

# UNIVERZITA KARLOVA

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra sociální a klinické farmacie



Analýza spotřeby a spontánního hlášení nežádoucích účinků vakcín proti lidskému papilomaviru

Analysis of utilisation and spontaneous adverse events reports related to human papillomavirus vaccines

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Eva Zimčíková Ph.D.

Vedoucí katedry: doc. PharmDr. Josef Malý Ph.D.

# PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Hradec Králové

.....

.....

# PODĚKOVÁNÍ

Chtěla bych poděkovat vedoucí PharmDr. Evě Zimčíkové, Ph.D. za cenné rady a pomoc při vypracování mé diplomové práce. Dále mé poděkování patří Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv za data poskytnutá pro analýzu. V neposlední řadě bych chtěla poděkovat své rodině, přátelům a nejbližším za jejich podporu při psaní mé diplomové práce.

# OBSAH

Abstrakt.....	6
Abstract.....	8
1. Úvod a cíle.....	10
2. Teoretická část.....	11
2.1. Lidský papilomavirus.....	11
2.1.1. Charakteristika.....	11
2.1.2. Epidemiologie a rizikové faktory.....	11
2.1.3. Typy HPV.....	12
2.1.4. Přenos.....	12
2.1.5. Onemocnění způsobené lidským papilomavirem.....	13
2.2. Karcinom děložního čípku.....	14
2.2.1. Úvod.....	14
2.2.2. Klinické příznaky a malignita onemocnění.....	14
2.2.3. Prevence.....	15
2.2.4. Diagnóza.....	15
2.2.5. Léčba.....	17
2.3. Očkování proti HPV.....	19
2.3.1. Úvod.....	19
2.3.2. Mechanismus účinku vakcín a jejich složení.....	19
2.3.3. Typy vakcín a jejich indikace.....	20
2.3.4. Účinnost HPV vakcín.....	21
2.3.5. Dávkovací schéma a způsob aplikace.....	21
2.3.6. Kontraindikace a interakce vakcín.....	22
2.4. Bezpečnost a nežádoucí účinky HPV vakcín.....	24
2.4.1. Úvodní charakteristika.....	24
2.4.2. Nežádoucí účinky dle spontánního hlášení a souhrnu údajů o přípravku.....	24
2.4.3. Nežádoucí účinky dle článků nalezených v databázi PubMed.....	28
2.4.4. Nežádoucí účinky dle faktografické databáze UpToDate.....	34
2.5. Principy farmakovigilance.....	36
2.5.1. Nežádoucí účinky.....	36
2.5.2. Souhrn údajů o přípravku a příbalová informace.....	38
2.5.3. Legislativní požadavky.....	39

2.5.4.	Spontánní hlášení nežádoucích účinků.....	39
2.5.5.	Farmakovigilance a Státní ústav pro kontrolu léčiv.....	43
2.5.6.	Další farmakovigilanční systémy.....	46
2.6.	Spotřeba léčiv.....	49
2.6.1.	Charakterizace spotřeby léčiv.....	49
2.6.2.	Rozdělení studií spotřeby léčiv a jejich účel.....	49
2.6.3.	Jednotky spotřeby léčiv.....	50
2.6.4.	Definovaná denní dávka a předepsaná denní dávka.....	50
2.6.5.	ATC třídění a metodologie DDD/ATC.....	51
2.6.6.	Zdroje dat pro analýzu spotřeby léčiv.....	51
2.6.7.	Limitace zdrojů o spotřebě léčiv.....	52
3.	Praktická část.....	53
3.1.	Metodika práce.....	53
3.2.	Výsledky.....	56
3.2.1.	Analýza spontánní hlášení HPV vakcín.....	56
3.2.1.1.	Úvodní charakteristika.....	56
3.2.1.2.	Informace o pacientovi.....	58
3.2.1.3.	Informace o způsobu a regionu hlášení.....	59
3.2.1.4.	Informace o hlásiteli a jeho odbornosti.....	60
3.2.1.5.	Informace o cestě podání HPV vakcín.....	62
3.2.1.6.	Závažnost podezření na nežádoucí účinky.....	62
3.2.1.7.	Výsledky podezření na nežádoucí účinky.....	63
3.2.1.8.	Nejčastěji se objevující se nežádoucí účinky.....	64
3.2.1.9.	Očekávatelnost nežádoucích účinků.....	65
3.2.2.	Spotřeba HPV vakcín v České republice.....	68
3.2.2.1.	Celková spotřeba HPV vakcín.....	68
3.2.2.2.	Spotřeba HPV vakcín v jednotlivých letech.....	69
3.3.	Diskuze.....	71
3.4.	Závěr.....	77
4.	Seznam grafů.....	78
5.	Seznam tabulek.....	79
6.	Seznam příloh.....	80
7.	Seznam zkratk.....	81
8.	Literatura a přílohy.....	84

## **ABSTRAKT**

### **Analýza spotřeby a spontánního hlášení nežádoucích účinků vakcín proti lidskému papilomaviru**

Autorka: Tereza Schrommová

Vedoucí práce: PharmDr. Eva Zimčíková, Ph.D.

Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

**ÚVOD:** Očkování HPV vakcínou je jednou z účinných forem prevence proti infekci lidským papilomavirem, která dokáže snížit pravděpodobnost výskytu infekce až o 80-90 %. Kromě benefitů z vakcinace se však mohou objevit u mnoha jedinců i určitá rizika a nežádoucí účinky. Za účelem identifikace těchto závažných a neočekávaných nežádoucích účinků se využívá spontánní hlášení nežádoucích účinků, jeho sledování vede ke zvyšování bezpečnosti terapie. K odhalování míry expozice populace určitému léku během konkrétního časového úseku v dané socioekonomické sféře se sleduje spotřeba léčiv.

**CÍL:** Cílem této diplomové práce byla analýza spontánního hlášení nežádoucích účinků vakcín proti lidskému papilomaviru evidovaných v databázi Státního ústavu pro kontrolu léčiv v období od května 2007 do října 2017. Dále je práce zacílená na vyhodnocení spotřeby HPV vakcín na území České republiky v období od roku 2006 do roku 2019, ke kterému byla opět využita data Státního ústavu pro kontrolu léčiv.

**METODIKA:** V rámci analýzy spontánního hlášení nežádoucích účinků, jež byly získány z Centrální databáze nežádoucích účinků, kterou řídí Státní ústav pro kontrolu léčiv, se hodnotila pouze hlášení charakterizovaná ATC skupinou J07BM. Při práci s daty se využíval slovník MedDRA, který umožnil rozřadit nežádoucí účinky do orgánových systémů. Analyzovaly se informace jako věk, věková skupina a pohlaví pacienta, odbornost a počet hlásících osob, dále data o způsobu a regionu hlášení, způsobu podání vakcín, výsledky reakcí, závažnost podezření na nežádoucí účinky a jejich očekávatelnost, přičemž se data porovnávala se souhrny údajů o přípravku. Ke studiu spotřeby HPV vakcín v České republice se využívala metoda DUR (přehled spotřeby léčiv). Předmětem studia byla opět data s ATC skupinou J07BM. Výsledná spotřeba byla vyjádřena v počtu balení a na základě těchto výsledků se vyhodnotila celková spotřeba za dané období a spotřeba HPV vakcín v jednotlivých letech. Ke zpracování výsledků do tabulek a grafů byl použit program Microsoft Office Excel.

**VÝSLEDKY:** Celkově bylo zaznamenáno 159 hlášení zahrnujících 498 NÚ. Nejčastěji se u pacientů objevovaly NÚ z orgánových tříd „Celkové poruchy a reakce v místě aplikace“ (21,69 %), „Poruchy nervového systému“ (18,90 %), „Poruchy kůže a podkožní tkáně“ (8,23 %), „Poruchy svalové a kosterní pojivové tkáně“ (7,23 %) a „Gastrointestinální poruchy“ (7,23 %). Nejvyšší počet hlášení podezření na NÚ se týkal vakcíny Silgard, poté Cervarix a Gardasil 9. Nejvíce byly v hlášeních zahrnuty děti ve věku 13-17 let (35,2 %), ženy z celkového počtu hlášení obsadily 96,85 %. Závažné NÚ zaujímaly až 89,3 %. Žádný z NÚ neskončil smrtí ani dočasnou či trvalou invaliditou. 59,8 % NÚ bylo z celkového počtu NÚ neočekávaných. Spotřeba HPV vakcín Silgard a Cervarix se od jejich uvedení na trh navyšovala, od roku 2011 začala postupně klesat. Celkově byla nejvyšší spotřeba HPV vakcín v roce 2010. Od data registrace vakcíny Gardasil 9 její spotřeba každoročně rostla. Celková spotřeba HPV vakcín se zase od roku 2018 začala lehce navyšovat. Celkem se nejvíce spotřebovalo vakcíny Cervarix (828846 balení), dále vakcíny Silgard/Gardasil (762543 balení) a Gardasil 9 (83511 balení).

**ZÁVĚR:** Přesto, že velkou část tvořily závažné NÚ, většina z nich vymizela, žádný z nich nebyl fatální. Očekávaně se objevovaly hlavně lokální reakce po aplikaci injekce, nevolnost, horečka, bolest hlavy, závrať a únava. Dle SmPC a dostupných zdrojů jsou proto považovány za bezpečné a dobře tolerované. Spotřeba vakcíny Cervarix odpovídala 828846 balením, dále následovala vakcína Silgard/Gardasil s 762543 baleními a nejnovější vakcína Gardasil 9 s 83511 baleními. Spotřeba vakcín Cervarix a Gardasil v posledních letech většinou postupně klesala, zároveň i celková spotřeba, čehož příčina by mohla být nedůvěra pacientů v bezpečnost vakcín. Celková spotřeba HPV vakcín však od roku 2018 zase mírně stoupala.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** spontánní hlášení, spotřeba léčiv, HPV, očkování, nežádoucí účinky

## ABSTRACT

### Analysis of utilisation and spontaneous adverse events reports related to human papillomavirus vaccines

Author: Tereza Schrommová

Supervisor: PharmDr. Eva Zimčíková, Ph.D.

Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University

**INTRODUCTION:** HPV vaccination is one of the most effective types of prevention against the human papillomavirus infection that can lower the probability of its incidence up to 80-90 %. Besides the benefits of vaccination, there can also occur among many individuals certain risks and adverse effects. Spontaneous adverse events reports are used to identify these serious and unexpected adverse effects, their monitoring leads to increasing safety of therapy. Drug consumption is monitored to uncover the ratio of population exposure to certain drug during specific time in specific socioeconomic group.

**OBJECTIVE:** The objective of this diploma was analysis of spontaneous adverse events reports of vaccines against the human papillomavirus that are registered in database of State Institute for Drug Control in the period from May 2007 to October 2017. Another aim of this work was to evaluate consumption of HPV vaccines in the Czech Republic in the period from 2006 to 2019 using data from State Institute for Drug Control again.

**METHODS:** Within the framework of analysis of spontaneous adverse events reports that were obtained from Central Database of Adverse Events Reports that is led by State Institute for Drug Control, only reports with ATC group J07BM were evaluated. Programme MedDRA was used to classify adverse effects to organ systems. The data like age, age group and gender of patient, specialism and number of reporting people, then information about way of reporting or reporting region, way of vaccination use, reaction outcomes, severity of adverse events reports and their expectability. These data were compared to information from Summary of Medicinal Product Characteristics. Method of DUR (drug utilization review) was used to study consumption of HPV vaccines in the Czech Republic. The subject of its study were data with ATC group J07BM. Final consumption was expressed in the number of packages and overall consumption in the certain



period and consumption of HPV vaccines in every single year were evaluated. Programme Microsoft Office Excel was used to process the results into the charts and graphs.

**RESULTS:** Generally 159 reports including 498 adverse effects were reported. The most common adverse effects that occurred in patients belonged to organ systems „General disorders and administration site conditions“ (21,69 %), „Nervous system disorders“ (18,90 %), „Skin and subcutaneous tissue disorders“ (8,23 %), „Musculoskeletal and connective tissue disorders“ (7,23 %) and „Gastrointestinal disorders“ (7,23 %). Vaccine Silgard was characterized by the highest number of adverse events reports, then Cervarix and Gardasil 9. Children that were 13-17 years old (35,2 %) were the most commonly included in reports, women were included in 96,85 % of all reports. Serious adverse effects were included in up to 89,3 % of all reports. No adverse effect led to death, not even to temporary or permanent disability. Unexpected adverse effects were included in 59,8 % of overall number of adverse effects. Consumption of HPV vaccines Silgard and Cervarix had been increasing since the date of their registration, since 2011, consumption had started decreasing gradually. The highest consumption of HPV vaccines was in 2010. Since the date of registration of vaccine Gardasil 9, its consumption has been increasing every year. Since 2018, overall consumption of HPV vaccines has started increasing slightly again. In overall the most common utilized vaccine was Cervarix (828846 packages), then Silgard/Gardasil (762543 packages) and Gardasil 9 (83511 packages).

**CONCLUSION:** During the analysis of adverse events reports, information about the most frequent, serious and unexpected adverse effects after HPV vaccination were collected. Despite the fact that serious adverse effects created a big part of all adverse effects, the most of them have disappeared, none of them was fatal. Local reactions after vaccine application, nausea, fever, headache, vertigo and fatigue were considered as expected occurring adverse effects. According to Summary of Medicinal Product Characteristics and available sources, HPV vaccines are considered to be safe and well tolerated. Consumption of vaccine Cervarix equaled to 828846 packages, vaccine Silgard/Gardasil's consumption equaled to 762543 packages and the newest vaccine Gardasil 9 was matched to 83511 packages. For the last few years consumption of vaccines Cervarix and Gardasil had been decreasing gradually even the overall consumption had been decreasing, the cause of that all could be mistrust of patients in safety of vaccines. However, since 2018, overall consumption of HPV vaccines have been increasing again.

**KEY WORDS:** spontaneous reports, drug consumption, HPV, vaccination, adverse effects

# 1. ÚVOD A CÍLE

Infekce lidským papilomavirem (HPV, anglicky human papillomavirus) patří mezi nejčastější sexuálně přenosné onemocnění, se kterou se setká až 80 % žen. Tato infekce může být zodpovědná za karcinom děložního čípku, který patří mezi druhý z nejfrekventovanějších karcinomů u žen ve věku 15-44 let v Evropské Unii (EU).<sup>1,26,86</sup>

Nejvýznamnější prevencí proti lidskému papilomaviru jsou v EU vakcíny obchodované pod názvy: Silgard (Gardasil), Gardasil 9 a Cervarix. V České republice (ČR) se nyní užívají kvadrivalentní vakcína Silgard, bivalentní Cervarix a nonvalentní Gardasil 9. Jejich použití je konkrétně zaměřeno na prevenci premaligních genitálních a análních lézí, cervikálních a análních karcinomů i bradavic genitálu.<sup>3,14</sup>

Nejčastěji se očkují dívky ve věku 13 let, jelikož je nejvhodnější začít s očkováním ještě před zahájením pohlavního života. Očkování je zároveň v tomto věku podporováno zdravotními pojišťovnami.<sup>1</sup>

Každá léčba může přinášet také určitá rizika a nežádoucí účinky. K odhalování závažných a neočekávaných nežádoucích účinků (NÚ) slouží spontánní hlášení NÚ. Hlásit můžou jak zdravotničtí pracovníci, tak i pacienti. Povinnost hlášení je vztažena na zdravotnické pracovníky a držitele rozhodnutí o registraci. Informace týkající se jednotlivých hlášení podezření na NÚ jsou evidovány v Centrální databázi nežádoucích účinků (CDNÚ).<sup>6</sup>

Studium spotřeby léčiv je možné využít při určování velikosti populace, jež je vystavená konkrétnímu léku za určité období v konkrétním socioekonomickém okruhu. Pomáhá popisovat distribuci, určovat efektivitu a strategii marketingu, užívá se během předepisování a využívání léčiv v dané populační skupině k získání odpovědí na medicínské, sociální a ekonomické otázky týkajících se zdravotnictví.<sup>4,5</sup>

Cíl této diplomové práce spočíval v analýze spontánního hlášení NÚ HPV vakcín, jež byly zaznamenány v databázi Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL). Analýza se týkala hlášení za období od května 2007 do října 2017. Dalším účelem této práce bylo odhalení výše spotřeby HPV vakcín v ČR v časovém úseku od roku 2006 do roku 2019. K jejímu studiu byla opět použita data SÚKLu.

## 2. TEORETICKÁ ČÁST

### 2.1. LIDSKÝ PAPILOMAVIRUS

#### 2.1.1. Charakteristika

Lidský papilomavirus neboli HPV (human papillomavirus) se aktuálně řadí do čeledi Papillomaviridae. HPV patří mezi DNA (deoxyribonukleová kyselina) viry, které tvoří dvoušroubovice DNA kódující 8 časných a 2 pozdní proteiny, které se seskupují do virové kapsidy. HPV infikují sliznice a epitelu kůže člověka, a to především v anogenitální části těla. Tento virus se přenáší pohlavním stykem a infekce jím způsobená patří mezi nejčastěji sexuálně přenosná onemocnění. Objevuje se jak u žen, tak i u mužů a v dnešní době se považuje za nejpodstatnější příčinu rakoviny děložního čípku.<sup>7,14,18,19</sup>

#### 2.1.2. Epidemiologie a rizikové faktory

HPV způsobuje běžnou infekci, se kterou se za svůj život setká až 80 % populace, kteří již zahájili pohlavní život. HPV může způsobit rakovinu děložního čípku, kterou ročně ve světě onemocní asi 400000 žen, v Evropě přibližně 50000, polovina z nich při této diagnóze nepřežije. V České republice onemocní za rok asi 1000 žen, z toho asi 400 žen zemře. Statisticky se na toto onemocnění ve světě umírá každé 2 minuty a v Evropě zemře asi 40 žen denně.<sup>14,26,27</sup>

Jak již bylo zmíněno, virem se mohou nakazit ženy i muži. Infekce je ve většině případech bezpříznaková a z velké části spontánně vymizí po 1-2 letech díky přirozené imunitě hostitele, avšak asi u 10-20 % lidí infekce přetrvává, mohou se objevit bradavice, případně může infekce přejít v život ohrožující onemocnění, jako je například karcinom děložního čípku.<sup>1,14,18,22,26,86</sup> Není zatím zdůvodněno, proč se u některých virus eliminuje a u některých je imunitní odezva nedostatečná.<sup>2</sup> Tělo se infekce zbaví přibližně za 8-24 měsíců, u mužů i dříve. Avšak i po samovolné eliminaci infekce se může člověk opět nakazit, někdy i stejným typem HPV.<sup>24</sup>

Hlavními rizikovými faktory jsou střídání velkého množství partnerů a brzký počátek pohlavního života, a to zejména do 25 let. Dále může být rizikové dlouhodobé užívání hormonální antikoncepce, popřípadě její užívání ve věku nižším než 15 let, kouření, genitální infekce (například infekce chlamydiemi), genetická predispozice, nedostatek vitaminů A, C a antioxidantů, nechráněný pohlavní styk, nízký věk prvního porodu nebo poranění děložního hrdla při porodu. Neposledně je významně riziková imunodeficience nebo imunosupresivní stav organismu.<sup>18,23,26,29,36</sup>

### 2.1.3. Typy HPV

Je známo více než 200 genotypů HPV, které jsou očíslovány jako HPV 1, HPV 2, HPV 3 a tak dále. Různé typy HPV mohou napadat odlišné části těla, většinou jde o onemocnění nepříliš závažná. Existuje asi 30 typů HPV, které napadají přímo urogenitální trakt, zejména pohlavní orgány a konečník.<sup>7,13</sup>

Lidské papilomaviry se dělí dle genotypu do dvou skupin, a to na genotypy s nízkým potenciálem vzniku malignity (HPV-LR, low risk) nebo na genotypy s vysokým rizikem vzniku maligních útvarů (HPV-HR, high risk).<sup>7,15</sup>

Do třídy s nízkým rizikem, zahrnující tedy neonkogenní typy HPV viru, patří zejména HPV 6 a 11, dále také 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72 a 81.<sup>14,15,39</sup> Způsobují benigní léze, genitální kondylomata (bradavice), recidivující respirační papilomatózu a méně závažné prekancerózy například děložního hrdla, zevních rodidel nebo pochvy. Tyto typy HPV jsou vysoce nakažlivé.<sup>14,39</sup> Do skupiny s vysokým rizikem neboli onkogenní typy HPV viru se řadí hlavně HPV 16 a 18, dále zde patří 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 a 82.<sup>14,15,39</sup> Tyto typy mohou zapříčinit cervikální dysplazii a pokud infekce nadále přetrvává, může způsobit až karcinom děložního čípku, vulvy, vagíny, penisu, anu, hlavy a krku. Dobrou zprávou je, že jsou méně nakažlivé oproti HPV-LR.<sup>1,7,14</sup>

Procentuální zastoupení HPV viru v nádorech ukazuje tabulka 1.

Tabulka 1: Zastoupení HPV v nádorech<sup>14</sup>

Lokalizace	výskyt (%)
Hrdlo děložní	>95
Vagina	50
Vulva	>50
Penis	50
Řiť	>70
Orofarynx	20
Hrtan a dýchací trakt	10

### 2.1.4. Přenos

Infekce se přenáší na základě některých faktorů jako jsou: citlivost hostitele, velikost infekční dávky a délka kontaktu infekčního agens s hostitelem.<sup>1</sup>

Většinou se infekce přenáší pohlavním stykem, tedy přímým sexuálním kontaktem s infikovanými pohlavními orgány, existují i případy, kdy se infekce rozšířila z rukou nebo úst při kontaktu s pohlavními orgány. Může se přenášet i nepenetrativními sexuálními praktikami nebo nepřímo kontaminovanými předměty. Další možností je přenos infekce z infikovaných porodních cest z matky na dítě nebo již v těhotenství.<sup>1,7,14,15,16,18,26</sup>

HPV má vysokou nakažlivost. K první nákaze většinou dojde krátce po začátku pohlavního života (8-25 let), kdy je prevalence protilátek proti HPV okolo 14-40 %.<sup>7</sup>

Pokud dojde k nákaze nízkorizikovými typy HPV, inkubační doba pak bývá okolo 2-3 měsíců. Inkubační dobu u vysoce rizikových typů HPV však není možné jasně určit.<sup>1</sup>

Počátek HPV infekce je založen na proniknutí virových částic skrze narušenou sliznici nebo kůži. Tyto částice poté napadají bazální buňky epitelu.<sup>16</sup> Cylindrický a dlaždicový epitel, které se vyskytují konkrétně v děložním hrdle, řiti nebo hrtanu, jsou nejchoulostivější oblastí pro přestup infekce a dochází zde k pronikání nezralých buněk.<sup>14,21</sup> Aby mohl vir vstoupit do hostitelské buňky, musí se navázat na receptor buněčné membrány a ten se dále napojí na bazální keratinocyty.<sup>15</sup> Infikované buňky se specifikují cytologickými rysy, jako jsou například hyperchromazie, pyknóza jader nebo nukleární vakuolizace.<sup>16</sup>

### **2.1.5. Onemocnění způsobené lidským papilomavirem**

Jak již bylo zmíněno, infekce lidským papilomavirem probíhá z velké části asymptomaticky, může však přejít do závažných zdravotních obtíží.<sup>1,26</sup>

HPV je téměř sto procentní příčinou rakoviny děložního hrdla, způsobuje ale mnoho dalších onemocnění. Je příčinou okolo 90 % přednádorových onemocnění, má podíl na vzniku cervikální dysplazie, rakoviny zevních rodidel, karcinomu pochvy, anu a penisu. Způsobuje také nádory hlavy a krku, papilomatózu hrtanu a je také příčinou rozvoje genitálních bradavic (kondylomat).<sup>14,25,29</sup>

## 2.2. KARCINOM DĚLOŽNÍHO ČÍPKU

### 2.2.1. Úvod

Rakovina děložního hrdla je celosvětově druhým nejčastějším případem onkologického onemocnění u žen, převážně ve věku 15-44 let. Na prvním místě stále převládá karcinom prsu.<sup>1</sup>

Hlavní příčinou vzniku onemocnění je nákaza vysoce rizikovým typem HPV (nejvíce HPV 16 a 18). Karcinom se vyvíjí v dlaždicovém epitelu sliznice děložního krčku. Při infekci HPV se mění slizniční epitel a tato změna se nazývá cervikální intraepiteliální neoplazie (Cervical intraepithelial neoplasia, CIN). Často bývá označována jako dysplazie, dysplaziální léze nebo také ve zkratce SIL (Squamous Intraepithelial Lesion). Tyto prekancerózní změny se třídí podle stupně postižení na CIN I, CIN II a CIN III (mírná, střední a těžká dysplazie).<sup>28,29</sup>

### 2.2.2. Klinické příznaky a malignita onemocnění

Počátky onemocnění jsou z velké části bezpříznakové. Mezi prvotní příznaky karcinomu děložního hrdla, které se mohou objevit, patří zápachající vodnatý až krvavý výtok, nepravidelné děložní krvácení či krvácení po pohlavním styku. V pokročilejším stádiu se ženy mohou setkat s bolestmi v podbřišku nebo potížemi při močení. Dalšími symptomy mohou být kachexie nebo anémie a samozřejmě v tom nejzazším stádiu, příznaky týkající se metastáz.<sup>28,36</sup>

Benigní nádor na děložním hrdle se objevuje u žen minimálně, bývá buď ve formě polypu (malý kožní výrůstek na stopce) nebo myomu (svalový uzlík). Ve většině případů není nutná léčba, popřípadě je nutný pouze jednoduchý chirurgický zákrok.

Maligní forma nádoru na rozdíl od benigní proniká do okolních tkání a je příčinou rozsáhlého poškození. Mezi první symptomy patří většinou následky, které vznikají při utlačování perimetrií (blízké vazivové tkáně). Zde prostupují cévy, nervy a močová trubice.

Karcinom může zasáhnout i přilehlé orgány jako je konečník nebo močový měchýř. V případě, že dojde ke vzniku metastáz, budou se šířit lymfatickými cestami do lymfatických uzlin. Vzácně se mohou šířit i krevní cestou, poté bývají cílem plíce, kosti nebo játra.

Podle histologie se rakovina děložního čípku člení nejčastěji na tyto typy: dlaždicobuněčný karcinom, adenokarcinom, karcinom ze subcylindrických buněk a nediferencovaný karcinom. Dlaždicobuněčný karcinom je nejfrekventovanější, ale jeho četnost postupem času klesá. Na rozdíl od toho však přibývá případů s agresivnějším adenokarcinonem, jehož prognóza je daleko horší.<sup>29</sup>

### 2.2.3. Prevence

V primární prevenci je základem zdravý životní styl a zamezení rizikovým faktorům.

Karcinomu děložního čípku se může velmi efektivně předcházet pravidelnými gynekologickými prohlídkami, na které by se měly pacientky dostavit vždy jednou za rok. Ženy, které se dostaví na toto vyšetření jednou ročně, jej mají proplacené ze zdravotního pojištění. Tento cervikální screening, který se řadí mezi sekundární prevenci, je založený na onkologické cytologii, při které se získává stěr z děložního hrdla. Nazývá se PAP (Papanicolaou) test, hodnotí se při něm kvalita buněk, a případně tak umožňuje zachytit přednádorové změny (prekancerózy), které lze většinou bezproblémově léčit. Existují i případy, například endocervikální nádory, na které se při tomto vyšetření bohužel nemusí přijít. Většinou se však díky pravidelným gynekologickým prohlídkám zachytí již v počátečním stádiu, a tak jsou z 95 % vyléčitelné a incidence tohoto onemocnění lze redukovat až o 80 %.

Kromě základního PAP testu existuje vyšetření na přítomnost vysoce rizikových HPV virů, takzvaný HPV test, který se užívá u nesnadno určitelných nálezů. V tento moment vše hradí pojišťovna. V ČR se však nově od roku 2021 stal také součástí preventivní gynekologické prohlídky a je proplácen zdravotními pojišťovnami u pacientek ve věku 35 a 45 let.

Dalším důležitým preventivním opatřením je partnerská stálost. Je doporučováno také užívání prezervativu, který může alespoň z malé části zabránit přenesení lidského papilomaviru.<sup>18,30,31,32,84</sup>

Nejčastějším, již známým a na trhu dostupným preventivním prostředkem, je očkování proti HPV, které dokáže zabránit infekci až o 90 %. Vakcíny jsou účinné nejen proti rozvoji karcinomu děložního čípku, ale i proti prekancerózním změnám. Nejvhodnější je očkovat dívky již před zahájením pohlavního života, tedy okolo 13 až 14 let. Očkovat lze však již od 9 let. U dívek a žen, které již zahájily pohlavní život a je tak možné, že se s HPV již setkaly, nemusí být očkování natolik účinnou prevencí.<sup>1,18,28,30,32</sup> I přes to, že očkování má velmi vysokou účinnost, je nutné, aby pacientky docházely pravidelně na gynekologické prohlídky, na kterých lze předčasně zachytit případné změny.<sup>30</sup>

### 2.2.4. Diagnóza

Jak již bylo zmíněno, základním prostředkem při diagnostice jsou PAP a HPV testy. Dále se využívají kolposkopická a biotická vyšetření.

Onkologická cytologie neboli PAP test, je založena na hodnocení kvality buněk ze stěru z děložního hrdla. Cytologické vyšetření dokáže odhalit případné abnormality buněk přednádorového nebo

nádorového typu. Cytologické nátěry jsou hodnoceny dle systému Bethesda. Základem Bethesdaova systému je morfologická a celková charakteristika nátěru a přesná histologie. Evropská modifikace tohoto hodnocení, která se ještě někdy užívá, se nazývá „Mnichov II“. Bethesda systém rozděluje cytologické obrazy na základě přítomnosti abnormálních epitelových buněk na léze nízkého stupně (L-SIL) a vysokého stupně (H-SIL).<sup>31,33</sup>

HPV test se užívá při podezření na onkologické onemocnění, přičemž získává informace o přítomnosti vysoce rizikových typů HPV viru. Využívá se při ní analýzy DNA, kdy je možné jasně detekovat přítomnost daného typu viru a charakterizovat jeho závažnost při vzniku rakoviny. Pozitivní test však neznamena, že má žena stoprocentně rakovinu. Taková pacientka však musí docházet častěji na gynekologické kontroly, případně zahájit danou léčbu, kterou lékař může určit. Pokud je nález negativní, tak se zatím HPV infekce v těle nevyskytuje a onkologické riziko je mizivé i dalších 5-10 let.<sup>29,32</sup>

Kolposkopie se užívá k vyšetření, založeném na detailním prohlédnutí povrchu čípku, při němž dochází ke zvětšování objektu a opticky se zabarvují okrsky s rozdílným obsahem jaderných a cytoplazmatických součástí. Binokulárním mikroskopem se pozoruje děložní hrdlo, pochva a zevní rodidla, přičemž se posuzují viditelné změny tkání, co se týče například jejich tvaru a uspořádání cév. Kolposkopie se charakterizuje kolposkopickými znaky a nomenklaturou, například kolposkopické nálezy normální, abnormální a neadekvátní.

Cílem onkologické cytologie je nalézt neobvyklý nález, pak se může kolposkopií přesněji určit, jak závažné jsou tyto změny.<sup>29,31,34,35</sup>

Nástupcem kolposkopie je cervikografie, speciálně digitální, při níž lze v daný okamžik vyhodnotit kvalitu snímku, který jde uložit a odeslat.

Biopsie slouží k hodnocení intraepiteliálních změn. Pro určení závažnosti cervikálních lézí se využívají malé odběry tkání, které jsou velké přibližně 2-4 mm a využívají se při nich biotické klíšťky. Odebraný materiál se poté odesílá na histologii. V dnešní době se užívá daná a již zmíněná klasifikace přednádorových změn CIN I. až CIN III. stupně. Intraepiteliální léze se člení podle výšky epitelu, který má stále schopnost se diferencovat: CIN I. je v horních dvou třetinách, CIN II. v horní polovině a CIN III. se rozprostírá v celém rozsahu jako dysplastický epitel.<sup>29,31,33</sup>



### 2.2.5. Léčba

Nádory, které jsou včas odhaleny, lze snadněji a úspěšně léčit. Léčba je však náročnější, dražší a naneštěstí i ne tolik úspěšná, pokud se na onemocnění přijde později. Každým rokem na karcinom děložního čípku zemře asi 300 až 400 žen. Hlavním důvodem úmrtí je zanedbávání pravidelných gynekologických prohlídek.<sup>37</sup>

Mezi léčebné metody patří chirurgický zákrok, radioterapie a chemoterapie. Volba terapie je závislá na stádiu rakoviny, věku a zdravotním a fyzickém stavu pacientky, ale zároveň i na jejím přání.

