

# **חיסונים ל – HPV**

## **נתוניים חדשים, מחסומים ישנים**

**פרופ' אלי סומר**  
**המרכז הרפואי וולפסון, חולון**

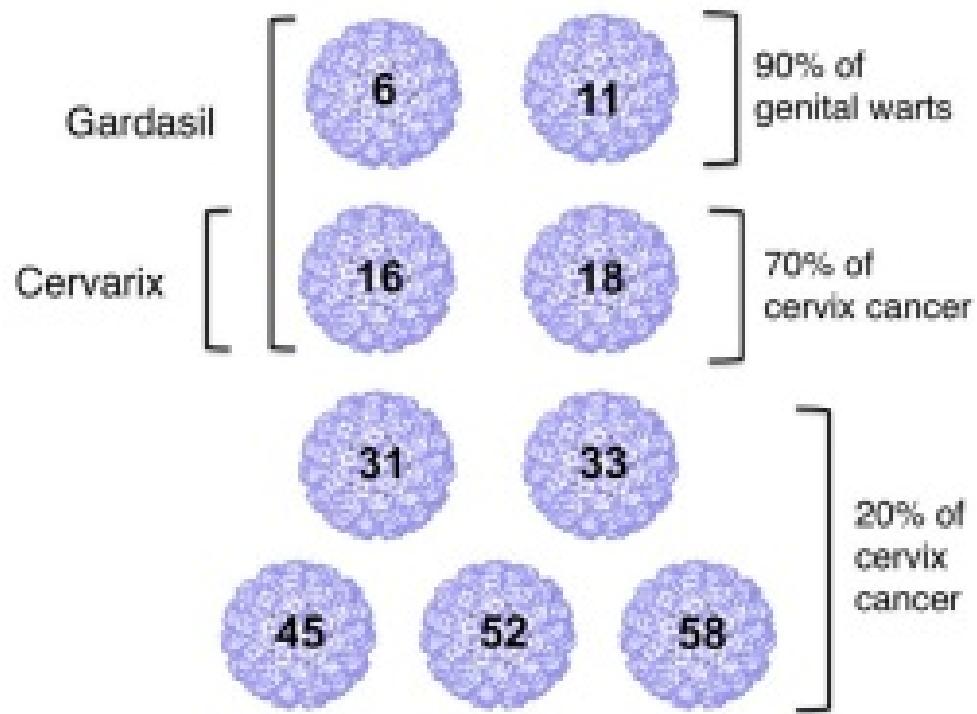
- מדוע לחסן בנים?
- באלו תנאים ניתן לחסן בשתי מנות?
- האם החיסון גורם לתופעות אוטואימוניות?

# HPV Vaccination of Males

- Is the vaccine needed in males?
- Is the vaccine effective in males?
- Is there an added benefit to vaccinate both sexes?
- Universal approach or a targeted one?

# To answer these questions will review

- (a) HPV-associated disease burden in men and women,
- (b) Whether HPV in men influences disease risk in women,
- (c) lessons learned from gender targeting of other vaccines.



# Relative Contribution of HPV types in 9v Vaccine to Anogenital Disease Globally

Type of lesion	6/11/16/18 Contribution (%)	31/33/45/52/58 Contribution (%)	Overall 9V Contribution (%)
Cervical cancer	70	20	90
CIN2/3	50	30	80
CIN1	25	25	50
Vulvar cancer	70-75	10-15	85-90
Vaginal cancer	65	20	80-85
Anal cancer	85-90	5-10	90-95

References: de Sanjose et al. 2010, Serrano et al. 2012; DeSanjose 2013; Alemany 2014; data from placebo cohort in 4v HPV vaccine clinical program and meta analyses

Adapted from presentation by Dr. Alain Luxembourg at ACIP meeting, October 2014

# Cervical Cancer Statistics: Israel

## Estimates, 2012

203 new cases, 121 deaths per year

15<sup>th</sup> most common female cancer

6<sup>th</sup> most common female cancer in women  
15-44 years

# Contribution of High-Risk HPV to Cancers

Type of cancer	High-risk HPV contribution (approximate %)*
Cervical	100
Vulvar	70-75
Vaginal	65
Anal	90
Penile	50
Oropharyngeal	70

\* Majority HPV-16 or -18

# Cancers in USA: 2006 - 2010

**33,160 HPV-associated cancers:**

20,589 (62%) among females and

12,571 (38%) among males.

- 10,400 cervical cancers and
- 9,000 oropharyngeal cancers (80% among men).

**Attributable to HPV16/18:**

66% among women

34% among men.

# Increasing Incidence of HPV Related Cancers in Males

- In the USA, the number of oropharyngeal cancers diagnosed in a year will soon surpass cervical cancer cases.
- Anal cancer incidence has increased rapidly over the past 30 years in both sexes.
- Men who have sex with men (MSM) carry a disproportionate burden of anal cancer (over 15:1).

**Chaturvedi A, et al. *J Clin Oncol* 2011;29:4294–301.**

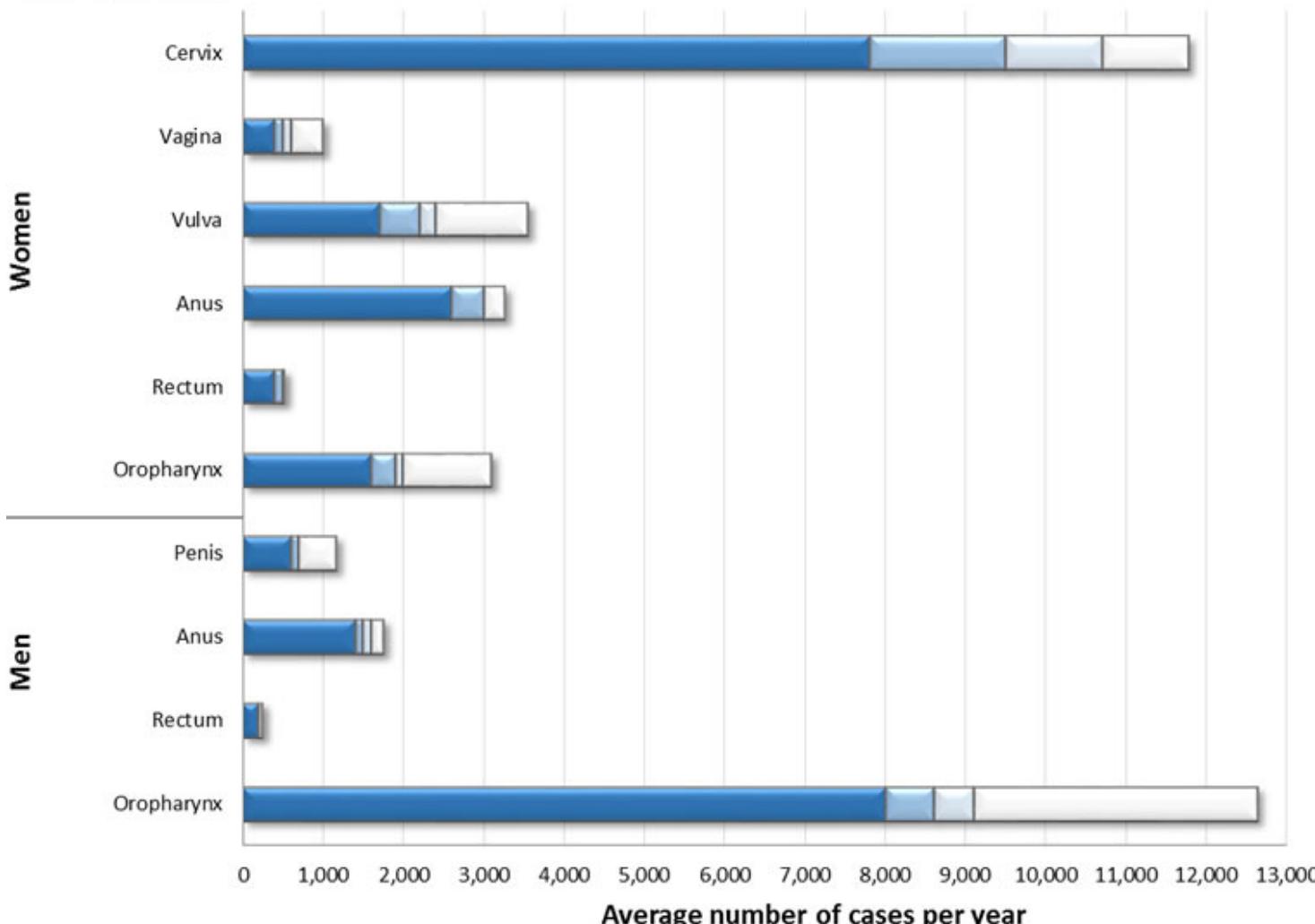
- Data from U.S. shown 1-3% annual increase in the incidence of oropharyngeal and anal cancers in men .
- Chaturvedi AK, J Clin Oncol 2011;29:4294–301.
- Approximately 250,000 cases of genital warts occur each year in the US among males.

