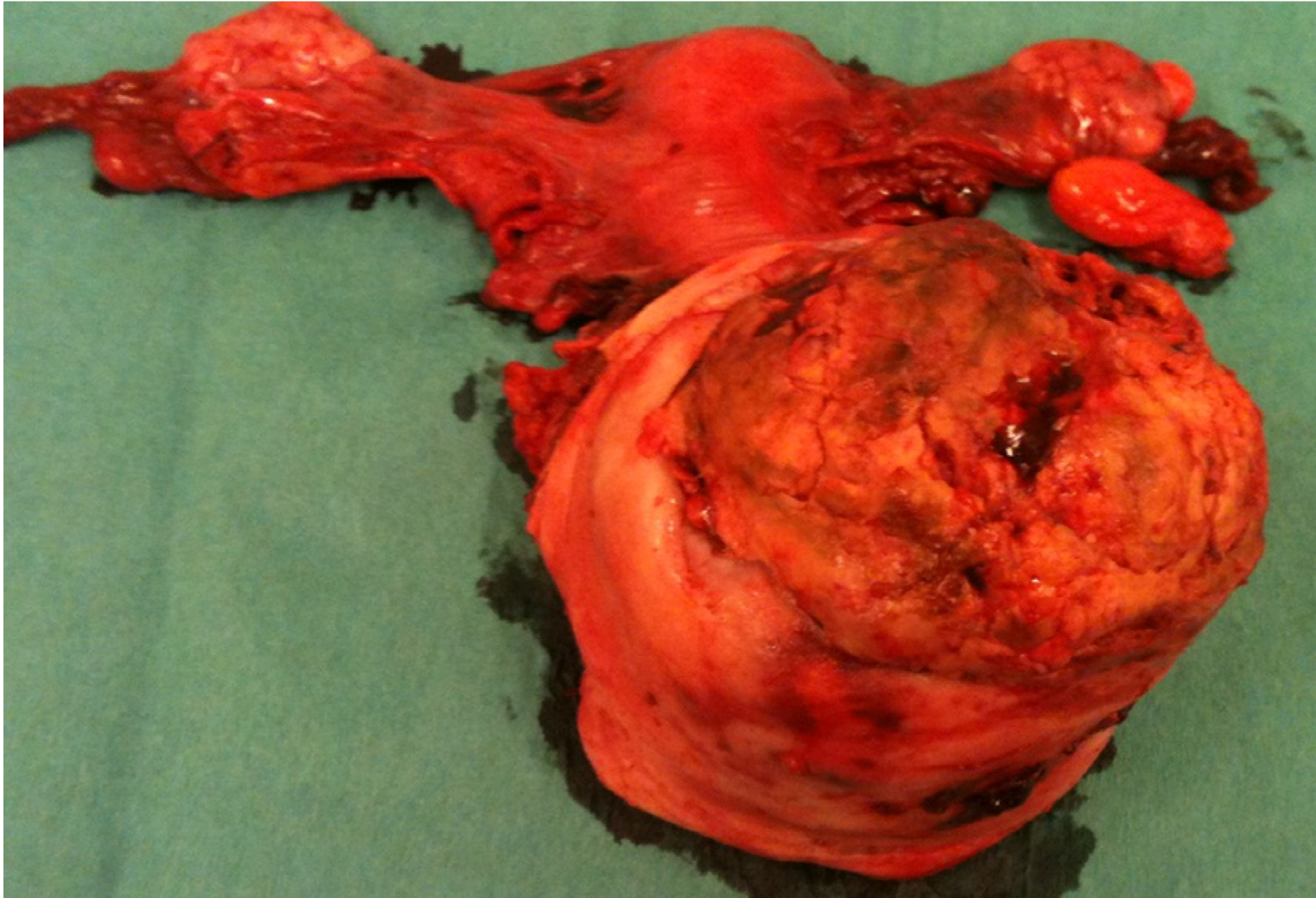
- Vaccinen er meget effektiv
- Der er *ingen* dokumentation for vaccinerelaterede bivirkninger
- HPV-deriverede kræftformer er forfærdelige sygdomme:

Billeder af HPV-deriverede kræftsygdomme

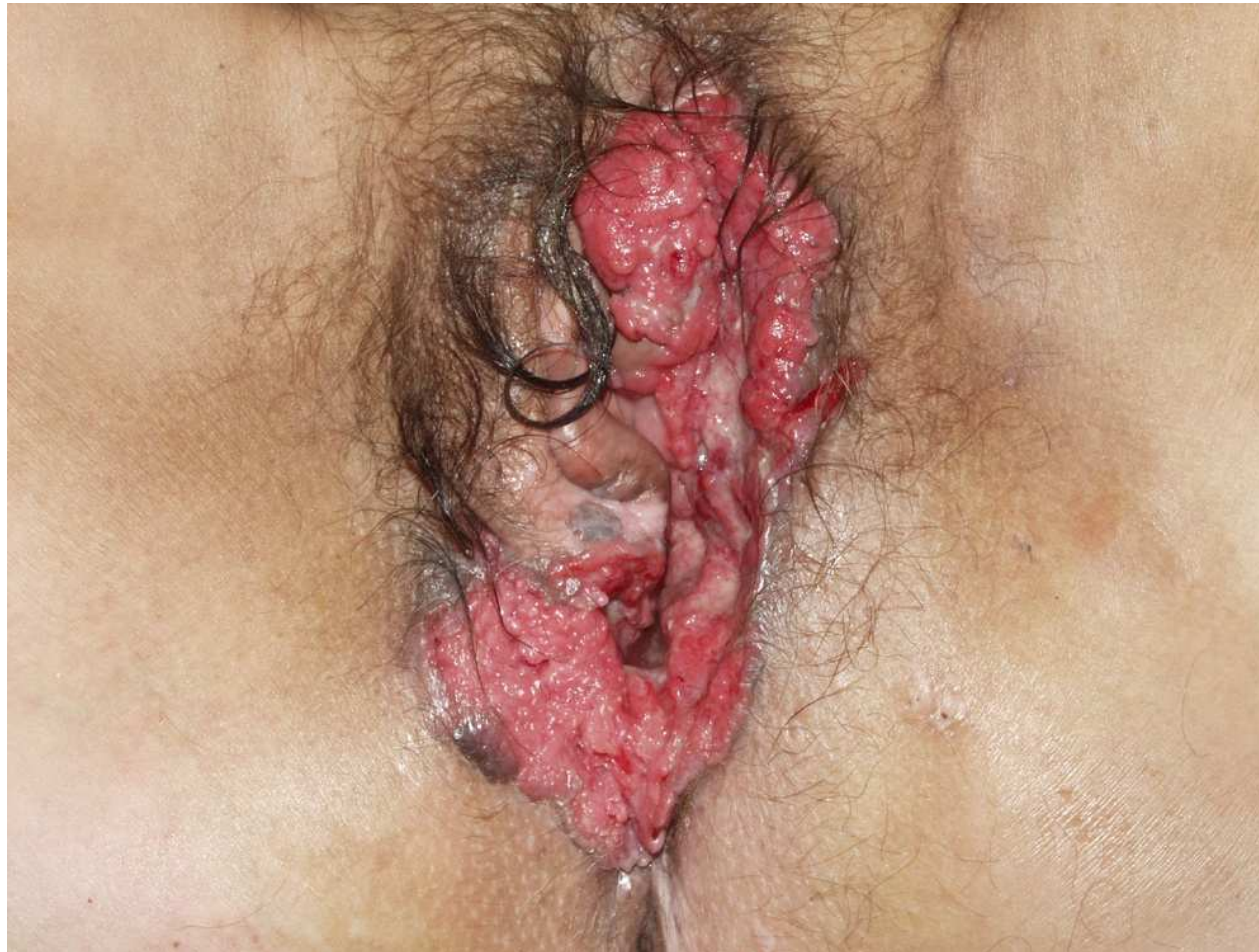
Livmoderhalskræft



Livmoderhalskræft, operationspræparat



Kræft på vulva (ydre kønsorganer)



Kræft på penis



Kræft i tonsil (mandel)



Hvad nu?

