

Uzupełnione stanowisko Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące szczepień przeciwko zakażeniom wirusami brodawczaka ludzkiego (HPV)

(stan wiedzy na dzień 19 września 2009 r.)

Zespół Ekspertów

Przewodniczący

Jan Kotarski

– Klinika I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii AM w Lublinie

Członkowie

Antoni Basta

– Klinika Ginekologii, Położnictwa i Onkologii, Katedry Ginekologii i Położnictwa CMUJ w Krakowie

Romuald Dębski

– Klinika Położnictwa i Ginekologii CMKP w Warszawie

Agata Karowicz-Bilińska

– Klinika Patologii Ciąży UM w Łodzi

Witold Kędzia

– Klinika Onkologii Ginekologicznej Katedry Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Tomasz Niemiec

– Zakład Zdrowia Prokreacyjnego IMiD w Warszawie

Ewa Nowak-Markwitz

– Klinika Onkologii Ginekologicznej Katedry Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Anita Olejek

– Katedra i Oddział Kliniczny Położnictwa i Ginekologii SUM w Bytomiu

Ryszard Poręba

– Katedra i Oddział Klinicznej Ginekologii i Położnictwa SUM w Tychach

Marek Spaczyński

– Klinika Onkologii Ginekologicznej Katedry Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Jacek Wysocki

– Katedra Profilaktyki Zdrowotnej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Głównym celem spotkania, które odbyło się dnia 19 września 2009 roku w Lublinie było uzupełnienie stanowiska ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące szczepień przeciwko zakażeniom HPV w oparciu o nowe wyniki badań, które zostały opublikowane w bieżącym roku.

Lekarze ginekolodzy i położnicy oraz pediatrzy powinni posiadać aktualny, wysoki poziom wiedzy na temat zakażeń wywoływanych przez HPV oraz znać biologię i objawy kliniczne stanów przedrakowych i raka szyjki macicy, sromu i pochwy. Przeprowadzone badania wśród lekarzy pediatrów, ginekologów i położników oraz lekarzy rodzinnych wykazały, że 76% ginekologów ocenia swą wiedzę jako wystarczającą w zakresie rozumienia zagadnień związanych z zakażeniami HPV, ale tylko 26% lekarzy rodzinnych i 14% pediatrów.

Szczepienia przeciwko wirusom HPV są jedną ze składowych programu profilaktyki i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy. Według WHO istotne efekty szczepień populacyjnych będą widoczne po upływie 30 lat. Zakażenia HPV są najbardziej powszechną infekcją przenoszoną drogą płciową i stanowią istotny problem epidemiologiczny na świecie. Należy przypuszczać, że w Polsce, mimo iż brak jest na ten temat badań, zakażenia te są równie powszechne jak w innych krajach. W Europie co roku rozpoznaje się około 60 tysięcy raków szyjki macicy, a liczba zmian HSIL jest dwa razy większa. Szczepienia zapobiegające zakażeniom HPV są elementem profilaktyki pierwotnej raka szyjki macicy. Szczepienia mają również doprowadzić do zmniejszenia częstości występowania chorób genitalnych zależnych od infekcji HPV. Zakłada się, że długoterminowe, potencjalne korzyści z zastosowania szczepień przeciwko zakażeniom HPV będą polegały na zredukowaniu umieralności na raka szyjki macicy o około 70% za 15-20 lat.

Ponadto w systemie opieki zdrowotnej szczepienia mogą przynieść dodatkowe korzyści ekonomiczne w postaci zmniejszenia liczby biopsji i innych procedur inwazyjnych związanych z weryfikacją rzadziej formułowanych nieprawidłowych wyników badań cytologicznych. Nie bez znaczenia są także potencjalne korzyści społeczne związane z eliminacją psychologicznych aspektów pozytywnego wyniku cytologii.