Cancer probably caused by HPV type	HPV types 16/18	HPV types 31/33/45/52/58	Other HPV types	HPV-negative*
------------------------------------	-----------------	--------------------------	-----------------	---------------

targeted by bivalent and quadrivalent vaccines

targeted by 9-valent vaccine

### Sex / Cancer Site



# Immunogenicity

- High Seroconversion rates for all four HPV types.
- Antibody titers were significantly higher in males aged 9 -15 years compared with males aged 16 -26 years.

# Efficacy

- phase III efficacy trial, HPV4 had 89.3% efficacy for prevention of genital warts among uninfected males .
- Efficacy regardless of baseline infection or serology was 68.1% .
- No efficacy was observed among males who were infected with the respective HPV type at baseline.

**Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information. Gardasil (Food and Drug Administration; 2011.**

# Vaccinating Males: Estimates of Female HPV-Related Disease Reduction

Reduction occurs through the direct protection as well as indirectly in the community through herd immunity.

# Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States

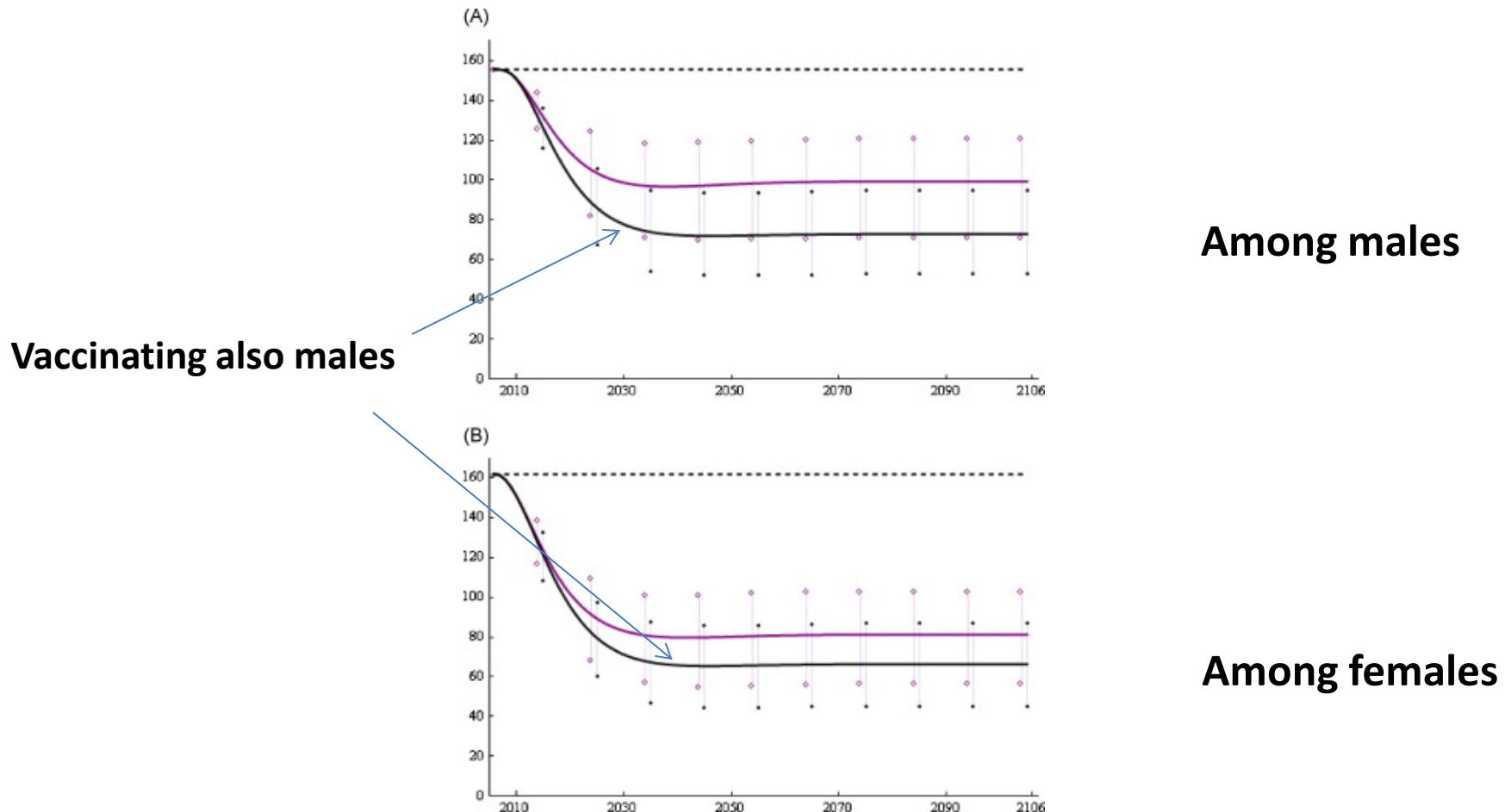
According to A mathematical model,  
Male vaccination will further decrease:

- Genital wart cases - by 5,146,000
- Cancer cases - by 116,000
- Cancer deaths - by 40,000

Within 100 years..

*Elamin H. et al. Vaccine, 2010; 28:6858–6867*

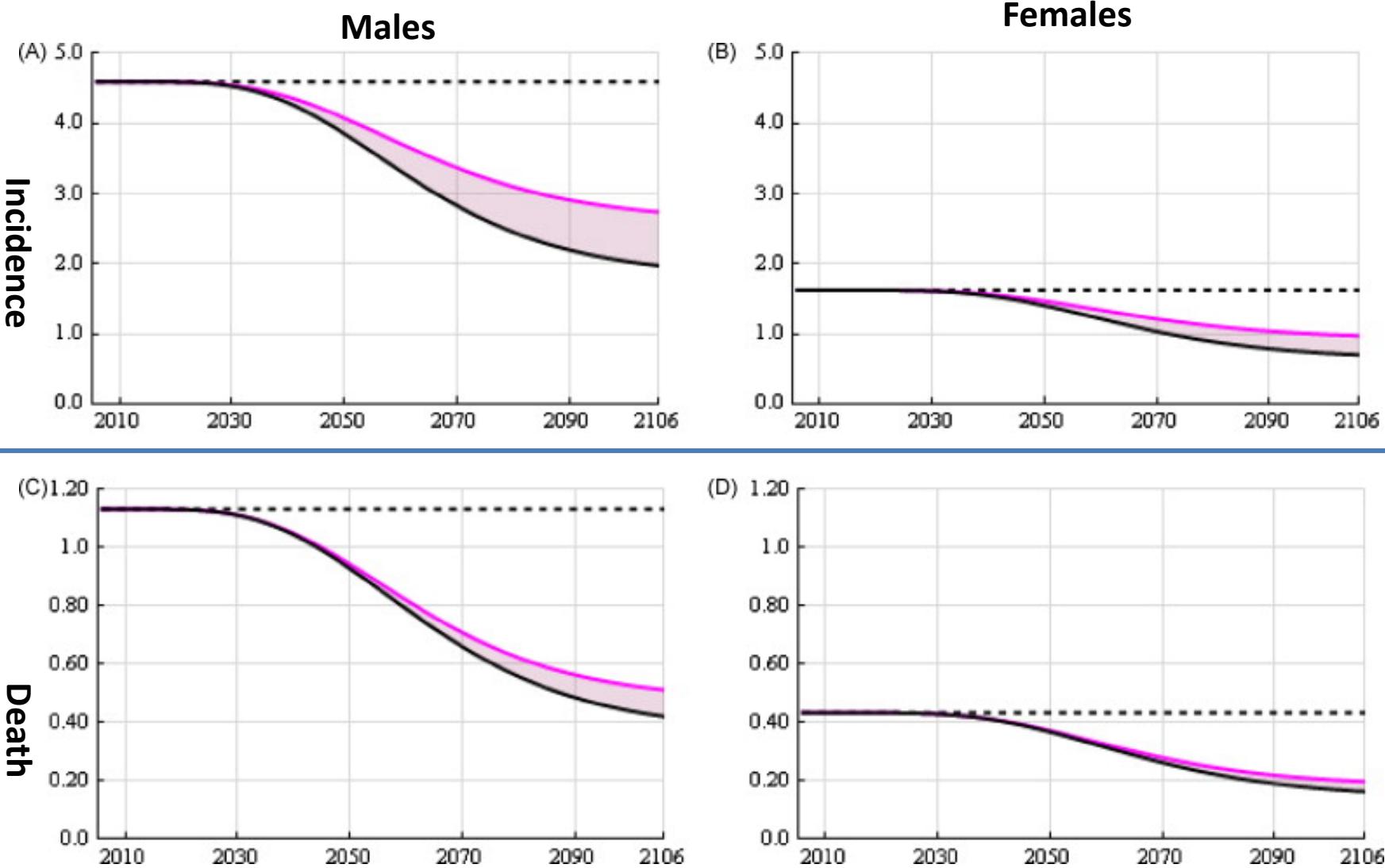
# HPV6/11-related genital warts per 100,000 population over time