Stádia onemocnění lze rozdělit dle FIGO klasifikace (International Federation of Gynecology and Obstetrics – Mezinárodní gynekologická a porodnická federace) na počáteční stádia (IA – IIA) a pokročilejší stádia (IIB – IVB).<sup>28,29,38</sup>

Chirurgický zákrok je základní volbou u počátečních stádií karcinomu (do stádia IIA), pokročilejší stádia se však řeší metodou radioterapie. Při chirurgických zákrocích lze zachovat plodnost ženy, avšak existují i výkony, při kterých je třeba provést hysterektomii (chirurgické odstranění dělohy a zasažených okolních tkání). Fertilita je zanechána u výkonů jako je konizace čípku nebo trachelektomie. Konizace čípku, při níž dochází k operativnímu odstranění nádorové léze se zachováním alespoň 5 mm zdravé tkáně, se může provést do stádia IA, většinou u nádorů o velikosti do 3 mm. Většinou ji neprovází žádné problémy, jedinou možnou komplikací je krátkodobé krvácení. Dále existuje již zmíněná trachelektomie, která může být buď prostá, kdy dochází k odstranění téměř celé části děložního hrdla, nebo radikální, při které se odstraní i kraniální části pochvy a okolních tkání. K odstranění regionálních lymfatických uzlin slouží systematická pánevní lymfadenopatie.

Radioterapie se využívá u stádií nad IIA, pokud pacientka nemůže podstoupit chirurgický zákrok, případně s jejím nesouhlasem. Dále se užívá, pokud je onemocnění již recidivující nebo progresivní. Tato metoda však s sebou nese i své špatné stránky, mezi které patří například poradiační jizvení poševní stěny, které může nepříznivě působit na sexuální aktivitu pacientky.

Existují dva druhy radioterapie. Jednou z nich je telerradioterapie (zevní ozáření pánve), při které se užívají nižší dávky ozáření, působící zejména na prostor mimo poškozené tkáně. Druhým typem je brachyterapie, při níž je zdroj záření s vysokými dávkami namířen přímo do blízkosti postiženého orgánu. Brachyterapií se začíná v třetím týdnu zevní radioterapie. Namísto chirurgického zákroku se od IIB stádia využívá léčebné brachyterapie, která se někdy může kombinovat s telerradiopatií, popřípadě se přidává léčba chemoterapií zvyšující účinek radioterapie. Radioterapie se může užít také jako pomocná terapie po větším chirurgickém zákroku.

Další možností léčby rakoviny děložního čípku je chemoterapie. V terapii se používají nejběžnější cytostatika, zejména cisplatina, která se podává jak v monoterapii, tak i kombinovaně s dalšími cytostatiky a jinými léčivy. Chemoterapie zahrnuje také léčiva, která snižují nežádoucí účinky cytostatik, například léčiva proti nevolnosti nebo konkrétně mesna, která zabraňuje nežádoucím účinkům na močové cesty po užití fosfamidu a cyklofosfamidu.<sup>28,29,37,38</sup>

Po vyléčení péče o pacientku nekončí, je potřeba, aby žena docházela na pravidelné kontroly za účelem zabránit případné recidivě onemocnění, zpočátku se chodí každé 3 měsíce, postupně se interval prodlužuje na půl roku až rok. Součástí tohoto vyšetření je komplexní gynekologická prohlídka, biochemické testování krve či rentgenové a sonografické vyšetření.<sup>29</sup>

## 2.3. OČKOVÁNÍ PROTI HPV

### 2.3.1. Úvod

V dnešní době jsou v České republice dostupné tři vakcíny proti HPV viru. V roce 2006 se jako první na trhu objevila kvadrivalentní vakcína Silgard/Gardasil. Další rok se na trhu zjevila bivalentní vakcína Cervarix. Třetí vakcínou, která se vyskytla v České republice od roku 2015, je nonvalentní vakcína Gardasil 9, která patří do takzvané nové generace vakcín. Všechny tři vakcíny zabraňují infekci proti třem nejrizikovějším typům HPV.<sup>14,21,30,33</sup>

### 2.3.2. Mechanismus účinku vakcín a jejich složení

Součástí vakcín jsou neinfekční virové bílkoviny, které dokážou podpořit imunitní systém organismu k tvorbě paměťových buněk a protilátek působících proti předložené struktuře virus-like partikulí (VLP). Jedná se o prázdné kapsidy, které jsou produkovány rekombinantním způsobem. Tyto kapsidy jsou pouhou kopií vnější antigenní struktury viru (neobsahují DNA), tudíž samotný vir nedokáže vyvolat žádné onemocnění. Aby se onemocnění rozvinulo, bylo by nutné včlenit DNA virus do buňky hostitele. Může to být jedno z vysvětlení, proč dnešní HPV vakcíny nemají terapeutický účinek, virus, který je již součástí buňky, nedokážou imunitní mechanismy rozpoznat.<sup>2,14,30</sup>

Antigeny, které jsou součástí vakcíny, jsou vytvářeny genetickou manipulací v reprodukčním systému inkorporací genu, který kóduje významné strukturální L1 kapsidy HPV, které se dají považovat za nejdůležitější antigen HPV viru. Poté se tvoří L1 proteiny a dochází k samotnému spojování do pentamerů a dalších částic, totožných virionu a zároveň tvořících nejdůležitější část vakcíny.

Tyto antigeny značně aktivují imunologickou odpověď, kdy poté dochází ke zvyšování hladin sérových virus-neutralizačních protilátek, které podněcují vznik ochrany po očkování. IgA protilátky nejsou jasnou příčinou ochrany proti HPV. Protekci nám však zaručují zvýšené hladiny L1 IgG protilátek a sérokonverze u pacientů. Významným způsobem, kterým se hodnotí imunitní odezva na očkování, je měření specifických sérových anti-L1 VLP protilátek ze třídy IgG. Důležitým pomocníkem je využití vazebných reakcí (protilátka-antigen) u lidí, kteří se očkují nebo neočkují.<sup>2</sup>

Každá vakcína se liší ve specifčnosti užití a indikačním rozsahu, v počtu a množství antigenů, v produkčním systému použitým na přípravu antigenů a v adjuvantním systému.<sup>2</sup> Složení jednotlivých vakcín, které jsou momentálně dostupné na trhu, je zobrazeno v tabulce 2 níže.

Tabulka 2: Složení HPV vakcín<sup>39</sup>

Vakcíny	Silgard (Gardasil)	Gardasil 9	Cervarix
<b>Genotypy L1 - VLP</b>	6,11,16,18	6,11,16,18,31,33,45,52,58	16,18
<b>Substrát</b>	kvasinky Saccharomyces cerevisiae	kvasinky Saccharomyces cerevisiae	bakulovirus v hmyzích buňkách Spodoptera frugiperda Sf-9 a Trichoplusia ni
<b>Složení</b>	20uq HPV typ 6, 40uq HPV typ 11, 40uq HPV typ 16, 20uq HPV typ 18	30uq HPV typ 6, 40uq HPV typ 11, 60uq HPV typ 16, 40uq HPV typ 18, 20uq HPV typ 31, 20uq HPV typ 33, 20uq HPV typ 45, 20uq HPV typ 52, 20uq HPV typ 58	20uq HPV typ 16, 20uq HPV typ 18
<b>Pomocné látky</b>	amorfní hydroxyfosforečnan síran hlinitý	amorfní hydroxyfosforečnan síran hlinitý	AS04 – hydroxid hlinitý a MPL (monofosforyl lipid) A; na 1 molekulu L1-VLP připadá asi 14000 molekul MPL
	chlorid sodný, L-histidine, polysorbát, boritan sodný a voda na injekce	chlorid sodný, L-histidine, polysorbát, boritan sodný a voda na injekce	chlorid sodný, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, voda na injekci

### 2.3.3. Typy vakcín a jejich indikace

V EU a zároveň i ČR je možné se nechat očkovat třemi vakcínami: Silgard/Gardasil, Cervarix a Gardasil 9.<sup>3,39</sup>

1. Silgard/Gardasil – je kvadrivalentní vakcína registrovaná v září v roce 2006. Zajišťuje ochranu před 4 typy HPV (6, 11, 16 a 18). Užívá se preventivně u mužů a žen proti premaligním genitálním (vulvárním, vaginálním a cervikálním) a análním lézím, cervikálním či análním karcinomům, ale také proti genitálním bradavicím a respirační papilomatóze<sup>3,14,39,44,45</sup>
2. Cervarix – je bivalentní vakcína, která byla registrována v září v roce 2007. Preventivně se očkuje za účelem ochrany před typy HPV 16 a 18. Slouží u dívek a žen jako prevence proti genitálním a análním lézím či karcinomům.<sup>3,14,39,46</sup>

3. Gardasil 9 – je nonvalentní vakcína, u které došlo k registraci v červnu v roce 2015 a chrání člověka před onkogenními HPV typy (16 a 18). Po očkování je organismus chráněn až před 9 typy HPV (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58) a jeho využití je podobné jako u Gardasilu.<sup>3,14,39,43,47</sup>

#### 2.3.4. Účinnost HPV vakcín

Vakcíny jsou velmi účinné a to dlouhodobě, u starších osob však účinnost klesá. U žen a mužů, kteří se již nakazili HPV virem, nemá očkování terapeutický účinek, neslouží jako prostředek k eliminaci viru, ani k zabránění progresu již vzniklého nádorového onemocnění. Pokud se člověk očkuje jako dospělý, může se očkování využít k zábraně infekce jinými typy HPV, které by při vzniklém onemocnění mohly ještě více uškodit. Aby vakcína měla nejlepší využití, je vhodné a doporučené očkovat dívky a chlapce již v brzkém věku (13. – 14. let), před započatím jejich pohlavního života, jelikož se HPV infekce přenáší hlavně pohlavní cestou. Dalším důvodem, proč očkovat již v mládí, je, že ve věku 13 let je očkování hrazeno z veřejného zdravotního pojištění. Očkovat se však děti mohou již od 9 let (u Cervarix spíše od 10 let).<sup>1,2,30,45,46,47,86,87</sup>

#### 2.3.5. Dávkovací schéma a způsob aplikace

Pokud se vakcínami Cervarix a Gardasil 9 očkuje v letech od 9 do 14 let (u Silgard/Gardasil do 13 let), podávají se pouze dvě dávky. Od 15 let (u Silgard/Gardasil od 14 let) se aplikují vždy tři dávky. Počet dávek a průměrné rozmezí mezi jednotlivými dávkami je uvedeno v tabulce 3. Interval, po kterém je vhodné podat posilující dávku, není zatím přesně daný, avšak v současné době se po vakcinaci odhaduje alespoň 10letá protekce.

Tabulka 3: Dávkovací schéma HPV vakcín<sup>39,40,43,44,45,46,47,87</sup>

Věk	Počet dávek	Schéma
9-13 (14 u Gardasil 9 a Cervarix) let	2	0-6 měsíců
od 14 (15 u Gardasil 9 a Cervarix) let	3	0-1(2)-6 měsíců

Tabulka 4 ukazuje minimální a maximální přípustné intervaly mezi jednotlivými dávkami. Celkově je vhodné aplikovat všechny dávky vakcíny v rozmezí 12 měsíců. Jestliže se promrhá termín aplikace následující dávky očkovací látky po maximálním intervalu, není se přesně, jestli je potřeba očkovat od

začátku, nebo je jen nutné opět aplikovat předchozí dávku, popřípadě zda je dostačující aplikovat pouze tuto dávku. Daná pravidla si určuje každá země sama.

Tabulka 4: Dávkovací rozmezí mezi jednotlivými dávkami vakcín<sup>39,43,44</sup>

Počet dávek	Interval mezi dávkou	Minimální interval	Maximální interval
2	1. a 2.	5 měsíců	13 měsíců
3	1. a 2.	1 měsíc	9 měsíců (2,5 měsíce pro Cervarix)
	2. a 3.	3 měsíce	11 měsíců

Očkování si berou na starost nejčastěji pediatři nebo gynekologové. Vakcíny se aplikují vždy intramuskulární injekcí, většinou do deltového svalu horní paže nebo horní oblasti stehna. V žádném případě není přípustný intravenózní způsob aplikace. Po mizivých zkušenostech se nedoporučuje ani subkutánní a intradermální aplikace.<sup>39,40,45,46,47</sup>

### 2.3.6. Kontraindikace a interakce vakcín

Nedoporučuje se očkovat osoby trpící akutním horečnatým onemocněním alespoň dva týdny po jejich celkovém zotavení. Lehká infekce horních dýchacích cest či horečka nízkého stupně se však neřadí mezi kontraindikace při očkování. Jednotlivé typy vakcín jsou kontraindikované, pokud se u pacienta objeví příznaky hypersenzitivity na jakoukoliv léčivou nebo pomocnou látku v nich obsažených, tím je myšleno, pokud je pacient očkován první dávkou například vakcíny Gardasil a vyskytnou se u něj těžší alergické reakce, nesmí se mu aplikovat další dávka vakcíny Gardasil. Pacienty trpící trombocytopenií nebo poruchou srážlivosti krve je potřeba očkovat s opatrností, protože by to mohlo vést k vyššímu riziku krvácení či vzniku hematomu.<sup>39,45,46,47</sup>

Není doporučeno očkovat děti nižšího věku než 9 let (u Cervarix pod 10 let), jelikož není mnoho informací o bezpečnosti a imunogenicitě očkování. To samé platí pro těhotné ženy, i když preklinické studie nevykazují konkrétní škodlivé účinky na plodnost, těhotenství, embryonální a postnatální vývoj nebo porod. V případě, že již žena dostala jednu dávku před započítáním těhotenství, je nutné vakcinaci přerušit a podat opětovně všechny tři dávky až po porodu. Jestliže se ženě již před těhotenstvím podaly dávky dvě, očkování je potřeba také pozastavit a po porodu se jí podá zbývající třetí dávka. Co se týká kojících žen, pro ty je očkování považováno za bezpečné a mohou se tedy bez omezení nechat očkovat.<sup>2,39,45,46,47</sup>

Osoby, které užily imunoglobulin, krevní deriváty či transfuzní přípravky 3-6 měsíců před plánovaným očkováním, by se měly vyvarovat v tomto období vakcinaci, jelikož by mohlo dojít ke snížení imunitní odpovědi na vakcínu. Snižovat ji mohou dále i imunosupresivní léčivé přípravky (LP).

Vakcíny proti hepatitidě typu A a B (Twinrix), proti hepatitidě typu B (Engerix B), proti meningokokům (A, C, Y a W-135) nebo kombinovaná posilovací dávka vakcíny proti difterii a tetanu s pertusí nebo poliomyelitis, které jsou podané zároveň s vakcínou proti HPV, neovlivňují imunitní odpověď HPV vakcíny.

V průběhu klinických studií užívala současně více než polovina žen ve věku 16-26 let hormonální antikoncepci, která žádným způsobem nesnižovala účinek vakcín.<sup>39,45,46,47</sup>

## 2.4. BEZPEČNOST A NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY HPV VAKCÍN

### 2.4.1. Úvodní charakteristika

Očkování proti HPV je řazeno mezi bezpečné a dobře tolerované na základě klinických studií a pozorování NÚ v post-licenčním období po uvedení na trh, kdy se vakcíny aplikují miliónům pacientů po celém světě. Ke shromažďování a zachycení NÚ se využívá spontánních hlášení podezření na NÚ.<sup>2,39,45,46,47</sup>

Přesto, že je očkování považováno za bezpečné, se mohou po aplikaci vyskytnout očekávané i neočekávané celkové a lokální NÚ. U většiny očkované populace je zatím prokázané minimální, téměř mizivé riziko vzniku chronických a autoimunitních onemocnění, morbidit a mortality.<sup>2</sup>

### 2.4.2. Nežádoucí účinky dle spontánních hlášení a souhrnu údajů o přípravku (SmPC)

Mezi nejčastější NÚ všech tří vakcín, které byly zachyceny na základě spontánních hlášení podezření na NÚ a uvedeny v SmPC, patří lokální reakce jako je bolest, otok a zarudnutí v místě vpichu, které se u očkovaných objeví do 7 dní. Co se týká celkových reakcí, nejfrekventovanějšími NÚ jsou bolest hlavy, únava, bolest svalů a kloubů, horečka a gastrointestinální obtíže. Mohou se vyskytnout i vzácnější a závažnější NÚ jako jsou Guillain-Barrého syndrom (GBS), anafylaktická reakce, synkopa, závratě, encefalomyelitidy a další.<sup>2,39,45,46,47</sup>

Větší četnost NÚ byla sledována u bivalentní vakcíny Cervarix, což může být z důvodu odlišného kostimulačního adjuvans (monofosforyl lipidu) v ní obsažené.<sup>39</sup> V tabulkách 5-7 jsou uvedeny postvakcinační NÚ dle četnosti podle SmPC, které by mohly pravděpodobně souviset s danými vakcínami. Dle SmPC je souhrn NÚ vakcíny Gardasil 9 obsahově velmi podobný vakcíně Gardasil.<sup>45,46,47</sup>

Klasifikace NÚ dle četnosti je vysvětlena v tabulce 9 v kapitole „2.5 Principy farmakovigilance“. U některých NÚ nebylo možné s jistotou určit, zda přímo souvisí s podanou vakcínou. Dále se mohlo stát, že NÚ, které byly nahlášený, pocházely z populace o nejasné velikosti. V těchto případech nebylo snadné stanovit četnost, a proto je v tabulce označena jako „Není známa“.<sup>9,45,46,47</sup>



Tabulka 5: Nežádoucí účinky vakcíny Cervarix podle četnosti dle SmPC<sup>46</sup>

Typ reakce	Četnost	Popis
<b>Lokální reakce</b>	Velmi časté	Reakce, bolest, zarudnutí a otok v místě vpichu
	Časté	Svědění/pruritus, kopřivka, vyrážka
	Méně časté	Lokální parestézie, indurace
<b>Celkové reakce</b>	Velmi časté	Únava, bolest hlavy, myalgie
	Časté	Horečka, artralgie, gastrointestinální symptomy, nauzea, zvracení, průjem, bolesti břicha
	Méně časté	Závrať, infekce horních dýchacích cest
<b>Celkové a lokální reakce</b>	Není známa	Alergické reakce (i anafylaktické), angioedém, lymfadenopatie, synkopa, vasovagální odpovědi na injekční aplikaci někdy včetně tonicko-klonických křečí

Během klinických studií se Cervarix podal 16142 dívkám a ženám ve věku 10-72 let (téměř 80 % z nich mělo 10-25 let), na druhou stranu kontrolní skupina zahrnovala 13811 žen. Tyto subjekty byly pozorovány hlavně z důvodu závažných NÚ. V definované podskupině subjektů (vakcínou Cervarix bylo očkováno 8130 žen, kdežto v kontrolní skupině bylo 5786 žen) se pozorovaly NÚ až 30 dní po vakcinaci.

Během 2 klinických studií se aplikovalo 2617 mužům v letech od 10 do 18 vakcína Cervarix a následovně se u nich zkoumala bezpečnost.

Nejčastěji se po vakcinaci vyskytla bolest v místě vpichu (u 78 % aplikací). Nežádoucí účinky z velké části trvaly krátkou dobu a jejich průběh byl pouze mírný, popřípadě středně závažný.<sup>46</sup>

Tabulka 6: Nežádoucí účinky vakcíny Gardasil podle četnosti dle SmPC<sup>45</sup>

Typ reakce	Četnost	Popis
Lokální reakce	Velmi časté	Erytém, bolest a otok v místě injekce
	Časté	Hematom, svědění v místě injekce
	Vzácné	Kopřivka
Celkové reakce	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Pyrexie, bolest v končetinách, nauzea
	Velmi vzácné	Bronchospasmus
Celkové a lokální reakce	Není známa	Celulitida v místě aplikace injekce, hypersensitivní reakce (i anafylaktické), idiopatická trombocytopenická purpura, lymfadenopatie, akutní diseminovaná encefalomyelitida, závrať, Guillain-Barrého syndrom, synkopa, tonicko-klonické pohyby, zvracení, artralgie, myalgie, astenie, zimnice, únava, celkový pocit nemoci

V rámci 7 klinických studií se lidem aplikovala vakcína Gardasil či placebo všemi třemi dávkami podle dávkovacího schématu v průběhu roku. Asi 0,2 % účastníků opustilo studii z důvodu NÚ. Během studií se zkoumala bezpečnost většinou 14 dní u 10088 osob, kterým byla podána vakcína Gardasil, a u 7995 osob, kterým bylo aplikováno placebo. Nejfrekventovaněji se z NÚ vyskytovaly reakce v místě aplikace injekce (77,1 % v průběhu 5 dnů) nebo bolest hlavy (16,6 %). Žádný z NÚ nebyl považován za velmi závažný. Závrať uvedená v tabulce výše se v průběhu studií vyskytovala jako častý NÚ zejména u žen.

Během dalších klinických studií se podalo 15706 osobám vakcína Gardasil a 13617 osobám bylo aplikováno placebo. U 24 jedinců se po podání vakcíny Gardasil objevily příznaky nespecifické artritidy/artropatie. Stejně obtíže mělo také 15 jedinců po podání placeba.<sup>45</sup>

Tabulka 7: Nežádoucí účinky vakcíny Gardasil 9 podle četnosti dle SmPC<sup>47</sup>

Typ reakce	Četnost	Popis
<b>Lokální reakce</b>	Velmi časté	Bolest, otok a erytém v místě aplikace injekce
	Časté	Pruritus a tvorba modřin v místě aplikace injekce
<b>Celkové reakce</b>	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Závrať, nauzea, pyrexie, únava
<b>Celkové a lokální reakce</b>	Není známa	Celulitida v místě injekce, idiopatická trombocytopenická purpura, lymfadenopatie, hypersenzitivní reakce (i anafylaktické), bronchospasmus, kopřivka, akutní diseminovaná encefalomyelitida, Guillain-Barrého syndrom, synkopa, tonicko-klonické pohyby, zvracení, myalgie, artralgie, astenie, zimnice, malátnost

V průběhu 7 klinických studií se ženám a mužům podaly vakcíny Gardasil 9 ve všech třech dávkách dle daného dávkovacího schématu. Bezpečnost se zkoumala 14 dní po aplikaci každé vakcíny. Celkově studie zahrnovala 15776 osob, které byly naočkovány vakcínou Gardasil 9 (10495 osob ve věku 16-26 let a 5281 dětí ve věku 9-15 let). 0,1 % osob bylo vyřazeno z důvodu NÚ. Součástí jedné klinické studie bylo 640 lidí ve věku 27-45 let a 570 osob ve věku 16-26 let, kterým byla podávána vakcína Gardasil 9. Bezpečnostní profil těchto dvou skupin byl v závěru obdobný. Nejčastěji se po podání vakcíny Gardasil 9 objevovaly reakce v místě vpichu (u 84,8 % osob během 5 dnů) a bolest hlavy (u 13,2 % osob během 15 dnů).<sup>47</sup>

V rámci klinických studií se také zjistilo, že jestliže se podala 1. dávka vakcíny Gardasil 9 nebo Gardasil zároveň s posilovací vakcínou proti tetanu, difterii, poliomyelitidě nebo pertusi, bylo nahlášeno větší procento NÚ (bolest hlavy, otok nebo erytém v místě podání injekce a pyrexie). Závažnost nežádoucích účinků v rámci všech studií se považovala za mírnou až střední.<sup>45,47</sup>

Výsledky spontánních hlášení ke dnu 23.8.2020 ukazují, že bylo pouze jedno hlášení podezření na NÚ, které vedlo ke smrti po očkování, avšak jeho příčinou nebyla vakcinace, ale karcinom dutiny ústní. Ze spontánních hlášení, proto není vhodné ihned dělat závěry.<sup>41</sup> Byly také hlášeny případy podezření na NÚ, kdy se po vakcinaci objevily syndromy jako komplexní regionální bolestivý syndrom (CRPS) nebo syndrom posturální ortostatické tachykardie (POTS), které se mezi lidmi objevují bez souvislosti

s očkováním. Evropská agentura pro léčivé přípravky však v roce 2015 vyhodnotila, že neexistuje příčinná souvislost mezi očkováním a vnikem CRPS a POTS.<sup>3</sup>

### **2.4.3. Nežádoucí účinky dle článků nalezených v databázi PubMed**

Za účelem nalezení článků týkajících se hlášení podezření na NÚ po očkování HPV či bezpečnosti jednotlivých HPV vakcín a shrnutí informací o nich byla využita databáze PubMed (do listopadu roku 2020).

Vyhledávala jsem s pomocí MeSH (Medical Subject Headings) termínů: „adverse drug reaction reporting systems“, „papillomavirus vaccines“ a „drug-related side effects and adverse reactions“ a jejich kombinací. Za účelem nalezení dalších článků jsem také do PubMedu jednoduše zadávala tato slova či sousloví: „adverse effects“, „adverse events“, „silgard“, „gardasil“, „gardasil 9“, „cervarix“, „hpv“, „hpv vaccine“, „hpv vaccination“ či „hpv safety“.

Byly vybrány pouze anglicky psané přehledové články za posledních 8 let (od roku 2013, nejstarší z nich byl z června roku 2013 a nejnovější z prosince roku 2018), kterých bylo ze všech nalezených článků celkem 9. Těchto 9 přehledových článků se zabývá tematikou bezpečnosti HPV vakcín.

#### **Anastasia Phillips a kolektiv (2018)<sup>64</sup>**

První přehledový článek autorů Anastasia Phillips a kolektiv se zabýval obecně bezpečností HPV vakcín. Mezi nejčastější NÚ vakcín Cervarix a Gardasil patřily bezpochyby místní reakce po aplikaci (hlavně bolest a otoky, až 85 % pacientů), které se dle studií objevovaly více po aplikaci bivalentní vakcíny Cervarix. Četnost hlášení lokálních NÚ spontánně hlásícími systémy byla od 2,29 do 35,3 na 100 000 dávek. Systémové NÚ se dle studií vyskytovaly u obou těchto vakcín s přibližně stejnou četností. Nejčastěji hlášenými systémovými NÚ byly horečka, bolest hlavy, nevolnost a závrať.

V americké studii The Vaccine Safety Datalink (VSD) v letech 2005 až 2011 se ženám a dívkám v letech 9-26 aplikovaly vakcíny Cervarix a Gardasil. Žádná smrt nebyla spojená s HPV vakcínou. Z vybraných 42 studií neměla žádná dávka vakcíny spojitost se smrtí.

Nonvalentní vakcína Gardasil 9 měla podobný bezpečnostní profil jako vakcína Gardasil. Celkově však byly mírně zvýšené místní reakce po aplikaci vakcíny Gardasil 9, což by mohlo mít pravděpodobně souvislost s vyšším obsahem adjuvans v této vakcíně (o 250 µg alumina více). V rámci 7 studií zabývajících se nonvalentní vakcínou se objevily závažné NÚ pouze u 2,3 % jedinců.

Celkově se NÚ po HPV vakcinaci vyskytovaly častěji u žen než u mužů. Synkopa se objevila s četností 8-10 na 100 000 dávek a dle VSD není vyšší u kvadrivalentní vakcíny než po očkování jinými vakcínami. Anafylaktická reakce se objevovala dle VSD s četností 1,7 na 1000000 dávek, nýbrž dle nejnovějších dat se vyskytuje v různých zemích s odlišnou četností, konkrétně 0,3-0,31 (v Austrálii a Kanadě), 1 (ve Velké Británii) a 0,223 (v Německu) na 100 000 dávek. Během žádné studie (například ze Švédska a Dánska) a v americkém The Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) se nezjistila spojitost mezi HPV vakcínami a zvýšeným rizikem venózního tromboembolismu (VTE) a závažných autoimunitních onemocnění. Mezi ně patří neurologická autoimunitní onemocnění jako akutní diseminovaná encefalomyelitida, jiná demyelinizační onemocnění, roztroušená skleróza a další – systémový lupus erythematosus, juvenilní artritida, optická neuritida, idiopatická trombocytopenická purpura, Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida, Hashimotova tyreoiditida, syndrom dráždivého tračnicku a další. Objevila se také tři onemocnění se zvýšeným rizikem vzniku po HPV očkování, jimiž jsou Bechtěrevova nemoc, Raynaudův syndrom a diabetes mellitus 1. typu. Během studie, které se účastnilo 842120 očkovaných a 1410596 neočkovaných dívek, se objevil u 19 očkovaných a 21 neočkovaných dívek GBS. World Health Organization (WHO)'s Global Advisory Committee of the Safety of Vaccines (GACSV) toto hlášení z roku 2015 uveřejnil a poukázal na mírné riziko GBS během 3 měsíců po HPV vakcinaci. V jiných studiích nebylo zachyceno významné riziko GBS. Primární insuficience vaječníků se vyskytovala s četností 0,065 (ve Spojených státech amerických) nebo 0,14 (v Austrálii) na 1000000 dávek, riziko tak bylo minimální a nemělo spojitost s HPV vakcínou. V jedné studii, které se účastnilo 296826 očkovaných dívek, se objevilo pouze nízké riziko epilepsie. Během jedné studie ve Švédsku a Dánsku se zjistilo, že neexistuje asociace mezi HPV vakcinací a vznikem obrny lícního nervu. Objevil se však jeden případ vzniku obrny lícního nervu jako závažný vedlejší NÚ po očkování vakcínou Gardasil. Data z VAERS uváděla vznik obrny lícního nervu po očkování vakcínou Gardasil, četnost vzniku tohoto onemocnění byla 0,066 na 100000 dávek vakcíny Cervarix. Americké studie nezjistily významně zvýšené riziko náhlé senzorineurální ztráty sluchu po HPV očkování během 28 dnů. Na základě studií se nezjistilo významné riziko vzniku migrény či paralýzy po HPV očkování a také žádná spojitost se vznikem narkolepsie. Není doporučováno očkovat proti HPV před a během těhotenství, i když během studií nebyla nalezena žádná souvislost mezi očkováním a vznikem kongenitálních abnormalit či náhlého potratu, data jsou však limitována.

#### **Maria Genalin-Angelo a kolektiv (2014)<sup>65</sup>**

Přehledový článek zaměřený na vakcínu Cervarix z roku 2014 ukazuje, že spontánně hlášené NÚ u této vakcíny se objevují v celém světě ve stejné míře. Nejčastěji byly hlášeny NÚ jako bolest, otok, pruritus, zánět nebo erytém v místě aplikace injekce, horečka, bolest hlavy, nevolnost, závratě,

myalgie, synkopa, zvracení, bolest břicha, astenie a další. Za potencionálně imunitně zprostředkované choroby vznikající po očkování vakcínou Cervarix se považovaly NÚ jako například systémový lupus erythematosus, revmatoidní nebo juvenilní artritida, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, antifosfolipidový syndrom, idiopatická trombocytopenická purpura, paralýza či konkrétní paralýza nervu, GBS, optická neuritida, erythema multiforme, encefalitida a roztroušená skleróza. Vakcína má však mezi dívkami a ženami dobrý bezpečnostní profil.

### **Manuel Martinez-Levin (2017)<sup>66</sup>**

Přehledový článek od Manuela Martinez-Levina kriticky hodnotil závažné NÚ, které se vyskytly v předregistračních randomizovaných a post-marketingových studiích. V před-licenčních randomizovaných studiích se objevovaly NÚ jako bolest hlavy, únava, gastrointestinální problémy, myalgie, horečka, průjem, malátnost, artralgie, vyrážka, nevolnost, lymfadenopatie a bolest hltanu.

Jednotlivé post-marketingové studie uvedly, že klinické příznaky jako bolest hlavy, únava, bolest svalů a kloubů nebo symptomy ortostatické intolerance by mohly mít souvislost s onemocněními jako chronický únavový syndrom/myalgická encefalomyelitida, POTS, fibromyalgie nebo CRPS.

Vyskytovaly se zde také hlášení podezření na insuficienci vaječnicků, bolesti hlavy, poruchy spánku nebo artralgie po HPV vakcinaci.

Během průzkumu v letech 2007 až 2011 se ve španělské Valencii zkoumaly NÚ u dívek po HPV vakcinaci. 32 % NÚ po HPV vakcíně bylo klasifikováno jako vedlejší NÚ, přičemž mezi nejčastější reakce patřily závrať, bolest hlavy nebo synkopa. Průzkumníci z kanadské Albery nashromáždili a vyhodnotily veškeré NÚ po HPV vakcinaci v letech 2006 až 2014. Přibližně po 1 z 1000 vakcín se objevila vedlejší reakce. Mezi nejčastější NÚ patřily alergická reakce a jiné neobvyklé reakce, vyrážka, bolest a otok v místě aplikace.