Uzupełnione stanowisko PTG dotyczące szczepień przeciwko zakażeniom wirusami brodawczaka ludzkiego (HPV)

HPV

Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV) należy do rodziny *Papillomaviridae*, która obejmuje ponad 100 typów wirusa. Genom wirusa jest kolistą cząsteczką dwuniciowego DNA składającą się z 7800 par zasad. Wyróżnia się w nim region niekodujący białek wirusowych, region kodujący białka wczesne (E), które są odpowiedzialne za procesy transkrypcyjne i regulacyjne oraz region kodujący białka strukturalne kapsydu wirusa (L). W transformacji nowotworowej biorą udział białka E6 i E7, które są protoonkogenami. Białko E2 jest represorem ekspresji tych protoonkogenów. Utrata funkcji białka E2 powoduje wzrost ekspresji białek E6 i E7, które stają się onkogenami zdolnymi do degradacji produktów genów supresorowych RB i p53.

Wyróżniamy wysokoonkogenne i niskoonkogenne typy HPV. Powszechnie typy HPV wykazują zróżnicowane powinowactwo narządowe. W praktyce ginekologicznej istotne znaczenie mają wirusy wysokoonkogenne, które występują z różną częstością i są oznaczone jako HPV-16, -18, -45, -31, -33, -52, -58, -35, -59, -56, -39, -51, -73, -68 i -66. Najczęściej rozpoznaje się zakażenie typami 16, 18, 45, 31 wirusa a najrzadziej typem 66. Wirusy wysokoonkogenne są związane z powstawaniem zmian przednowotworowych i nowotworów narządów płciowych, odbytu, a także pozagenitalnych – głowy i szyi.

Do najczęściej występujących niskoonkogennych HPV zaliczamy m.in. typy 6 i 11, odpowiedzialne za powstawanie kłykciny kończystych na narządach płciowych (zostały szczegółowo omówione w kolejnym rozdziale) oraz nawrotowej brodawczakowatości dróg oddechowych (RRP).

Zakażenie HPV

Transmisja zakażenia HPV odbywa się głównie drogą płciową. Możliwe, choć bardzo rzadko spotykane jest zakażenie nabyte inną drogą niż kontakt płciowy.

W ciągu swojego życia ponad 80% aktywnych seksualnie kobiet i mężczyzn było, jest lub będzie zakażonych HPV. Połowę osób zakażonych stanowią kobiety i mężczyźni w wieku 15-25 lat. Około 70% przypadków raka szyjki macicy jest związane z zakażeniem HPV typem 16 i 18. Zmiany przedrakowe CIN1, CIN2 i CIN3 są związane z zakażeniem HPV 16 i 18 w około 50-60%. CIN1 współistnieje z zakażeniem HPV 16 i 18 w 25%, z HPV 6 i 11 w około 10%, w pozostałych przypadkach rozpoznajemy inne typy wirusa.

Zakażenie HPV jest najczęściej przemijające, jednak zakażenie przetrwałe typem dużego ryzyka onkogenego wiąże się ściśle z rozwojem zmian CIN, VIN, VaIN a także raka sromu, prącia i odbytu.

Około 90% kłykciny narządów płciowych jest wywoływanych przez typ 6 lub 11 HPV, czasem w zmianach stwierdza się także zakażenie HPV 16 i 18.

Infekcja HPV występuje lokalnie i przebiega bez fazy wirerii. Powinowactwo do nabłonka narządu płciowego kobiety wykazuje ok. 40 typów HPV. Zakażenie HPV może być jawne klinicznie lub przybrać formę subkliniczną, albo utajoną. Objawy kliniczne zakażenia typami niskoonkogennymi obejmują kłykciny płaskie lub kończyste narządów płciowych o różnym nasileniu. W fazie utajonej zakażenia nie występują żadne objawy. Na każdym z powyższych etapów zakażenie może ulec regresji, samoistnej regresji lub stać się procesem przewlekłym. Najczęściej zakażenie HPV przebiega bezobjawowo i ulega samowyleczeniu w nieznanym jeszcze sposób.

U kobiet do 25 roku życia większość infekcji ulega regresji w ciągu 12-18 miesięcy. Utrzymywanie się zakażenia powyżej 24 miesięcy jest związane z zakażeniem wirusami wysokoonkogennymi. Liczba nowych zakażeń maleje wraz z wiekiem, ale ryzyko przejścia zakażenia w formę przetrwałą wzrasta wraz z wiekiem osoby zakażonej.