Elamin H. et al. Vaccine, 2010; 28: 426858–6867

Fig. 1. Gender-specific incidence of HPV6/11-related genital warts per 100,000 population over time and by strategy. Incidence among men is shown in the top panel A whereas incidence among women is shown in the lower panel B. The solid lines indicate mean inci...

# HPV16/18-related head/neck cancer and cancer-death per 100,000 population over time



# Lessons Learned from Gender Targeting: Experience from rubella vaccination

- Many countries (including Israel) started their rubella immunization policy by targeting women and later changed the immunization policy to include men .
- In 1993 and 1996, when resurgences of rubella were attributed to susceptibility among males.
- Plotkin highlighted the importance of vaccinating males when considering rubella eradication efforts

*Tooke P. Euro Surveill 2004;9:21 – 3.*

*Vyse AJ, et al. Epidemiol Rev 2002;24:125 – 36.*

*Plotkin SA, et al. Eradication of rubella. JAMA 1999;281:561 – 2.*

# מניעת אדמת מולדת – הניסיון הישראלי

- מדיניות החיסון לאדמה בישראל הינה ביחסון בנות בלבד.
- הבעיות שהתגלו: נשים הרות לא מחוונות בעיקר במרחב החרדי וועלות חדשות.
- התפרצויות של אדמה בצבא.
- המשך הופעת מקרי אדמה מולדת.
- ב- 1989 הוחל במתן אוניברסלי של MMR
- מאז 1992 לא היו מקרי אדמה מולדת מקומיים.

60% uptake in females may reduce the relevant cancers in men by 33%.

80% - 90% uptake in females, may reduce most of these cases, after 70 years.

Anal cancer decreased by only one third due to the disproportionate burden of anal cancer in MSM.

Bogaards JA, et al. BMJ 2015;350:h2016.

Even if herd protection is achieved with high female vaccination uptake, men are not protected as soon as they move outside of the ‘herd’ (move to other countries).

Female vaccination offer no protection for MSM.

# Vaccinating Only MSM?

Difficult to implement.

The vaccine offers most protection if it is given before exposure to HPV.

Ask adolescent boys if they are likely to have sex with another male when they are older??

## חיסון בניים - סיכום

נגיף הפעילומה מועבר בדרך מינית ופוגע לא רק נשים אלא גם בגברים.

לא מוצדק וכנראה גם לא עשוי להעביר את נטל המוניה רק לנערות ונשים.

גם אם ניתן יהיה להשיג הגנה גבוהה לגברים על ידי חיסון בנות זה דורש כסוי גבוהה מאוד וייקח שנים רבות להשגת ההגנה העקיפה.

# Timing

- Most effective when given before exposure.
- Higher antibody titers after vaccination of males at ages 9 -15 years , compared with those aged 16 -26 years.

# שתי מנות חיסון ל-HPV באילו תנאים?

# Immunogenicity of 2 HPV doses

Based mainly on 9vHPV clinical trial (\*)

- Participants: aged 9 -14 yr. compared with: young females aged 16 -26 yr.
- 1,377 participants,
- Titers were significantly higher for all 9 types among : Females aged 9 - 14 years who received 2 doses compared with:  
Females aged 16–26 years who received 3 doses.

*\*Iversen O-E, et al.. JAMA 2016;316:2411–21.*

- Six additional studies found similar results for 4vHPV and 2vHPV .
- Immunogenicity was found to be non-inferior with 2 doses in persons aged 9 - 14 yr. compared with 3 doses.
- **Efficacy and Effectiveness:** No adequate studies.

*Meites E, et al. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016;65:1405–1408.*

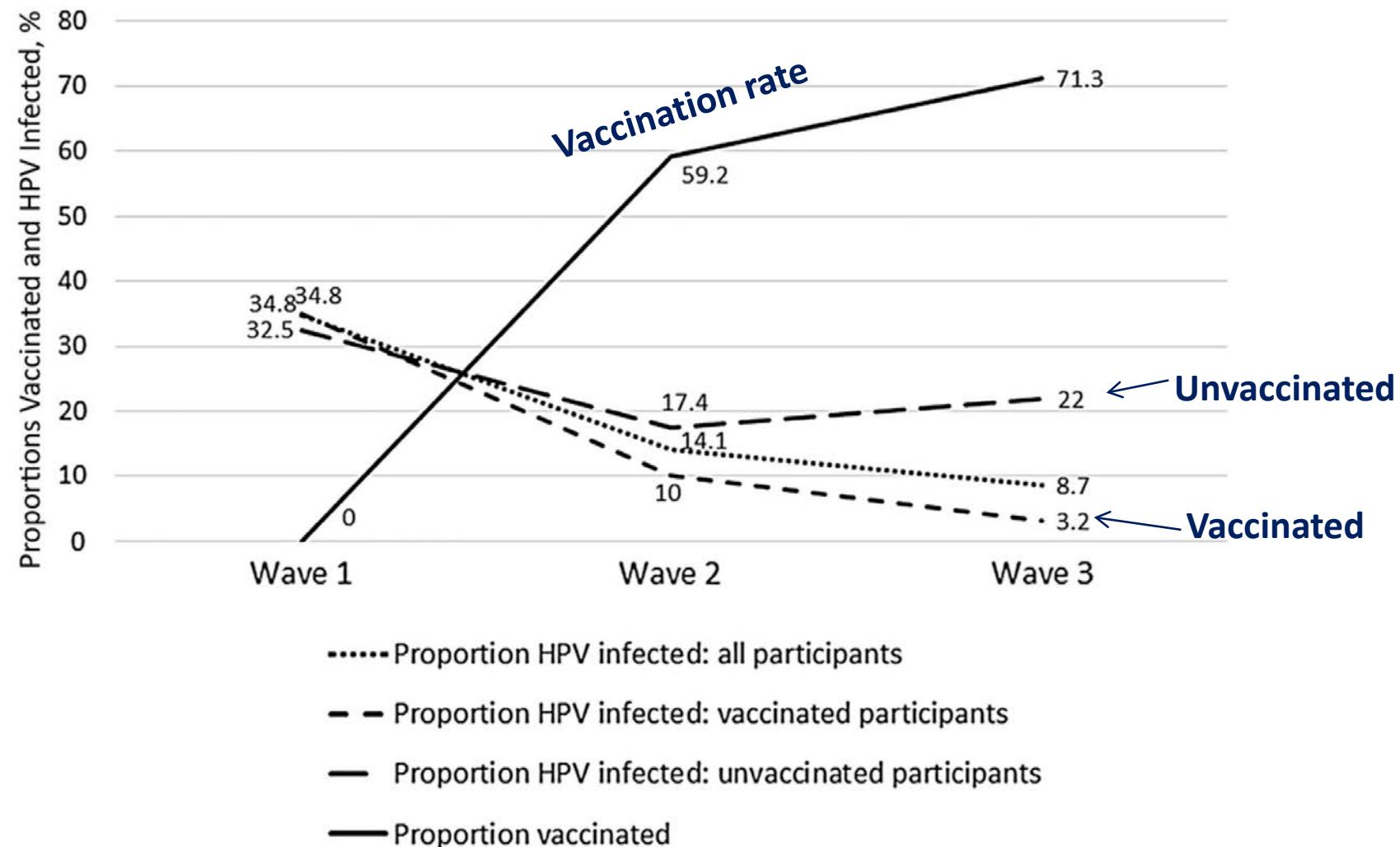
# 2 dose schedule

- Target age: 9-14 yr.
- Regimen: 0, 6–12 months

אם יש כבר נתונים על הישגי החיסון  
עד כה?