Americký Kaiser Permanent Health System zkoumal NÚ po HPV vakcinaci u žen v období od srpna roku 2006 do března roku 2008. Během 14 dnů po vakcinaci se objevila u žen kožní vyrážka a v den očkování synkopa. Tyto NÚ byly označeny Safety Review Committee jako pravděpodobně související s HPV vakcinací.

Skandinávská nemocnice skrze její analýzu nenalezla žádné zvýšené riziko vzniku specifických autoimunitních, neurologických a tromboembolických onemocnění po očkování dospívajících dívek vakcínou Gardasil.

Meta-analýza zabývající se vakcínami Gardasil a Cervarix zkoumala jejich bezpečnost u 4681 asijských očkovaných jedinců a 4524 jedinců očkovaných placebem. Riziko artralgie, myalgie a celkových systémových NÚ bylo vyšší u očkované skupiny oproti kontrolní skupině.

The Slovenian Adverse Events Following Immunization Registry analyzoval NÚ vakcíny Gardasil v letech 2009 až 2013. Vyskytlo se 149 NÚ na 100000 dávek vakcíny Gardasil. Závažných NÚ bylo pouze 8 na 100000 dávek. Mezi nejčastější NÚ, které se objevovaly, patřily únava, bolest hlavy, horečka, poruchy spánku, závrať a synkopa.

VigiBase databáze nashromáždila NÚ po očkování HPV do ledna 2015. Nejčastěji hlášenými NÚ, které se objevily po HPV očkování, byly bolest hlavy, závrať, únava a synkopa. Tyto vedlejší reakce byly identifikovány častěji u HPV očkované skupiny než u kontrolní skupiny.

#### **Ana Paula Ferreira Costa a kolektiv (2017)<sup>67</sup>**

V přehledovém článku se s pomocí tří studií včetně metaanalýzy hodnotila bezpečnost kvadrivalentní a nonvalentní vakcíny. Metaanalýza zahrnovala 27465 žen, kterým byly podány vakcíny Gardasil a Gardasil 9. Systémové NÚ jako bolest hlavy, závrať a únava se vyskytly u obou očkovaných skupin (očkování vakcínami Gardasil nebo Gardasil 9). Nicméně skupina očkovaných nonvalentní vakcínou hlásila vyšší výskyt horečky, pruritu a gastrointestinálních potíží (průjem, nevolnost a zvracení) než u očkovaných kvadrivalentní vakcínou. U vakcíny Gardasil 9 se také více objevovala bolest (80 %) a erytém (20 %) v místě aplikace injekce. Z tohoto celkového množství pacientů se vyskytlo u 29 očkovaných vakcínou Gardasil 9 a 23 pacientů, jimž byla aplikována vakcína Gardasil, závažné NÚ. Bylo hlášeno 6 smrtí, žádná však nebyla spojována s HPV vakcinací.

Tetravalentní i nonvalentní vakcíny byly považovány za bezpečné a dobře tolerované. U dívek (81,9 %) a chlapců (72,8 %) se místní reakce po aplikaci objevovaly méně než u žen (85,4 %). Většina z nich byla mírné až lehce pokročilé povahy.

#### **Shu-ichi Ikeda a kolektiv (2018)<sup>68</sup>**

Shu-ichi Ikeda a kolektiv z Japonska se v přehledovém článku zabývali vznikem CRPS u dívek (příznaků s ním spojené jako chronická bolest hlavy, celková únava, bolest končetiny a slabost) po HPV vakcinaci na základě hlášení z různých států. Z článku vyplývá závěr, že mnoho dívkám se po HPV vakcinaci rozvinulo onemocnění CRPS. Pro nedostatek důkazů ze studií však nelze přímo říct, že vznik CRPS způsobilo právě HPV očkování.

## **Kristine K. Macartney a kolektiv (2013)<sup>70</sup>**

Přehledový článek od Kristine K. Macartney a kolektivu z roku 2013 se zabýval bezpečností vakcín Cervarix a Gardasil.

Co se týká vakcíny Gardasil, studie zahrnující asi 20000 žen (9-26 let) a 1350 mužů (9-16 let) pocházejících nejčastěji z Evropy, Severní a Latinské Ameriky ukázala, že frekventovaněji se objevovaly místní reakce po aplikaci u očkováných HPV vakcínami než u pacientů dostávající placebo obsahující aluminium nebo ne. Ve skupinách se vyskytovaly lokální NÚ jako bolest (83 vs. 77 vs. 49 %), erytém (24 vs. 18 vs. 13 %) nebo otok (24 vs. 16 vs. 8 %). Nejčastějšími systémovými NÚ byly bolest hlavy (26 %), horečka (13 %) a nevolnost (6 %), četnost systémových NÚ se příliš neodlišovala u očkované a kontrolní skupiny. Smrt se objevila pouze u 0,1 % jedinců v očkované i kontrolní skupině, avšak žádná neměla spojitost s očkováním. Obě skupiny také nezahrnovaly rozdíly mezi výskytem autoimunitních onemocnění (2,4 % u obou). Mezi specifická onemocnění patřila například tyreoiditida, revmatoidní artritida a proteinurie (výskyt pod 0,1 %).

V další studii, které se účastnilo přibližně 6000 latinsko-amerických žen ve věku 9-24 let, se také zjistilo větší procento lokálních NÚ po vakcinaci u očkováných než u příjemců placebo (85 vs. 73 %). Výskyt systémových reakcí (60 %) a závažných NÚ (0,5 %) byl srovnatelný u obou skupin.

Vietnamská studie zjistila u vakcíny Gardasil nižší procento (69 %) výskytu bolesti po injekční aplikaci. V jedné studii se zase přišlo na nižší výskyt bolesti po aplikaci u 10-15letých dívek než u 16-23letých žen (79 vs. 86 %) nebo zarudnutí v místě aplikace (20 vs. 26 %) a naopak vyšší výskyt horečky u 16-23letých žen ve srovnání s 15letými (12 vs. 7 %). V jedné studii, které se účastnily ženy ve věku 24-45 let a mladé ženy, byla bezpečnost vakcín srovnatelná u obou skupin.

Co se týká vakcíny Cervarix, jedna randomizovaná studie ukázala, že bolest, otok a zarudnutí v místě aplikace, únava a myalgie se objevovaly po očkování vakcínou Cervarix častěji než po vakcíně Gardasil (95,1 vs. 85,1 %). Bolest v místě aplikace byla nejčastějším NÚ (80 %). Místní NÚ po aplikaci však trvaly obvykle pouhých 2 až 5 dní.

V rámci studií se po očkování vakcínou Cervarix vyskytlo u pacientů až 55 % systémových NÚ (nejčastěji únava, bolest hlavy a myalgie). Bylo hlášeno 5 úmrtí, avšak žádné z nich nemělo spojitost s HPV vakcinací. Nebyl zpozorován rozdíl závažných NÚ a autoimunitních onemocněních u očkováných a kontrolních skupin.

V post-licenčním období byly nejčastěji hlášeny NÚ jako lokální reakce po aplikaci injekce, bolest hlavy nebo závrať. Jenom 7 % NÚ z VAERS bylo hodnoceno jako závažné (například GBS, anafylaxe,



VTE nebo transverzální myelitida). Žádná z nahlášených smrtí neměla spojitost s HPV vakcinací. Po HPV vakcinaci se v rámci tohoto období objevovala ve zvýšené míře synkopa, dále vzácně i alergické a anafylaktické reakce vedoucí k otoku tváře a bronchospasmům.

#### **Svetlana Blitshteyn a kolektiv (2018)<sup>72</sup>**

Autoři přehledového článku týkajícího se vzniku autoimunitních onemocnění po HPV vakcinaci se zabývali přítomností CRPS, POTS, fibromyalgie, myalgické encefalopatie/chronického únavového syndromu nebo neuropatie tenkých vláken u některých pacientů krátce po očkování HPV vakcínami. Nejčastějšími NÚ byly neustupující únava, chronická bolest hlavy, tremor, rozsáhlá bolest, myoklonické pohyby, mdloba, změna gastrointestinální motility, slabost končetin, poruchy chůze, parestázie, fotofobie, poruchy spánku, paměti a koncentrace a poruchy menstruačního cyklu. Současné publikace ukázaly, že při těchto onemocněních vznikají autoprotilátky s agonistickým účinkem na receptory autonomního nervového systému, které by mohly mít spojitost se vznikem autoimunitních onemocnění po HPV vakcinaci. Zatím však neexistuje přímý důkaz, že tato onemocnění souvisejí s HPV vakcínami.

#### **Michelle Vichnin a kolektiv (2015)<sup>74</sup>**

Tento přehledový článek od Michelle Vichnin a kolektivu se zabývá bezpečností vakcín Gardasil v letech 2006 až 2015 v rámci studií v různých státech (Dánsko, Švédsko a Spojené státy americké). V rámci studií ve Švédsku a Dánsku nebyla nalezena žádná spojitost mezi HPV vakcinací a onemocněními jako jsou diabetes mellitus 1. typu, Bechtěrevova choroba, Raynaudův syndrom, VTE, roztroušená skleróza a jiná demyelinizační onemocnění. Synkopa a možné kožní infekce byly jediné NÚ, které byly spojeny s HPV vakcinací. Závažné NÚ jako potíže v těhotenství, autoimunitní onemocnění (včetně GBS a roztroušené sklerózy), anafylaktická reakce, VTE, mrtvice byly pečlivě prostudovány a nebyly zjištěny žádné zvýšené hodnoty oproti kontrolním skupinám. Tyto výsledky z předregistračních a post-licenčních studií potvrzují dobrou bezpečnost vakcíny Gardasil. Během studie v Kaiser Permanente Southern California byla popřena pravděpodobnost vzniku demyelinizačních onemocnění po HPV vakcinaci v následujících 3 letech. Během amerických a francouzských studií nebyla zjištěna asociace mezi HPV vakcinací a vznikem autoimunitních onemocnění jako GBS, lupus erythematosus, revmatoidní artritida, diabetes mellitus 1. typu, idiopatická trombocytopenická purpura, myozitida, dermatomyozitida a další.

## **Michela Stillo a kolektiv (2015)<sup>76</sup>**

Michela Stillo a kolektiv se v přehledovém článku z roku 2015 zabírali bezpečností vakcín Cervarix Gardasil.

Předregistrační data ukazovala, že nejčastěji se objevovaly systémové NÚ jako horečka, nevolnost a závrať. Nejběžnějšími systémovými NÚ hlášenými ve studii od Resingera a kolektivu byly bolest hlavy a hltanu nebo horečka, nebyly však hlášeny žádné rozdíly mezi kontrolní a očkovanou skupinou. Ve studii od Paavonena a kolektivu se zjistilo, že nejčastěji objevujícími se NÚ během 30 dní po HPV očkování byly lokální reakce po aplikaci injekce, únava, bolest hlavy a myalgie. Četnost výskytu chronických a autoimunitních onemocnění nebo závažných NÚ byla v obou skupinách srovnatelná.

Z post-licenčních dat se zjistilo, že nejčastějšími NÚ byly bolest (83-93,4 % v očkované skupině vs. 75,4-87,2 % v kontrolní skupině), zarudnutí a otok v místě aplikace injekce. Stejně jako v předregistračních studiích byly nejčastějšími systémovými NÚ po HPV vakcinaci bolest hlavy a únava. NÚ jako bolest hlavy, synkopa a horečka zabíraly ze všech případů až 10-30 %. Dalšími NÚ byly gastrointestinální příznaky, artralgie, myalgie, vyrážka a urtikárie. Podle Van Kloostera a kolektivu byly nejméně častými NÚ mezi dívkami myalgie, dále únava, bolest hlavy, malátnost, nevolnost, poruchy spánku, kašel, dyspnoe a průjem. Synkopa má podle studií spojitost s HPV vakcinací, proto se pacientům doporučuje po vakcinaci 15 minut sedět. Podle studie od Schwartze a kolektivu byla incidence výskytu závažných NÚ 7,1 % (apendicitida, bolest břicha, samovolný potrat nebo cysta na vaječniku), žádný z nich včetně hlášených smrtí neměly dle průzkumu souvislost s HPV vakcinací. Obě vakcíny byly dle článku považovány za dobře tolerované a bezpečné.

### **2.4.4. Nežádoucí účinky dle faktografické databáze UpToDate**

Ve snaze nalézt data týkající se bezpečnosti HPV vakcín byla využita také faktografická databáze UpToDate. Nalezená data byla aktualizována do listopadu roku 2020.

Při vyhledávání článků se využívala tato sousloví: „hvp adverse events“ a „hvp vaccine safety“.

Byly nalezeny 3 články zabývajících se NÚ a bezpečností HPV vakcín.

Data získaná z předregistračních a post-licenčních studií ukazují, že vakcína Gardasil je bezpečná a dobře tolerovaná. Nejběžnějšími NÚ byly lokální reakce po aplikaci injekce a synkopa. Od června roku 2006 do března roku 2013 se v americkém systému VAERS nashromáždily NÚ, které byly převážně mírné povahy (92 %). Nejčastěji hlášenými závažnými NÚ byly bolest hlavy, nevolnost, zvracení, únava, malátnost, synkopa a celková slabost. Nebylo zjištěno zvýšené riziko GBS v porovnání s jinými

vakcínami. VTE se objevoval v roce 2008 ve VAERS více po očkování vakcínou Gardasil než u ostatních vakcín. Z uvedených studií zkoumajících vývoj VTE po vakcíně Gardasil nebyla zjištěna žádná vzájemná asociace.

Anafylaktická reakce byla dalším NÚ, který byl hlášen po vakcíně Gardasil. V národním vakcinačním programu v Austrálii se objevovala s četností 2,6 na 100000 dávek, nicméně některé studie zpochybnilly tyto vysoké hodnoty. V americkém systému VAERS bylo celkové relativní riziko anafylaxe 0,1 na 100000 dávek. Většinou se anafylaktická reakce objevovala po první dávce, někdy i po druhé dávce HPV vakcíny, někdy se u dospívajících spojovala s častým výskytem synkopy.

Studie se také zaměřily na spojitost mezi kvadrivalentní vakcínou a vznikem roztroušené sklerózy nebo jiných demyelinizačních onemocnění. Během studií však byla tato asociace popřena.

U vakcíny Gardasil 9 jsou data o bezpečnosti srovnatelná s vakcínou Gardasil, avšak frekvence výskytu lokálních NÚ (bolest, erytém a otok) po aplikaci je vyšší u vakcíny Gardasil 9. Četnost výskytu systémových NÚ jako bolest hlavy, horečka, nevolnost nebo závrať byla podobná jako u kvadrivalentní vakcíny. Závažných NÚ bylo 0,1 % z celkového počtu NÚ.

Vakcína Cervarix je považována za bezpečnou. Ve studii zkoumající závažné NÚ se neobjevily žádné rozdíly mezi očkovanou a kontrolní skupinou. V rámci post-licenčních dat z amerického systému VAERS v roce 2011 bylo uvedeno, že z 52 hlášení bylo 98 % NÚ nezávažných.<sup>77,78</sup>

Data ze studií, které se týkaly NÚ po očkování vakcínou Gardasil v těhotenství, ukázala, že vedlejší reakce v těhotenství (spontánní potrat, kongenitální anomálie a další) neměly souvislost s HPV vakcinací, procenta u očkovanych a kontrolních skupin byla srovnatelná.

Co se týká vakcíny Gardasil 9, informací není zatím mnoho. Spontánních potratů během 30 dnů po této vakcíně však bylo zjištěno více než po vakcíně Gardasil. Žádná z hlášených kongenitálních anomálií neměla spojitost s nonvalentní vakcínou.

Ve Spojených státech amerických je vakcína Gardasil 9 doporučena pouze netěhotným ženám. Celkově nejsou HPV vakcíny doporučovány ženám v těhotenství pro nedostatek informací o jejich bezpečnosti.<sup>79</sup>

## 2.5. PRINCIPY FARMAKOVIGILANCE

### 2.5.1. Nežádoucí účinky

Definice nežádoucího účinku je dána zákonem č. 378/2007 (Zákon o léčivech). Nežádoucí účinek humánního léčivého přípravku je definován jako odezva na léčivý přípravek, která je nepříznivá a nezamýšlená. NÚ se podle zákona rozdělují na neočekávané a závažné NÚ.<sup>8</sup> Autoři Edwards, I.R. a Aronson, J. K v článku z roku 2000 rozlišili NÚ na 6 hlavních typů, které jsou představeny v tabulce 8.<sup>10,48</sup> Na stránkách SÚKL lze nalézt dělení NÚ podle farmakologického účinku na typy A a B, ale také klasifikaci NÚ podle četnosti výskytu, ta je odhalena v tabulce 9.<sup>9</sup>

Závažný NÚ má za následek smrt, ohrožuje život, vyžaduje hospitalizaci nebo její prodloužení, trvale nebo významně poškozuje zdraví nebo omezuje schopnosti, dále se může projevit jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků.

Neočekávaný NÚ není totožný svou povahou, závažností nebo důsledkem s informacemi uvedenými v SmPC u registrovaného LP, pokud se jedná o neregistrovaný LP, tak je v rozporu s dostupnými informacemi, například se souborem informací pro zkoušející u hodnoceného LP.<sup>8,9,20,42</sup>

Tabulka 8: 6 hlavních typů nežádoucích účinků<sup>9,10,20,48</sup>

6 hlavních typů NÚ	Popis
Typ A („augmented“)	vzniká jako výsledek přehnaného farmakologického účinku na běžně podanou dávku léčiva závislý na dávce, jeho předvídatelný výskyt vede k vysoké morbiditě a nízké mortalitě
Typ B („bizarre“)	není možné jej odvodit ze známého farmakologického účinku nezávislý na dávce, nepředvídatelný výskyt vede k nízké morbiditě, vysoké mortalitě (alergická, idiosynkratická nebo anafylaktická reakce)
Typ C („chronic“)	vyskytne se při delší době užívání léčiva může vést k chronickému poškození organismu nebo k adaptaci na léčivo
Typ D („delayed“)	projevuje se až po delší době latence (kancerogenita, teratogenita, mutagenita)
Typ E („end of treatment“)	souvisí s ukončením terapie, s vysazením léčiva (rebound fenomén, abstinenční syndrom)
Typ F („failure of therapy“)	vede k selhání terapie a terapeutického účinku většinou spojen s lékovými interakcemi

Nezávažné NÚ nejsou nutností hlášení. Může se však stát, že zdravotnický pracovník bere nežádoucí účinek jako velmi významný nebo zajímavý, v tom případě je možné na něj také upozornit.<sup>42</sup>

Tabulka 9: Klasifikace nežádoucích účinků podle četnosti<sup>9</sup>

Klasifikace NÚ	Četnost výskytu
<b>Velmi časté</b>	více než 1/10 pacientů
<b>Časté</b>	více než 1/100 pacientů
<b>Méně časté</b>	1/100 až 1/1000 pacientů
<b>Vzácné</b>	1/1000 až 1/10000 pacientů
<b>Velmi vzácné</b>	1 na více než 10000 pacientů

Dále je možné klasifikovat NÚ podle orgánových systémů, které jsou poškozeny. Hlava 8 vyhlášky č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků udává, že NÚ, které jsou popsány v SmPC, mají být rozříděny podle systémově-orgánových tříd terminologie MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities, česky: slovník medicínské terminologie pro regulační činnosti).

MedDRA je rozsáhlý standardizovaný slovník, který byl objeven na konci 90. let Mezinárodní radou pro harmonizaci technických požadavků pro humánní léčiva (International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use, zkratka ICH). ICH jej využívá jako nástroj ke zjednodušení mezinárodního šíření regulačních dat o lidských léčebných prostředcích. Je dostupný pro ty, kteří jej používají k registraci, dokumentaci a monitorování bezpečnosti terapeutických prostředků. Zahrnuje i farmaceutické a biologické LP, vakcíny a kombinované zdravotnické prostředky, které se užívají při aplikaci léku. Současně jej k ochraně zdraví všech lidí po celém světě využívají regulační autority, farmaceutické společnosti, organizace pro klinické výzkumy a zdravotníci.

Původní verze slovníku MedDRA je v anglické verzi, která je také překládána do japonštiny, čínštiny, češtiny, holandštiny, francouzštiny, němčiny, maďarštiny, italštiny, korejštiny, ruštiny, španělštiny a portugalštiny včetně té brazilské. Ke každému termínu MedDRA je přidělen osmimístný numerický kód, jenž je spojen s tím samým termínem i v jiném jazyce.<sup>49</sup>

Terminologie MedDRA má hierarchickou strukturu, jenž udává stupně a úrovně nadřazenosti a podřazenosti. Tato struktura má pět úrovní, která umožňuje nalézat data specifickým nebo širokým shromažďováním v závislosti na požadovaném stupni specifity. Pod nadřazeným termínem si lze představit široký termín zahrnující mnoho dalších popisů, které jsou mu podřazené. Rovnocenné termíny či synonyma se řadí mezi takzvané preferované termíny (PT). Maximální specifita je

charakteristická pro termín nejnižší úrovně (LLT). Termíny vysoké úrovně (HLT) a skupinové termíny vysoké úrovně (HLGT) umožňují nalézat a představovat data shromažďováním klinicky významných termínů.

Termíny jsou rozděleny do 27 tříd orgánových systémů (SOC, anglicky: System Organ Class). Existuje mezi nimi takzvaná multiaxialita, což znamená, že konkrétní termín může patřit do více orgánových systémů a je roztříděn v závislosti na klasifikaci (například dle etiologie či oblasti manifestace). Za účelem omezení rizika zdvojení při nalézání dat ze všech SOC je každý preferovaný termín spojený se svou primární třídou orgánového systému, která se ve většině případů uděluje podle oblasti manifestace příznaků a symptomů.<sup>50</sup>

### **2.5.2. Souhrn údajů o přípravku a příbalová informace**

Souhrn údajů o přípravku (Summary of Medicinal Product Characteristics = SmPC) je písemný právně závazný dokument o LP, který je součástí rozhodnutí o registraci LP. Farmaceutická firma (držitel rozhodnutí o registraci) má na starost aktualizaci textů, které jsou charakterizované ustálenou strukturou. Konečná podoba SmPC je závislá na schválení SÚKL a obsah textů je daný na základě typu registrace. Součástí SmPC jsou tyto údaje, které jsou důležité pro správné užití konkrétního LP:

- název LP
- kvalitativní a kvantitativní složení LP
- léková forma
- klinické údaje, tím jsou myšleny indikace, dávkování a způsob užívání, dále kontraindikace, lékové interakce, zvláštní upozornění a opatření při užívání, zda mohou LP užívat těhotné nebo kojící, jestli ovlivňuje LP plodnost, schopnost řídit a obsluhovat stroje, dále jsou zde informace o očekávaných nežádoucích účincích nebo případném předávkování
- farmakologické vlastnosti, které zahrnují farmakodynamické a farmakokinetické informace o LP a také předklinické údaje zabývající se bezpečností
- farmaceutické údaje, jejichž součástí je seznam pomocných látek, případné inkompatibility, zvláštní opatření týkající se uchování LP, doba použitelnosti, druh obalu a obsah balení, zvláštní opatření při likvidaci LP
- držitel rozhodnutí o registraci
- registrační číslo
- datum první registrace/prodloužení registrace
- datum revize textu

SmPC nezahrnuje data o neschválených indikacích (off label), o NÚ nepodložených průkaznými fakty a o zvláštních populacích (děti, těhotné, kojící, jedinci s poruchou funkce jater, ledvin a tak dále), pokud o nich není dostatek informací. Neobsahuje ani obecná doporučení, která by se týkala léčby daného onemocnění.<sup>53,54</sup>

Balení daného LP obsahuje příbalovou informaci (PI), což je písemná informace pro ty, kteří mají LP užívat. PI se obsahově od sebe odlišují tím, jestli jsou součástí LP na recept, bez receptu nebo pro použití lékařem. PI zahrnuje tyto informace o LP: charakteristika LP a jeho využití, čemu je potřeba dávat pozornost, jestliže člověk začne LP užívat, způsob jeho správného užívání a uchovávání, obsah balení, pravděpodobné NÚ a další informace o LP.<sup>54</sup>

### **2.5.3. Legislativní požadavky**

V ČR se farmakovigilanční systém řídí Zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (ZoL). Jeho účinnost počíná dnem 31.12.2007. Jeho část zabývající se tématem farmakovigilance popisuje zejména hlava pátá §90-97. Dále je významná také vyhláška č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů. Farmakovigilančními povinnostmi držitelů rozhodnutí o registraci se zabývá hlavně §15-17a.

Pokyny SÚKL vycházejí z:

- PHV 3 Neinterventní poregistrační studie bezpečnosti humánních léčivých přípravků,
- PHV 4 Elektronická hlášení nežádoucích účinků
- PHV 6 Požadavky SÚKL k hlášením změn PSMF (Pharmacovigilance System Master File) a ke jmenování lokální kontaktní osoby pro farmakovigilanci v ČR,
- PHV 7 Požadavky SÚKL k vytváření, obsahu a distribuci edukačních materiálů určených pro zdravotnické pracovníky a pacienty,
- PHV 8 Požadavky SÚKL k vytváření, obsahu a distribuci Informačních dopisů pro zdravotnické pracovníky.<sup>53</sup>

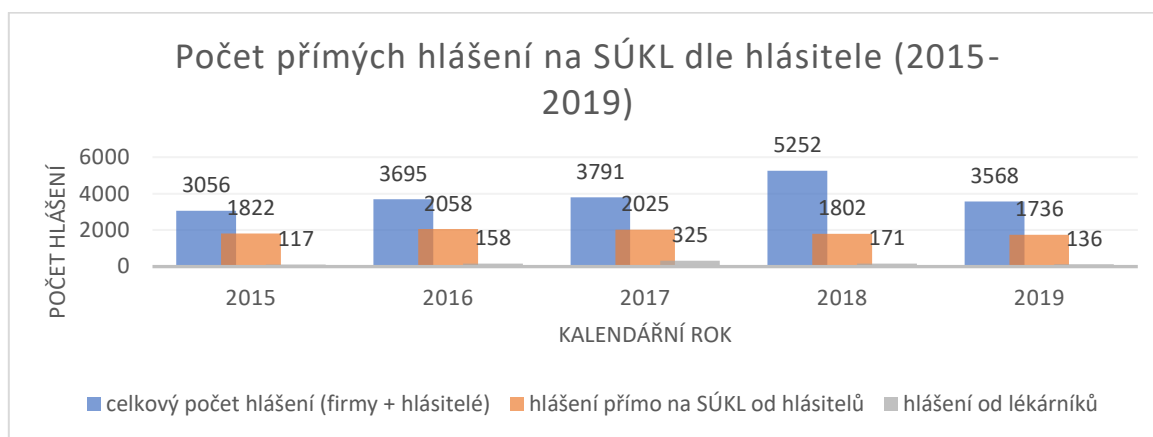
Dále zastává důležitou roli Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP), které byly navrženy za účelem usnadnění výkonu farmakovigilančních činností v rámci EU.<sup>53,69</sup>

### **2.5.4. Spontánní hlášení nežádoucích účinků**

Spontánní hlášení nežádoucích účinků je jedním z nejdůležitějších zdrojů informací, které slouží ke stanovení bezpečnosti léčivých přípravků užívaných v klinické praxi. Hlášení zdravotnickými pracovníky je jednou z nejvýznamnějších částí farmakovigilančního systému, který je zacílený na minimalizaci rizik souvisejících s farmakoterapií.

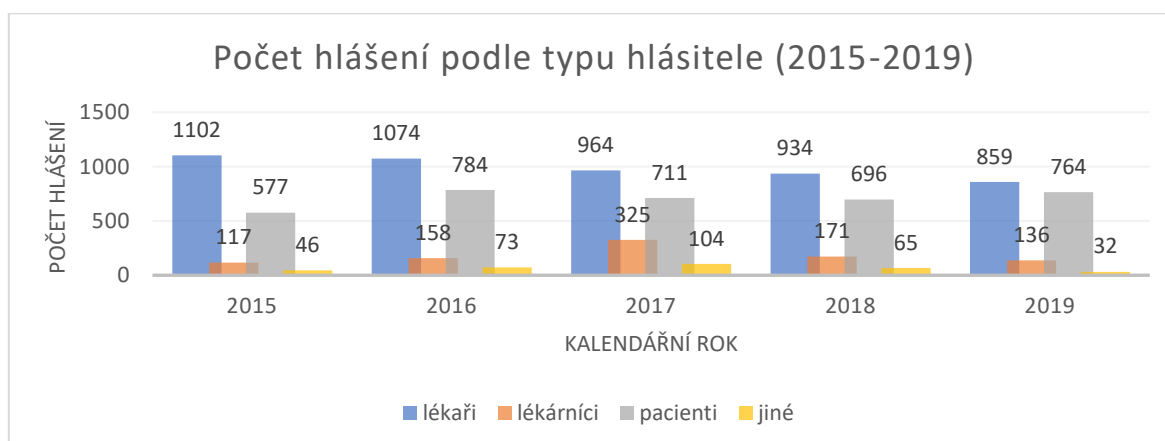
SÚKL může přijímat hlášení jak od zdravotnických pracovníků, tak i od pacientů. Hlášení NÚ je povinností pouze pro zdravotnické pracovníky a držitele rozhodnutí o registraci a jiné provozovatele. Mezi zdravotnické pracovníky řadíme například lékaře, lékárníky a zdravotní sestry.<sup>6,42,53</sup> Celkový počet nahlášených podezření na NÚ, množství hlášení přímo na SÚKL od hlásitelů a dále zvláště od lékárníků v letech 2015 až 2019 je ukázán v grafu 1.

Graf 1: Počet přímých hlášení na SÚKL podle hlásitele od roku 2015 do roku 2019<sup>42</sup>



Podrobněji je počet hlášení podezření na NÚ podle typu hlásitele demonstrován v grafu 2. Z grafu lze vyčíst, že počet nahlášených podezření na NÚ lékárníky je každý rok mnohokrát nižší na rozdíl od lékařů a pacientů.

Graf 2: Počet hlášení dle typu hlásitele v letech 2015-2019<sup>42</sup>



SÚKL požaduje hlásit pouze podezření na závažné nebo neočekávané nežádoucí účinky LP. Je také vyžadováno hlásit zneužití nebo nesprávné užití LP, předávkování, teratogenitu, neúčinnost LP nebo podezření na lékovou interakci a nežádoucí účinek. Je zde pravděpodobnost, že totožnou reakci již hlásili i jiní zdravotničtí pracovníci. Tato kumulace počátečních podezření vede časem ke vzniku



farmakovigilančního signálu, o němž se detailně píše v kapitole 2.5.5. „Farmakovigilance a Státní ústav pro kontrolu léčiv“.

Ještě je nutné dodat, že pokud podezření na NÚ hlásí osoba, která nepatří mezi zdravotnické pracovníky, je požadováno, aby tato osoba uvedla kontakt na pacientova ošetřujícího lékaře (hlásitel však může sdílení kontaktu zamítnout). Vše je podloženo legislativou EU, která požaduje, aby u těchto pacientů byly nahlášené NÚ schválené ošetřujícím lékařem.

SÚKL dále neposkytuje údaje o hlásiteli, vše je anonymní. Důvěrnost se zabezpečuje tak, že jsou ve formuláři uváděny pouze iniciály, pohlaví a věk, avšak ne rodné číslo nebo jakákoliv další jednoznačně identifikační data.

