Deirdre Therese Little, Harvey Rodrick Grenville Ward
"Adolescent Premature Ovarian Insufficiency Following Human Papillomavirus Vaccination. A Case Series Seen in General Practice";
J Investig Med High Impact Case Rep. 2014 Oct-Dec;
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4528880/

Abstract
Three young women who developed premature ovarian insufficiency following quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination presented to a general practitioner in rural New South Wales, Australia. The unrelated girls were aged 16, 16, and 18 years at diagnosis. Each had received HPV vaccinations prior to the onset of ovarian decline. Vaccinations had been administered in different regions of the state of New South Wales and the 3 girls lived in different towns in that state. Each had been prescribed the oral contraceptive pill to treat menstrual cycle abnormalities prior to investigation and diagnosis. Vaccine research does not present an ovary histology report of tested rats but does present a testicular histology report. Enduring ovarian capacity and duration of function following vaccination is unresearched in preclinical studies, clinical and postlicensure studies. Postmarketing surveillance does not accurately represent diagnoses in adverse event notifications and can neither represent unnotified cases nor compare incident statistics with vaccine course administration rates. The potential significance of a case series of adolescents with idiopathic premature ovarian insufficiency following HPV vaccination presenting to a general practice warrants further research. Preservation of reproductive health is a primary concern in the recipient target group. Since this group includes all prepubertal and pubertal young women, demonstration of ongoing, uncompromised safety for the ovary is urgently required. This matter needs to be resolved for the purposes of population health and public vaccine confidence.

Conclusion
It is not known whether idiopathic POI developing progressively in young teens following HPV4 is related to this vaccination. Case reports do not and cannot establish causation. It is known that safety research before and after licensing has inadequate capacity to determine ovarian safety. Small numbers of young persons represented in research, hormonal usage in older females' studies, vaccine report card limitations, omission of a true placebo, inconsistent rodent toxicity studies, limitations of SAEs recording, subjective investigator decisions of likelihood and failure to record new conditions arising after month 7 as vaccine-related have weakened safety research. Diagnosis of premature ovarian insufficiency and failure is delayed in the general population and notified teenage amenorrhea is similarly underinvestigated in VAERS documentation. This primary care issue reduces the effectiveness of postmarketing surveillance. POF/POI notifications would be further compromised by OCP treatment of uninvestigated amenorrhea and hormonal contraception levels in the general population. Analysis of adverse event reporting is impeded by lack of background age-specific teen incidence figures. Long-term follow-up data after HPV vaccination has not surveyed ovarian function, recorded, measured, or analyzed symptoms or signs of dysfunction. Disparagement of adverse event reporting by licensing bodies' instruction to health providers that "there is no biologically plausible way in which HPV vaccine could cause infertility" lacks science and compromises safety monitoring by undermining "reporting efficiency"[67] safety signaling and informed consent. Public reassurance that "studies have not found ovarian failure to be associated with HPV vaccination"[68] in the absence of sound research may be harmful to vaccine confidence. Edward Jenner, considered the father of vaccines, was known to say "let's not speculate, let's do the experiment." Further studies are required to make any claims of ovary complications. Principles of informed consent, population health, and vaccine confidence require careful, rigorous and independent research to establish ovarian safety following HPV vaccination.

Преждевременная недостаточность яичников у подростков после вакцинации от вируса папилломы человека. Серия случаев, полученная в общей медицинской практике.