## Proportion of young women with vaccine-type HPV infection waves 1, 2, and 3



Jessica A. Kahn et al. Clin Infect Dis. 2016;cid.ciw533

# Decline in Vaccine-Type HPV Among Vaccinated Young Women

“The prevalence of vaccine-type HPV decreased >90% in vaccinated women, demonstrating high effectiveness, and >30% in unvaccinated women, providing evidence of herd protection”.

*Kahn et al. Clin Infect Dis. 2016;63:1281-1287.*

# Prevalence of HPV After Introduction of the Vaccination Program in US

4vHPV type prevalence after 6 years of HPV vaccination.

There was:

- 64% decrease in 4vHPV type prevalence among females aged 14 to 19 years, and
- 34% decrease among those aged 20 to 24 years.

“Demonstrates the first national evidence of impact among females in their 20s”.

*Markowitz LE et al. Pediatrics. 2016;137:e20151968.*

# Duration of protection

Through 10 years of follow-up from clinical trials: no evidence of waning protection after a 3-dose series of HPV vaccine has been found.

Because antibody kinetics are similar with 2-dose and 3-dose series, duration of protection is also expected to be long-lasting after a 2-dose series.

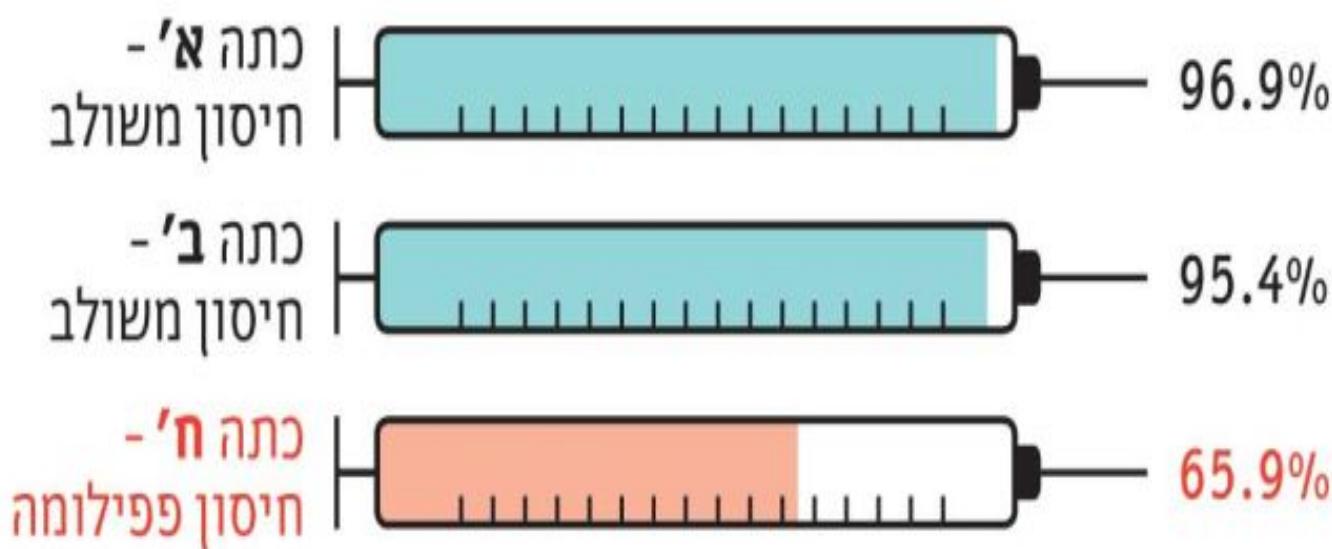
*Markowitz LE, et al. MMWR 2014; 63(No. RR-05)*

אבל,

למרות הנתונים המעודדים הללו..

## היענות נמוכה לחיסון הפפיולומה

שיעור התחסנות של תלמידים ב-2015





**WHAT THE HELL IS GOING ON**

**DUBAI GOLF COMMUNITY REMOVED MY NAME;  
MIDDLE EAST 195 STORE CHAIN "LIFESTYLE" KICKED  
OUT MY PRODUCTS; SCOTLAND KICKED ME OUT;  
BRITAIN IS ABOUT TO KICK ME OUT; US MAYORS  
ARE BLOCKING ME; I CAN'T GO TO ISRAEL?**

**האם יש קשר בין החיסון ל- HPV  
למחלות אוטו-אימוניות ?**

## **משרד הבריאות שוקל לבטל את החיסון לסורטן צוואר הרחם לנערות**

52 אלף תלמידות כמתה ח' היו אמורים להת ח |סן השנה, אך בשל עדויות על פגיעה במערכת החיסונית, צabi ראש והפרעות שינה, התוכנית נשקלת שוב

הוֹסֵף תְּבוּבָה | 40 | 19:24 | 02.09.2013 | ז אב



גלוון

ראשי » חדשות » הארץ

**מומחית: חישון לצואר הרחם עלול להיות מסוכן**

משגד הבריאות החקלאות לטפל באופן מוגן בניגיף הפפילומה, והרחות שוררות. משגד הבריאות: "התיעצנו עם מומחים"



אביב ינפה | 29/10/2013 11:35



**תגיות:** פילומה חיסון, משרד הבריאות

לונגה החלטה לחסן את כל בניית כיתה ח' נגד סרטן צואר הרחם: ד"ר דיאנה פלשר, רופאה פנימית עם התמחות בבריאות האישה ובין המומחים שביקשו ממשרד הבריאות לתקן דין נסיך בנושא בטיחות החיסון נגד נגיף הפוליו, אמרת: "משרד הבריאות מעדן לא סומכת על שיקול דעתו".

## השאלה הימית: האם חיסון הפפיולומה מסוכן?

מחקר חדש שפורסם מציבע על תופעות לוואי קשות לחיסון נגד נגיף הפפיולומה, שאורם במקרים ורכים לסרטן צוואר הרחם. לפני מספר חודשים הוחלט להפסיק נגד הנגיף בביי הספר, וזאת ממשד הביריות צפוי לדין שוב בושא. ד"ר דניאל ודי, ראש חטיבת הרפואה של אוניברסיטת שירות בריאות, מסביר על התוצאות והסיכון

שבחיסון



חדשנות 2 | פורסם 02/09/13 16:32

### חיסון לסרטן צוואר הרחם: בטוח שזה בטוח?

### סרטן צוואר הרחם: האם החיסון מסוכן יותר מהמחלה?

במסגר קשה מותאמת עשרים אמהות תופעות לוואי חריגות שחו בנותוקן לאחר חיסון נגד סרטן צוואר הרחם. לעומת זאת, החיסון השינוי בחלוקת ינקן השנה לכל בניית כיתה ח' ברחבי הארץ. גם לבנות שלכם

hilah malad, "משיל"  
כ"ה חשוון תשע"ד, 14:18 29/10/2013

The screenshot shows the header of the Maanot website with the logo and navigation menu. Below the header is a large image of a sunset or sunrise over water. The main article title is "חיסון לסרטן צוואר הרחם: האם החיסון מסוכן יותר מהמחלה?". Below the title is a sub-headline "סדרן צוואר הרחם: האם החיסון מסוכן יותר מהמחלה?". The text of the article discusses the side effects of the cervical cancer vaccine compared to the disease itself. At the bottom of the page, there are links to other sections like "ראשי", "בריאות", "חוותים", and "אתם כה". There are also social media sharing icons and a sidebar with links to "פורים" and "ויקי".



# Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus

Marielle Gatto · Nancy Agmon-Levin · Alessandra Soriano ·

Raffaele Ma

Shaye Kivity

**מזהירים סיפורי מקרה של 6 נשים****מאיטליה וישראל****פיתוח מחלת אוטואימונית בסמיכות זמניות כלשהי**

Table 1 S

**לחיסון ה HPV**

Patient number	Age of patient (years)	First manifestations (following HPV immunization)	Diagnosis of SLE/SLE-like disease (following HPV immunization)	Personal history of autoimmunity	Family history of autoimmunity	Diagnosis (following HPV immunization)	Response to therapy
1	32	1st dose	3rd dose	negative	positive	SLE	Good
2	29	2nd dose	2nd dose	positive	negative	SLE	Good
3	16	1st dose	1st dose	positive	positive	SLE-like	Good
4	16	2nd dose	2nd dose	positive	positive	Fever-APLA	Good
5	19	1st dose	2nd dose	positive	negative	SLE flare	Good
6	13	2nd dose	2nd dose	negative	positive	SLE	Good



# Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus

Marièle Gatto · Nancy Agmon-Levin · Alessandra Soriano ·

Raffaele Manna · Ramit Maoz-Segal ·

Shaye Kivity · Andrea Doria · Yehuda Shoenfeld

סדרות מקרים  
קטנות מאוד

תיאורי מקרה ללא  
קבוצת ביקורת

תיאור קשר זמני אפשרי בין החיסון  
לתופעת הלואוי,  
לא הוכח קשר סיבתי

היעדר מידע אפידמיולוגי חיווני אודות  
ההיארעות הצפואה של התופעות הללו  
באוכלוסייה מקבלת שלא חסנה

American Journal of Reproductive Immunology (2013)

## Human Papilloma Virus Vaccine and Primary Sjögren's Syndrome: Another Factor of the Autoimmune Disease Induced by the Vaccine?

Serena Cola

## Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus

Mariele Gatto · Nancy Agmon-Levin · Alessandra Soriano ·

Raffaele Manna · Ramit Maoz-Segal ·

Shaye Kivity · Andrea Doria · Yehuda Shoenfeld

"In the current study, a temporal association between immunization with HPV vaccine and the appearance of a spectrum of SLE-like conditions is reported....

Further studies are required to assess the safety of immunization with the HPV vaccine in patients with autoimmune-rheumatic diseases or in subject at risk of autoimmunity as well as the potential beneficial effect of preventive immunosuppressants."

**האיגוד הישראלי לרפואת ילדים**

**The Israeli Association of Pediatrics**



**10 באוקטובר, 2013**

**שאלות ותשובות בנושא חיסונים לנגיף הפפילומה**

## Human Papilloma Virus Immunization in Adolescent and Young Adults

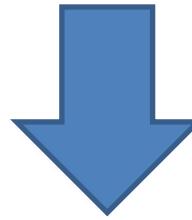
A Cohort Study to Illustrate What Errors Might be Mistaken for Adverse Events

Claire-Anne Siegrist, MD,\* Ed

Stephen J. W. Evans

TABLE 1. NCKP Emergency Department Visits

ICD-9 Codes	Diagnoses	Frequency Counts	Rates per 100,000	Adults Rates per 100,000
49390	Asthma without status asthmaticus	366	170	183
49392	Asthma—acute exacerbation	319	148	176
49391	Asthma—status asthmaticus	14	6.50	7.20
9953	Allergic reaction, unspecified	182	84.7	167
7080–89	Allergic urticaria	128	59.5	97.5
4779	Allergic rhinitis	40	18.6	19.0
37205	Allergic conjunctivitis	25	11.6	9.00
6918	Allergic atopic dermatitis	10	4.70	1.40
9950	Anaphylactic shock	8	3.70	7.70
7291	Myalgia and myositis	39	18.1	40.2
25011	Diabetes—ketoacidosis, juvenile	38	17.7	12.6
25000	Diabetes adult	27	12.6	39.3
25010	Diabetes—ketoacidosis, adult	24	11.2	14.9
25001	Diabetes juvenile	21	9.80	1.13
3510	Bell's palsy	15	7.00	20.3
3643	Iridocyclitis	8	3.70	5.00
7100	Systemic lupus erythematosus	4	1.90	15.4
24290	Thyrotoxicosis	4	1.50	6.80
3709	Keratitis	3	1.40	6.30
5559	Regional enteritis	2	0.9	7.70



בהתבסס על היראנות הצפוייה  
של מחלת אוטואימונית באוכלוסייה  
של נשים בגילאים הללו יתכנו  
מקרים לא מעתים עם סיפור אקראי  
הדומה למטופים הבודדים  
המתוארים גם בהיעדר קשר סיבתי  
כלשהו בין החיסון למחלת

## A Review of Clinical Trials of Human Papillomavirus Prophylactic Vaccines

John T. Schiller<sup>a,\*</sup>, Xavier Castellsagué<sup>b,c</sup>, Suzanne M. Garland<sup>d,e,f,g</sup>

### Assessment of serious adverse events.

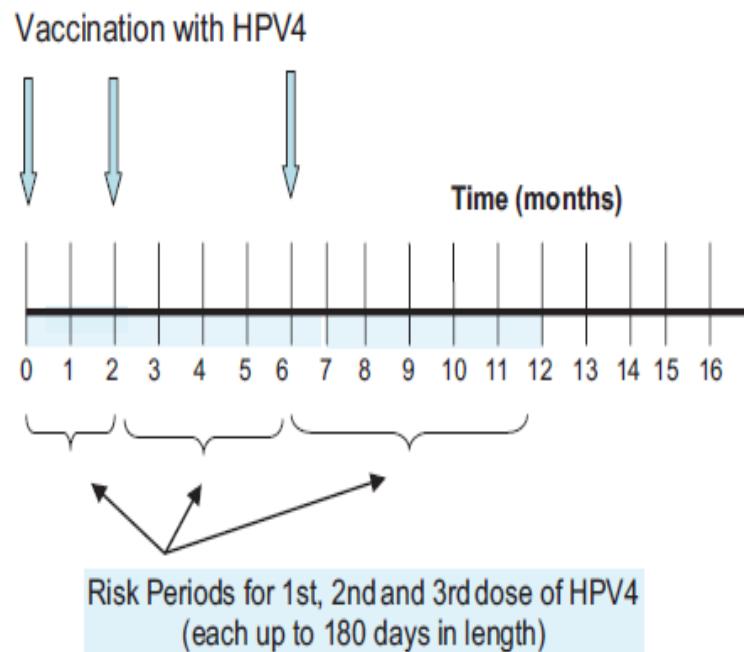
Outcome	Study	Vaccine	% Vaccine	% Control	Relative risk (95% CI)
SAE					
	FUTURE I	Gardasil®	1.8	1.7	1.07 (0.71-1.60)
	FUTURE II	Gardasil®	0.7	0.9	0.83 (0.56-1.24)
	PATRICIA	Cervarix®	7.5	7.5	1.00 (0.91-1.11)
Injection-related SAE					
	FUTURE I	Gardasil®	0.03	0.00	(3.58)

במהלך הניסויים הקליניים של  
החיסון גרדסיל שקדמו לרישום  
החיסון לא נמצא הבדל בשיעור  
ת"ל חמורות בקרב המחוותנות

# Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine

■ C. Chao<sup>1</sup>, N. P. Klein<sup>2</sup>, C. M. Velicer<sup>3</sup>, L. S. Sy<sup>1</sup>, J. M. Slezak<sup>1</sup>, H. Takhar<sup>1</sup>, B. Ackerson<sup>4</sup>, T. C. Cheetham<sup>1,5</sup>, J. Hansen<sup>2</sup>, K. Deosaransingh<sup>2</sup>, M. Emery<sup>2</sup>, K.-L. Liaw<sup>3</sup> & S. J. Jacobsen<sup>1</sup>

בוצע מעקב של 180 יום לאחר כל  
מנת חיסון לגבי הופעת 16 מחלות  
אוטוימוניות





**Table 3** Incidence rate ratio (IRR) and 95% confidence interval (CI) of select autoimmune conditions in the vaccinated vs. nonvaccinated female populations of similar age in Kaiser Permanente Southern California