Způsobů, kterými lze nahlásit podezření na NÚ, je několik. Nejjednodušším způsobem je vyplnění elektronického webového formuláře pro přímé hlášení nežádoucích účinků do Centrální databáze nežádoucích účinků (CDNÚ). Dále lze nahlásit NÚ pomocí formuláře ve formátu PDF (Portable Document Format), telefonicky na číslo 272195322, e-mailem zahrnující popis NÚ na adresu farmakovigilance@sukl.cz nebo prostřednictvím pošty na adresu SÚKL. Elektronický formulář nebo formulář v PDF formátu, adresa SÚKL, popřípadě telefon nebo e-mail jsou k nalezení na stránkách SÚKL.<sup>6,42</sup>

**Formulář ke stažení v PDF** obsahuje:

1. Údaje o osobě, která podává hlášení
  - a) Jméno, příjmení a adresa osoby
  - b) Datum hlášení
  - c) Hlášeno i držiteli (ANO/NE)
  - d) Zdravotnický pracovník (ANO/NE)
2. Údaje o osobě, o které je podáváno hlášení (pacient) + informace o nežádoucím účinku
  - a) Iniciály pacienta, pohlaví, datum narození, věk
  - b) Datum nástupu reakce
  - c) Vyznačení v daném výběru odpovědí, jaké důsledky sebou nesl nežádoucí účinek
  - d) Charakteristika nežádoucího účinku, výsledky souvisejících vyšetření, další nezbytné anamnestické údaje
3. Informace o léčivu
  - a) Léčivo podezřelé z vyvolání nežádoucího účinku (obchodní název, síla dávkování, podávání od/do, šarže, způsoby podávání, indikace pro podání)
  - b) Další užívaná léčiva (včetně těch, která byla podávána až 3 měsíce před objevením NÚ)
  - c) Léčba nežádoucího účinku

- d) Odezněla reakce po vysazení léčiva? (ANO/NE/neaplikovatelné)
- e) Objevila se reakce znovu po opětovném nasazení léčiva? (ANO/NE/neaplikovatelné).<sup>6</sup>

Elektronický formulář obsahuje větší množství informací, které je třeba vyplnit. Informace jsou rozděleny na povinné, které jsou označeny tučně nebo hvězdičkou a je nutné je vyplnit, a nepovinné, což je další z rozdílů oproti formuláři, který je v PDF ke stažení.

**Elektronický webový formulář** zahrnuje povinné informace jako:

1. Údaje o hlásiteli – pacient nebo jiná blízká osoba (rodič dítěte, soused), zdravotnický pracovník:
  - a) Pacient: jméno, příjmení, telefon, e-mail, stát, jestli může SÚKL kontaktovat lékaře
  - b) Zdravotnický pracovník: kvalifikace, jméno, příjmení, název zařízení, adresa, telefon, e-mail
2. Údaje o pacientovi:
  - a) Iniciály pacienta, datum narození, věk v době nežádoucí reakce, pohlaví, věková skupina
3. Nežádoucí reakce
  - a) Popis reakce
  - b) 6 otázek zaměřené na důsledky, které sebou nesla nežádoucí reakce (ANO/NE) – pokud pacient zemřel, je nutné uvést, zda byla provedena pitva
  - c) Výsledek reakce
4. Podezřelý léčivý přípravek/účinná látka
  - a) Firemní název léčivého přípravku
  - b) Souběžně užívané přípravky (ANO/NE/neznámo)
  - c) Vakcinace (ANO/NE/neznámo)
5. Přílohy
  - a) Laboratorní vyšetření a testy (ANO/NE/neznámo).<sup>5,6</sup>

Spontánní hlášení NÚ patří mezi jedny z nejlacinějších a organizačně nejjednodušších metod ve farmakoepidemiologii, pozoruje užívání LP od doby jeho existence na trhu a také se zabývá zpětnou vazbou veškerých populačních skupin. Další výhodou je nemožnost změnit preskripční návyky lékařů. Naopak mezi nevýhody patří omezené množství dat důležitých při hodnocení asociace, nízká stabilita četnosti hlášení za určitou dobu a příjem nepřímých dat o incidenci objevení možného NÚ. Senzitivita spontánního hlášení NÚ je redukována v závislosti na četnosti hlášení. Nevýhodou je také to, že u hlášení, která byla konkrétně vyžádána, je potřeba peněz na běh oddělení farmakovigilance vyšší.<sup>5</sup>

### 2.5.5. Farmakovigilance a Státní ústav pro kontrolu léčiv

Předtím, než se nový LP dostane na trh, vycházejí veškeré známé informace z klinického hodnocení. Pacienti a léky se v průběhu tohoto hodnocení studují obvykle za jiných podmínek, než je tomu v nemocnicích nebo ambulancích, kdy je LP již uvedený na trh. V období, kdy se LP registruje, LP užívá omezený počet pacientů pouze po určitou dobu.

Výzkum na zvířatech v preklinickém hodnocení a na lidech v rámci klinického hodnocení je velmi důkladný, avšak některé NÚ je možné objevit až po užití LP u většího počtu lidí. Úkolem farmakovigilance je tak dohlížení na bezpečnost LP i poté, co jsou uvedeny na trh.

Farmakovigilance pozoruje užívání LP v každodenní klinické praxi, a to za účelem objevení již neobjevených NÚ nebo změny povahy NÚ. Zhodnocuje poměr rizik a benefitů LP, které mají využití při rozhodování, která akce, jestliže je potřebná, je důležitá pro bezpečné užívání LP.<sup>12</sup>

Tým odborníků ze SÚKL, který tvoří z velké části lékaři a farmaceuti, hodnotí konkrétní hlášení a zjišťuje, jaké rizikové faktory by mohly mít spojitost s danými NÚ. Při analytických metodách je jako první nutné identifikovat farmakovigilanční signál, tedy objevit hypotézu o příčinném vztahu mezi užitým lékem a NÚ. Pojem „signál“ znamená pozorovaný jev, který se vyskytne při užití daného LP, není častý a nelze ho nalézt v SmPC daného LP. Při jeho identifikaci se může potvrdit jeho příčinná souvislost s LP anebo také pouze náhoda. Získávat farmakovigilanční signály je možné dvěma způsoby. Prvními metodami, které lze užít, jsou statistické (kvantitativní). Jejich součástí je zkoumání velkého objemu dat například v databázi EudraVigilance. Zabývají se hlavně počtem hlášení párů drug/event a vyhledáváním disproportionality. Statistický signál je finální informací, jenž upozorňuje pouze na statistickou asociaci mezi léčivým přípravkem a nežádoucím účinkem, kauzalitou se však nezabývá. Nejsou vhodné pro čerstvě registrované léčivé přípravky nebo novější interakce. Druhými metodami, které se užívají k detekování signálu, jsou klasické tradiční farmakovigilanční (kvalitativní). Na rozdíl od statistických metod se při nich zkoumají podrobně jednotlivá hlášení a dávají vznik farmakovigilančnímu signálu. Jejich užití je výhodné u nově registrovaných LP nebo u nalézání dat o nových interakcích. Nejvhodnějším způsobem je užívat oba typy metod společně.

Informace týkající se hodnocení farmakovigilančního signálu lze nalézt například z těchto zdrojů:

- a) spontánní hlášení nežádoucích účinků od zdravotnických pracovníků a pacientů
- b) klinická hodnocení a epidemiologické studie
- c) publikovaná světová medicínská literatura
- d) farmaceutické společnosti
- e) zdravotnické a populační statistiky
- f) kazuistiky a soubor kazuistik

g) informace o spotřebách léčivých přípravků.<sup>5,6,12,55</sup>

Informace z těchto zdrojů jsou prozkoumávány a díky nim se může přijít na určitá fakta, která nebyla zatím rozpoznána během klinického hodnocení například prozatím neznámé NÚ, zvýšená četnost výskytu již objevených NÚ, než bylo očekáváno, nebo jejich těžší průběh. Ne všechny skupiny pacientů se účastnily klinického hodnocení, a tak se po uvedení na trh může odhalit jejich citlivost na NÚ.<sup>12</sup>

Pokud dojde k identifikaci farmakovigilančního signálu, může se testovat asociace, tedy statisticky významná souvislost mezi podaným LP a identifikovaným signálem, kterou lze objevit v průběhu analytických metod (experimentální či pozorovací metody). Je nutné však ještě potvrdit kauzalitu. Stanovují se kritéria kauzality (například takzvaná Bredfordova-Hillova kritéria kauzality nebo kritéria kauzality podle WHO), která slouží k důslednému zhodnocení možnosti, že existuje kauzální souvislost mezi určitou reakcí a užitým LP. Hodnotitelé se zabývají hlavně silou asociace, konzistencí, specifikou, časovou posloupností, plauzibilitou, koherencí s již známými daty a tak dále. Významnými termíny, které vypovídají o hodnotě ve farmakovigilanční praxi, jsou dechallenge a rechallenge. O pozitivním dechallenge mluvíme tehdy, pokud po vysazení určitého LP pozorovaný NÚ následně vymizí. Jestliže podáme opětovně stejný LP a NÚ se zase objeví, jde o pozitivní rechallenge. Pozitivní rechallenge se považuje za jeden z nejvýznamnějších ukazatelů kauzality, bohužel je často nedostupný.<sup>5,42</sup>

Farmakovigilance dále poskytuje zjištěná data o NÚ léčivých přípravků zdravotnickým pracovníkům a pacientům, aby se zajistilo bezpečnější a efektivnější užívání LP.

SÚKL sdílí data hlavně pomocí:

- a) aktualizací textů, které doprovázejí LP (SmPC a PI), je možné je nalézt v databázi léčivých přípravků – v momentě, kdy je objeven nový NÚ nebo již známý NÚ je závažnější či frekventovanější, než se dodnes vědělo
- b) dopisů posílaných přímo lékařům a lékárníkům, které poukazují na případná rizika související s užíváním LP
- c) webových stránek SÚKL, kde se vydávají bezpečnostní upozornění
- d) publikováním dat o NÚ v informačním zpravodaji Nežádoucí účinky léčiv.<sup>6,12</sup>

Zpravodaj Nežádoucí účinky léčiv slouží k poskytování významných informací z farmakovigilančního systému, tedy data o NÚ léčiv po jejich zavedení na trh. Dále by měl zpravodaj fungovat jako nástroj zpětné vazby. Zaslouhou pokročilé mezinárodní spolupráce v oblasti hodnocení poměru přínosů a rizik

(risk/benefit ratio) léčiv je možné se díky zpravodaji dovědět o novinkách z České republiky, EU, ale i z celého světa. Každoročně vychází několik čísel Zpravodaje o nežádoucích účincích léčiv.<sup>11</sup>

SÚKL je tedy z uvedených informací provozovatelem farmakovigilančního systému v ČR. Ústav má své sídlo v Praze a spadá pod Ministerstvo zdravotnictví. Ústav je pod vedením ředitelky Mgr. Ireny Storové.<sup>8,56</sup>

Léčivé přípravky jsou posuzované jako bezpečné, jestliže benefity ve většině případů převažují nad riziky poškození, která mají souvislost s užitím LP. Každý LP může sebou nést nějaký NÚ, je však nutné dávat pozor, aby se u velké části populace nevyskytly závažné NÚ.<sup>12</sup>

Jak již bylo zmíněno v předchozí kapitole, jakékoliv hlášení podezření na NÚ a informace o něm jsou zaznamenány v Centrální databázi nežádoucích účinků (CDNÚ) pod unikátním identifikačním číslem. CDNÚ, jenž je pod správou SÚKL, pomáhá sledovat NÚ a rychle vyhodnocovat daná hlášení. V některých situacích je nezbytné doplnit další data, která v prvotním hlášení scházela. V tomto případě to řeší zaměstnanec z oddělení farmakovigilance, který nabádá pacienty nebo zdravotnické pracovníky o doplnění chybějících dat.

Každé hlášení se posílá automaticky do Evropské databáze nežádoucích účinků s názvem EudraVigilance, ale i do databáze NÚ Světové zdravotnické organizace (WHO). SÚKL v kontextu farmakovigilance může z malé části spolupracovat i s národními lékovými agenturami.<sup>6,42</sup>

Podezření na NÚ, která již byla hlášena, se hodnotí nejen v průběhu času jednotlivě, ale zároveň i v rámci takzvaných PSUR (Periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti), které jsou pod správou držitele rozhodnutí o registraci k jejich LP a poté jsou jím předloženy za individuálně dané časové rozmezí. Tyto zprávy obsahují hodnocení určitých podezření na NÚ souvisejících s dalšími informacemi o účinnosti a bezpečnosti za konkrétní období.<sup>42</sup>

Již známé NÚ léčivého přípravku pomáhají zjišťovat rizika nově objevených potíží. Opakovaně se vyhodnocuje poměr přínosů a rizik během užívání farmak v určité indikaci a odlišných skupinách pacientů. Srovnávají se i nová rizika s riziky jiných léčebných možností.<sup>6</sup>

Veškerá nová data se důkladně hodnotí, a jestliže je to nezbytné, zavádějí se nová regulační opatření vedoucí k redukci rizik při užívání léčivého přípravku. Regulační opatření vytváří nové podmínky, které souvisí s uváděním LP na trh – změny SmPC a PI, kde se doplní upozornění na NÚ a kontraindikace nebo alternativa prevence NÚ, vymezení indikací při užití daného LP, změny v dávkování nebo způsobu výdeje, kdy například volně prodejný lék se začne vydávat pouze na recept. Dále se mohou distribuovat edukační materiály nebo zasílat informační dopisy pro zdravotnické pracovníky. Může se například také stát, že rizika převyšují nad benefity, neshoduje se u

LP kvalitativní a kvantitativní složení s obsahem dle registrace, LP nemá léčebné účinky, popřípadě je dokonce až škodlivý. V tento moment dochází k radikálnějším opatřením jako jsou zákaz výdeje LP, pozastavení registrace až její zrušení, tedy stažení LP z trhu (popřípadě jen dané šarže).<sup>5,6,8,12,42</sup>

## **2.5.6. Další farmakovigilační systémy**

### *1) Farmakovigilanční systém držitelů rozhodnutí o registraci*

Aby držitel rozhodnutí o registraci splnil své požadavky ve farmakovigilanci, je povinen spravovat farmakovigilační systém, který by měl odpovídat farmakovigilančnímu systému ČR. Na základě tohoto systému se nashromažďují a hodnotí data o rizikovosti LP, za které je zodpovědný držitel rozhodnutí o registraci, popřípadě se uvažuje o redukci či předcházení jejich rizik. V nezbytných případech se mohou nastavit i další opatření.

V rámci farmakovigilance spadají držitelé rozhodnutí o registraci pod vedení Evropské komise, Evropské lékové agentury a SÚKL. Měli by mít zajištěnou kvalifikovanou osobu, která zodpovídá za tvorbu a správu farmakovigilančního systému v zemích EU.

Držitel rozhodnutí o registraci musí zapisovat a zveřejňovat v jediné oblasti EU všechna hlášení podezření na NÚ, jenž se týkají jeho registrovaných LP. O těchto podezřeních hlášení na NÚ se dovídá od pacientů, zdravotníků, dále pravidelným studiem lékařské literatury nebo v procesu postregistračních studií (nezahrnují se podezření během klinického hodnocení). Podezření hlášení na NÚ se poté objevují nejen v zemích EU, ale dokonce i ve třetích zemích.

Držitel rozhodnutí o registraci má dále povinnost zasílat elektronickým způsobem do databáze EudraVigilance data o podezřeních, jenž se týkají závažných NÚ (maximální limit je do 15 dnů) a nezávažných NÚ (nejzazší termín je do 90 dnů).<sup>8</sup>

### *2) Databáze EudraVigilance*

Evropská databáze hlášení podezření na NÚ léčivého přípravku (EudraVigilance), která je v provozu již od prosince roku 2001, je pod správou Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA, European Medicines Agency). Mezi další důležité úlohy této agentury patří koordinace systému farmakovigilance v EU a uveřejňování dat o bezpečném a efektivním užívání LP. Hlášení podezření na NÚ jsou prostřednictvím této databáze shromažďovány a poté jsou do databáze zadávány elektronickým způsobem. Do regulačního systému farmakovigilance EU patří vnitrostátní orgány pro regulaci LP a držitelé rozhodnutí o registraci jejich LP. Jeho součástí jsou také již zmiňovaná EMA a Evropská komise, které zodpovídají za centrálně registrované LP v EU. Všechny tyto významné jednotky ve farmakovigilanci včetně národních autorit (v ČR SÚKL) a sponzorů klinických studií v Evropském hospodářském prostoru (EHP) spolu navzájem spolupracují. Povinnost hlášení mají

držitelé rozhodnutí o registraci a sponzoři klinických studií. Hlášení vyhovují formátům a standardům ICH a jsou dostupná pro veřejnost ve zprávách o NÚ léčiv nebo výročních zprávách. Užívají se k vyhodnocování benefitů a rizik LP před jejich registrací a ke zkoumání jejich bezpečnosti v poregistračním období v EHP. Data o registrovaných LP, která jsou již nashromážděná v databázi, podléhají pravidelné analýze každé dva až čtyři týdny.<sup>52,57,58,59</sup>

Celý proces probíhá tak, že EudraVigilance posílá pravidelně výpisy hlášení týkajících se účinné látky státům, které mají za určitou látku zodpovědnost. Česká republika se v tomto případě zabývá 76 látkami, za které nese odpovědnost. Státy mají za úkol tato nashromážděná hlášení vyhodnocovat a nalézat pravděpodobné signály nových NÚ, které se následně detailně hodnotí i na evropské úrovni. Pokud je nutné legislativně zasáhnout, aby se snížila rizika a zvýšila bezpečnost užívání daného LP, je nezbytné, aby bylo vše celoevropsky schváleno a případně byla navržena konkrétní regulační opatření. V Evropě se sledováním bezpečnosti léčiv zabývá Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik LP (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC), který je součástí Evropské agentury pro léčivé přípravky. Tento výbor zasedá jednou za měsíc a mezi jeho účastníky patří zástupci veškerých lékových agentur členských států Evropské Unie a také experti, kteří jsou vždy nominováni Evropskou komisí.<sup>42,52,58</sup>

### 3) *Uppsala Monitoring Centre (databáze VigiBase)*

VigiBase je unikátní celosvětová databáze, která byla vynalezena a je spravována Uppsala Monitoring Centre (UMC) ve jménu Světové zdravotnické organizace (World Health Organization, WHO), sloužící k detekci jednotlivých hlášení podezření na NÚ. Je to celosvětově největší databáze, která v květnu roku 2019 pojímala přes 20 milionů hlášení podezření na NÚ a slouží primárně k jejich analýze. UMC, které bylo založeno ve švédské Uppsale v roce 1978 jako The WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, odpovídá za vývoj a údržbu databáze VigiBase, jenž je od roku 1968 pod správou členských států obsažených v The WHO Programme for International Drug Monitoring (více než 150 zemí). UMC je nezávislá nezisková organizace a centrum mezinárodních služeb a vědeckého výzkumu, jenž je v rámci farmakovigilance zaměřený na identifikaci rizik léčiv a případně snížení těchto rizik v budoucnu.<sup>51,62,63</sup>

Členské státy užívají data z databáze VigiBase prostřednictvím vyhledávače VigiLyse. Systém VigiBase je denně aktualizován novými hlášeními a je charakterizován lékařskými a lékovými terminologiemi, které zajišťují jeho účinnou a přesnou analýzu.

Národní farmakovigilanční centra každé země přijímají spontánní hlášení podezření na NÚ, která se poté lokálně přehodnocují a analyzují a případně se zavádějí konkrétní regulační opatření. Členské státy mají povinnost tato hlášení posílat do databáze VigiBase. Sbíráním informací členskými státy do

této celosvětové databáze se usnadňuje detekce signálů, jenž nemusí být snadno rozpoznatelné z dat jednotlivých států, a tím se zvyšuje pravděpodobnost zachycení vzácných NÚ. Umožňuje porovnávat data mezi jednotlivými státy a identifikovat či analyzovat mezi nimi případné rozdíly.<sup>51</sup>



## 2.6. SPOTŘEBA LÉČIV

### 2.6.1. Charakterizace spotřeby léčiv

WHO definuje spotřebu léčiv jako prostředek k charakterizaci distribuce léčiv a stanovení efektivnosti a plánu marketingu, má svůj účel také při preskripci a používání léčiv v populaci ve vztahu k medicíně, společnosti a ekonomice ve zdravotnictví. Spotřeba léčiv označuje například rozsah expozice léku u konkrétní populace za konkrétní časový úsek v dané socioekonomické sféře. Může poukazovat na určitý pozitivní či negativní problém, jenž je součástí farmakoepidemiologického výzkumu. Spotřeba léčiv patří mezi signální studie v rámci farmakoepidemiologie. Působí na ni farmakologické (nezbytnost dle současného zdraví ve společnosti) i nefarmakologické faktory (socioantropologické, behaviorální a ekonomické).

Studium spotřeby léčiv je považováno za vědní obor, jehož vývoj započal v druhé polovině dvacátého století, první práce byly poté uveřejněny v šedesátých letech. V roce 1969 došlo k založení skupiny pro sledování spotřeb léčiv (Drug Utilization Research Group, ve zkratce DURG). V roce 1994 vznikla poté v Evropě EURO-DURG (European Drug Utilization Research Group).<sup>4,5,80</sup>

### 2.6.2. Rozdělení studií spotřeby léčiv a jejich účel

V této chvíli existují čtyři studie, jenž se zaměřují na spotřebu léčiv, dvěma z nich jsou: přehled a hodnocení spotřeby léčiv.

Přehled spotřeby léčiv (drug utilization review, ve zkratce DUR) má za úkol početně hodnotit momentální situaci spotřeby léčiv ve vztahu k prodeji farmaceutických výrobců, ke sledování trhu a účinnosti lékové politiky, dále ve vztahu k udělování přednosti v preskripci vzhledem k pozitivním listům a pokynům, k preskripci týkající se lůžkové či ambulantní péče ve zdravotnických zařízeních, ke zdravotním pojišťovnám, k výdeji v lékárnách či k farmakoepidemiologickému monitorování. V rámci tohoto monitorování se zkoumají činy všech subjektů při výběru léčiv, zabývá se také charakterizací vystavení léčivům v určité populační skupině a nalezením signálů případných problémů farmakoterapie.<sup>5</sup>

Studie se mohou také dělit buď na longitudinální (pozorování růstu či poklesu spotřeby léčiv v závislosti na čase) nebo ekologické (porovnávání spotřeby léčiv na různých místech).

Studie hodnotící spotřebu léčiv (drug utilization evaluation, ve zkratce DUE) užívají data o přítomnosti daného účinku léčiva vzhledem ke spotřebě, díky tomu se pak spotřeba určitého léčiva používá jako denominátor během posuzování rizik farmakoterapie.<sup>4,5</sup>

### 2.6.3. Jednotky spotřeby léčiv

Spotřebu léčiv lze formulovat jednotkami jako:

- 1) cena
- 2) hmotnost účinné látky nebo počet lékových forem a dávek
- 3) množství receptů
- 4) počet chorých používajících dané léčivo
- 5) definovaná denní dávka (DDD) – nejuvhodnější způsob sledování spotřeby léčiv, pozoruje a porovnává spotřebu v každé ekologické a longitudinální studii a zároveň i souboru léčiv s odlišnými lékovými formami a účinnými látkami
- 6) množství balení – pomáhá spravovat výsledky u léčiv bez DDD.<sup>5,80</sup>

### 2.6.4. Definovaná denní dávka (DDD) a předepsaná denní dávka (PDD)

Komise WHO pro lékovou statistiku s pomocí písemných dat o léčivu ustanovila administrativní jednotku – definovanou denní dávku (DDD). DDD označuje udržovací denní dávku týkající se hlavní diagnózy dospělého a neumožňuje se její využití jako návod pro výběr udržovací dávky.

Spotřebu je možné označovat počtem DDD/1000 obyvatel za jeden den nebo další existující časovou jednotku či množstvím DDD/1000 ošetřovacích dnů. Pokud vyjadřujeme spotřebu léčiv v nemocnici je výhodné užívat označení v DDD na 100 ošetřovacích dnů. Dále se využívá jednotky DDD/1000 pojištěnců a den, a to v momentě, kdy je potřeba zkoumat spotřebu léčiv hrazených pojišťovnou.

V určitých situacích, například pokud se zkoumá spotřeba u lokálních přípravků, sér, vakcín, antineoplastik, alergenových extraktů, celkových a lokálních anestetik, kontrastních látek či látek užívaných se v rámci terapie vzácných onemocnění, se DDD neurčuje. V těchto případech se používají fyzikální jednotky jako gramy, kilogramy nebo litry léčivého přípravku, dále mezinárodní jednotky (IU) či jednotky konkrétních lékových forem (jedna tableta/sáček/ampule/dávka aerosolu).

Definice DDD naznačuje, že ne vždy je definovaná denní dávka u daného léčiva srovnatelná s reálně předepisovanou denní dávkou. V některých případech (například při určování nákladů farmakoterapie) tak není vhodné užívat hodnotu DDD, ale předepsanou denní dávku (PDD), což je průměrná hodnota denních dávek, které se objevují během praxe u dopředu definované populační skupiny nemocných. PDD se určuje hlavně ze závislosti na farmakoterapii, způsobu a postupu léčby a také na druhu pacienta. Vliv na PDD má pohlaví, věk a zdravotní stav pacienta, je rozdílná při léčbě jedním nebo více léčivy nebo dle diagnózy nebo závažnosti určitého onemocnění.<sup>5,80,82</sup>

### **2.6.5. ATC třídění (anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace) a metodologie DDD/ATC**

Za účelem studia spotřeby v konkrétních skupinách existuje také anatomicko-terapeuticko-chemický klasifikační systém léčiv (ATC třídění, anglicky: Anatomical Therapeutical Chemical System), který umožňuje třídit léčiva v závislosti na jejich charakteristice.

ATC klasifikace má původ v anatomickém třídění, které vzniklo díky Asociaci pro výzkum evropského farmaceutického trhu (European Pharmaceutical Market Research Association, ve zkratce EPhMRA) a Mezinárodní skupiny pro výzkum farmaceutického trhu (International Pharmaceutical Market Research Group, zkráceně IPMRG). Součástí anatomického třídění jsou tři stupně: jedna anatomická klasifikace a dvě terapeutické podskupiny.

S pomocí ATC klasifikace lze rozdělovat léčiva na základě jejich nejfrekventovaněji používané indikace beroucí ohled na chemické, terapeutické a farmakologické vlastnosti a také na to, na kterou anatomickou soustavu působí. Všem léčivým látkám je dle ATC třídění přidělen pětiúrovňový alfanumerický kód, který vyjadřuje každou konkrétní léčivou látku.

ATC klasifikace je používána databázemi zdravotních pojišťoven nebo lékárenskými informačními systémy jako je Automatizovaný informační systém léčivých přípravků (AISLP) nebo při kategorizaci léčiv v číselnících Všeobecné zdravotní pojišťovny.<sup>4,5,80,82</sup>

Metodologie DDD/ATC, což je nejvýznamnější metodika užívaná ke sledování spotřeby léčiv, vznikla s pomocí Spolupracujícího centra WHO pro metodologii lékové statistiky nacházejícího se v Oslu a založeného v roce 1982 (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology), který určuje momentální výši DDD a klasifikaci léčiv podle ATC. Účelem metodologie DDD/ATC je rozdělení léčiv do konkrétních ATC tříd a podle této znalosti jim přidělit určitou DDD. Umožňuje porovnávat spotřeby v rámci národa i celého světa a je pravidelně aktualizována.<sup>4,5,80,81,82,83</sup>

### **2.6.6. Zdroje dat pro analýzu spotřeby léčiv**

Existuje mnoho informačních zdrojů pro studium spotřeby léčiv, z nichž každý má své dobré i špatné stránky. Nejvýhodnějšími zdroji jsou momentálně databáze, jelikož se považují za validní, dostupné a je možné v nich nalézt i velmi užitečné údaje jako jsou data o pacientovi nebo o předepisujícím lékaři. Přehled zdrojů a jejich konkrétní data, jež lze užít při analýze spotřeby léčiv, jsou demonstrována v tabulce 10. Uvedený denominátor označuje výši populace, která potenciálně užívá konkrétní lék.<sup>4,5</sup>

Tabulka 10: Přehled databází dle jejich původu a data v nich obsažená, jež se používají při studiu spotřeby léčiv<sup>4,5,80</sup>

Původ databáze	Základní data o pacientovi	Data o diagnóze	Informace o lékaři	Data o léku	Dostupnost	Zdroj	Denominátor
SÚKL	ne	ne	ne	ano	ano	hlášení velkodistributory	velikost populace na určitém území
Zdravotní pojišťovna	ano	ne	ano	omezeně ano	ano	data z receptů	množství pojištěných lidí
Nemocniční lékárna	ne	ne	ne	ano	více ano	data ze žádanek	počet lůžkodnů
Veřejná lékárna	ano	ne	ano	ano	potenciálně ano	data z receptů a výdeje léčiv na volný prodej	není možné určit
Nemocnice	ano	ano	ano	ano	více ne	záznam lékaře, sestry, elektronická databáze – nemocniční informační systém	množství pacientů léčených v nemocnici, počet nemocných se shodnou diagnózou nebo počet lůžkodnů
Ambulantní lékař	ano	ano	ano	ano	ne	záznam lékaře, elektronická databáze praktických lékařů	počet nemocných s totožnou diagnózou nebo množství registrovaných pacientů

### 2.6.7. Limitace zdrojů o spotřebě léčiv

Reálná spotřeba léčiv, která je opravdu použita pro léčbu pacientů, diagnostiku či prevenci onemocnění, ne vždy souhlasí s uveřejněnými spotřebami. Výsledná spotřeba léčiv může být vyšší či nižší. Zvýšené faktické hodnoty spotřeby se objevují většinou v situacích, kdy se vzorky léčiv udělují farmaceutickými výrobci lékařům a zároveň se tyto vzorky nedostávají skrze nemocniční lékárnu. Dále mohou být výsledné hodnoty vyšší, pokud dochází v lékárně k výměně léku za jiný. Nižší opravdová spotřeba se objevuje v případech, když si pacient nevyzvedne v lékárně jeho předepsaný lék či dojde opět k záměně tohoto léku za jiný. Někteří jedinci si také mohou lék vyzvednout a nepoužít ho, může tedy u pacienta dojít k rozvoji non-compliance, a tak snížení skutečné spotřeby. Vzhledem k tomu, že má spotřeba souvislost s ekonomickými důsledky, mohou se tak měnit i výsledné náklady spojené s léčbou.<sup>5</sup>

## 3. PRAKTICKÁ ČÁST

### 3.1. METODIKA PRÁCE

Praktická část práce je rozdělena na dvě části. První část je zaměřena na analýzu NÚ z Centrální databáze nežádoucích účinků (CDNÚ), kterou spravuje Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL).<sup>6</sup> Získané informace, které byly poskytnuty Státním ústavem pro kontrolu léčiv, byly zpracovány do tabulek pomocí deskriptivní statistiky, přičemž se využíval program Microsoft Excel. V této databázi se shromažďují data týkající se hlášení o podezření na NÚ. Veškeré poskytnuté informace o hlásiteli jsou anonymní, SÚKL je nadále nikde nesdílí. Z hlášení nelze vyčíst žádné bližší identifikační údaje, pouze ID (User Identification) neboli iniciály pacienta.<sup>6</sup> Z celkového množství hlášení, která byla v databázi, se vybírala jediné ta, která měla ATC skupinu J07BM (očkovací látky proti lidskému papilomaviru).<sup>91</sup> Analýza spontánního hlášení NÚ se týkala období od května 2007 do října 2017.

Jak už bylo uvedeno, tato analýza byla zaměřena pouze na „spontánní“ hlášení. Spontánní hlášení podává pacient nebo zdravotnický pracovník, když se vyskytne podezření na nežádoucí účinek.<sup>6</sup>

Při práci s daty jsem si vytvořila tabulku, kde jsem doplňovala jednotlivé informace, které mi byly poskytnuty Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

Jednotlivá hlášení jsou uspořádána vzestupně podle ID – identifikačního čísla pacienta. Zároveň jsou seřazena vzestupně podle data hlášení. Byly objeveny některé duplicity, což jsou hlášení, která mají stejné ID. Důvodem jejich vzniku mohlo být podání hlášení více osobami nebo také aktualizace některých dat, příkladem může být výsledek NÚ, který byl zprvu uveden například jako „Neustoupil“ nebo „Neznámo“, a později byl změněn na „Vymizel“.

Dále bylo potřeba upravit sloupce s odpověďmi ANO/NE na 1/0, některé údaje ve sloupcích byly označeny čísly 1 a výše. Některé data se vyplňovala slovně například „Odbornost hlásícího“, „Věková skupina pacienta“, „MedDRA diagnóza“ nebo vyjmenované reakce v „NÚ hlášení“. Někdy se stávalo, že číslo, které bylo uvedené ve sloupci „počet reakcí“, neodpovídalo počtu reakcí ve sloupci „NÚ v hlášení“. V tomto případě byl významnější počet reakcí uvedených slovně ve sloupci „NÚ v hlášení“.