Obecny stan wiedzy nie pozwala na zidentyfikowanie wszystkich czynników, które wpływają na przetrwanie infekcji oraz jej progresję do raka szyjki macicy. Badania epidemiologiczne doprowadziły jednakże do zidentyfikowania niektórych czynników, które sprzyjają wystąpieniu infekcji HPV oraz zwiększają ryzyko infekcji przetrwałej. Są to: palenie papierosów, wysoka rodność, stosowanie doustnej antykoncepcji oraz współistnienie innych infekcji przenoszonych drogą płciową. Przewlekłe zakażenie wysokoonkogennymi typami HPV jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju raka szyjki macicy. Sposób radykalnego leczenia zakażenia HPV nie jest obecnie znany. Natomiast skuteczne metody leczenia CIN są ogólnie dostępne.

Immunogenność HPV

Naturalna immunogenność białek HPV jest niska. Spowodowane jest to specyficznym cyklem rozwojowym wirusa, który zachodzi głównie w jądrze komórki oraz tym, że białka wirusowe są produkowane w niewielkiej ilości. HPV kodują również białka, które mogą osłabić reakcję immunologiczną gospodarza. Wysokoonkogenne typy HPV wykazują powinowactwo do warstwy podstawnej i przypodstawnej nabłonka szyjki macicy. Infekcji ulegają także macierzyste komórki nabłonka.

W cyklu replikacyjnym wirusa można wyróżnić dwie fazy. W fazie pierwszej genom wirusa integruje się z chromosomem komórki i replikuje się do około 100 kopii. W drugiej fazie komórka podstawna przesuwa się do warstwy przypodstawnej, przestaje się dzielić i rozpoczyna proces jej różnicowania. Tylko w warstwie pośredniej i powierzchniowej dochodzi do syntezy białek kapsydu.

Ekspresja białek wczesnych E1 i E2 zachodzi w jądrach komórek podstawnych nabłonka. Poziom ekspresji jest niski i komórki układu immunologicznego nie rozpoznają tych białek. W jądrach komórkowych, w warstwie przypodstawnej nabłonka ulegają ekspresji białka E6 i E7. One również nie są rozpoznawane przez komórki układu immunologicznego i przeciwciała przeciwko białkom niestrukturalnym są spotykane w zakażonym organizmie bardzo rzadko.

Ekspresja białek kapsydu (L) zachodzi w jądrach komórkowych i w cytoplazmie w pełni dojrzałych keratynocytów, które ulegają złuszczeniu w ciągu 2 dni. Poziom ekspresji jest zwykle wysoki, ale czas ekspozycji białek wirusa jest bardzo krótki a komórki zdolne zaprezentować antygen wirusowy układowi immunologicznemu występują w powierzchniowej warstwie nabłonka w znikomych ilościach. Jednak w większości przypadków infekcji HPV w organizmie powstają w niewielkim stężeniu naturalne przeciwciała skierowane przeciwko białkom strukturalnym kapsydu – białkom późnym L. Przeciwciała te nie mają jednak właściwości neutralizujących i nie chronią przed powtórna infekcją.

Odpowiedź komórkowa a także humoralna wydają się mieć kluczowe znaczenie w eliminacji wirusa. Przeciwciała anty HPV pojawiają się wiele miesięcy po rozwoju infekcji.

Do serokonwersji dochodzi u 60% zakażonych wirusem kobiet. Przeciwciała przeciwko białkom kapsydu wirusa są markerem infekcji, podczas gdy przeciwciała anty E6 i E7 mogą korelować z rozwojem patologii szyjki macicy.

Uzupełnione stanowisko PTG dotyczące szczepień przeciwko zakażeniom wirusami brodawczaka ludzkiego (HPV)

Tabela I. Profile szczepionek (w opracowaniu wykorzystano charakterystykę produktu leczniczego i wyniki badań klinicznych).