Condition	Main comparison						Sensitivity analysis 1 Direct comparison with electronic case identification only (not incorporating new-onset confirmation rate obtained from case review)			Sensitivity analysis 2 Case identification with original ICD-9 codes only <sup>a</sup> (incorporating new-onset confirmation rate obtained from case review)		
	Vaccinated		Unvaccinated		Vaccinated		Unvaccinated		Vaccinated		Unvaccinated	
	No. of cases <sup>b</sup>	(Incidence <sup>c</sup> )	No. of cases	(Incidence <sup>c</sup> )	No. of cases <sup>b</sup>	(Incidence <sup>c</sup> )	No. of cases	(Incidence <sup>c</sup> )	No. of cases <sup>b</sup>	(Incidence <sup>c</sup> )	No. of cases	(Incidence <sup>c</sup> )
Rheumatologic/autoimmune												
Immune thrombocytopenia	6(6.8)	33(5.9)	1.16	(0.85–1.83)	10(11.4)	56(10.0)	6(6.8)	31(5.5)	1.24	(0.91–2.02)	–	–
Autoimmune polyglandular syndrome type 1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Syphilis	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1.10 (0.71–1.66)
Rheumatoid arthritis	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0.70 (0.41–1.60)
Juvenile idiopathic arthritis	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0.36 (0.14–0.71)
Endocrinology												
Type 1 diabetes	92(104.8)	455(81.1)	1.29	(1.08–1.56)	241(274.6)	1406(250.6)	1.10	0.19	27(30.8)	85(15.2)	0.54	(0.45–0.70)
Hashimoto's disease <sup>b</sup>	16(18.2)	145(25.8)	0.72	(0.50–1.01)	44(50.1)	348(62.0)	0.81	0.18	6(6.8)	51(9.1)	0.76	(0.42–1.10)
Graves' disease <sup>b</sup>	108(123.1)	601(107.1)	1.15	(0.97–1.36)	285(324.7)	1754(312.6)	1.04	0.55	33(37.6)	137(24.4)	1.54	(1.27–1.92)
Combined Hashimoto's and Graves' disease <sup>b,c</sup>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Neurological/ophthalmic												
Multiple sclerosis	3(3.4)	14(2.5)	1.37	(0.74–3.20)	7(8.0)	39(7.0)	1.15	0.74	3(3.4)	14(2.5)	1.37	(0.74–3.20)
Acute disseminated encephalomyelitis	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Other demyelinating diseases of central nervous system	1(1.1)	9(1.6)	0.71	(0.38–2.13)	2(2.3)	23(4.1)	0.56	0.43	1(1.1)	9(1.6)	0.71	(0.38–2.13)

לא נמצא סיכון יתר למחלות!  
אוטוימוניות!



Human Papillomavirus Vaccination Coverage Among Adolescent Girls,  
2007–2012, and Postlicensure Vaccine Safety Monitoring,  
2006–2013 — United States

בקרוב למעלה מ-20 מיליון מחוסנות (כ- 56  
 מיליון מנות חיסון) בין השנים 2006-2013

תופעות לוואי 1 ל-1000 מחוסנות  
- קלות 92%

לא נמצא עדיף דיווחים על תופעות כגון כשל  
שחלתי או תופעות אוטואימוניות.

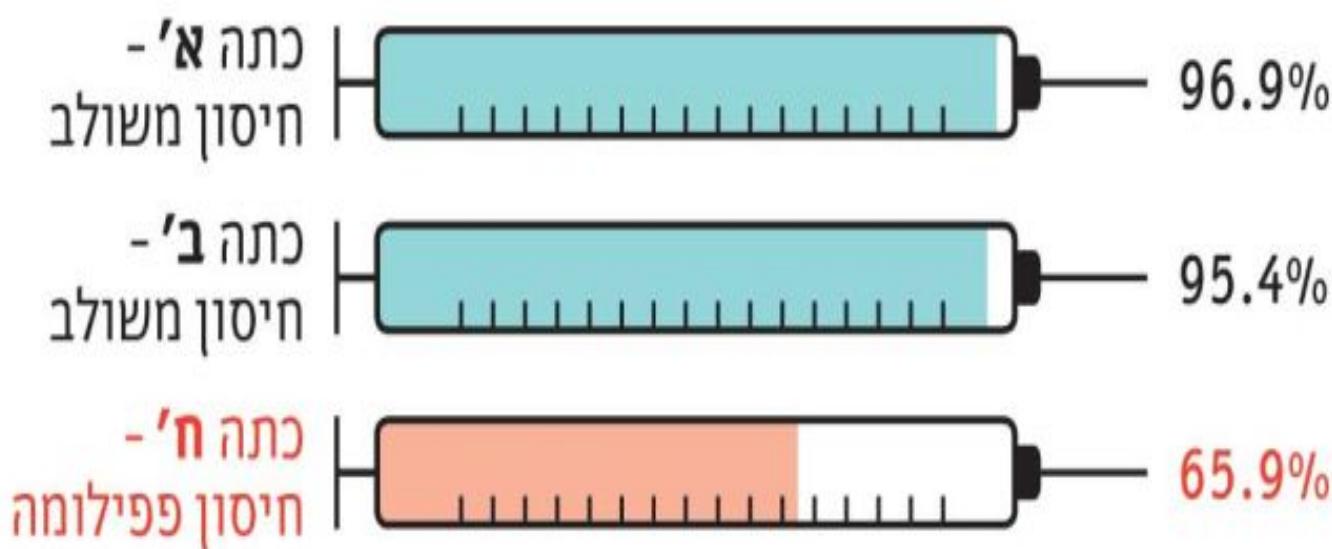
# האם נשלל הקשר בין החיסון ל HPV למחלות אוטו-איומוניות ?

אמנם כל החוקרים האפידמיולוגיים  
שבדקו זאת  
מורים שאין קשר שכזה אבל הרעים  
בנושא לא פוסקים..