V CDNÚ byly hlášeny i další ve stejnou dobu podávané LP. Každý LP byl považovaný buď za podezřelý ze vzniku NÚ (suspected, označený jako „S“) nebo zároveň používaný LP (concomitant, označený jako „C“). Byla vyfiltrována a hodnocena pouze ta hlášení, kde HPV vakcína byla uvedena jako suspektní. Pokud byl současně s HPV vakcínou hlášen i jiný suspektní LP, probrala se souvislost hlášených NÚ s těmito LP.

Hlášené NÚ byly roztrženy na základě orgánových systémů MedDRA.<sup>50</sup> Dle informací o podezřeních na NÚ získaných z databáze byly analyzovány základní informace týkající se počtu hlášení za každý rok a jejich rozdělení dle typu HPV vakcíny, dále data o pacientovi (věk, věková skupina a pohlaví), o hlásiteli (odbornost hlásícího a jejich počet) nebo o regionu původu a cestě podání hlášení. Dále se zkoumal způsob aplikace vakcín u jednotlivých hlášení, závažnost podezření na NÚ a výsledky těchto nežádoucích reakcí. Byl demonstrován také přehled nejčastěji se vyskytujících NÚ u jednotlivých vakcín, dále se analyzovala očekávatelnost všech NÚ podle SmPC každé z vakcín. Byl vytvořen další přehled, tentokrát však pouze neočekávaných NÚ všech HPV vakcín. Mnoho informací nebylo v hlášeních uvedeno, proto se v tabulkách a grafech často objevují výsledky s označením „Neznámo“.

Hlásit mohli lékaři, lékárníci, jiní zdravotníci či pacienti.<sup>6</sup> Stávalo se, že hlásitel nebyl v určitých hlášeních uveden. Finální výsledky převyšovaly 100 %, jelikož v jednom hlášení s totožným ID mohlo být uvedeno více hlásitelů. Každý hlásící se započítával.

Pokud v hlášeních chyběl věk pacienta, zatímco bylo uvedeno datum narození, vypočítal se věk této osoby podle jejího data narození. Informace týkající se věkových skupin pacientů se roztržily následovně: děti (0-17 let) a dospělí (18-64 let), senioři (nad 64 let) se však v hlášeních neobjevili. Data o odbornosti hlásitele se vztahovala hlavně na lékaře. Co se týká způsobu podání hlášení, bylo možné hlásit podezření na NÚ buď elektronicky či písemně.

Závažnými NÚ byly takové nežádoucí reakce, jež vedly k úmrtí, hospitalizaci, ohrožení života, trvalé nebo pouze dočasné invaliditě či vzniku kongenitálních anomálií, pokud byla pacientka těhotná. Patřily mezi ně také jiné klinicky či lékařsky významné NÚ, jejichž identifikace závisela na hlásiteli.<sup>9</sup>

Očekávatelnost se hodnotila podle NÚ, jež se uvádí v SmPC každého LP, v tomto případě v SmPC vakcín Silgard/Gardasil, Cervarix a Gardasil 9. SmPC byly nalezeny na stránkách SÚKL, konkrétně v jeho databázi léků. Hlášení zahrnovala konkrétní NÚ či rozvoj určitých onemocnění, ale i jiné charakteristiky (například záměna vakcíny, nesprávná cesta vakcinace nebo hemityreoidektomie), všechny tyto údaje jsou během hodnocení považovány za NÚ. Nežádoucí účinky, jež nebyly uvedeny v SmPC u konkrétní vakcíny, se označovaly za neočekávané.<sup>9</sup>

Druhá část praktické části se zabývá spotřebou HPV vakcín v ČR, k její analýze se užíla metoda DUR (přehled spotřeby léčiv). Analyzována byla data na úrovni ATC skupiny J07BM a spotřeba se vyhodnocovala v počtu balení.<sup>91</sup>

Informace týkající se spotřeby léčiv pocházejí ze SÚKL. Jeden z jeho úkolů je nashromáždit a hodnotit data, která se týkají hlášení distributorů o dodávkách LP do zdravotnických zařízení a do lékáren.<sup>4,80</sup>

Spotřeba byla vyjádřena v počtu balení jednotlivých HPV vakcín za období od roku 2006 do roku 2019. V rámci tohoto časového úseku se zkoumala spotřeba HPV vakcín (Silgard/Gardasil, Cervarix a Gardasil 9) v jednotlivých letech, dále byla analyzována celková spotřeba těchto vakcín.

Jednotlivé výsledky ve formě grafů, tabulek a výpočtů byly zpracovány v programu Microsoft Office Excel.

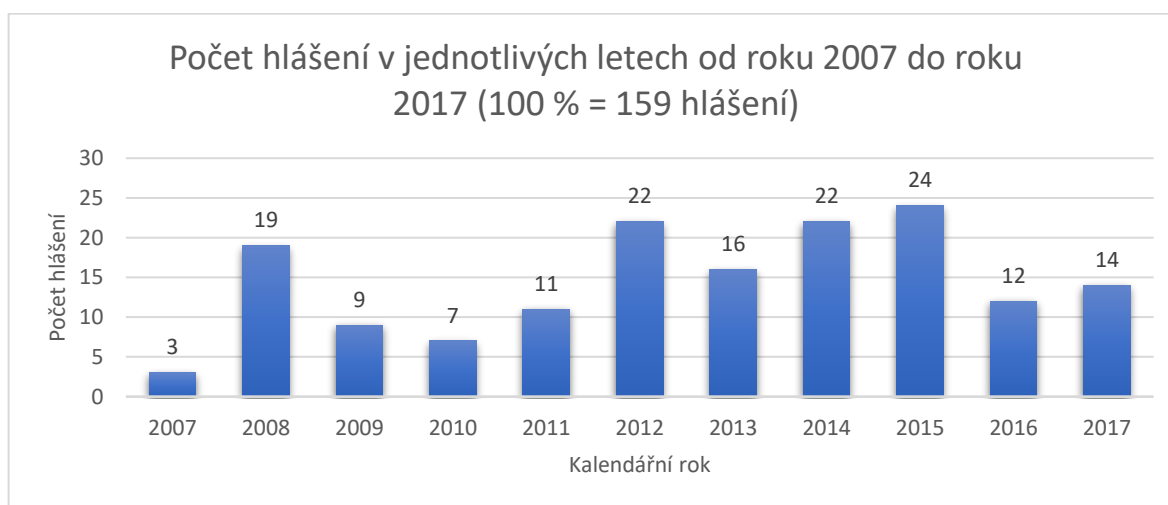
## 3.2. VÝSLEDKY

### 3.2.1. Analýza spontánního hlášení HPV vakcín

#### 3.2.1.1. Úvodní charakteristika

V CDNÚ, která je pod správou SÚKL, se vyskytovalo po filtraci a následujícím seskupení dat dohromady 159 hlášení, jež se týkala HPV vakcín.<sup>6</sup> Celkově se mezi těmito hlášeními objevilo 498 podezření na NÚ. Průměrně tedy 1 hlášení zahrnovalo asi 3,1 NÚ. Celkové množství hlášení za každý rok od května 2007 do října 2017 demonstruje graf 3. 100 % odpovídá celkově 159 hlášením.

Graf 3: Počet hlášení v jednotlivých letech (2007-2017)



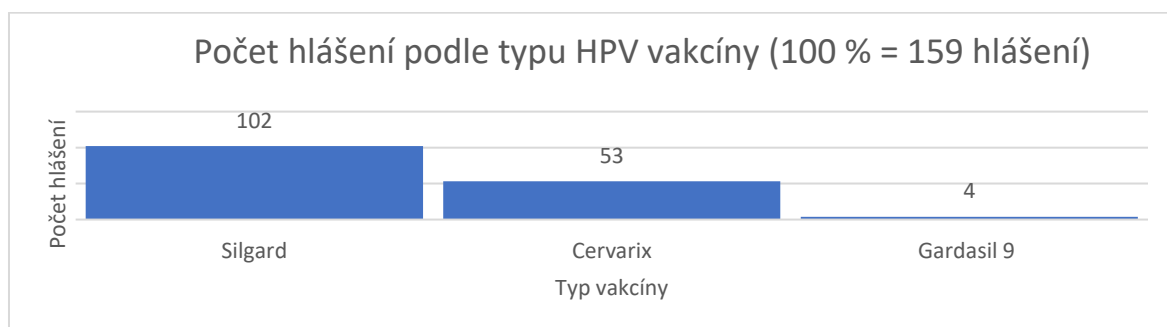
Nejnižší počet hlášení byl zaznamenán v letech 2007 (3 hlášení, 1,9 %) a 2010 (7 hlášení, 4,4 %).

Nejvíce se hlásilo v roce 2015 (24 hlášení, 15,1 %), následovně také v letech 2012 (22 hlášení, 13,8 %) a 2014 (22 hlášení, 13,8 %).

Hlášení se týkala 3 vakcín (Silgard/Gardasil, Cervarix a Gardasil 9). Vakcíny Silgard a Gardasil jsou účinné proti stejným typům HPV viru, vakcína Silgard se pouze časem na našem trhu přejmenovala na Gardasil, proto byly analyzovány společně.<sup>60</sup> Největší počet hlášení spadal na vakcínu Silgard se 102 hlášení (64,2 %). Vakcína Cervarix se objevila v 53 hlášeních (33,3 %) a vakcína Gardasil 9 ve 4 hlášeních (2,5 %). Množství hlášení u jednotlivých typů HPV vakcín je popsáno v grafu 4, 100 % označuje 159 hlášení.

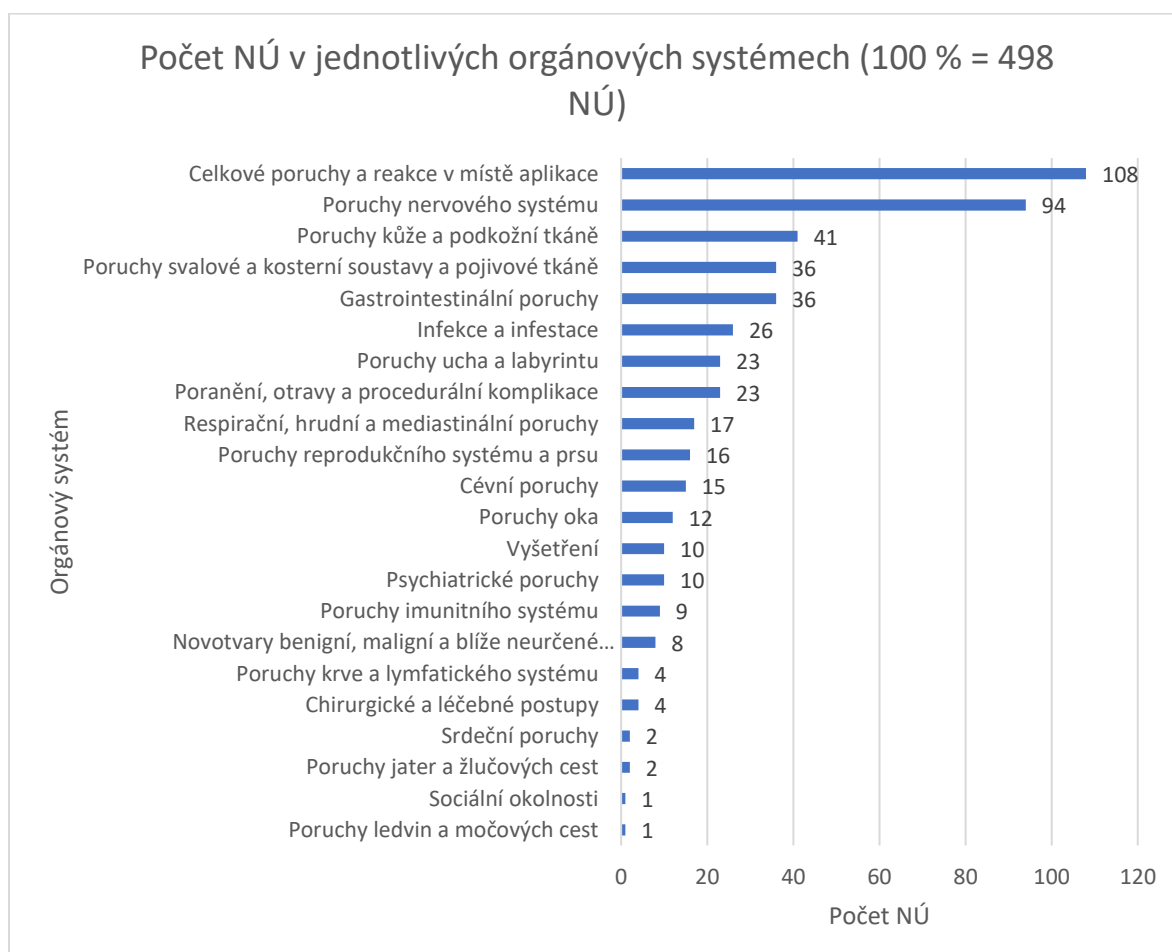


Graf 4: Počet hlášení podle typu HPV vakcíny



Jednotlivé NÚ se roztřídily do orgánových systémů podle terminologie MedDRA.<sup>50</sup> Vše je demonstrováno v grafu 5. Celkově bylo zachyceno 498 podezření na NÚ. Nejfrekventovaněji se objevovaly NÚ spadající do třídy „Celkové poruchy a reakce v místě aplikace“ (108 NÚ, 21,69 %), „Poruchy nervového systému“ (94 NÚ, 18,90 %). Další velmi často hlášené NÚ patřily do tříd „Poruchy kůže a podkožní tkáně“ (41 NÚ, 8,23 %), „Poruchy svalové a kosterní pojivové tkáně“ (36 NÚ, 7,23 %) a „Gastrointestinální poruchy“ (36 NÚ, 7,23 %). 100 % se rovná celkem 498 NÚ.

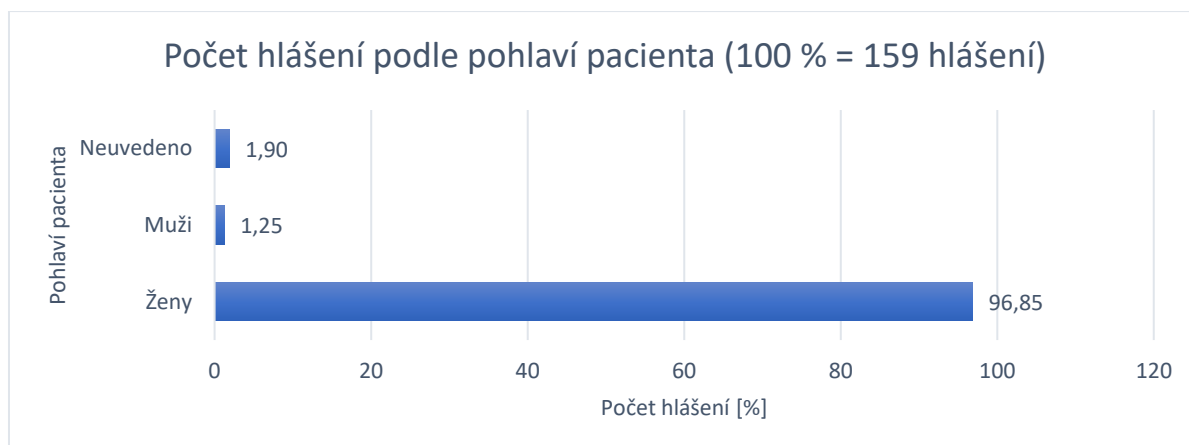
Graf 5: Počet NÚ podle klasifikace MedDRA



### 3.2.1.2. Informace o pacientovi

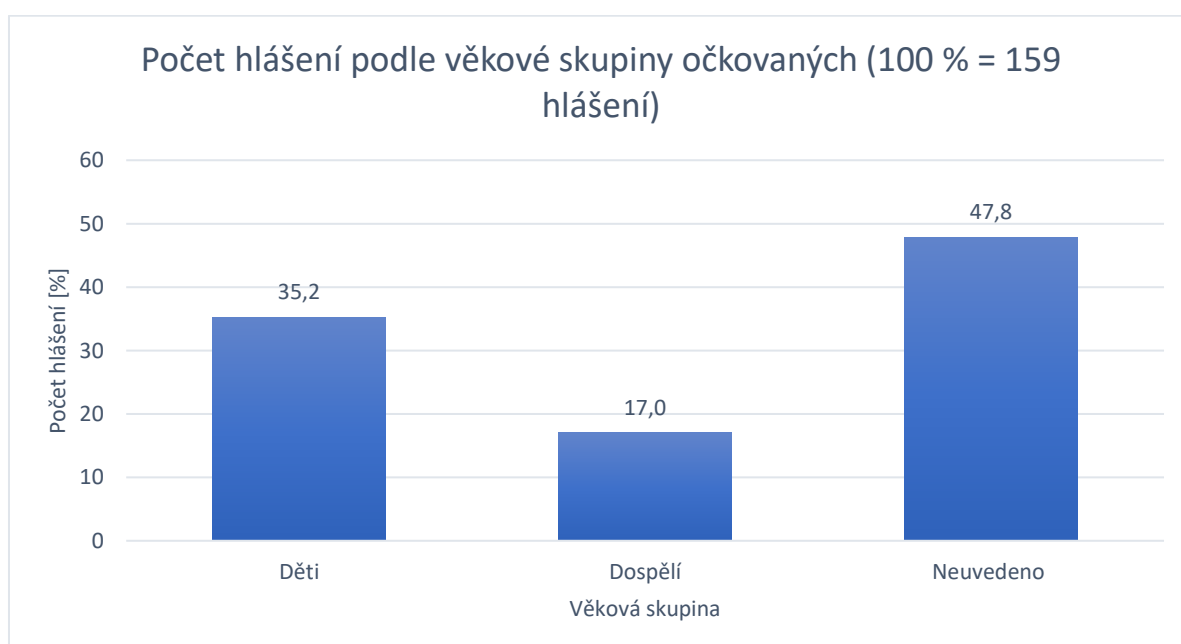
Největší počet hlášení spadal na ženy (154 hlášení, 96,85 %), jelikož se infekce HPV viru týká hlavně ženského pohlaví. Očkování byli i muži, kteří byli zahrnuti ve 2 hlášeních (1,25 %). 3 hlášení (1,90 %) neobsahovala informace o pohlaví pacienta. Množství hlášení dle pohlaví očkovaných vakcínou proti HPV ukazuje graf 6. 100 % zahrnuje všech 159 hlášení.

Graf 6: Počet hlášení podle pohlaví očkovaného pacienta



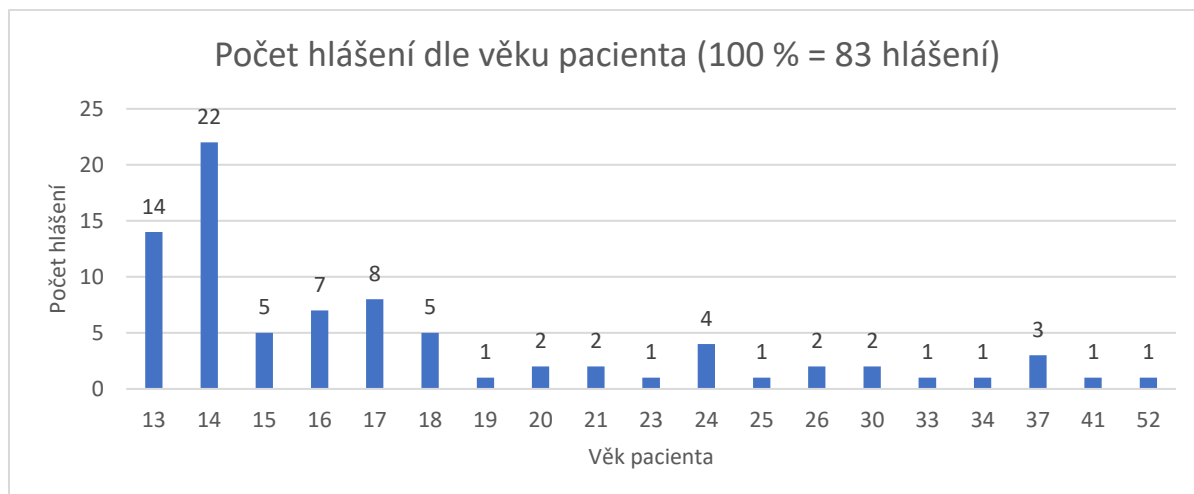
Hlášení se týkala hlavně dětí a dospívajících ve věku od 13 do 17 let (56 hlášení, 35,2 %). 27 hlášení (17,0 %) spadalo na dospělé pacienty a u zbývajících 76 hlášení (47,8 %) nebyl věk uveden. Graf 7 zobrazující počty hlášení v jednotlivých věkových skupinách z celkového množství 159 hlášení (100 %) je uveden níže.

Graf 7: Počet hlášení dle věkové skupiny očkovaných HPV vakcínami



Průměrný věk pacienta z celkem 83 známých hlášení (mimo hlášení typu „neuvedeno“) byl 18 let, medián se rovnal 16 let. Z těchto 83 hlášení se jich nejvíce týkalo 13letých (14 hlášení, 16,9 %) a 14letých (22 hlášení, 26,5 %) dětí. Byl vytvořen graf 8 demonstrující počet hlášení podle věku očkovaných pacientů uvedených u 83 známých hlášení, které v tomto grafu označují 100 %.

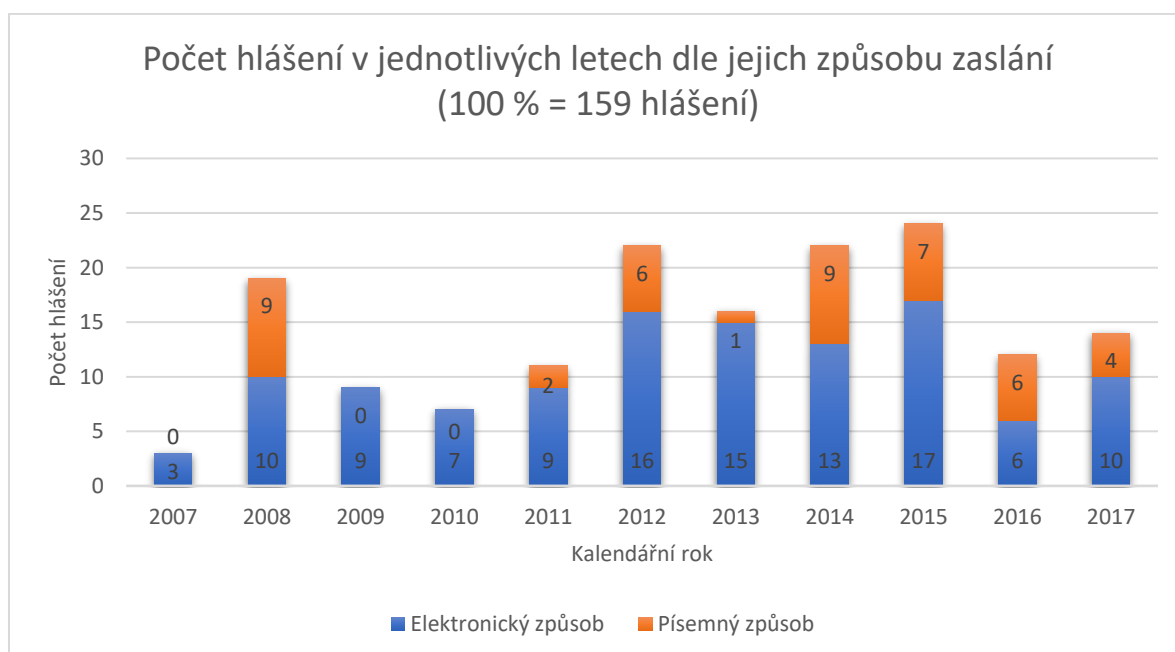
Graf 8: Počet hlášení podle věku očkovaného pacienta HPV vakcínami



### 3.2.1.3. Informace o způsobu a regionu hlášení

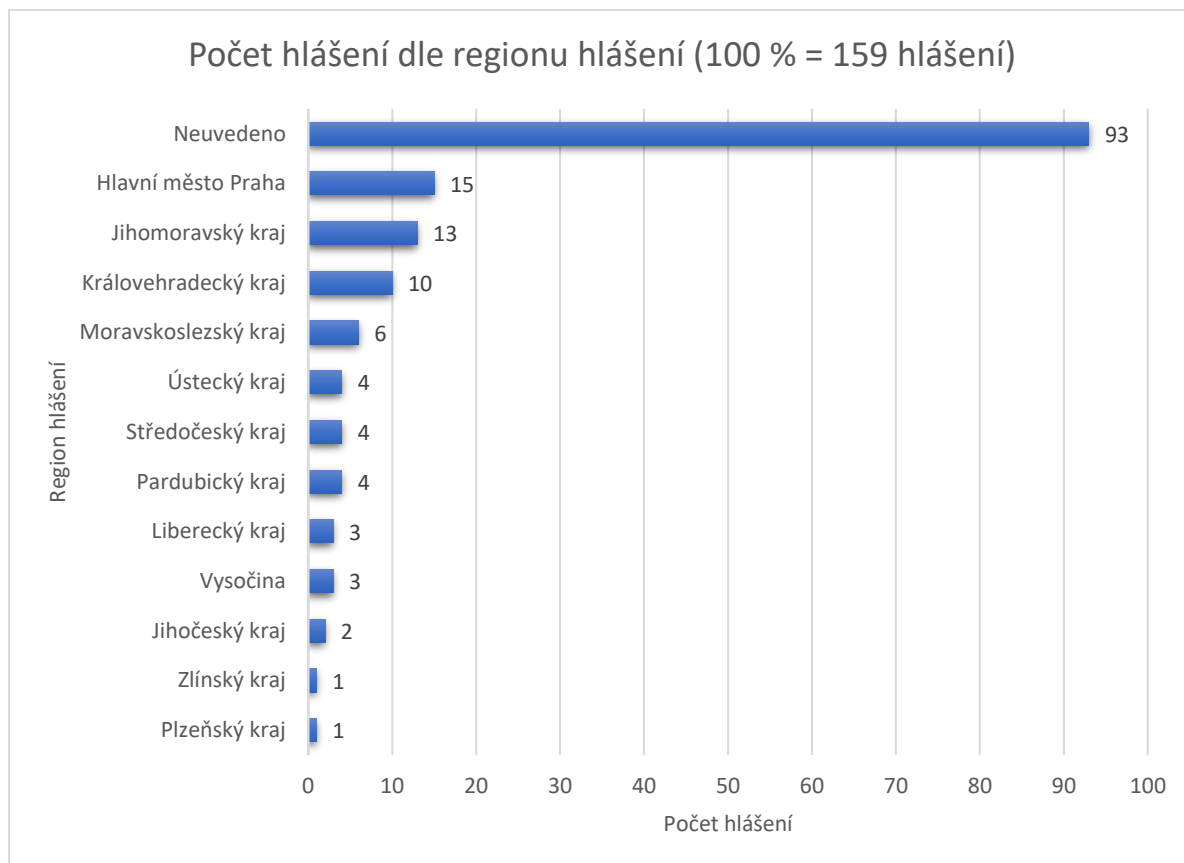
Nejvíce hlášení bylo zasláno elektronicky (115 hlášení, 72,3 %). Další méně častou cestou hlášení byla papírová forma (44 hlášení, 27,7 %). Skoro každým rokem převládala elektronická forma nad písemnou formou, což je ukázáno v grafu 9. 100 % v tomto grafu odpovídá 159 hlášením.

Graf 9: Počet hlášení v jednotlivých letech dle jejich způsobu zaslání



Ze známých uvedených údajů hlášení nejčastěji pocházela z hlavního města Prahy (15 hlášení, 9,4 %), dále z Jihomoravského (13 hlášení, 8,2 %), Královehradeckého (10 hlášení, 6,3 %) či Moravskoslezského kraje (6 hlášení, 3,8 %). U 93 hlášení (58,5 %) však nebyla data o jejich původu uvedena. Graf 10 zobrazuje počty hlášení podle regionu hlášení. 100 % se rovná 159 hlášením.

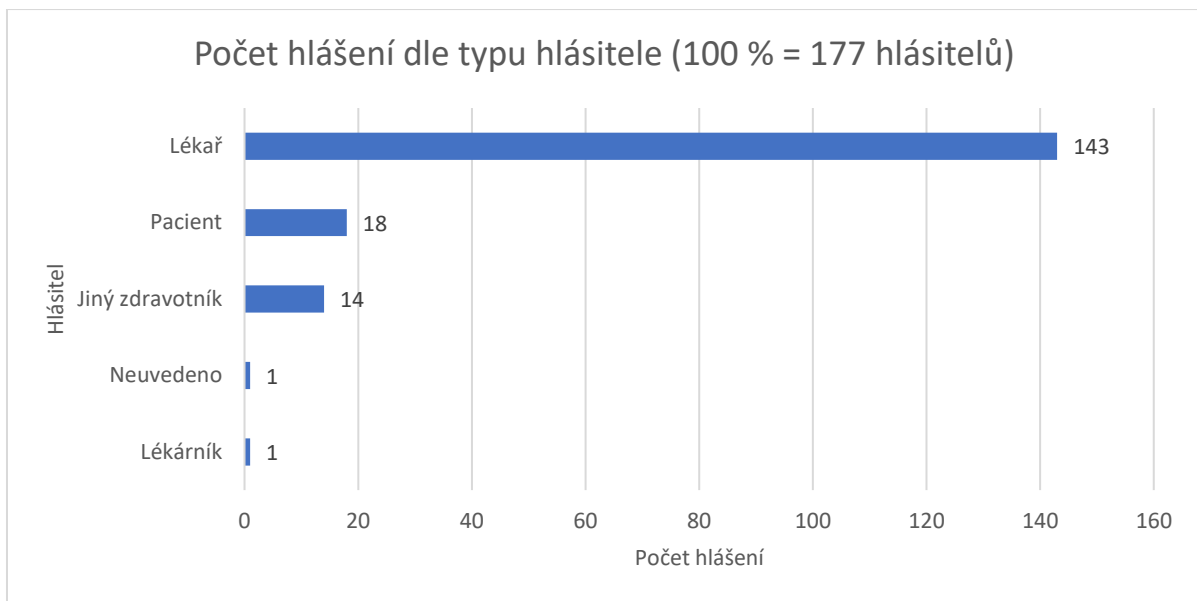
Graf 10: Počet hlášení dle regionu hlášení



#### 3.2.1.4. Informace o hlásiteli a jeho odbornosti

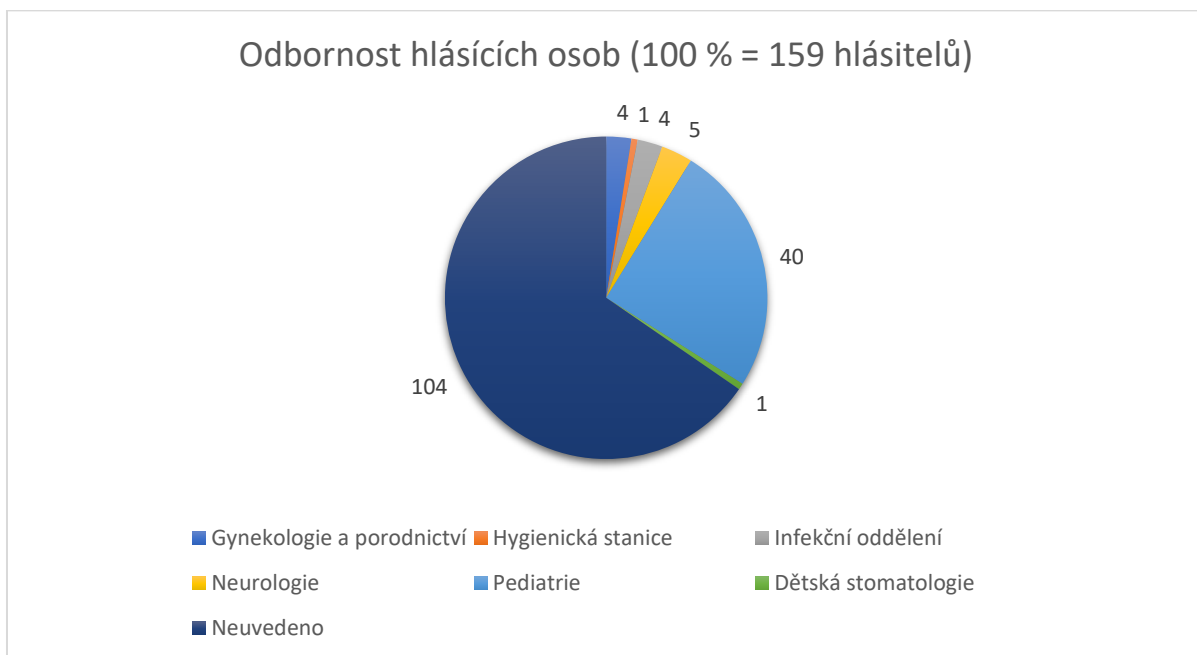
Podezření na NÚ mohou hlásit lékaři, jiní zdravotničtí pracovníci nebo i pacienti.<sup>6</sup> Mezi nejfrekventovanější hlásitele patřili lékaři (143 hlášení, 80,80 %), dále pacienti (18 hlášení, 10,20 %) a jiní zdravotníci (14 hlášení, 7,90 %). Lékárník hlásil pouze jednou (0,55 %) a 1 hlášení mělo neznámý původ (0,55 %). Počet hlášení dle typu hlásitele je zobrazen v grafu 11. Celkový počet hlásících osob byl 177 (100 %), přesáhl tedy množství všech hlášení, který se rovnal 159. Důvodem bývá nahlášení jednoho podezření na NÚ více osobami.