Vi har.....



Vi får..... Eller?



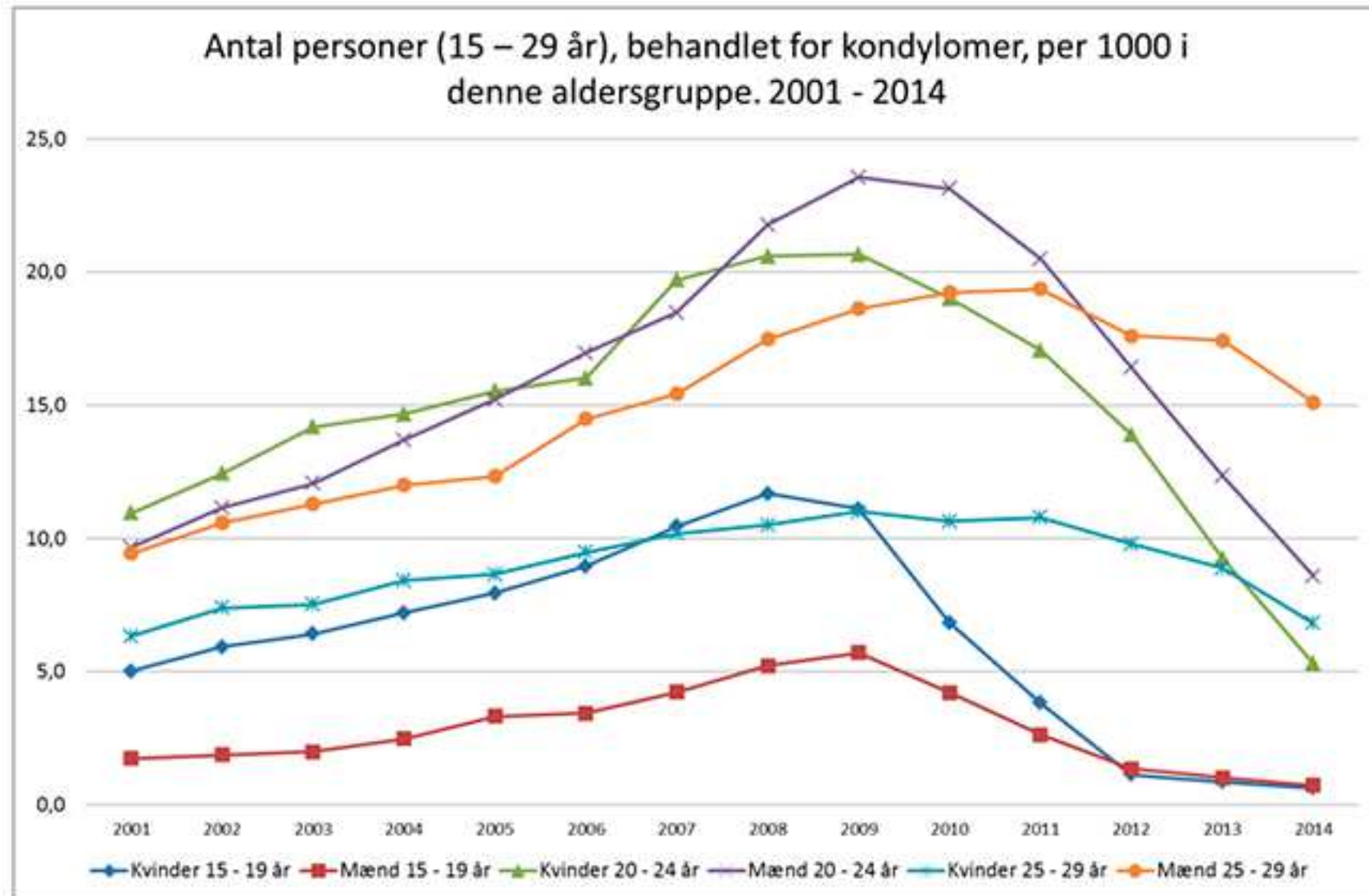
Vi får !