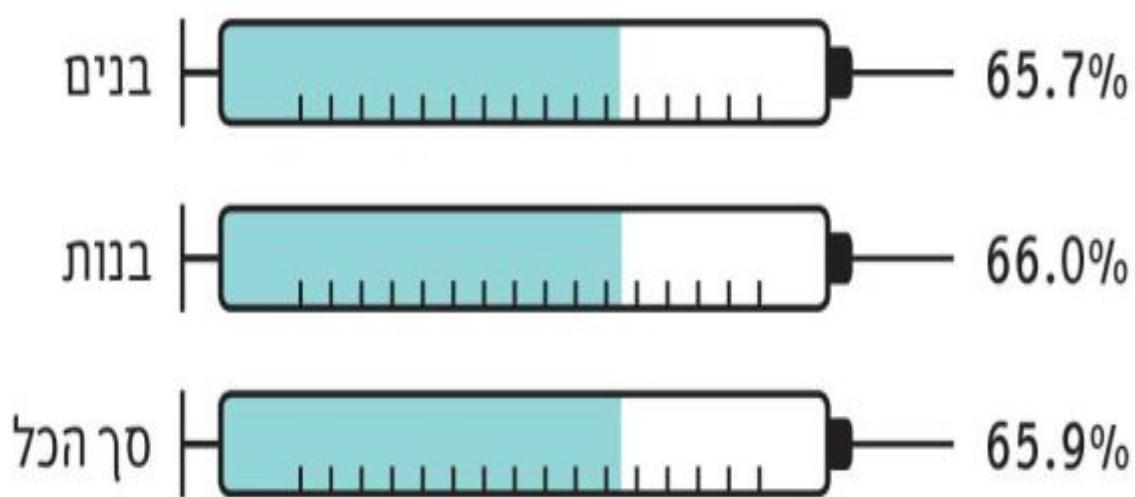
## היענות נמוכה לחיסון הפפיולומה

שיעור התחסנות של תלמידים ב-2015



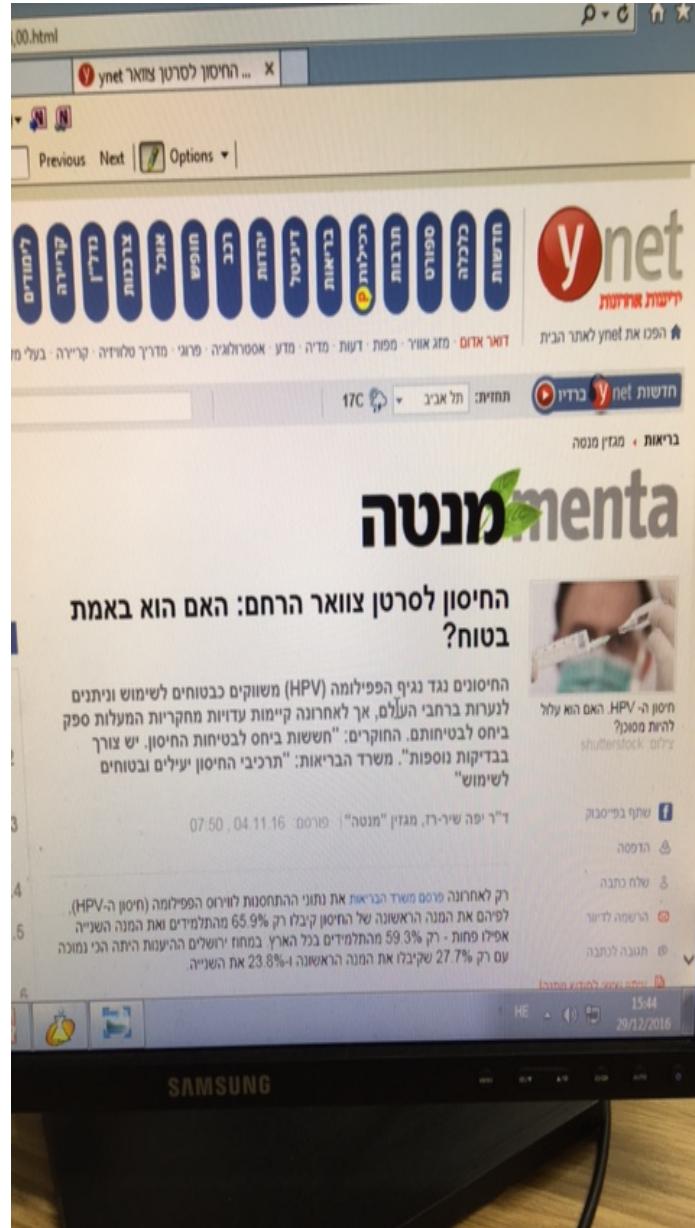
## **בנייה ובנייה מתחסנים באוֹתָה הַמִּדָּה**

שיעור התחסנות של תלמידים נגד פפילומה, ב-2015



מקור: משרד הבריאות

TheMarker



# Recent reports of association with:

1. **Complex regional pain syndrome (CRPS)** – chronic pain syndrome affecting a limb.
2. **Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS)** – ↑ heart rate on sitting or standing up, dizziness, fainting, weakness, headache, aches and pains, nausea and fatigue.

*Louise Brinth et al. Suspected side effects to the quadrivalent human papilloma vaccine. Dan Med J 2015;62:A5064.*

The syndromes occur in the general population, including adolescents, regardless of vaccination.

# יוני 2016 - צפירת הרגעה

**EMA (European Medical agency) review:  
No evidence that CRPS or POTS related to  
HPV vaccination.**

# Since August 2016: Nordic Cochrane Research



*"...the European Medicines Agency is more concerned about  
protecting its own previous decisions and the vaccines than about  
protecting the citizens..."*

## Main arguments:

- In most vaccine trials, the control group was given a placebo that contained an aluminum adjuvant, which is “suspected of being neurotoxic.”
- Data from pharmaceutical companies.
- Conflicts of Interests of some EMA’s experts.
- Not treated Louise Brinth fairly for raising concerns, not treated fairly the Danish Health and Medicines.

# CDC: CRPS and POTS Review

In 2006- 2015: 80 million doses of Gardasil have been given in the United States.

13 reports of POTS

21 reports of CRPS following 4vHPV.

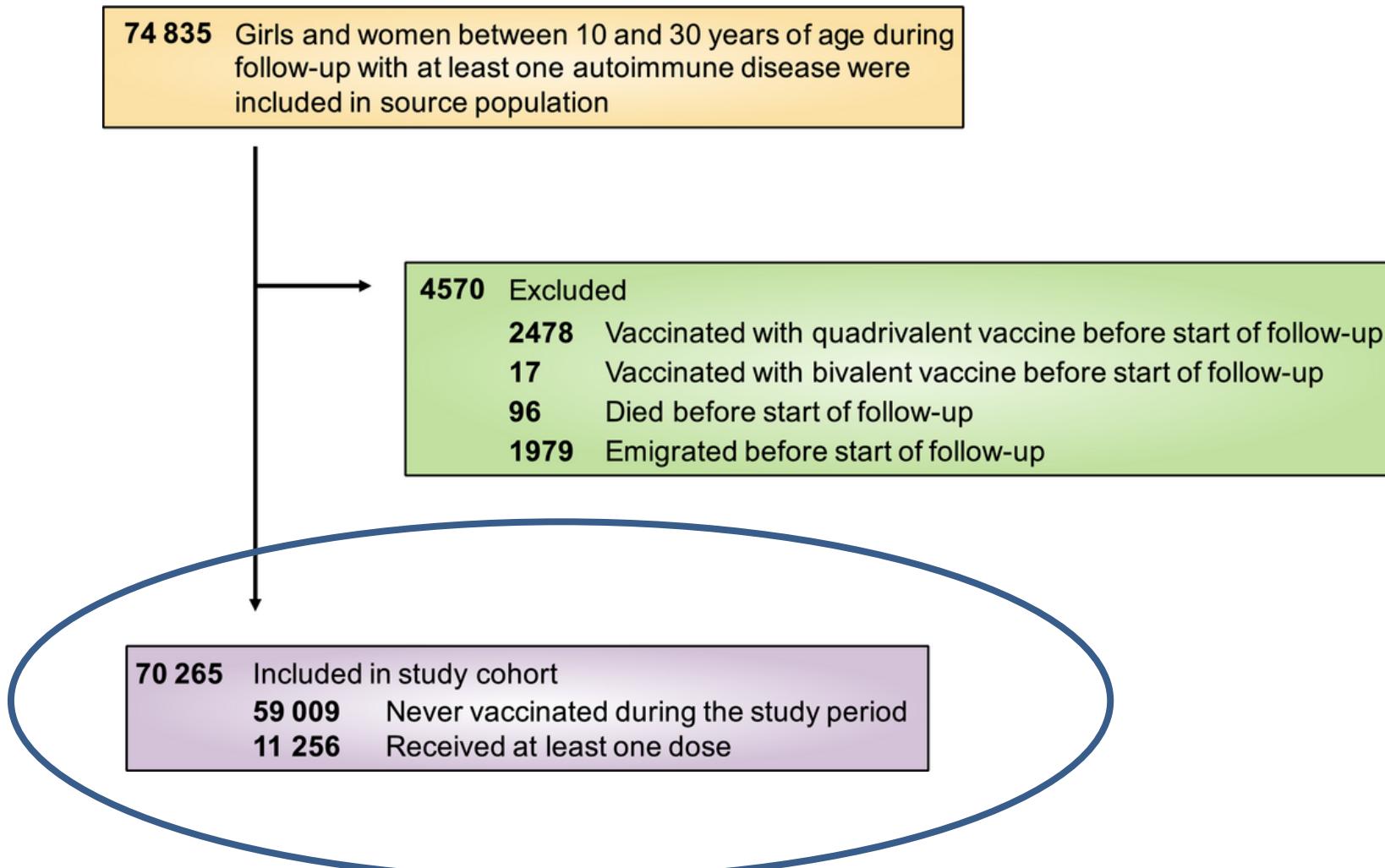
No unusual or unexpected patterns detected of CRPS and POTS following HPV vaccination.

CDC has not detected any safety concern of POTS and CRPS following HPV vaccination.