Graf 11: Počet hlášení podle typu hlásitele



Co se týká odbornosti hlásících osob, jednoznačně nejčastěji hlásili pediatři (40 hlášení, 25,20 %), dále se objevila hlášení od neurologů (5 hlášení, 3,14 %), gynekologů (4 hlášení, 2,50 %), z infekčních oddělení (4 hlášení, 2,50 %), hygienické stanice (1 hlášení, 0,63 %) nebo od dětského stomatologa (1 hlášení, 0,63 %). Většina hlásících osob však svou odbornost neuvedla (104 hlášení, 65,40 %). Odbornost hlásitelů je popsána v grafu 12 uvedeném níže. 100 % se rovná 159 hlásitelům.

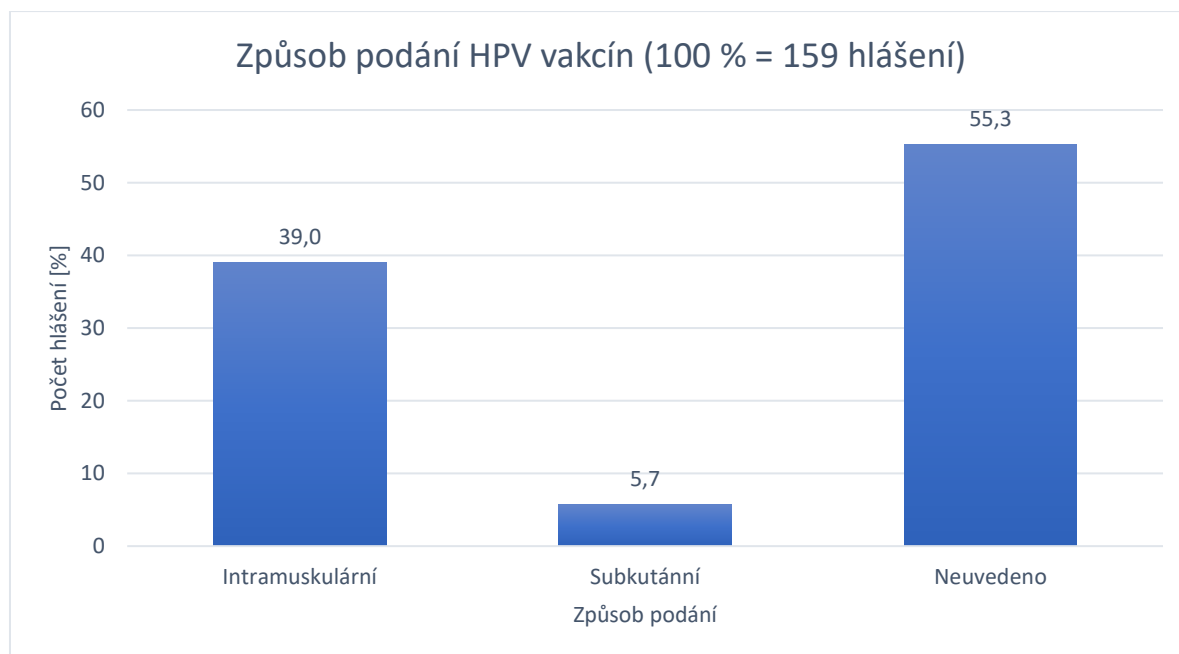
Graf 12: Odbornost hlásících osob



### 3.2.1.5. Informace o cestě podání HPV vakcín

Nejčastěji byly vakcíny podány intramuskulárně (62 hlášení, 39,0 %), což je jejich správný způsob podání.<sup>45,46,47</sup> U 9 hlášení (5,7 %) se ukázalo, že se vakcína aplikovala subkutánně, tedy nesprávně. U 88 hlášení (55,3 %) nebyl způsob podání uveden. Data jsou demonstrována v grafu 13. 100 % odpovídá 159 hlášením.

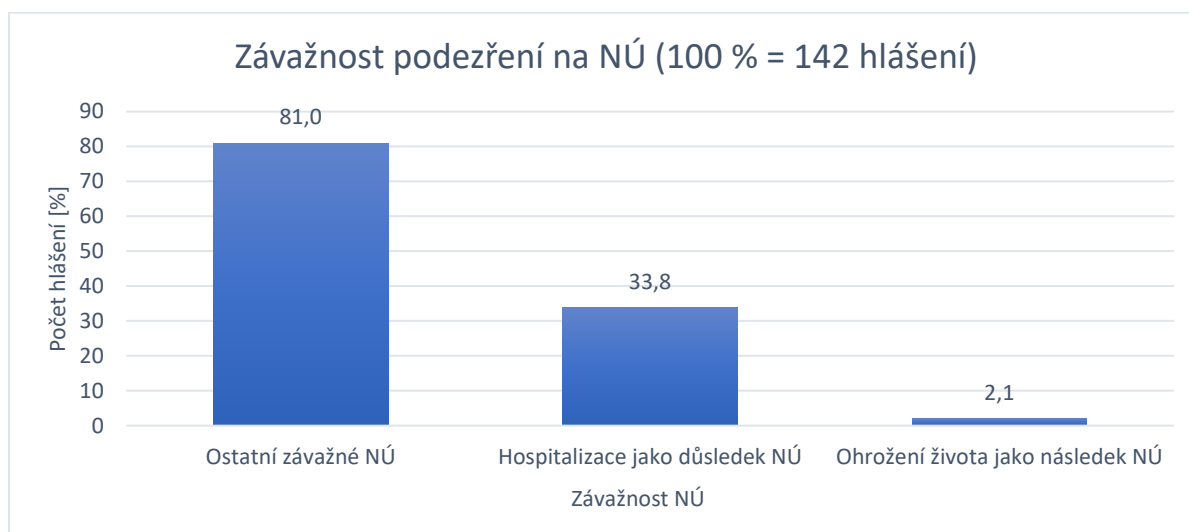
Graf 13: Způsob podání HPV vakcín



### 3.2.1.6. Závažnost podezření na NÚ

Většina podezření na NÚ byla považována za závažné nežádoucí reakce (142 hlášení, 89,3 %). 115 případů (81,0 %) se považovalo ze všech závažných NÚ za klinicky a lékařsky významnou reakci. 48 NÚ (33,8 %) vedlo k hospitalizaci. V důsledku 3 NÚ (2,1 %) došlo k ohrožení života. Jednalo se o vakcínu Silgard, po jejíž aplikaci se objevily závažné NÚ jako astmatický záchvat, přechodná porucha vědomí, cirkumorální cyanóza či zvýšené jaterní testy a abnormální elektrocardiogram (EKG). V jednom takovém případě užíval pacient zároveň i Euthyrox 50 g, u kterého je v SmPC psané, že by mohl způsobit arytmiie.<sup>71</sup> Mohl by být tedy příčinou abnormálního EKG, avšak v hlášení obsahující vakcínu Silgard není Euthyrox 50 g považován za suspektní LP. Žádný z NÚ nevedl k úmrtí a trvalé či dočasné invaliditě. Závažností podezření na NÚ se zabývá graf 14 uvedený níže. Jelikož bylo možné označit i další možnosti u jednoho konkrétního hlášení, celkový součet všech závažných NÚ, které se objevily tedy ve 142 hlášení, přesahoval 100 %.

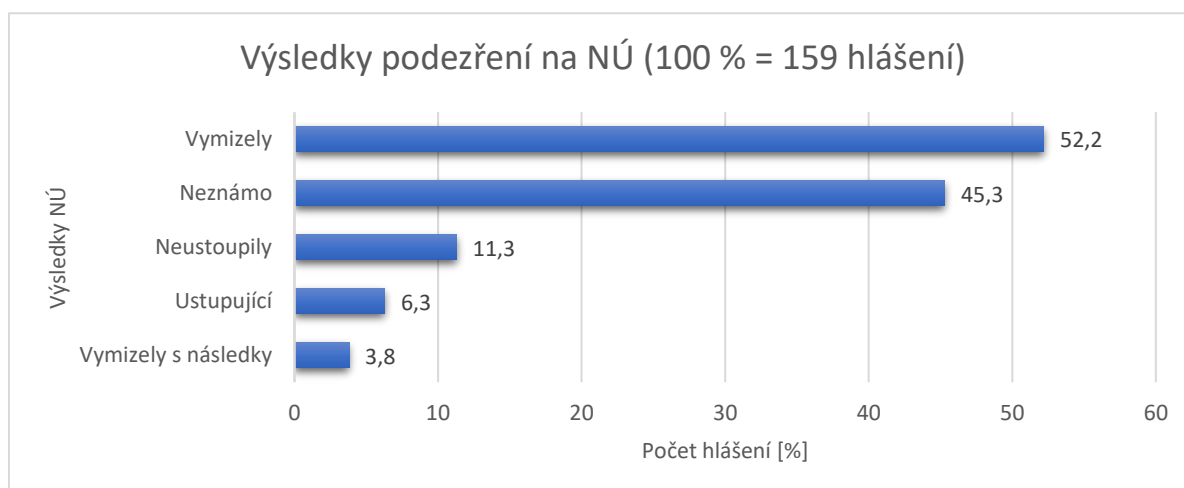
Graf 14: Závažnost hlášených podezření na NÚ po HPV vakcinaci



### 3.2.1.7. Výsledky podezření na NÚ

U 83 hlášení (52,2 %), tedy u více než poloviny pacientů, došlo k vymizení NÚ. V 72 případech (45,3 %) nebyl důsledek vedlejší reakce zmíněn. U 10 hlášení (6,3 %) bylo uvedeno, že NÚ ustupovaly. U dalších 18 hlášení (11,3 %) NÚ neustoupily, největší část z nich tvořily NÚ patřící do orgánových tříd „Celkové poruchy a reakce v místě aplikace“, dále „Gastrointestinální poruchy“ a „Poruchy nervového systému“. Žádné hlášení neobsahovalo fatální NÚ. V 6 případech (3,8 %) hlášení podezření na NÚ došlo k vymizení reakce s následky. V takových případech docházelo k selhání vakcinace, vývoji HPV infekce a vzniku cervikálních intraepitelových neoplazií. Protože se jednotlivá data i postupně doplňovala a finální výsledek nebyl u některých hlášení jasně určitelný, dohromady se tak součet rovnal více než 100 %. Jednotlivé výsledky zobrazuje graf 15. 100 % se rovná 159 hlášením.

Graf 15: Výsledky hlášených podezření na NÚ



### 3.2.1.8. Nejčastěji objevující se NÚ

Byly vybrány NÚ s největší četností ze všech 498 hlášených NÚ. Nejvíce se objevovaly bolest hlavy (s nejvyšším počtem 28 hlášení, 5,6 %), nevolnost (19 hlášení, 3,8 %), vertigo/závrať (17 hlášení, 3,4 %), horečka (16 hlášení, 3,2 %), únava (13 hlášení, 2,6 %), synkopa (11 hlášení, 2,2 %), dyspnoe/ztížené dýchání (8 hlášení, 1,6 %) či zvracení (7 hlášení, 1,4 %). Ve velké míře se vyskytovaly také lokální reakce (7 hlášení, 1,4 %) jako bolest (10 hlášení, 2,0 %), erytém/zarudnutí (12 hlášení, 2,4 %) či otok/edém (7 hlášení, 1,4 %). Docházelo také k selhání vakcinace (11 hlášení, 2,2 %) a rozvoji HPV infekce (12 hlášení, 2,4 %) a cervikálních intraepitelových neoplazií/lézí (15 hlášení, 3,0 %). Tabulka 11 demonstruje nejfrekventovaněji vyskytující se NÚ po HPV vakcinaci, které se v hlášeních objevily alespoň čtyřikrát.

*Tabulka 11: Nejčastěji vyskytující se hlášená podezření z NÚ po HPV vakcinaci rozdělené dle orgánových systémů MedDRA, které se vyskytly alespoň čtyřikrát*

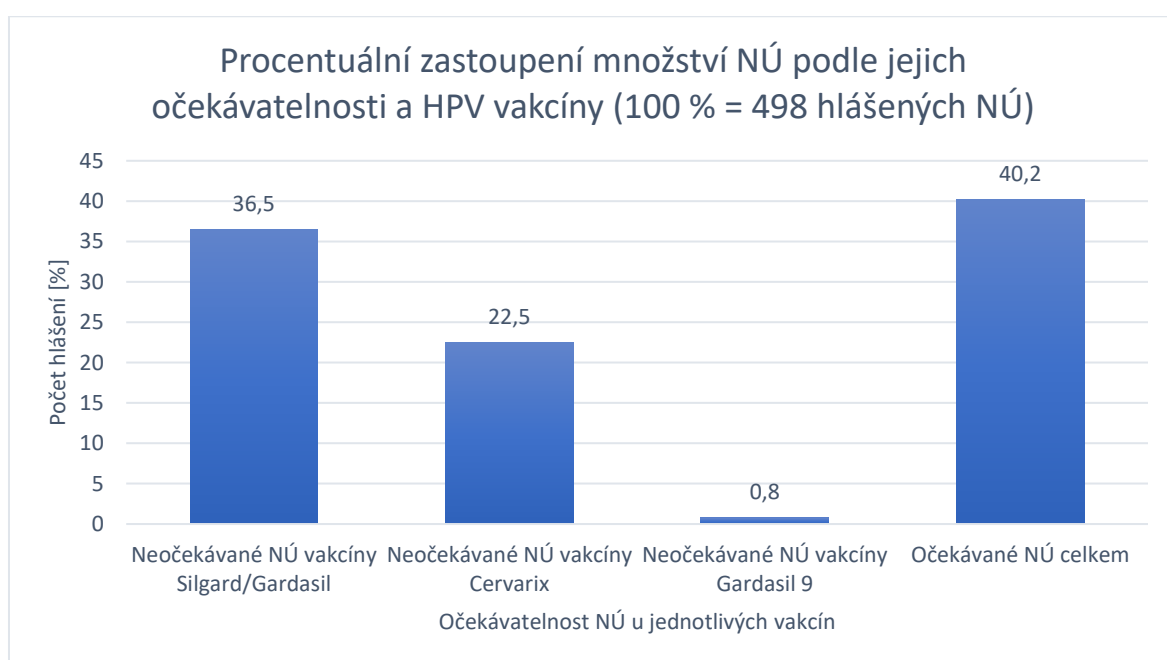
Orgánové systémy MedDRA	Nežádoucí účinky (počet)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Horečka (16), únava (13), reakce v místě aplikace injekce (7) včetně bolesti (10), otoku/edému (7), pocit slabosti (5), otok obličeje/tváře (4)
Vyšetření	Zvýšení teploty (5)
Gastrointestinální poruchy	Nevolnost (19), zvracení (7), bolest břicha (5)
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy (28), synkopa/mdloba (11), bezvědomí (5), generalizované tonicko-klonické záchvaty/křeče (4), skleróza multiplex (4), brnění končetin (4)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Erytém/zarudnutí (12), exantém (5)
Poruchy imunitního systému	Reakce přecitlivělosti (4)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Ztížené dýchání/dyspnoe (8)
Infekce a infestace	HPV infekce (12)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Bolest končetiny/paže/ruky (6), artralgie (6)
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo/závrať (17)
Cévní poruchy	Hypotenze (6)
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Genitální kondyloma (5)
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Selhání vakcinace (11), nesprávná cesta vakcinace (5)
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Cervikální intraepitelová neoplazie/léze/L-SIL/H-SIL (15)



### 3.2.1.9. Očekávatelnost NÚ

Ze všech hlášených nežádoucích reakcí, tedy 498, se 200 NÚ (40,2 %) ze spontánního hlášení vyskytovalo v SmPC vakcín Silgard/Gardasil, Cervarix a Gardasil 9. Ostatních 298 hlášených NÚ (59,8 %) se v SmPC jednotlivých vakcín neobjevilo. Po vakcíně Silgard/Gardasil se objevilo celkem 182 neočekávaných NÚ (36,5 % ze 498 NÚ), na vakcínu Cervarix pak dále připadlo 112 neočekávaných NÚ (22,5 % z celkem 498 NÚ) a na vakcínu Gardasil 9 přesně 4 NÚ (0,8 % ze 498 hlášených NÚ), jež se nevyskytly v SmPC. Procentuální zastoupení množství NÚ podle jejich očekávatelnosti a typu HPV vakcíny je uvedeno v grafu 16. 100 % odpovídá 498 NÚ.

Graf 16: Procentuální zastoupení množství NÚ dle jejich očekávatelnosti a typu HPV vakcíny



Z celkového počtu hlášených NÚ spadajících na vakcínu Silgard/Gardasil (dohromady 283 NÚ) zaobíraly neočekávané NÚ 64,3 %, u vakcíny Cervarix (celkem 203 NÚ) dosahovaly neočekávané NÚ výše 55,2 % a u vakcíny Gardasil 9 se objevilo z celkového množství NÚ hlášených u této vakcíny (12 NÚ) asi 33,3 % neočekávaných NÚ.

Následující tabulky 12-13 demonstrují neočekávané NÚ, které byly hlášeny jako podezření po očkování HPV vakcínami alespoň dvakrát. V příloze 1 jsou dodatečně shromážděny všechny neočekávané NÚ.

U vakcíny Silgard/Gardasil byla nejčastěji neočekávaně hlášena podezření na selhání vakcinace (7 hlášení) a neúčinnost léku (3 hlášení), což mohlo vést k hlášené HPV infekci (10 hlášení) a rozvoji cervikálních intraepitelových neoplazií (11 hlášení) nebo genitálních kondylomat (5 hlášení). Objevily

se i případy, kdy se vakcíny aplikovaly nesprávným způsobem (4 hlášení). Někteří pacienti často trpěli po očkování snížením krevního tlaku (4 hlášení), zvýšením teploty (4 hlášení), ztíženým dýcháním (3 hlášení), obrnou lícního nervu (3 hlášení) nebo záškuby ve svalech (3 hlášení). Často u pacientů docházelo k přechodným poruchám vědomím (3 hlášení) či úplné ztrátě vědomí (3 hlášení).

Kvadrivalentní vakcína byla ve dvou případech aplikována zároveň s jinými LP (jednou s vakcínou proti klíšťové encefalitidě, FSME-IMMUN, a v druhém případě s antimigrenikem, Sumigra), které se považovaly za další suspektní LP v těchto hlášeních. Podrobněji jsou tato hlášení rozebrána v sekci 3.3. „Diskuze“.<sup>73,75</sup>

*Tabulka 12: Neočekávané NÚ, které se vyskytly po očkování vakcínou Silgard/Gardasil alespoň dvakrát*

Neočekávaný NÚ	Počet
Cervikální intraepitelová neoplazie/léze/H-SIL/L-SIL	11
HPV infekce	10
Selhání vakcinace	7
Genitální kondyloma	5
Nesprávná cesta vakcinace	4
Hypotenze	4
Zvýšená teplota	4
Neúčinnost léku	3
Bezvědomí	3
Obrna lícního nervu	3
Přechodná porucha vědomí	3
Záškuby	3
Dyspnoe/ztížené dýchání	3
Bolest	2
Celková bolest těla	2
Otok paže	2
Pocit nepohody	2
Parestezie	2
Skleróza multiplex	2
Migréna	2
Neurologické subjektivní příznaky	2
Pocení	2
Generalizovaný exantém	2
Otok kloubu	2
Svalová slabost	2
Koxalgie	2
Fotofobie	2

Po vakcíně Cervarix se u pacientů nejčastěji objevovaly neočekávané NÚ jako ztížené dýchání (5 hlášení), erytém (4 hlášení), dále otok obličeje/tváře (3 hlášení), brnění (3 hlášení) či edém končetin (2 hlášení). Stejně jako u vakcíny Silgard/Gardasil docházelo k selhání vakcinace (4 hlášení) a následovně HPV nákaze (2 hlášení) a vzniku cervikálních intraepitelových neoplazií (4 hlášení).

*Tabulka 13: Neočekávané NÚ, které se objevily po očkování vakcínou Cervarix alespoň dvakrát*

Neočekávaný NÚ	Počet
Dyspnoe/ztížené dýchání	5
Erytém	4
Selhání vakcinace	4
Cervikální intraepitelová neoplazie/léze/H-SIL/L-SIL	4
Otok obličeje/tváře	3
Brnění končetin	3
Edém končetin	2
Bezvědomí	2
Nystagmus	2
Somnolence	2
Zmatenost	2
Kašel	2
HPV infekce	2
Bolest zad	2
Rozmazané vidění	2
Rotační vertigo/točení hlavy	2
Bledost	2
Hypotenze	2
Natažení	2
Namožení	2

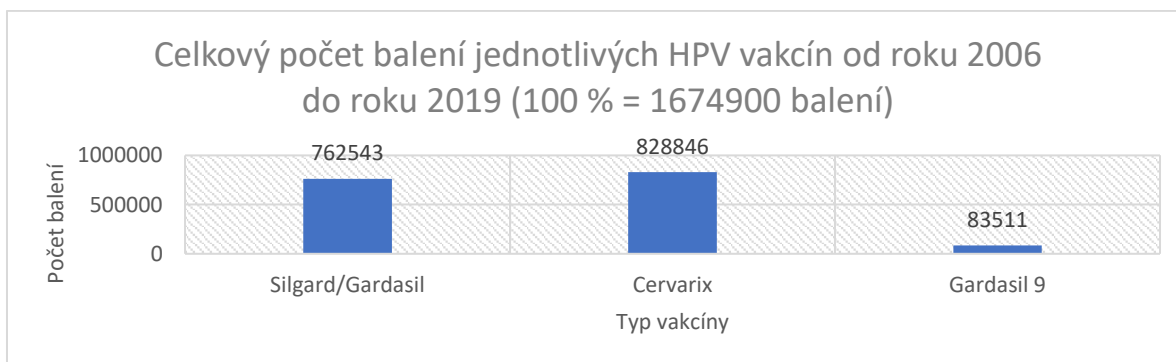
U vakcíny Gardasil 9 byly hlášeny neočekávané NÚ jako skleróza multiplex, tinnitus, nesprávná cesta vakcinace a indurace. Všechny uvedené NÚ nonvalentní vakcíny se v hlášeních objevovaly pouze jednou.

## 3.2.2. Spotřeba HPV vakcín v ČR

### 3.2.2.1. Celková spotřeba HPV vakcín

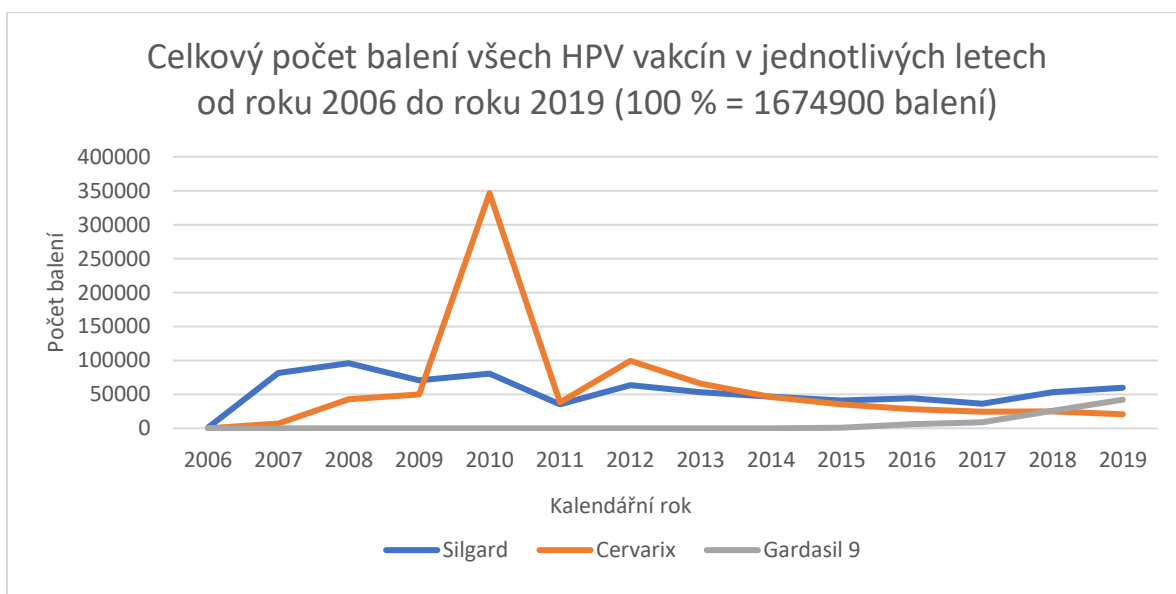
Jako první se hodnotila celková spotřeba jednotlivých HPV vakcín v období od roku 2006 do roku 2019. Spotřeba byla vyjádřena v počtu balení. Nejvyšších hodnot dosahovala vakcína Cervarix s 828846 baleními, dále následovala vakcína Silgard/Gardasil s celkovým počtem balení 762543. Nejméně balení bylo spotřebováno u vakcíny Gardasil 9, tedy 83511 balení, jelikož u ní došlo k registraci až v roce 2015.<sup>47</sup> Dohromady za všechny tři vakcíny bylo tedy spotřebováno 1674900 balení. Celkové množství balení každého typu HPV vakcín za celé období je demonstrováno v grafu 17, 100 % odpovídá 1674900 balením.

Graf 17: Celkové množství balení jednotlivých HPV vakcín za období od roku 2006 do roku 2019



V následujícím uvedeném grafu 18 jsou uvedeny spotřeby v počtu balení jednotlivých HPV vakcín za každý rok, 100 % označuje celkový počet 1674900 balení. Výsledky jsou popsány v kapitolách níže.

Graf 18: Celkové množství balení všech HPV vakcín v jednotlivých letech (2006-2019)

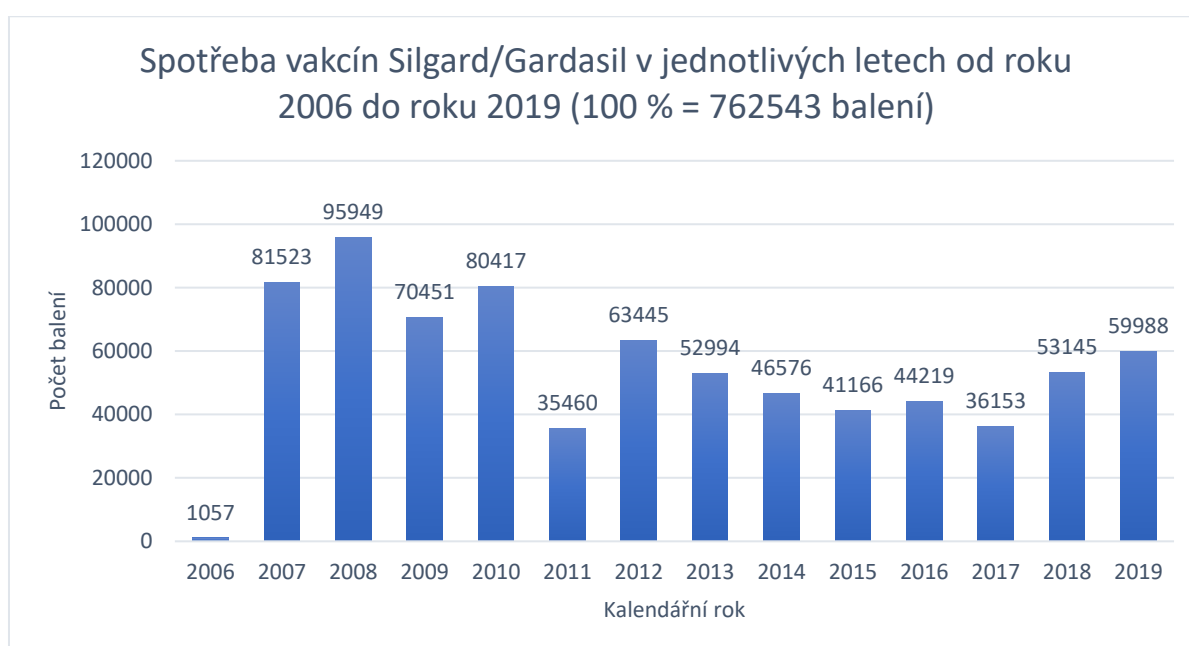


### 3.2.2.2. Spotřeba HPV vakcín v jednotlivých letech

#### a) Vakcína Silgard/Gardasil (J07BM01)<sup>91</sup>

Jako první se na trhu objevila vakcína Silgard/Gardasil, konkrétně v září roku 2006.<sup>45</sup> Spotřeba v tomto roce byla minimální s pouze 1057 baleními. Dále byly vyhodnoceny nižší počty balení v letech 2011 (35460 balení) a 2017 (36153 balení). Naopak největší počet balení se spotřeboval v letech 2008 (95949 balení), 2007 (81523 balení) a 2010 (80417 balení). Spotřebu vakcín Silgard/Gardasil v počtu balení za každý rok (2006-2019) zobrazuje graf 19, 100 % se rovná celkovému počtu 762543 balení.

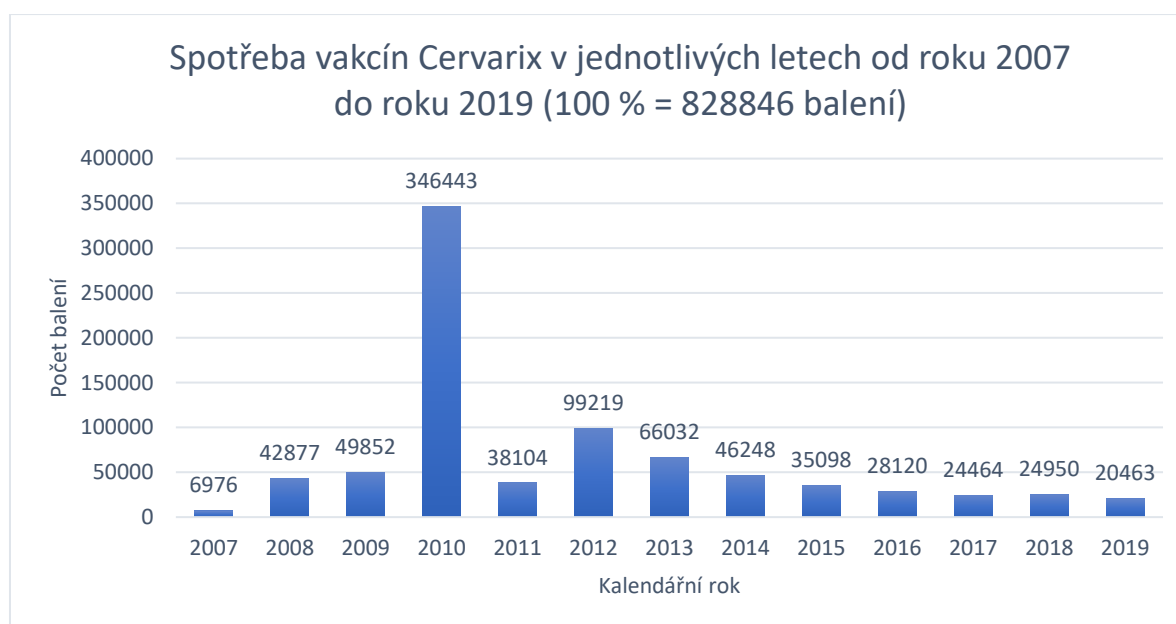
Graf 19: Spotřeba vakcín Silgard/Gardasil v počtu balení v jednotlivých letech od roku 2006 do roku 2019



#### b) Vakcína Cervarix (J07BM02)<sup>91</sup>

Jak bylo v předchozích výsledcích zjištěno, vakcína Cervarix excelovala v počtu balení (celkem 828846 balení). Tato vakcína byla registrována jeden rok po vakcíně Silgard/Gardasil, přesně v září roku 2007.<sup>46</sup> Nejvíce balení se spotřebovalo jednoznačně v roce 2010 (346443 balení), dále v letech 2012 (99219 balení) a 2013 (66032 balení). Nejméně balení se spotřebovalo v letech 2007 (6976 balení) a 2019 (20463 balení). Celkový počet balení vakcín Cervarix (100 % = 828846 balení) za každý rok ukazuje graf 20.