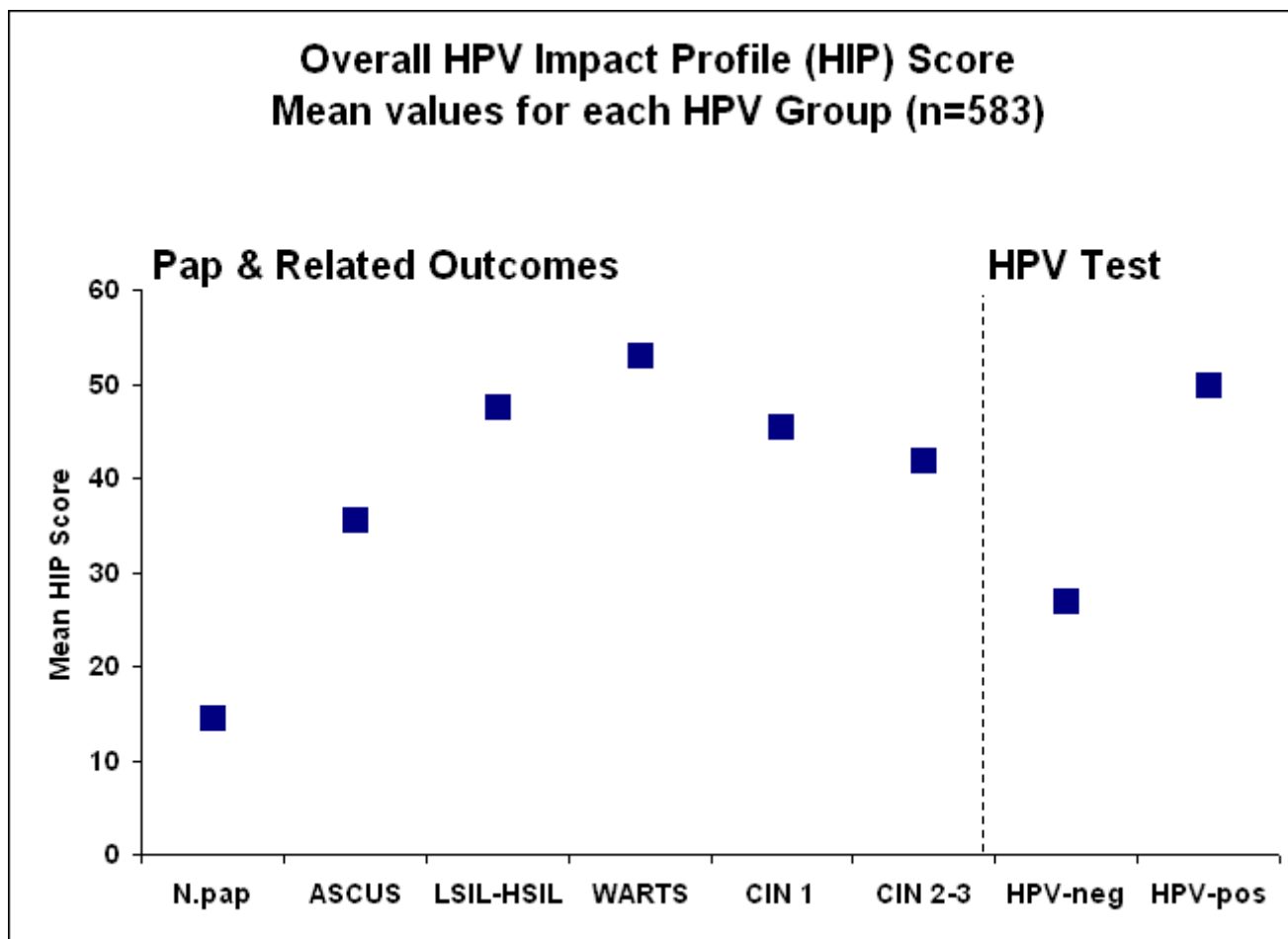


Vores problem ! Må løses !