	GSK Cervarix™	MSD Silgard®	Uwagi
Skład	VLP: HPV 16, HPV 18 (20, 20µg) 500µg Al(OH) ₃ 50µg MPL®	VLP: HPV 16, HPV 18, HPV 6, HPV 11 (40, 20, 20, 40µg) 225µg Al(PO ₄)	
Wskazania	Profilaktyka śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy średniego i dużego stopnia (CIN 2 i 3) oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z HPV 16 i 18.	Profilaktyka śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy średniego i dużego stopnia (CIN 2, 3), raka szyjki macicy, neoplazji sromu i pochwy, oraz brodawek płciowych związanych przyczynowo z zakażeniem HPV 6,11,16,18.	Infekcja HPV 16 i 18 jest odpowiedzialna za rozwój 70% raków płaskonabłonkowych i około 80% raków gruczołowych szyjki macicy. Infekcja HPV 6 i 11 odpowiada za powstanie 90% brodawek narządów płciowych.
Grupa docelowa	Dziewczęta i kobiety od 10 do 25 lat, badania kliniczne dowodzą wysokiej immunogenności szczepionki u kobiet do 55 roku życia.	Dziewczęta i kobiety od 9 do 26 lat oraz chłopcy od 9 do 15 lat, badania kliniczne dowodzą wysokiej skuteczności klinicznej szczepionki u kobiet do 45 roku życia.	
Adiuwant	AS04 (AL(OH) ₃ + MPL®)	Amorficzny wodorofosforan glinu.	AS04 może wzmacniać reakcję przeciwciał i stymuluje odporność komórkową, co zapewnia lepszą immunogenność i podatność na dawki przypominające.
Dawkowanie	0, 1, 6 miesiąc, domięśniowo	0, 2, 6. miesiąc, domięśniowo	
Skuteczność	Wysoka skuteczność w ochronie przed rozwojem przetrwałego zakażenia HPV 16, 18 oraz rozwojem śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy średniego i dużego stopnia (CIN 2, 3) oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z HPV 16, 18.	Wysoka skuteczność w ochronie przed rozwojem przetrwałego zakażenia HPV 6, 11, 16, 18 oraz rozwojem śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy średniego i dużego stopnia (CIN 2, 3), raka szyjki macicy, neoplazji sromu i pochwy, oraz brodawek płciowych związanych przyczynowo z zakażeniem HPV 6, 11, 16, 18.	<u>Dla Cervarixu wysoka ochrona krzyżowa w zapobieganiu rozwojowi CIN 2+.</u> <u>72% skuteczność niezależnie od typu HPV.</u> <u>Dla Silgardu: 38% skuteczność w zakresie ochrony przed CIN 2/3 i AIS powodowanych przez łącznie 10 typów HPV niezawartych w szczepionce (31,33,35,39,45, 51, 52, 56, 58 i 59).</u>

Szczepionka przeciwko zakażeniu HPV

Naturalna zdolność białek otoczki wirusowej do wywoływania reakcji immunologicznej została wykorzystana do stworzenia profilaktycznej szczepionki przeciwko zakażeniom HPV. Rekombinowana przez drożdże lub systemy bakulowirusowe proteina L1 jest zdolna do samodzielnego utworzenia konformacji trójwymiarowej, co powoduje powstanie podobnej strukturalnie do wirusa cząsteczki VLP (*virus-like particle*). Nie zawiera ona materiału genetycznego i nie jest żywym ani atenuowanym wirusem. Cząsteczki wirusopodobne (VLP) mają zachowane wszystkie epitopy konformacyjne charakterystyczne dla prawdziwego wirusa, nie posiadają jednak wirusowego DNA, co powoduje, że nie mogą wywołać żadnych zmian patologicznych zależnych od ekspresji onkogenów HPV (E6 i E7).

Obecnie są dostępne dwie szczepionki profilaktyczne zawierające jako antygeny białko L1 kapsydu wirusowego: szczepionka czterowalentna Silgard/Gardasil firmy MSD oraz szczepionka dwuwalentna Cervarix firmy GSK.