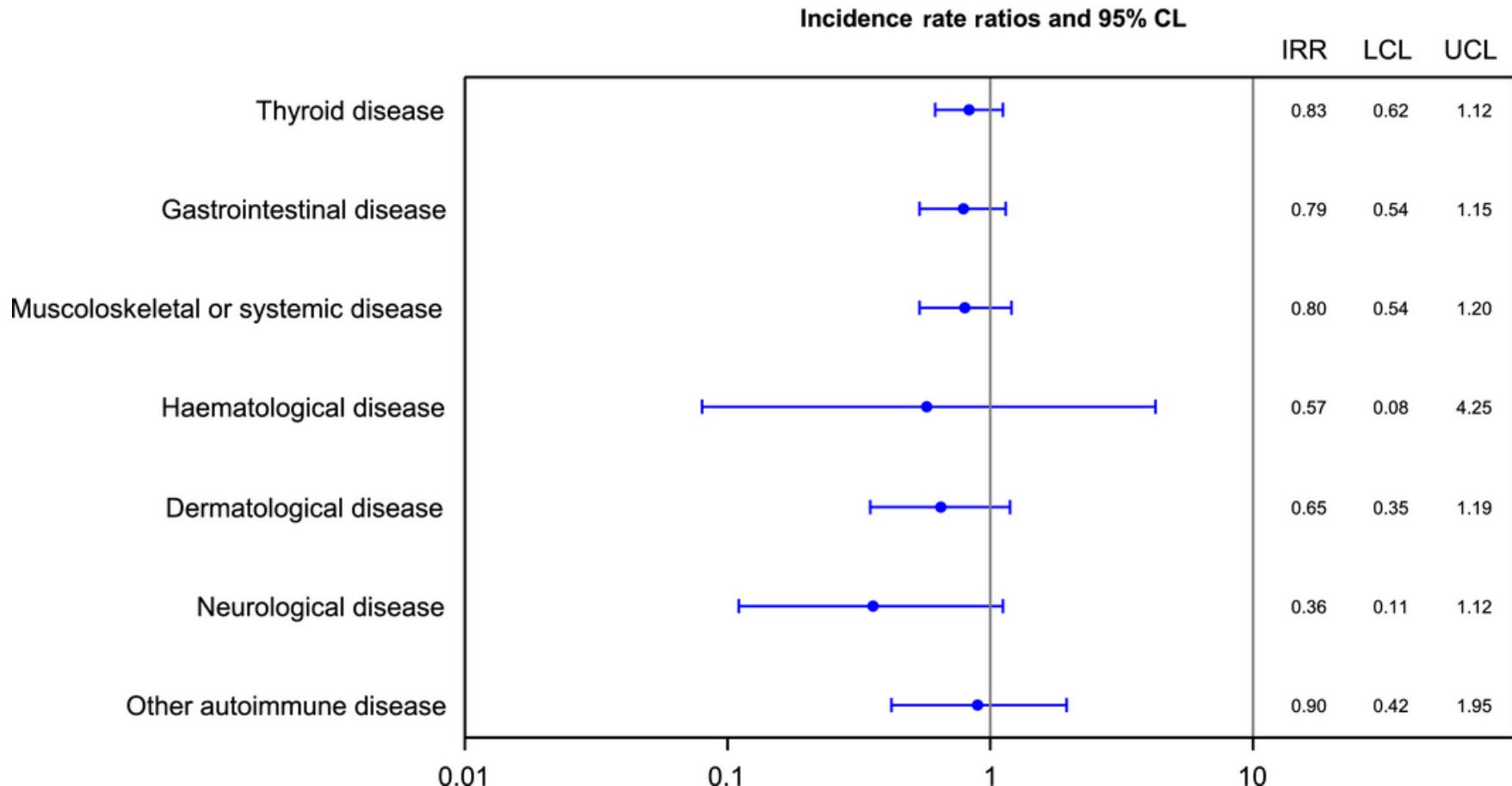
# האם החיסון כנגד נגיף הפפילומה קשור לשכיחות מוגברת של מחלות אוטואימוניות חדשות בנותרונות ונשים עם מחלות אוטואימוניות קיימות?

- **שיטות:**  
מחקר עוקבה אשר כלל את כל הנערות והנשים  
בגיל 30 - 10 שנה, בשוודיה, בין 2006-2012  
עם רקע אוטואימוני, והשוואה בין לנערות ונשים  
שהתחסנו לאלו אשר לא התחסנו.
- *Grönlund O, et al. J Intern Med.2016;  
Dec;280:618-626.*

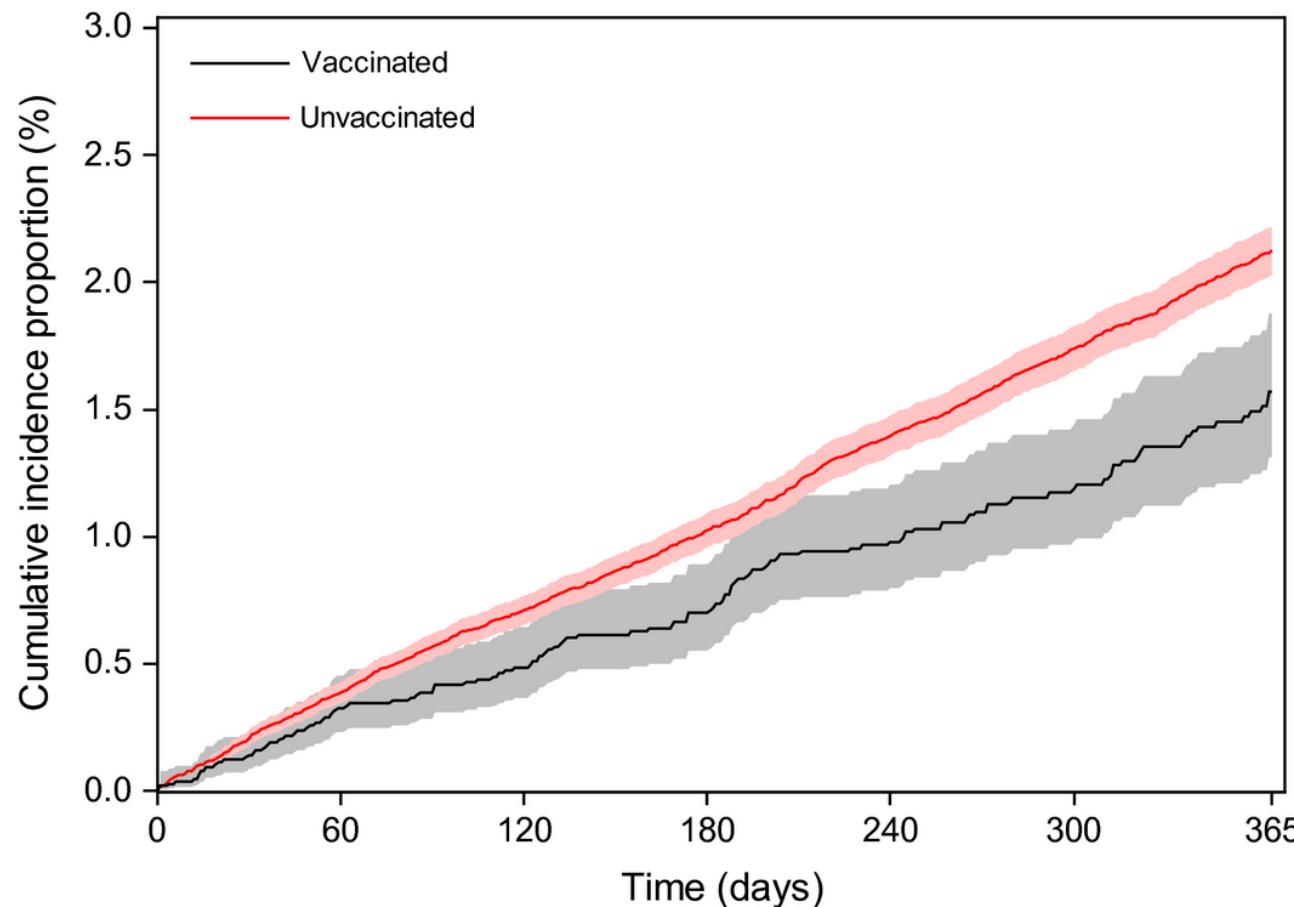
## Incidence of new-onset autoimmune disease in girls and women with pre-existing autoimmune disease after quadrivalent human papillomavirus vaccination: a cohort study



# Incidence of new-onset autoimmune disease in girls and women with pre-existing autoimmune disease after qHPV vaccination



Incidence of new-onset autoimmune disease in girls and women with pre-existing autoimmune disease after quadrivalent human papillomavirus vaccination: a cohort study



- תוצאות:
- לא נרשמה עלייה בהיארעות של מחלת אוטואימונית חדשה הקשורים בחיסון qHPV. להפר, נמצא סיכון מופחת במעט (יחס שיעור ההיארעות 0.65-0.93 95% CI, 0.77).

## Conclusion:

“qHPV vaccination was not associated with increased incidence of new-onset autoimmune disease in girls and women with pre-existing autoimmune disease”.

**תודה על ההקשבה**

**בתיאפון**