Tak for opmærksomheden

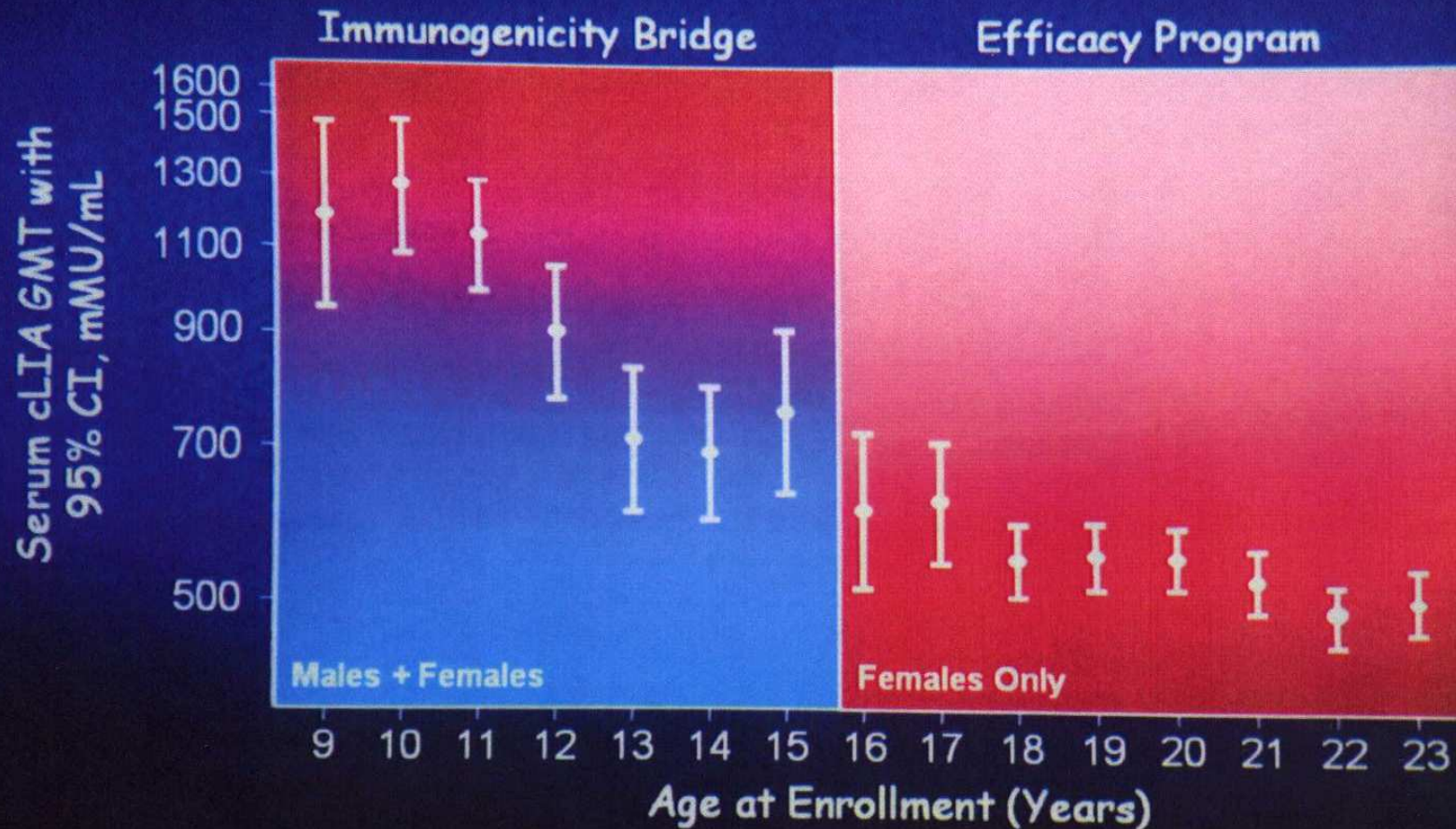




Age Specific Neutralizing HPV-6 Antibodies 1 Month Post-Vaccination¹

PPE population*

Neutralizing anti-HPV 6 GMTs at month 7



*Inclusive of five study protocols; all GMTs measured using cLIA

1. Data on file, MSD