Szczepionka czterowalentna zawierająca białko strukturalne kapsydu HPV 6, 11, 16 i 18, rekombinowane w komórkach drożdży jest skierowana przeciwko czterem najczęściej występującym typom HPV wywołującym szerokie spektrum zmian rozrostowych, niezłośliwych, przednowotworowych i nowotworowych na błonach śluzowych narządów płciowych i innych okolic ciała. Szczepionka została zarejestrowana do zapobiegania rakowi szyjki macicy, sromu, pochwy jak również zmianom przednowotworowym (CIN, VIN, VaIN).

Szczepionka dwuwalentna Cervarix skonstruowana jest również w oparciu o technologię VLP, przy czym gen L1 HPV 16 i 18 wprowadzony został do wektora, którym jest bakulowirus, a następnie do komórek owadów, w których dochodzi do ekspresji białek L1.

Uzupełnione stanowisko PTG dotyczące szczepień przeciwko zakażeniu wirusami brodawczaka ludzkiego (HPV)

Cervarix został zarejestrowany ze wskazaniami do profilaktyki zmian przednowotworowych oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z infekcją wirusem brodawczaka ludzkiego typu 16 i 18. Szczepionki zawierają różne adiuwanty, w przypadku szczepionki czterowalentnej jest to amorficzny siarczan wodorofosforanu glinu, a przypadku szczepionki dwuwalentnej adiuwant nowej generacji oznaczony jako AS04, który składa się ze związku glinu oraz ufosforylowanego lipidu A (liposacharyd pozbawiony właściwości toksycznych). Rolą adiuwanta jest wzmaganie odpowiedzi immunologicznej na antygen zawarty w szczepionce zwykle przez tworzenie uwalnianej stopniowo rezerwy tkankowej antygeny, który może w ten sposób być zaprezentowany układowi immunologicznemu przez dłuższy okres czasu.

Obie szczepionki są przygotowane w formie płynnej do podawania parenteralnego.

Skuteczność szczepionek

Szczepionka zapobiegająca zakażeniom czterema typami HPV chroni osoby zaszczepione przed wysookoogennymi typami HPV 16 i 18 oraz przed infekcją wirusami niskoonogennymi 6 i 11. Badania kliniczne tej szczepionki wykazały 100% skuteczność w zapobieganiu gruczolowemu raka szyjki macicy in situ zależnego od zakażenia HPV 16, 18, 98,8% skuteczność w protekcji rozwoju zmian przednowotworowych typu CIN2/3 zależnych od zakażenia HPV 16, 18 oraz 98,1% ochronę przed rozwojem CIN3 powstającej w wyniku infekcji HPV 16, 18. Wykazano również wysoką skuteczność szczepionki w zapobieganiu powstania zmian przednowotworowych sromu i pochwy, typu VIN2/3 i ValN2/3 oraz powstawaniu brodawek płciowych powodowanych zakażeniem HPV 6, 11.

W porównaniu z placebo skuteczność czterowalentnej szczepionki przeciwko HPV (typu 6, 11, 16 i 18) w zapobieganiu przewlekłemu zakażeniu HPV i związanym z nim zmianom patologicznym potwierdziły badania randomizowane, w wyniku których stwierdzono rozwój kłykcin kończystych lub zaawansowaną śródnabłonkową neoplazję sromu lub pochwy (VIN2/3, ValN2/3) w 1,5% osób, które otrzymały placebo i u ani jednej z osób, które były zaszczepione.

Skuteczność szczepionki czterowalentnej w zakresie zapobiegania zakażeniom HPV 6, 11, 16 i 18 u kobiet seronegatywnych i przed rozpoczęciem cyklu szczepień w wieku 15 do 26 lat, wynosi 100% w ciągu 5 lat obserwacji. Badania wykazały, że w omawianej populacji szczepionka ta jest wysoce skuteczna w zapobieganiu zmianom CIN1 i CIN2, AIS, przewlekłej infekcji HPV, VIN1-3, ValN1-3, a także zmianom niezłośliwym wywołanym przez niskoonogenne typy 6 i 11. W badaniach klinicznych wykazano również 38% skuteczność krzyżową w zapobieganiu zmianom klinicznym typu CIN2/3 lub AIS powodowanym przez 10 kolejnych typów HPV nie zawartych w szczepionce: HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59. Wysoką skuteczność szczepionki czterowalentnej potwierdzono także u kobiet powyżej 26 roku życia. Badania kliniczne wykazały 91% skuteczność w zapobieganiu zmianom CIN (1-3) lub brodawkom płciowym u kobiet w wieku 24-45 lat związanych z zakażeniem HPV 6, 11, 16, 18. Szczepionka czterowalentna powoduje u osób zaszczepionych powstanie pamięci immunologicznej, będącej czynnikiem decydującym o długotrwałej skuteczności klinicznej szczepionki przeciw HPV.