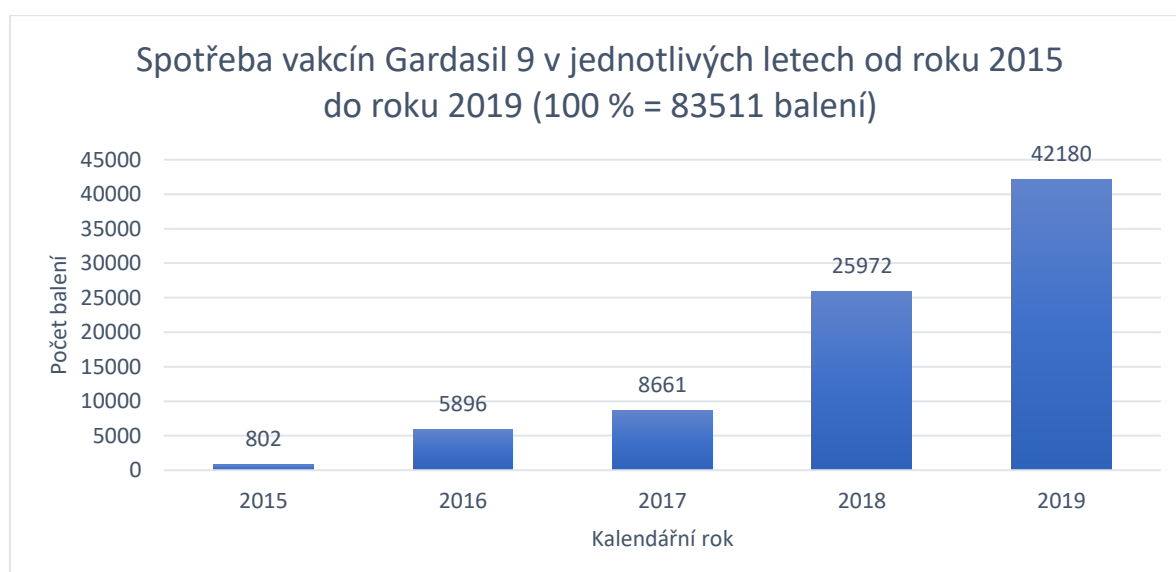
Graf 20: Spotřeba vakcín Cervarix v počtu balení v jednotlivých letech od roku 2007 do roku 2019



c) Vakcína Gardasil 9 (J07BM03)<sup>91</sup>

Vakcína Gardasil 9 je poslední HPV vakcínou, která byla registrovaná na českém trhu, konkrétně k tomu došlo v červnu roku 2015.<sup>47</sup> Z tohoto důvodu je celková spotřeba oproti ostatním HPV vakcínám nižší (83511 balení). Nejvyšší počet balení vakcíny Gardasil 9 byl spotřebován v roce 2019 (42180 balení). Naopak nejnižší spotřeba této vakcíny byla zaznamenána v roce 2015 (802 balení). Spotřeba se každoročně zvyšovala, což je možné vyčíst z grafu 21, který zobrazuje spotřebu vakcíny Gardasil 9 v počtu balení za každý rok (2015-2019), 100 % tedy označuje 83511 balení.

Graf 21: Spotřeba vakcín Gardasil 9 v počtu balení v jednotlivých letech od roku 2015 do roku 2019



### 3.3. DISKUZE

Výsledky první části této diplomové práce zahrnují informace vycházející ze spontánních hlášení podezření na NÚ po očkování HPV vakcínami (Silgard/Gardasil, Cervarix a Gardasil 9). Tato hlášení jsou nashromážděna v CDNÚ Státního ústavu pro kontrolu léčiv, konkrétně bylo hodnoceno období od května roku 2007 do října roku 2017. HPV vakcíny jsou v téhle době jednou z významných preventivních prostředků proti HPV infekci a jejich bezpečnost je po uvedení na trh stále diskutována. Za účelem zhodnocení poměru přínosů a rizik určitého LP se pravidelně analyzují spontánní hlášení, přičemž tato práce je prvním dílem zabývající se analýzou spontánních hlášení z CDNÚ po HPV vakcinaci. Výsledky vycházejí z celkového počtu 159 hlášení.<sup>3,6</sup>

Na základě výsledků lze usoudit, že celkové množství hlášení s nadcházejícími roky stoupal, avšak ne vždy pravidelně. Nejvyšší množství hlášení bylo zachyceno v roce 2015 (24 hlášení), což je možné přisuzovat v tento rok registrované vakcíně Gardasil 9. Celkově nejvíce se hlásilo v období od roku 2012 do roku 2015. Naopak nejméně hlášení bylo přijato v roce 2007 (od května, konkrétně 3 hlášení), tedy rok po uvedení na trh první registrované HPV vakcíny – Silgard. Jelikož byla tato vakcína na trhu jako první, byla také nejvíce hlášenou HPV vakcínou (64,2 % hlášení), chronologicky následovala vakcína Cervarix (33,3 % hlášení) a nejméně se hlásily NÚ po očkování vakcínou Gardasil 9, která byla registrována až v roce 2015 (2,5 % hlášení).

Pro srovnání a doplnění těchto dat byla využita databáze EudraVigilance. Co se týká vakcíny Cervarix, celkem bylo v rámci Evropy ke dni 13.2.2021 podáno nejvíce hlášení v Nizozemsku (1784 hlášení), v Itálii (1106 hlášení) a ve Velké Británii (919 hlášení). Česká republika se s 56 hlášeními v této databázi umístila na 10. místě. Za celé období bylo k tomuto dni celkem nahlášeno 7664 případů, 68,3 % z nich se týkalo 12-17letých dětí a 96,9 % ze všech případů bylo dívek nebo žen.<sup>93</sup>

Za vakcínu Silgard/Gardasil bylo ke dni 13.2.2021 nejvíce případů hlášeno v Německu (2657 hlášení), v Dánsku (1190 hlášení) a ve Francii (1178 hlášení). ČR se umístila na 12. místě v množství nahlášených podezření na NÚ. Celkově bylo do tohoto dne zachyceno 18782 hlášení podezření na NÚ, 50,1 % spadalo na 12-17leté děti a 92,1 % z celkového počtu se týkalo žen.<sup>93</sup>

Největší počet hlášení podezření na NÚ týkajících se vakcíny Gardasil 9 byl k tomuto dni zjištěn v Německu (1379 hlášení), v Itálii (456 hlášení) a ve Francii (324 hlášení). ČR se v rámci Evropy umístila s počtem 65 hlášení na 12. místě. Celkově bylo nahlášeno 5544 případů, 46,0 % se týkalo 12-17letých dětí, ze souhrnného počtu spadalo 76,6 % na ženy a dívky.<sup>93</sup>

Nejčastěji hlášená podezření z NÚ byly: bolest hlavy (5,6 %), nevolnost (3,8 %), závrať (3,4 %), horečka (3,2 %), únava (2,6 %), synkopa (2,2 %), dyspnoe/ztěžené dýchání (1,6 %), zvracení (1,4 %),

dále také lokální reakce (1,4 %) jako bolest (2,0 %), erytém/zarudnutí v místě podání injekce (2,4 %) či otok/edém (1,4 %). Často se i stávalo, že naopak selhala vakcinace (2,2 %), a došlo tak k vývoji papilomavirové infekce (2,4 %) a cervikálních intraepitelových lézí (3,0 %). S četností 1,2 % se u pacientů rozvinuly NÚ jako bolest končetiny/paže/ruky, artralgie či hypotenze, výše 1 % dosahovaly NÚ jako pocit slabosti, zvýšená teplota, bolest břicha, exantém, vznik genitálních kondylomat, upadnutí do bezvědomí či se se stejnou četností objevovala i nesprávná cesta vakcinace. Docházelo také k otokům tváře/obličeje, rozvoji generalizovaných tonicko-klonických záchvatů/křečí, sklerózy multiplex, brnění končetin a reakce přecitlivělosti (0,8 %).

Dle výsledků databáze CDNÚ a databáze EudraVigilance se nejčastěji vyskytovaly po HPV vakcinaci NÚ patřící do orgánových systémů „Celkové poruchy a reakce v místě aplikace“ a „Poruchy nervového systému“, dále se také objevovaly NÚ z tříd „Gastrointestinální poruchy“ „Poruchy svalové a kosterní pojivové tkáně“ a „Poruchy kůže a podkožní tkáně“.<sup>93</sup>

Až 89,3 % podezření na NÚ se řadilo mezi závažné NÚ. Po 33,8 % NÚ z celkového počtu závažných NÚ následovala hospitalizace. Pouze 3 NÚ vedly k ohrožení života. Žádný případ neskončil smrtí a zároveň nevedl ani k trvalé nebo dočasné invaliditě.

Neočekávané NÚ tvořily z celkového množství nahlášených NÚ 59,8 %. Tyto NÚ nebyly nalezeny v SmPC vakcín Silgard/Gardasil, Cervarix ani Gardasil 9.<sup>45,46,47</sup>

Na základě analýzy spontánního hlášení bylo možné nalézt pouze farmakovigilanční signály, což jsou nežádoucí reakce, které se objeví v tomto případě po HPV vakcinaci, nejsou obvyklé a není možné je vyhledat v SmPC těchto vakcín. Tyto signály je nutné dále sledovat a hodnotit, porovnávat je s výsledky dalších studií, aby se mohlo případně uvažovat o jejich uvedení do SmPC. Prozatím nelze potvrdit kauzalitu a asociaci.<sup>5,6,55</sup>

Účinnost vakcín není stoprocentní, proto by nebylo nutné navrhnout pro přezkoumání ta hlášení, ve kterých se u vakcín Silgard i Cervarix objevila hlášení podezření na NÚ jako selhání vakcinace, neúčinnost léku, a tudíž i rozvoj HPV infekce a potíží s ní spojených. Vakcína Silgard se dále charakterizovala neočekávanými NÚ jako zvýšená teplota (4x), hypotenze (4x), ztížené dýchání (3x), obrna lícního nervu (3x), záškuby ve svalech (3x), přechodná porucha vědomí (3x) či úplná ztráta vědomí (3x). Kromě zvýšené teploty (jelikož horečka je již v SmPC) by bylo výhodné tyto NÚ podrobněji prozkoumat a srovnat i s ostatními studiemi, aby bylo možné potvrdit kauzalitu a asociaci, případně také uvažovat o jejich uvedení do SmPC. Pro srovnání byla využita data z evropské databáze EudraVigilance ze dne 13.2.2021. Ztížené dýchání/dyspnoe se objevovalo ve 953 hlášeních (v SmPC je bronchospasmus), hypotenze byla identifikována 301x, zvýšená teplota 67x, obrna lícního nervu 139x, svalové záškuby 163x, přechodná porucha vědomí 47x a bezvědomí 87x.<sup>93</sup>



Kvadrivalentní vakcína se v jednom případě aplikovala zároveň s vakcínou proti klíšťové encefalitidě, FSME-IMMUN, která se považovala za další suspektní LP. V tomto hlášení se objevilo podezření na synkopu, záškuby nebo přechodnou poruchu vědomí. Žádný z těchto NÚ se nenacházel v SmPC vakcíny FSME-IMMUN, tudíž lze označit synkopu jako očekávaný NÚ vakcíny Silgard/Gardasil nebo neočekávaný NÚ vakcíny FSME-IMMUN a záškuby či přechodnou poruchu vědomí jako neočekávané NÚ kvadrivalentní vakcíny i vakcíny proti klíšťové encefalitidě.<sup>45,75</sup>

Vakcína Silgard/Gardasil byla jednou hlášena s léčivým přípravkem účinným proti migrénám, Sumigra, který byl také označen za suspektní. Byly hlášeny NÚ jako tonicko-klonické záchvaty, zvracení, migréna a svalová slabost. Migréna a svalová slabost se nevyskytovala v SmPC léčivého přípravku Sumigra, tudíž je možné tyto vedlejší reakce považovat za neočekávané NÚ kvadrivalentní vakcíny i antimigrenika. Zvracení a tonicko-klonické záchvaty se objevovaly v SmPC obou LP, proto je lze označit za očekávané NÚ vakcíny Silgard/Gardasil a antimigrenika Sumigra.<sup>45,73</sup>

U vakcíny Cervarix by se dala takto dále hodnotit hlášení podezření na NÚ, jež se vyskytly neočekávaně, příkladem jsou ztížené dýchání (5x), erytém (4x), otok tváře/obličeje (3x) nebo brnění končetin (3x). V databázi EudraVigilance se objevily ke dni 13.2.2021 ztížené dýchání 298x, erytém 278x a otok tváře/obličeje 15x.<sup>93</sup>

U vakcíny Gardasil 9 se neočekávaně rozvinuly rousťroušená skleróza, objevovaly se také neočekávané vedlejší reakce jako tinnitus či indurace. Stalo se také, že vakcína nebyla vhodně aplikována. Všechna hlášení podezření na NÚ se objevovala pouze jednou, což je poměrně nízký počet hlášení, aby se dalo usuzovat o možné kauzalitě a asociaci, případně by bylo potřeba dalších dat získaných během studií. V databázi EudraVigilance byla roztroušená skleróza nalezena 23x, tinnitus 31x a indurace 23x.<sup>93</sup>

Výsledky z databází PubMed a UpToDate se z velké části shodovaly s výsledky analýzy spontánního hlášení podezření na NÚ. Souhrnně lze usoudit, že nejčastěji se objevovaly obvyklé vedlejší reakce jako reakce v místě aplikace injekce (bolest, otok, zarudnutí/erytém či pruritus), a to až z 20-80 %. Mezi systémové NÚ, které je možné považovat za související s HPV vakcinací, patří horečka, bolest hlavy, únava, gastrointestinální obtíže (zvracení, průjem, nevolnost a bolest břicha), myalgie, artralgie, dyspnoe, malátnost, závrať, synkopa, mdloba či rozvoj alergických reakcí (například vyrážka). Méně často se po HPV vakcinaci rozvinuly vedlejší reakce jako anafylaktická reakce, lymfadenopatie, kašel, bolest krku (hltnu), tremor, myoklonické pohyby, celková bolest, poruchy chůze, spánku či paměti, parestezie, fotofobie, astenie či otok tváře/obličeje. Minimální riziko vzniku spadá na onemocnění jako akutní diseminovaná encefalomyelitida, roztroušená skleróza, antifosfolipidový syndrom, systémový lupus erythematosus, VTE (objevila se flebotrombóza dolních

končetin), idiopatická trombocytopenická purpura, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, epilepsie, myozitida, optická neuritida, migréna či může dojít i k paralýze. Souvislost vzniku těchto onemocnění s HPV vakcinací však byla na základě studií často popřena pro nedostatek důkazů. Všechny uvedené NÚ a onemocnění se objevovaly zároveň v SmPC HPV vakcín, vyjma reakcí jako dyspnoe (v SmPC se vyskytoval pouze bronchospasmus), tremoru, celkové bolesti, poruch spánku, chůze a paměti, fotofobie, otoku tváře/obličeje, roztroušené sklerózy, antifosfolipidového syndromu, systémového lupus erythematosus, VTE, Crohnovy choroby, ulcerózní kolitidy, epilepsie, myozitidy, optické neuritidy, migrény či paralýzy. V SmPC se objevuje také vznik GBS, který byl v rámci studií často zmiňován, avšak dle studií neexistuje dostatek důkazů, aby se dalo tvrdit, že vznik tohoto onemocnění je spojen právě s HPV vakcinací. Všechny HPV vakcíny se dle studií považovaly za podezřelé ze vzniku CRPS, POTS fibromyalgie, myalgické encefalopatie/chronického únavového syndromu či neuropatie tenkých vláken, které souvisejí s příznaky jako únava, chronická bolest hlavy, tremor, rozsáhlá bolest, myoklonické pohyby, mdloba, změna gastrointestinální motility, slabost končetin, poruchy chůze, parestezie, fotofobie, poruchy spánku, paměti, koncentrace či menstruačního cyklu. Publikace ze současné doby uvedly, že během těchto onemocněních se vyvíjejí autoprotilátky s agonistickým účinkem na receptory autonomního systému, které mohou být příčinnou vzniku těchto onemocnění po HPV vakcinaci. EMA však tuto spojitost vyloučila pro nedostatek důkazů a zároveň poukázala na to, že se tato onemocnění běžně rozvíjejí u dětí i dospívajících. I když nebyla zjištěna žádná spojitost mezi vznikem kongenitálních anomálií během těhotenství a náhlým potratem, není vhodné aplikovat vakcíny těhotným ženám. Během studií se také zjistilo, že žádná smrt nesouvisela s HPV vakcinací. Z výsledků spontánního hlášení nebylo zároveň žádné úmrtí nahlášeno. Dle studií jsou vakcíny považovány za bezpečné a dobře tolerované.

45,46,47,64,65,66,67,68,70,72,74,76,77,78,79

V této práci byla také analyzována spotřeba HPV vakcín v ČR od roku 2006 do roku 2019. K tomu byly využity data opět poskytnutá Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

Od roku 2006, kdy byla registrována první vakcína Silgard, spotřeba v množství balení postupně rostla, to stejné lze říct o vakcíně Cervarix, která byla uvedena na trh v roce 2007.<sup>45,46</sup> Jednoznačně nejvyšší celková spotřeba vakcín byla v roce 2010, konkrétně se nejvíce spotřebovalo vakcíny Cervarix. Od roku 2011 spotřeba těchto dvou vakcín většinou klesala a postupně se ustálila na hranici okolo 25000-55000 balení. Naopak v roce 2015 byla registrována další vakcína Gardasil 9, která pokrývá nejvíce typů HPV viru a její spotřeba každoročně rostla.<sup>39,47</sup> Celková spotřeba všech vakcín dohromady však od roku 2018 mírně stoupala.

Na základě těchto výsledků byla odhadnuta proočkovanost populace v ČR. Podle výsledků Českého statistického úřadu se na území ČR 31.12.2018 nacházelo 103505 13letých dětí, z toho 50438 bylo dívek.<sup>85</sup> Množství spotřebovaných balení HPV vakcín za celý rok 2018 dosahoval výše 104067 balení. Výsledná spotřeba na počet obyvatel však byla 2x nižší, jelikož se do 13(14) let jeden člověk očkuje pouze dvěma dávkami.<sup>45,46,47,87</sup> Pokud bychom tedy data vztáhli pouze na počet dětí ve věku 13 let, které byly v tomto roce očkovaní dvěma dávkami, jejich počet by odpovídal asi 52 033 jedincům.

Pokud by se toto množství očkovaných jedinců vztahovalo na celkový počet třináctiletých dětí v ČR k 31.12.2018, to znamená na chlapce i dívky dohromady, procentuálně by se proočkovanost v ČR odhadovala do výše 50,27 %.

V následujícím roce 2019 bylo dle Českého statistického úřadu ke dni 31.12.2019 v České republice 109443 třináctiletých dětí, 53080 z tohoto množství tvořily dívky.<sup>61</sup> V roce 2019 se dohromady spotřebovalo 122631 balení HPV vakcín. Spotřeba se opět dělila dvěma dávkami. V případě, že by se výsledné informace vztahovaly na třináctileté děti očkované dvěma dávkami, celkově by bylo očkováno 61315 osob.

Jestliže by se tento počet vakcinovaných osob zaměřoval pouze na souhrnný počet dětí ve věku 13 let v ČR ke dnu 31.12.2019 (dívky i chlapci), procentuálně by bylo možné odhadnout proočkovanost v ČR na 56,02 %.

Jedná se pouze o hrubý odhad proočkovanosti 13letých dětí v ČR v letech 2018-2019, jelikož se data vztahovala na chlapce i dívky, očkovaní také mohly být i starší a mladší pacienti a zároveň se neví, kolik dávek každý jedinec obdržel. Nelze tak z těchto údajů přesně určit, zda se proočkovanost navyšovala. Pokud by se data zaměřovala pouze na dívky, byla by proočkovanost s velkou pravděpodobností vyšší.

Odhadovaná proočkovanost 13letých dětí je však pravděpodobně nižší, jelikož mohly být očkované i jiné věkové kategorie. Zároveň tak nemusí být proto ani jisté, zda se proočkovanost zvyšovala nebo snižovala, i když spotřeba v roce 2019 oproti roku 2018 byla celkově o 18564 balení vyšší.

Pro srovnání byla využita data ze stránek České vakcinologické společnosti. Proočkovanost třináctiletých dívek u Všeobecné zdravotní pojišťovny ČR, které byly očkované alespoň jednou dávkou, se v roce 2012 rovnala 53 %, v roce 2013 52,70 %, v roce 2014 65,40 % a roku 2015 62,20 %. Proočkovanost tedy mírně stoupala.<sup>87</sup>

Na základě dat Asociace inovativního farmaceutického průmyslu (AIFP) se uvádí, že proočkovanost třináctiletých dívek v ČR dosahovala v roce 2012 75,7 %, v roce 2017 pak 63,7 %. Proočkovanost v naší zemi tak podle těchto informací kontinuálně klesá. U skupiny zahrnující třináctileté chlapce

byla demonstrována proočkovanost 29,7 %. Nejvyšší proočkovanosti v Evropě dosahovala Malta (88 %), dále Belgie (83 %), Švédsko (82 %) a Portugalsko (81 %).<sup>89</sup>

Co se týká celosvětových dat, v Austrálii se roku 2015 proočkovanost rovnala u patnáctiletých dívek 77,4 % a u stejně starých chlapců 66,4 %. V Německu bylo v této době celkově proočkováno alespoň jednou dávkou 52,6 % dětí, kompletně pouze 39,5 %. Ve Spojeném království byla proočkovanost v letech 2014-2015 u 12-13letých dětí 59,9-98 % po dvou dávkách.<sup>87</sup>

Dle informací získaných z Ústavu zdravotnických informací a statistiky se zjistilo, že proočkovanost v letech 2016 až 2017 dosahovala u dívek očkovaných vakcínou Silgard výše asi 55 %, dále následovaly dívky očkované vakcínou Cervarix (40-45 %) a v roce 2017 se i 3 % dívek očkovala vakcínou Gardasil 9 (důvodem nízkých hodnot mohly být nepravidelné dodávky vakcíny na trh). V roce 2017 byla průměrná výše proočkovanosti dívek v ČR 65,8 %, nejvyšších hodnot dosahoval Olomoucký kraj (82,7 %) a Ústecký kraj (74,8 %).<sup>90</sup>

Význam HPV očkování u chlapců má smysl v přímé ochraně mužů a daného jednotlivce a nepřímé protekci neočkovaných žen a snížení kumulace HPV viru v populaci. Dá se jej využít při snížené proočkovanosti dívek a urychlení poklesu onemocnění spojených s HPV virem. Vakcinace pouze dívek je však z ekonomické stránky výhodnější a prospěch z toho mají i muži, a proto se přiklání zejména k co nejvyšší proočkovanosti dívek a žen.<sup>88</sup>

Celkově se v rámci analýzy spontánního hlášení zachytilo 159 hlášení podezření na NÚ, což je docela malý počet, aby bylo možné na základě těchto dat vyhodnocovat závěry, které hlášení podezření na NÚ by mohlo mít opravdovou souvislost s HPV vakcinací. Hlášení z CDNÚ se z velké části týkala hlavně dívek, nemáme proto dostatek informací o tom, jak na HPV vakcinaci reagovali muži a chlapci. Spousta dat zároveň v hlášeních chyběla, například důležité informace o pacientovi (věk, pohlaví), dále nebylo možné přesně určit, jaké reakce patří k určitým LP, pokud jich bylo jednomu pacientovi v danou chvíli podáno více. Za další limitaci databáze lze považovat duplicitní hlášení, která se většinou objevovala v případech, že totožné hlášení bylo nahlášeno více lidmi nebo se výsledky reakcí postupně doplňovaly. Pokud by nedošlo ke sjednocení duplicitních hlášení, počet NÚ v nich obsažených by se zdvojnásobil, na druhou stranu to však také způsobilo, že jsou některé výsledky vyšší než 100 %.

Vzhledem k tomu, že databáze SÚKL, odkud pocházela analyzovaná data o spotřebách HPV vakcín, má původ v hlášeních distributorů o dodávkách LP (konkrétně se vše řídí pokynem DIS-13 – Hlášení dodávek distribuovaných humánních LP), nebylo možné během analýzy spotřeby HPV vakcín určit informace o vyšetřujícím lékaři, kolik dávek pacienti přesně obdrželi nebo jaké bylo jejich pohlaví a věk.<sup>92</sup> Z tohoto důvodu se zjištěná proočkovanost považovala pouze za hrubý odhad.

### 3.4. ZÁVĚR

Spontánní hlášení podezření na NÚ jsou v současné době důležitými zdroji dat při hodnocení bezpečnosti farmakoterapie. Tato práce je prvním dílem zabývajícím se spontánním hlášením podezření na NÚ po HPV vakcinaci v ČR. Analýza byla zaměřená zejména na závažnost NÚ a jejich očekávatelnost. Velkou část tvořily závažné NÚ, avšak žádný z nich nevedl k úmrtí ani k trvalé nebo dočasné invaliditě. U třetiny z nich došlo k hospitalizaci. Podle očekávání se nejvíce vyskytovaly obvyklé post-vakcinační NÚ jako místní reakce po aplikaci injekce, horečka, únava, nevolnost, závrať a bolest hlavy. Více než polovina nežádoucích reakcí se nevyskytovala v SmPC HPV vakcín, některá hlášení podezření na NÚ, které byly také zmiňovány často v rámci studií, by bylo potřeba více prozkoumat, většinou jsou výsledky nejasné pro nedostatek důkazů. 159 hlášení je poměrně nízký počet hlášení, ze kterého lze usuzovat jejich příčinnou souvislost s HPV vakcínami, proto by bylo vhodné, kdyby se hlásivost navýšila jak zdravotnickými pracovníky, tak i pacienty. Na základě všech dosud dostupných dat se proto považují HPV vakcíny za bezpečné a dobře tolerované.

Celková spotřeba HPV vakcín Silgard/Gardasil nebo Cervarix od roku 2011 většinou každým rokem klesala na rozdíl od doby, kdy byly uvedeny na trh, což by mohlo mít souvislost s rostoucí obavou populace o bezpečnosti a potenciálním riziku NÚ po HPV vakcinaci. Na druhou stranu se od roku 2015 spotřeba nejnovější HPV vakcíny Gardasil 9 každým rokem zvyšuje. Zároveň se od roku 2018 mírně navyšuje i celková spotřeba všech HPV vakcín. Celkem se zatím nejvíce spotřebovalo HPV vakcíny Cervarix, jejíž spotřeba právě postupně klesá. Na základě zjištěných spotřeb se proočkovanost třináctiletých dívek ze všech stejně starých dětí v ČR v roce 2018 dvěma dávkami vakcín odhadovala asi okolo 50,27 %, v roce 2019 odpovídala 56,02 %, což by mohlo mít souvislost se zvyšující se celkovou spotřebou HPV vakcín od roku 2018. Dle dat z AIFP však proočkovanost do roku 2017 klesala. V případě, že by se získaná data vztahovala pouze na dívky, byla by proočkovanost s velkou pravděpodobností vyšší. Zjištěné výsledky týkající se proočkovanosti z této práce jsou považovány za hrubý odhad.

Dle AIFP dosahovala proočkovanost třináctiletých chlapců v roce 2017 asi 29,7 %, v porovnání s dívkami je však proočkovanost jednoznačně stále nižší. Ekonomický benefit nebyl na rozdíl od dívek u chlapců prokázán, avšak prospěch z HPV vakcinace jednoznačně ano.