Резюме к статье
Три молодые женщины, у которых развилась преждевременная недостаточность яичников после четырехвалентной прививки от вируса папилломы человека (ВПЧ), были показаны врачу общей практики в Новом Южном Уэльсе, Австралия. Несвязанные между собой девушки были 16, 16 и 18 лет на момент постановки диагноза. Каждая получила ВПЧ вакцины перед появлением отклонений в работе яичников. Вакцинация была проведена в разных регионах штата Новый Южный Уэльс, и эти 3 девушки жили в различных городах штата. Каждой были прописаны оральные контрацептивы для лечения нарушения менструального цикла еще до обследования и диагноза. Исследование вакцин не предоставляет отчет о гистологии яичников протестированных крыс, но предоставляет отчет о гистологии яичек. Овариальный резерв и продолжительность функционирования после вакцинации не были изучены в доклинических, клинических и постлицензионных исследованиях. Постмаркетинговый надзор при оповещении о побочных эффектах представляет диагнозы неточно и может не предоставлять скрытые случаи, как и не сравнивать статистику инцидентов с числом предоставленных курсов вакцин. Потенциально высокая значимость серии случаев с подростками с преждевременной недостаточностью яичников после ВПЧ вакцинации, представленные врачу общей практики, подтверждает необходимость дальнейших исследований. Защита репродуктивного здоровья - это первостепенная цель для представителей данной целевой группы. Поскольку эта группа включает всех допубертатных и пубертатных молодых женщин, то демонстрация долгосрочной, бескомпромиссной безопасности в отношении яичников остро необходима. Эта задача должна быть решена ради здоровья населения и общественного доверия к вакцинам.

Выводы по статье
Неизвестно, связана ли с вакцинацией идиопатическая ПНЯ *(преждевременная недостаточность яичников)*, прогрессивно развивающаяся у молодых подростков после ВПЧ4 *(прививка от 4 типов вируса папилломы человека)*. Заявления об инцидентах не показывают и не могут показать причинно-следственных связей. Известно, что исследования безопасности до и после лицензирования *(вакцин от ВПЧ)* имели неадекватный объем для того, чтобы определить безопасность для яичников. Малые количества молодых девушек, представленных в исследовании, использование гормонов в исследованиях более старших женщин, ограничения карточек вакцинной отчетности *(карточки, которые заполняли пациентки после вакцинирования)*, отсутствие в испытаниях настоящего плацебо, несостоятельные исследования токсичности на грызунах, ограничения в записях СПЭ *(серьезных побочных эффектов)*, субъективные решения исследователя относительно вероятности и отказа записать новые состояния, проявившиеся по истечении 7 месяцев после вакцинации, как вакцин-ассоциированные - все это ослабило исследования безопасности. Диагностика преждевременной недостаточности и отказа яичников *(далее ПНЯ и ПОЯ)* в основной популяции требует времени, и поэтому обнаруженная аменорея у подростков недоисследована в документации СРПЭВ *(Система регистрации побочных эффектов вакцин)*. Эта проблема первостепенной важности уменьшает эффективность постмаркетингового надзора. Сообщения о ПОЯ/ПНЯ могут так же не поступать из-за лечения неисследованной аменореи с помощью ОКТ (оральные контрацептивные таблетки) и уровня гормональной контрацепции в основной популяции. Анализу сообщений о случаях побочных реакций мешает недостаток информации о происшествиях с подростками. Данные долгосрочных наблюдений после ВПЧ вакцинации не включают наблюдений за функцией яичников, нет ни записей, ни измерений, ни анализа симптомов дисфункции. Пренебрегая сообщениями о побочных эффектах, лицензирующие органы издали инструкцию для работников здравоохранения, что "не существует биологического механизма, чтобы ВПЧ вакцина могла вызвать бесплодие" - это ненаучно и компрометирует мониторинг безопасности, подрывая "эффективность отчетности", сигнализирование о безопасности и принципы информированного согласия. Уверение общества, что "исследования не обнаружили связи между яичниковой недостаточностью и ВПЧ вакцинацией", при отсутствии реальных исследований подрывает доверие к вакцинам. Эдвард Дженнер, считающийся отцом вакцин, сказал: "давайте не предполагать, давайте экспериментировать". Нужны новые исследования, чтобы стало возможным сделать заявление о яичниковых осложнениях. Чтобы поддержать принципы информированного согласия, здоровье населения и доверие к вакцинам, необходимо тщательное, точное и независимое исследование по выявлению безопасности яичников при ВПЧ вакцинации.