U kobiet zaszczepionych w wieku od 15 do 25 lat, seronegatywnych i PCR negatywnych dla DNA HPV 16 i 18, skuteczność szczepionki dwuwalentnej w analizie końcowej pierwszorzędowej oceniono na 92,9% protekcji przeciwko zmianom CIN2+ związanych z zakażeniem

HPV 16 i 18. Po włączeniu przypadku CIN2+, u kobiety HPV 52 pozytywniej przed szczepieniem, stwierdzono 98,1% skuteczność szczepionki dwuwalentnej w protekcji CIN2+, HPV 16, 18 zależnej oraz 100% skuteczność w zapobieganiu zmianom CIN3+, HPV 16, 18 zależnych. Przy stosowaniu szczepionki dwuwalentnej wykazano także wysoką, odporność krzyżową względem infekcji przetrwałych – 12-miesięcznych wywołanych onkogennymi typami HPV45 (63,0%), 31 (79,4%) i 33 (38%), oraz w zapobieganiu zmian CIN2+ spowodowanych HPV45 (100,0%), 31 (92,0%) i 33 (51,9%).

W kohorcie kobiet, które przyjęły chociaż 1 dawkę szczepionki i były na początku badania seronegatywne i nie stwierdzono u nich DNA HPV 14 typów onkogennych (populacja odpowiadająca dziewczętom przed inicjacją seksualną) skuteczność szczepionki w zapobieganiu zmianom CIN2+ 70,2%, a w zapobieganiu zmian CIN3+ wyniosła 87,0%.

W kohorcie kobiet, które przyjęły chociaż jedną dawkę szczepionki i niezależnie od statusu serologicznego i obecności DNA HPV (populacja odpowiadająca kobietom aktywnym seksualnie) skuteczność szczepionki w zapobieganiu zmianom CIN2+ wyniosła 30,4%, a w zapobieganiu zmian CIN3+ wyniosła 33,4%.

Oczekuje się, że u młodych kobiet szczepienia w ciągu 2-3 lat zmniejszą o około 25% ilość CIN1, w ciągu 5-7 lat zmniejszą ilość CIN2/HSIL i ACIS o 50% i w ciągu 15-20 lat ilość raków płaskonabłonkowych zmniejszy się o 76% a raka gruczolowego o 96%.

Objawy uboczne po szczepieniu

Obie szczepionki czterowalentna i dwuwalentna wykazywały w trakcie badań klinicznych niewiele działań niepożądanych. Nie zanotowano zgonów wśród uczestniczek związanych ze szczepionką lub procedurami badania. Poważne działania niepożądane obserwowano u kilku kobiet i ich związek ze szczepieniem określono jako prawdopodobny.

Bardzo często (1/10) po szczepieniu obserwowano bóle w miejscu podania, odczyn w miejscu wkłucia obejmujący: ból, zaczerwienienie, świąd.

Do objawów często (1/100 do 1/10) obserwowanych po szczepieniu należą zaburzenia ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha), ze strony skóry obejmują one rumień, świąd, pokrzywkę (nie tylko w miejscu wkłucia) oraz bóle stawów.

Rzadko (1/1000) obserwowano zawroty głowy, miejscowe zaburzenia czucia, infekcję górnych dróg oddechowych. Obserwowane objawy uboczne były krótkotrwałe i ustępowały najpóźniej po kilku dniach po iniekcji szczepionki.