## 4. SEZNAM GRAFŮ

Graf 1: Počet přímých hlášení na SÚKL podle hlásitele od roku 2015 do roku 2019

Graf 2: Počet hlášení dle typu hlásitele v letech 2015-2019

Graf 3: Počet hlášení v jednotlivých letech (2007-2017)

Graf 4: Počet hlášení podle typu HPV vakcíny

Graf 5: Počet NÚ podle klasifikace MedDRA

Graf 6: Počet hlášení podle pohlaví očkovaného pacienta

Graf 7: Počet hlášení dle věkové skupiny očkovaných HPV vakcínami

Graf 8: Počet hlášení podle věku očkovaného pacienta HPV vakcínami

Graf 9: Počet hlášení v jednotlivých letech dle jejich způsobu zaslání

Graf 10: Počet hlášení dle regionu hlášení

Graf 11: Počet hlášení podle typu hlásitele

Graf 12: Odbornost hlásících osob

Graf 13: Způsob podání HPV vakcín

Graf 14: Závažnost hlášených podezření na NÚ po HPV vakcinaci

Graf 15: Výsledky hlášených podezření na NÚ

Graf 16: Procentuální zastoupení množství NÚ dle jejich očekávatelnosti a typu HPV vakcíny

Graf 17: Celkové množství balení jednotlivých HPV vakcín za období od roku 2006 do roku 2019

Graf 18: Celkové množství balení všech HPV vakcín v jednotlivých letech (2006-2019)

Graf 19: Spotřeba vakcín Silgard/Gardasil v počtu balení v jednotlivých letech od roku 2006 do roku 2019

Graf 20: Spotřeba vakcín Cervarix v počtu balení v jednotlivých letech od roku 2007 do roku 2019

Graf 21: Spotřeba vakcín Gardasil 9 v počtu balení v jednotlivých letech od roku 2015 do roku 2019

## 5. SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Zastoupení HPV v nádorech

Tabulka 2: Složení HPV vakcín

Tabulka 3: Dávkovací schéma HPV vakcín

Tabulka 4: Dávkovací rozmezí mezi jednotlivými dávkami vakcín

Tabulka 5: Nežádoucí účinky vakcíny Cervarix podle četnosti dle SmPC

Tabulka 6: Nežádoucí účinky vakcíny Gardasil podle četnosti dle SmPC

Tabulka 7: Nežádoucí účinky vakcíny Gardasil 9 podle četnosti dle SmPC

Tabulka 8: 6 hlavních typů nežádoucích účinků

Tabulka 9: Klasifikace nežádoucích účinků podle četnosti

Tabulka 10: Přehled databází dle jejich původu a data v nich obsažená, jež se používají při studiu spotřeby léčiv

Tabulka 11: Nejčastěji se vyskytující NÚ po HPV vakcinaci rozdělené dle orgánových systémů MedDRA, které se vyskytly alespoň čtyřikrát

Tabulka 12: Neočekávané NÚ, které se vyskytly po očkování vakcínou Silgard/Gardasil alespoň dvakrát

Tabulka 13: Neočekávané NÚ, které se objevily po očkování vakcínou Cervarix alespoň dvakrát

## **6. SEZNAM PŘÍLOH**

Příloha 1: Tabulky neočekávaných NÚ vakcín Silgard/Gardasil, Cervarix a Gardasil 9



## 7. SEZNAM ZKRATEK

AIFP – Asociace inovativního farmaceutického průmyslu

AISLP – Automatizovaný informační systém léčivých přípravků

ATC – anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace

CDNÚ – Centrální databáze nežádoucích účinků

CIN – cervikální intraepiteliální neoplazie

CRPS – komplexní regionální bolestivý syndrom

ČR – Česká republika

DDD – definovaná denní dávka

DNA – deoxyribonukleová kyselina

DUE – drug utilization evaluation

DUR – drug utilization review

DURG – Drug Utilization Research Group

EHP – Evropský hospodářský prostor

EKG – elektrokardiogram

EMA – Evropská agentura pro léčivé přípravky

EPhMRA – European Pharmaceutical Market Research Association

EU – Evropská unie

EuroDURG – European Drug Utilization Research Group

FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics

GACSV – Global Advisory Committee of the Safety of Vaccines

GBS – Guillain-barrého syndrom

GVP – Good pharmacovigilance practices

HLGT – skupinový termín vysoké úrovně

HLT – termín vysoké úrovně

HPV – lidský papilomavirus

HPV-LR – nízkorizikový typ lidského papilomaviru

HPV-HR – vysokorizikový typ lidského papilomaviru

H-SIL – skvamózní intraepiteliální léze vysokého stupně

ICH – International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use

ID – User Identification

IPMRG – International Pharmaceutical Market Research Group

IU – mezinárodní jednotka

LLT – termín nejnižší úrovně

LP – léčivý přípravek

LP „C“ – zároveň používaný léčivý přípravek

LP „S“ – léčivý přípravek podezřelý za vznik nežádoucího účinku

L-SIL – skvamózní intraepiteliální léze nízkého stupně

MedDRA – Medical Dictionary for Regulatory Activities

MeSH – Medical Subject Headings

MPL – monofosforyl lipid

NÚ – nežádoucí účinek

NÚ typ A – nežádoucí účinek „augmented“

NÚ typ B – nežádoucí účinek „bizarre“

NÚ typ C – nežádoucí účinek „chronic“

NÚ typ D – nežádoucí účinek „delayed“

NÚ typ E – nežádoucí účinek „end of treatment“

NÚ typ F – nežádoucí účinek „failure of therapy“

PAP – Papanicolaou

PDD – předepsaná denní dávka

PDF – Portable Document Format

PI – příbalová informace

POTS – syndrom posturální ortostatické tachykardie

PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

PSMF – Pharmacovigilance System Master File

PSUR – Periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti

PT – preferovaný termín

SIL – skvamózní intraepiteliální léze

SmPC – souhrn údajů o přípravku

SOC – System Organ Class

SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

UMC – Uppsala Monitoring Centre

VAERS – The Vaccine Adverse Event Reporting System

VLP – virus-like partikule

VSD – The Vaccine Safety Datalink

VTE – venózní tromboembolismus

WHO – Světová zdravotnická organizace

ZoL – Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů

## 8. LITERATURA A PŘÍLOHY

- <sup>1</sup> Infekce lidskými papilomaviry, HPV. [online]. *Oddělení epidemiologie infekčních nemocí, Státní zdravotní ústav*, 2019. [cit. 2020-04-03]. Dostupné z: [http://www.szu.cz/uploads/Epidemiologie/Infekce\\_zakladni\\_informace/HPV\\_zakladni\\_informace.pdf](http://www.szu.cz/uploads/Epidemiologie/Infekce_zakladni_informace/HPV_zakladni_informace.pdf)
- <sup>2</sup> Chlíbek R., Smetana J., Boštíková V. Současnost registrovaných HPV vakcín. *Klinická farmakologie a farmacie*. [online]. 2010, 24(1), 20–24. [cit. 2020-04-03]. Dostupné z: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2010/01/04.pdf>
- <sup>3</sup> HPV vakcíny – přehodnocení bezpečnosti nezjistilo zvýšené riziko. [online]. *Oddělení farmakovigilance, Státní ústav pro kontrolu léčiv*, 2015. [cit. 2020-04-03]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/hpv-vakciny-prehodnoceni-bezpecnosti-nejjistilo-zvysene?highlightWords=hpv>
- <sup>4</sup> Tlustá E., Vlček J., Kučerová-Lamková A., Buriánková L., Vitásek Z. Význam sledování spotřeby léčiv ve farmakoepidemiologii na příkladech longitudinálních studií inhibitorů protonové pumpy, antibiotik a metforminu. *Klinická farmakologie a farmacie*. [online]. 2010, 24(2), 66-70. [cit. 2020-04-03]. Dostupné z: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2010/02/02.pdf>
- <sup>5</sup> Vlček J., Dalecká R., et al. Základy farmakoepidemiologie, farmakoekonomiky a farmakoinformatiky. 2. přepracované a rozšířené vydání. Praha: REMEDIA, 2005. ISBN 80-903555-0-1.
- <sup>6</sup> Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku. [online]. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. [cit. 2020-04-03]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>
- <sup>7</sup> Poršová M., Porš J., Kolombo I., Nesvatba M., Pabišta R., Antonová P. Lidský papilomavirus. *Medicína pro praxi*. [online]. 2008, 5(5), 218-223. [cit. 2020-04-03]. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2008/05/10.pdf>
- <sup>8</sup> Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů. [online]. *Zákony pro lidi – Sbírka zákonů ČR v aktuálním konsolidovaném znění*, 2020. [cit. 2020-04-06]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2007-378>
- <sup>9</sup> Co jsou nežádoucí účinky léčiv. [online]. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. [cit. 2020-04-06]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/co-jsou-nezadouci-ucinky-leciv>
- <sup>10</sup> Edwards I. R., Aronson J. K. Adverse drug reactions: definition, diagnosis and management. *Lancet*. [online]. 2000, 356, 1255–1259. [cit. 2020-04-06]. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02799-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02799-9)

- <sup>11</sup> Nežádoucí účinky léčiv – informační zpravodaj. [online]. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. [cit. 2020-04-07]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/nezadouci-ucinky-leciv-informacni-zpravodaj>
- <sup>12</sup> Co je farmakovigilance. [online]. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. [cit. 2020-04-09]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/co-je-farmakovigilance>
- <sup>13</sup> Typy HPV. [online]. *Onkogynekologické centrum Gynekologicko-porodnické kliniky Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy*. [cit. 2020-09-20]. Dostupné z: <http://onkogyn.cz/informace-pro-verejnost/prevence-zhoubnych-nadoru-16/hpv-infekce-59/typy-hpv-108/>
- <sup>14</sup> Očkování proti HPV. [online]. *HPV Guide*. [cit. 2020-09-20]. Dostupné z: <https://www.hpvguide.eu/teorie/ockovani-proti-hpv>
- <sup>15</sup> Kubečková A., Kubeček O., Špaček J. Papilomavirové infekce v gynekologii. *Aktuální gynekologie a porodnictví*. [online]. 2013, 5, 58-64. [cit. 2020-09-20]. ISSN 1803-9588. Dostupné z: [https://www.researchgate.net/publication/303937078\\_Papilomavirove\\_infekce\\_v\\_gynekologii](https://www.researchgate.net/publication/303937078_Papilomavirove_infekce_v_gynekologii)
- <sup>16</sup> Laco J. Lidské papilomaviry a jejich úloha v etiopatogenezi dlaždicobuněčného karcinomu dutiny ústní a orofaryngu. 1. vydání. Praha: GALÉN, 2012. ISBN 978-80-7262-874-2.
- <sup>17</sup> Poršová M., Porš J., Kolombo I., Pabišta R. Lidský papilomavirus a jeho klinické projevy. *Urologie pro praxi*. [online]. 2006, 7(6), 267-269. [cit. 2020-09-20]. Dostupné z: <https://urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2006/06/02.pdf>
- <sup>18</sup> Šmahelová J., Hamšíková E., Tachezy R. Nové možnosti ochrany proti infekcím vyvolaným lidskými papilomaviry. *Urologie pro praxi*. [online]. 2017, 18(2), 81-84. [cit. 2020-09-20]. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/uro/2017/02/08.pdf>
- <sup>19</sup> Oriel J. D., Almeida J. D. Demonstration of virus particles in human genital warts. *The British Journal of Venereal Diseases*. [online]. 1970, 46(1), 37-42. [cit. 2020-09-20]. DOI: 10.1136/sti.46.1.37. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1048021/>
- <sup>20</sup> Vlček J., Fialová D. *Klinická farmacie I*. Praha: GRADA, 2010. ISBN 978-80-247-3169-8.
- <sup>21</sup> Fait T. Úloha pediatra v prevenci karcinomu děložního čípku. *Pediatric pro praxi*. [online]. 2012, 13(4), 239-242. [cit. 2020-09-20]. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/ped/2012/04/07.pdf>

- <sup>22</sup> Masák L. Rakovina krčka maternice: ako vzniká a ako jej môžeme predchádzať. 2. vydání. Bratislava: Liga proti rakovine SR, 2010, 17. ISBN 978-80-89201-41-9.
- <sup>23</sup> Ljubojević S., Lipozencić J., Grgec D. L., Prstacić R., Skerlev M., Mokos Z. B. Human Papilloma Virus Associated with Genital Infection. *Collegium Antropologicum*. 2008, 32(3), 989–997.
- <sup>24</sup> Výskyt HPV infekce. [online]. *Onkogynekologické centrum Gynekologicko-porodnické kliniky Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy*. [cit. 2020-09-20]. Dostupné z: <http://onkogyn.cz/informace-pro-verejnost/prevence-zhoubnych-nadoru-16/hpv-infekce-59/vyskyt-hpv-infekce-107/>
- <sup>25</sup> Vztah HPV infekce k dalším onemocněním. [online]. *Onkogynekologické centrum Gynekologicko-porodnické kliniky Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy*. [cit. 2020-09-20]. Dostupné z: <http://onkogyn.cz/informace-pro-verejnost/prevence-zhoubnych-nadoru-16/hpv-infekce-59/vztah-hpv-infekce-k-dalsim-onemocnenim-113/>
- <sup>26</sup> Průběh HPV infekce. [online]. *HPV Guide*. [cit. 2020-09-23]. Dostupné z: <https://www.hpvguide.eu/teorie/prubeh-hpv-infekce>
- <sup>27</sup> Karcinom cervixu, screening. [online]. *HPV Guide*. [cit. 2020-09-25]. Dostupné z: <https://www.hpvguide.eu/teorie/ca-cervixu-screening>
- <sup>28</sup> Nádory děložního hrdla [online]. *Masarykův onkologický ústav*. [cit. 2020-09-25]. Dostupné z: <https://www.mou.cz/c53-nadory-hrdla-delozniho-cipku/di74>
- <sup>29</sup> Grycová L. Rakovina děložního hrdla. *PharmaNEWS*. [online]. [cit. 2020-09-25]. Dostupné z: <http://www.pharmanews.cz/clanek/rakovina-delozniho-hrdla/>
- <sup>30</sup> Májek O., Dvořák V., Dušek L., Mužík J., Šnajdrová L., Gregor J. Rakovina děložního čípku – prevence. [online]. *Masarykova univerzita*, 2017. [cit. 2020-09-25]. ISSN 1804-087X. Dostupné z: <https://www.cervix.cz/cs/verejnost/prevence-a-screening-rakoviny-delozniho-cipku/>
- <sup>31</sup> Kolářová H., Döhr A. Screening karcinomu děložního hrdla v České republice. [online]. *Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně*, 2005. [cit. 2020-10-07]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/screening-karcinomu-delozniho-hrdla-v-ceske-republice/>
- <sup>32</sup> HPV testace. [online]. *HPV Guide*. [cit. 2020-10-07]. Dostupné z: <https://www.hpvguide.eu/teorie/hpv-testace>

- <sup>33</sup> Ondruš J., Dvořák V., Dušek L., Májek O. Screening karcinomu děložního hrdla. Praha: MAXDORF, 2013. ISBN 978-80-7345-322-0.
- <sup>34</sup> Rotter L. Kolposkopie. [online]. [cit. 2020-10-09]. Dostupné z: <http://www.konizace.info/kolposkopie>
- <sup>35</sup> Sláma J. Co je to onkologická cytologie a kolposkopické vyšetření. [online]. *Gynekologicko-porodnická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze*, 2014. [cit. 2020-10-09]. Dostupné z: <http://www.porodnice.cz/clanky/co-je-to-onkologicka-cytologie-a-kolposkopicke-vysetreni>
- <sup>36</sup> Slézáková L., et al. Ošetřovatelství v gynekologii a porodnictví. 2. vydání. Praha: GRADA, 2017. ISBN 978-80-271-0214-3.
- <sup>37</sup> Májek O., Dvořák V., Dušek L., Mužík J., Šnajdrová L., Gregor J. Rakovina děložního čípku – léčba. [online]. *Masarykova univerzita*, 2014. [cit. 2020-10-10]. ISSN 1804-087X. Dostupné z: <https://www.cervix.cz/cs/verejnost/lecba-rakoviny-delozniho-cipku/>
- <sup>38</sup> Chovanec J., Náležinská M. Přehled diagnostiky a léčby karcinomu děložního čípku. *Onkologie*. [online]. 2014, 8(6), 269-274. [cit. 2020-10-10]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2014/06/07.pdf>
- <sup>39</sup> Petráš M., Lesná K. I. Očkování proti lidským papilomavirům. Manuál očkování 2010. [online]. 3. vydání. 2010, 377-406. [cit. 2020-10-10]. Dostupné z: [https://www.vakciny.net/doporucene\\_ockovani/HPV.html#chapter1\\_public](https://www.vakciny.net/doporucene_ockovani/HPV.html#chapter1_public)
- <sup>40</sup> Nováčková M. Kdy doporučit pacientovi očkování proti HPV. *Interní Medicína*. [online]. 2009, 11(9), 425-426. [cit. 2020-10-21]. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2009/09/14.pdf>
- <sup>41</sup> Žádost o poskytnutí informací ze dne 23.8.2020. [online]. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. [cit. 2020-10-21]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/zadost-o-poskytnuti-informaci-ze-dne-23-8-2020?highlightWords=hpv>
- <sup>42</sup> Lékárníci a hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv na SÚKL. *PharmaNEWS*. [online]. 2020, 20(9-10), 4-5. [cit. 2020-10-21]. Dostupné z: <http://www.pharmanews.cz/files/3c9227e7723a2fa97baa97676ee2560a926c6054.pdf>
- <sup>43</sup> Vakcína Gardasil 9. [online]. *Merck Sharp & Dohme s.r.o.*, 2020. [cit. 2020-10-21]. Dostupné z: <https://ockovaniprotihpv.cz/gardasil-9>

<sup>44</sup> Vakcína Gardasil. [online]. *Merck Sharp & Dohme s.r.o.*, 2020. [cit. 2020-10-21]. Dostupné z: <https://ockovaniprotiipv.cz/gardasil>

<sup>45</sup> Souhrn údajů o přípravku: Gardasil. [online]. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. [cit. 2020-10-23]. Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-epar-product-information_cs.pdf)

<sup>46</sup> Souhrn údajů o přípravku: Cervarix. [online]. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. [cit. 2020-10-23]. Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cervarix-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cervarix-epar-product-information_cs.pdf)

<sup>47</sup> Souhrn údajů o přípravku: Gardasil 9. [online]. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. [cit. 2020-10-23]. Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_cs.pdf)

<sup>48</sup> Patton K., Borshoff D. C. Adverse drug reactions. *Anaesthesia*. [online]. 2018, 73, 76-84. [cit. 2020-10-30]. DOI: 10.1111/anae.14143. ISSN 00032409. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/anae.14143>

<sup>49</sup> Vítejte na webových stránkách ICH MedDRA. [online]. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*. [cit. 2020-10-31]. Dostupné z: <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/czech/welcome>

<sup>50</sup> Průvodce MedDRA verze 22.1. [online]. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*. [cit. 2020-10-31]. Dostupné z: [https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide\\_22\\_1\\_czech.pdf](https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_22_1_czech.pdf)

<sup>51</sup> VigiBase: signalling harm and pointing to safer use. [online]. *Uppsala Monitoring Centre*, 2020. [cit. 2020-10-31]. Dostupné z: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/vigibase-signalling-harm-and-pointing-to-safer-use/>

<sup>52</sup> EudraVigilance. [online]. *European Medicines Agency*. [cit. 2020-10-31]. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance#release-of-data-section>

<sup>53</sup> Legislativní požadavky. [online]. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. [cit. 2020-10-31]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/legislativni-pozadavky>



- <sup>54</sup> Boráň T. Co lze nalézt v SmPC a PIL. [online prezentace]. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*, 2019. [cit. 2020-10-31]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/file/91605?highlightWords=lze+nal%C3%A9zt+SmPC+PIL>
- <sup>55</sup> Kopecká J., Jirsová E. Farmakovigilanční signály. [online prezentace]. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*, 2014. [cit. 2020-11-04]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>
- <sup>56</sup> Ředitel SÚKL. [online]. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. [cit. 2020-11-04]. Dostupné z <http://www.sukl.cz/sukl/reditel-sukl>
- <sup>57</sup> Základní informace o databázi EudraVigilance. [online]. *EudraVigilance*, 2018. [cit. 2020-11-08]. Dostupné z: <http://www.adrreports.eu/cs/background.html>
- <sup>58</sup> EudraVigilance. [online]. *EudraVigilance*, 2018. [cit. 2020-11-08]. Dostupné z: <http://www.adrreports.eu/cs/eudravigilance.html>
- <sup>59</sup> Sledování v EU. [online]. *EudraVigilance*, 2018. [cit. 2020-11-08]. Dostupné z: [http://www.adrreports.eu/cs/monitoring\\_EU.html](http://www.adrreports.eu/cs/monitoring_EU.html)
- <sup>60</sup> Petráš M. Očkování proti papilomavírovým nákazám. [online]. 2019. [cit. 2020-11-08]. Dostupné z: [https://www.vakciny.net/PORADNA/Temata/P\\_HP.V.htm](https://www.vakciny.net/PORADNA/Temata/P_HP.V.htm)
- <sup>61</sup> Demografická ročenka České republiky. [online]. *Český statistický úřad*, 2020. [cit. 2020-11-09]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/documents/10180/121768536/13006720.pdf/dff646bf-baca-48fa-93e8-2080c1781441?version=1.3>
- <sup>62</sup> What is UMC? [online]. *Uppsala Monitoring Centre*. [cit. 2020-11-09]. Dostupné z: <https://www.who-umc.org/about-us/who-we-are/>
- <sup>63</sup> The WHO Programme for International Drug Monitoring. [online]. *Uppsala Monitoring Centre*. [cit. 2020-11-09]. Dostupné z: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme-for-international-drug-monitoring/>
- <sup>64</sup> Phillips A., Patel C., Pillsbury A., Brotherton J., Macartney K. Safety of Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review. *Drug Safety*. [online]. 2018, 41, 329–346. [cit. 2020-11-14]. DOI: 10.1007/s40264-017-0625-z. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0625-z>
- <sup>65</sup> Angelo M. G., Zima J., Da Silva F. T., Baril L., Arellano F. Post-licensure safety surveillance for human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine: more than 4 years of

experience. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. [online]. 2014, 23(5), 456–465. [cit. 2020-11-14]. DOI: 10.1002/pds.3593. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/pds.3593>

<sup>66</sup> Martínez-Lavín M., Amezcua-Guerra L. Serious adverse events after HPV vaccination: a critical review of randomized trials and post-marketing case series. *Clinical Rheumatology*. [online]. 2017, 36, 2169–2178. [cit. 2020-11-17]. DOI: 10.1007/s10067-017-3768-5. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3768-5>

<sup>67</sup> Costa A. P. F., Cobucci R. N. O., Da Silva J. M., Da Costa Lima P. H., Giraldo P. C., Gonçalves A. K. Safety of Human Papillomavirus 9-Valent Vaccine: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Journal of Immunology Research*. [online]. 2017. [cit. 2020-11-17]. DOI: 10.1155/2017/3736201. Dostupné z: <https://doi.org/10.1155/2017/3736201>

<sup>68</sup> Ikeda S., Hineno A., Ozawa K., Kinoshita T. Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship. *Immunologic Research*. [online]. 2018, 66, 723–725. [cit. 2020-11-17]. DOI: 10.1007/s12026-018-9063-y. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s12026-018-9063-y>

<sup>69</sup> Good pharmacovigilance practices. [online]. *European Medicines Agency*. [cit. 2020-11-17]. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>

<sup>70</sup> Macartney K. K., Chiu C., Georgousakis M., Brotherton J. M. L. Safety of Human Papillomavirus Vaccines: A Review. *Drug Safety*. [online]. 2013, 36, 393–412. [cit. 2020-11-19]. DOI: 10.1007/s40264-013-0039-5. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s40264-013-0039-5>

<sup>71</sup> Souhrn údajů o přípravku: Euthyrox. [online]. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. [cit. 2020-11-23]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC154552.pdf&type=spc&as=euthyrox-spc>

<sup>72</sup> Blitshteyn S., Brinith L., Hendrickson J. E., Martinez-Lavin M. Autonomic dysfunction and HPV immunization: an overview. *Immunologic Research*. [online]. 2018, 66, 744–754. [cit. 2020-11-23]. DOI: 10.1007/s12026-018-9036-1. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s12026-018-9036-1>

<sup>73</sup> Souhrn údajů o přípravku: Sumigra. [online]. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. [cit. 2020-11-23]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC163044.pdf&type=spc&as=sumigra-spc>

<sup>74</sup> Vichnin M., Bonanni P., Klein N. P., Garland S. M., Block S. L., Kjaer S. K., Sings H. L., Perez G., Haupt R. M., Saah A. J., Lievano F., Velicer C., Drury R., Kuter B. J. An Overview of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety: 2006 to 2015. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. [online]. 2015, 34(9), 983-991. [cit. 2020-11-24]. DOI: 10.1097/INF.0000000000000793. Dostupné z: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000793>

<sup>75</sup> Souhrn údajů o přípravku: FSME-IMMUN. [online]. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. [cit. 2020-11-25]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC158462.pdf&type=spc&as=fsme-immun-spc>

<sup>76</sup> Stillo M., Santistevé P. C., Lopalco P. L. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Expert Opinion on Drug Safety*. [online]. 2015, 14(5), 697-712. [cit. 2020-11-27]. DOI: 10.1517/14740338.2015.1013532. Dostupné z: <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1013532>

<sup>77</sup> Cox J. T., Palefsky J. M. Human papillomavirus vaccination. [online]. *UpToDate*, 2020. [cit. 2020-11-27]. Dostupné z: [https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/human-papillomavirus-vaccination?search=hpv%20vaccine%20safety&sectionRank=1&usage\\_type=default&anchor=H21&source=machineLearning&selectedTitle=1~150&display\\_rank=1#H21](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/human-papillomavirus-vaccination?search=hpv%20vaccine%20safety&sectionRank=1&usage_type=default&anchor=H21&source=machineLearning&selectedTitle=1~150&display_rank=1#H21)

<sup>78</sup> Kelso J. M. Allergic reactions to vaccines. [online]. *UpToDate*, 2020. [cit. 2020-11-27]. Dostupné z: [https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/allergic-reactions-to-vaccines?search=hpv%20vaccine%20adverse%20event&source=search\\_result&selectedTitle=8~150&usage\\_type=default&display\\_rank=8#H19](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/allergic-reactions-to-vaccines?search=hpv%20vaccine%20adverse%20event&source=search_result&selectedTitle=8~150&usage_type=default&display_rank=8#H19)

<sup>79</sup> Yawetz S. Immunizations during pregnancy. [online]. *UpToDate*, 2020. [cit. 2020-11-28]. Dostupné z: [https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/immunizations-during-pregnancy?search=hpv%20vaccine%20safety&sectionRank=1&usage\\_type=default&anchor=H262421165&source=machineLearning&selectedTitle=2~150&display\\_rank=2#H262421165](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/immunizations-during-pregnancy?search=hpv%20vaccine%20safety&sectionRank=1&usage_type=default&anchor=H262421165&source=machineLearning&selectedTitle=2~150&display_rank=2#H262421165)

<sup>80</sup> Kořístková B., Grundmann M. Metodika studia spotřeb léků. *Klinická farmakologie a farmacie*. [online]. 2006, 20, 219-222. [cit. 2020-12-26]. Dostupné z: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2006/04/08.pdf>

<sup>81</sup> Purpose of the ATC/DDD system. [online]. *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*, 2018. [cit. 2020-12-26]. Dostupné z: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_methodology/purpose\\_of\\_the\\_atc\\_ddd\\_system/](https://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/purpose_of_the_atc_ddd_system/)

- <sup>82</sup> Storová I. ATC/DDD – Mezinárodní klasifikace léčiv. [online prezentace]. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*, 2017. [cit. 2020-12-26]. Dostupné z: <https://docplayer.cz/107119574-Atc-ddd-mezinarodni-klasifikaceleciv.html>
- <sup>83</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [online]. *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*, 2019. [cit. 2020-12-26]. Dostupné z: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_methodology/who\\_collaborating\\_centre/](https://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/who_collaborating_centre/).
- <sup>84</sup> Bezděková M. Preventivní prohlídky 2021: Změny, které přinese nový rok. [online]. 2020. [cit. 2021-01-04]. Dostupné z: <https://www.mojezdravi.cz/novinky/preventivni-prohlianky-2021-zmeny-ktere-prinese-novy-rok-6019.html>
- <sup>85</sup> Demografická ročenka České republiky. [online]. *Český statistický úřad*, 2019. [cit. 2021-01-29]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/documents/10180/91917728/13006719.pdf/2cd6f3dd-789d-4fb0-a5a3-70e4d7385034?version=1.0>
- <sup>86</sup> Chlábek R. Účinnost HPV vakcinace po zahájení pohlavního života. [online prezentace]. 2019. [cit. 2021-01-31]. Dostupné z: <https://www.vakcinace.eu/data//files/hradeckevakcinologickedny2019/7.pdf>
- <sup>87</sup> Cabrnchová H. Očkování proti HPV – historie a současnost. [online prezentace]. 2016. [cit. 2021-01-31]. Dostupné z: <https://www.vakcinace.eu/data//files/hradecke2016/cabrnchovah-ockovaniprotihpvhist.pdf>
- <sup>88</sup> Smetana J. Současný stav a budoucí vývoj HPV vakcinace. [online prezentace]. 2017. [cit. 2021-01-31]. Dostupné z: <https://www.vakcinace.eu/data//files/hradecke2017/smetanaj-soucasnystavabudouciyvojhpvvakcinace.pdf>
- <sup>89</sup> Proočkovanosť populácie kontinuálne klesá. Obavy z očkování nejsou na místě. [online]. *Asociace inovativního farmaceutického průmyslu*, 2020. [cit. 2021-01-31]. Dostupné z: <https://aifp.cz/cs/proockovanost-proti-hpv-kontinualne-klesa-obavy-z-/>
- <sup>90</sup> Příloha 2. Nově dostupná data: proočkovanosť české populácie proti HPV. [online prezentace]. *Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky*. [cit. 2021-01-31]. Dostupné z: <https://nsc.uzis.cz/res/file/zpravy/2018-07-12-priloha-02-proockovanost-regiony-cr.pdf>

<sup>91</sup> ATC/DDD Index. [online]. *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*, 2020. [cit. 2021-02-10]. Dostupné z:

[https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=J07BM&showdescription=no](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J07BM&showdescription=no)

<sup>92</sup> DIS-13 verze 7.1. [online]. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. [cit. 2021-02-13]. Dostupné z:

<http://www.sukl.cz/leciva/dis-13-verze-7-1?highlightWords=dis-13>

<sup>93</sup> Vyhledávání. [online]. *Evropská databáze hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků*.

[cit. 2021-02-13]. Dostupné z: <http://www.adrreports.eu/cs/search.html#>

Příloha 1: Tabulky neočekávaných NÚ vakcín Silgard/Gardasil, Cervarix a Gardasil 9

Orgánový systém	Neočekávané NÚ vakcíny Silgard/Gardasil
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Neúčinnost léku (3), zarudnutí v místě aplikace injekce (2), bolest (2), celková bolest těla (2), otok paže (2), pocit nepohody (2), indurace (1), nekardiální bolest na hrudi (1), snížená pohyblivost po injekci (1), bolest obličeje (1), otok obličeje (1), zduření (1), třesení (1), potíže při chůzi (1), otok kotníku (1), diskomfort v místě injekce (1), pěna u pusy (1), neschopnost chůze (1), periferní edém (1)
Vyšetření	Zvýšená teplota (4), elektroencefalogram abnormální (1), zvýšené jaterní testy (1), EKG abnormální (1), snížený objem pulsu (1)
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha (4), průjem (1), ulcerózní kolitida (1)
Poruchy nervového systému	Přechodná porucha vědomí (3), bezvědomí (3), obrna lícního nervu (3), parestezie (2), skleróza multiplex (2), migréna (2), neurologické subjektivní příznaky (2), amnézie (1), pokousání jazyka (1), parestezie dolní končetiny (1), brnění končetin (1), epileptický záchvat (1), křeče (1), porucha řeči (1), mravenčení (1), třes rukou (1), ztráta senzitivity (1), tremor (1), porušený stav vědomí (1), retrobulbární neuritida (1)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Pocení (2), generalizovaný exantém (2), splývající vyrážka (1), makulózní vyrážka (1), alergická dermatitida (1), studený pot (1), vypadávání vlasů (1)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe/ztěžené dýchání (3), kašel (1), astmatický záchvat (1), diafragmatická paralýza (1), bolest v krku (1)
Infekce a infestace	HPV infekce (10), tonzilitida (2), virová infekce (1), pustulózní vyrážka (1), vestibulární neuronitida (1), encefalitida (1), cervicitida způsobená HPV virem (1)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Záškuby (3), otok kloubu (2), svalová slabost (2), koxalgie (2), bolest zad (1), myozitida (1), synovitida (1), bolest kotníku (1), fascikulace končetin (1), ztuhlost svalů (1), trismus (1), bolest ramene (1), svalová hypertrofie (1)
Poruchy ucha a labyrintu	Rotační vertigo/točení hlavy (1), porucha sluchu (1)
Cévní poruchy	Hypotenze (4), prešok (1), bledost (1), zrudnutí (1), oběhový kolaps (1)
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Genitální kondyloma (5), bradavice (1), novotvar (1), tyroidální papilární karcinom (1)
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Selhání vakcinace (7), nesprávná cesta vakcinace (4), expozice vakcíně před těhotenstvím (1), podaná vakcína nevhodného rozvrhu (1)
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Cervikální intraepitelová neoplazie/léze/H-SIL/L-SIL (11)
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatopatie (1), autoimunitní hepatitida (1)
Psychiatrické poruchy	Fonofobie (1), příznak duševní lability (1), apatie (1)
Poruchy oka	Fotofobie (2), ptóza (1), bolest v očích (1), mlhavé vidění (1), edém očního víčka (1), pupilární dilatace (1), rozmazané vidění (1)
Srdeční poruchy	Cirkumorální cyanóza (1), bušení srdce (1)
Poruchy ledvin a močových cest	Mimovolní močení (1)
Chirurgické a léčebné postupy	Místní anestezie (1), záměna vakcíny (1) a hemityreoidektomie (1)

Orgánový systém	Neočekávané NÚ vakcíny Cervarix
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Otok obličeje/tváře (3), edém končetin (2), zduření (1), celková bolest těla (1), otok paže (1), bolest při pohybu (1), teplo v místě injekce (1), otok kotníku (1), otok prstů (1), pocit chladu v místě aplikace injekce (1), vratká chůze (1), metaplazie (1), otok ruky (1), pocit horka (1), neschopnost chůze (1), slabost (1), malátnost (1)
Vyšetření	Zvýšená teplota (1), zvýšený krevní tlak (1)
Gastrointestinální poruchy	Bolest zubů (1), Crohnova choroba (1)
Poruchy nervového systému	Brnění končetin (3), bezvědomí (2), nystagmus (2), somnolence (2), amnézie (1), skleróza multiplex (1), parestezie dolních končetin (1), epileptický záchvat (1), mravenčení (1), tremor (1), meningeální dráždění (1), snížený stav vědomí (1), ataxie (1), akutní diseminovaná encefalomyelitida (1)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Erytém (4), pocení (1), petechie (1), odlišné zbarvení kůže (1), kožní léze (1), lividita (1)
Poruchy imunitního systému	Polyvalentní alergie (1), autoimunitní onemocnění (1)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe/ztížené dýchání (5), kašel (2), bronchiální astma (1), bolest v krku (1), kolaps plic (1)
Infekce a infestace	HPV infekce (2), herpetická ulcerace vulvy (1), aseptická meningitida (1), vaginitida (1), akutní bronchitida (1)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Bolest zad (2), bolest v páteři (1), lupus erythematosus (1), bolest končetin (1)
Poruchy ucha a labyrintu	Rotační vertigo/točení hlavy (2), vestibulární porucha (1)
Cévní poruchy	Bledost (2), hypotenze (2), flebotrombóza dolních končetin (1), hypoperfuze (1)
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Selhání vakcinace (4), natažení (2), namožení (2), použití léku v neschválené indikaci (1)
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Cervikální intraepitelová neoplazie/léze/H-SIL/-LSIL (4), vulvární pruritus (1)
Psychiatrické poruchy	Zmatenost (2), úzkostná porucha (1), zpomalené myšlení (1), apatie (1), deprese (1), nespavost (1)
Poruchy krve a lymfatického systému	Antifosfolipidový syndrom (1)
Poruchy oka	Rozmazané vidění (2), mlhavé vidění (1), edém očního víčka (1)
Sociální okolnosti	Imobilní (1)
Chirurgické a léčebné postupy	Záměna vakcíny (1)

Orgánový systém	Neočekávané NÚ vakcíny Gardasil 9
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Indurace v místě aplikace injekce (1)
Poruchy nervového systému	Skleróza multiplex (1)
Poruchy ucha a labyrintu	Tinnitus (1)
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Nesprávná cesta vakcinace (1)