Wskazania do szczepienia

Obie szczepionki: dwuwalentna i czterowalentna są szczepionkami profilaktycznymi i obecnie stosuje się je w celu zapobiegania progresji zakażenia HPV już istniejących w momencie wakcynacji. Badanie na obecność HPV przed szczepieniem nie jest rekomendowane, ponieważ nie istnieją metody oceny wcześniejszej ekspozycji na HPV a dostępne testy wykrywają tylko aktualną infekcję.

Każda aktywna seksualnie kobieta przed rozpoczęciem szczepienia musi mieć wykonany wymaz cytologiczny!

Należy w ten sposób wykluczyć istniejące zmiany CIN lub raka szyjki macicy.

Uzupełnione stanowisko PTG dotyczące szczepień przeciwko zakażeniom wirusami brodawczaka ludzkiego (HPV)

Obecnie w Polsce należy preferować program profilaktyki opartej o schemat; matka – skrining cytologiczny, córka – szczepienie przeciwko HPV.

Rutynowe stosowanie szczepionki przeciwko HPV jest rekomendowane dla dziewczynki wieku 11-12 lat.

Szczepionka ta jest także rekomendowana dla dziewcząt w wieku 13-18 lat, które nie zostały zaszczepione wcześniej lub tych, u których należy dokończyć rozpoczętą później serię szczepień.

Nie ma wystarczających danych klinicznych i ekonomicznych, które jednoznacznie wskazywałyby, czy należy szczepić młode kobiety w wieku 19-26 lat oraz kobiety starsze do 55 roku życia w ogólnej populacji, które miały już kontakt z HPV. Decyzja o szczepieniu powinna zostać podjęta na podstawie rozmowy pomiędzy zainteresowaną kobietą a jej lekarzem. Ginekolog powinien wskazać kobiecie zagrożenia związane z wcześniejszą ekspozycją na HPV i potencjalne korzyści, jakie może odnieść po zaszczepieniu. Należy pamiętać, że 96% aktywnych seksualnie kobiet powyżej 26 roku życia jest HPV16/18 DNA negatywna. Z pozostałych 4%, jedna czwarta jest seronegatywna i odniesie korzyść ze szczepienia przeciwko HPV 16/18.

Kobiety HPV DNA pozytywne mogą także być zaszczepione. Wykazano, że indukowany szczepionką poziom przeciwciał jest u nich bardzo wysoki. Trwają badania, które oceniają wpływ szczepienia HPV na rozwój, progresję lub regresję CIN u kobiet zakażonych HPV w momencie podania szczepionki. Ze względu na naturalnie długi okres powstawania CIN wyniki będą znane za kilka lat. Ważny jest aspekt profilaktycznego działania poekspozycyjnego u osób aktywnych seksualnie, u których zakażenie może mieć postać latentną lub subkliniczną.

Idealnym jest zaszczepienie pacjentki przed ekspozycją na HPV na drodze kontaktu seksualnego, ponieważ potencjalne korzyści prawdopodobnie maleją wraz ze wzrostem liczby życiowych partnerów seksualnych.

U wszystkich zaszczepionych kobiet musi być nadal prowadzony skrining cytologiczny!

Szczepionki nie chronią przed wszystkimi typami HPV, które mogą być przyczyną raka szyjki macicy.

Szczepienie mężczyzn i chłopców

Aktualnie, szczepienie przeciwko HPV nie jest zalecane u mężczyzn i chłopców. Szczepienie mężczyzn i chłopców może być zalecane w przyszłości.

Potencjalne spodziewane korzyści wynikające ze szczepienia mężczyzn to:

- przerwanie łańcucha transmisji HPV,
- zwiększenie odporności populacyjnej,
- przyspieszenie efektów populacyjnych szczepień,
- ochrona przed HPV-zależnymi przypadkami raka prącia, odbytu, głowy i szyi,
- ochrona przed brodawkami płciowymi (dla szczepionki czterowalwentnej).

W modelu matematycznym wykazano, że jeżeli szczepienie przeciwko HPV obejmie wszystkie kobiety, dodatkowe szczepienie mężczyzn w tej populacji nie przyniesie żadnych wymiernych korzyści w aspekcie zapobiegania rakowi szyjki macicy i nie jest ekonomicznie uzasadnione.

Kwalifikacja i cykl szczepienia

Warunkiem prawidłowego wykonania szczepienia jest przeprowadzenie u pacjenta prawidłowej kwalifikacji, która polega na zebraniu wywiadu, wykonaniu badania przedmiotowego, a w bardzo rzadkich przypadkach badań dodatkowych. Kwalifikacje do szczepienia powinny być wykonane u dziewczynki przez lekarzy pediatrów i przez lekarzy ginekologów i położników u nastolatek i kobiet.

Zasadniczą rolę w prawidłowej kwalifikacji odgrywa dobrze zebrany wywiad lekarski, który powinien dotyczyć przede wszystkim:

- aktualnego stanu zdrowia, chorób ostrych (w tym gorączkowych) oraz przewlekłych, na które cierpi pacjent,
- uczuleń na leki, pokarmy niepożądanych składniki szczepionki,
- objawów niepożądanych po wcześniej podawanych szczepionkach
- uzyskania odpowiedzi, czy pacjent choruje na padaczkę,
- wyjaśnienia, czy pacjent choruje na choroby upośledzające funkcję układu odpornościowego,
- sprawdzenia, czy pacjenta w ciągu minionych 3 miesięcy leczono kortyzonem, prednizonem lub innymi kortykosteroidami, cytostatykami lub poddawano radioterapii,
- uzyskania informacji, czy kobieta kwalifikowana do szczepienia jest w ciąży lub karmi piersią.

Odpowiedzi na powyższe pytania pozwalają zwiększyć bezpieczeństwo wykonywanego szczepienia. Warto pamiętać, że:

- u osób chorujących na ostre choroby gorączkowe odracza się szczepienie do czasu ustąpienia objawów choroby,
- w przypadku szczepionki przeciwko HPV uczuleń na leki i pokarmy nie stanowią istotnego przeciwwskazania, natomiast każdy przypadek objawów niepożądanych po poprzednich szczepionkach powinien być dokładnie przeanalizowany pod kątem ich przyczyny i możliwości ponownego wystąpienia takich objawów po szczepionce HPV; szczególną uwagę należy poświęcić poważnym objawom niepożądanym, czyli zagrażającym życiu lub wymagającym hospitalizacji pacjenta,
- w przypadku padaczki na ogół wymaga się, aby pacjent był wolny od napadów przynajmniej 1 rok przed szczepieniem (np. w wyniku prawidłowej terapii); często konieczne jest zasięgnięcie opinii neurologa,
- choroby upośledzające odporność chorego, a także leczenie immunosupresyjne mogą zaburzać powstawanie odporności poszczepiennej, dlatego w takich sytuacjach należy się odwołać do rekomendacji producenta; jeśli nie wymienia się tych stanów jako przeciwwskazania, można szczepienie wykonać, chociaż skuteczność nie jest pewna,
- zasadą w przypadku większości szczepień jest odraczanie ich u kobiet w ciąży, jeśli nie ma odpowiednich badań bezpieczeństwa; także przypadku szczepionki przeciwko HPV nie zaleca się szczepienia ciężarnych. Przeprowadzenie kwalifikacji do szczepienia powinno zostać odnotowane w dokumentacji pacjenta.

Gabinet, w którym wykonuje się szczepienia, powinien być odpowiednio przystosowany do tego celu. Powinien być wyposażony w lodówkę do przechowywania szczepionek, z systematyczną kontrolą temperatury prowadzoną automatycznie lub ręcznie (minimum

Uzupełnione stanowisko PTG dotyczące szczepień przeciwko zakażeniu wirusami brodawczaka ludzkiego (HPV)

1x na dobę); odczytywane temperatury powinny być notowane, a szczepionki są zdatne do użycia tylko wtedy, jeśli zachowane zostały wymagania producenta dotyczące warunków przechowywania danego produktu powinien być wyposażony w zestaw przeciwwstrząsowy oraz niezbędny sprzęt do sztucznej wentylacji i odsysania chorego na wypadek wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego konieczne jest zabezpieczenie odpowiedniego zbierania i utylizacji wszystkich odpadów medycznych, w tym resztek szczepionek.

Obowiązkowe jest niezwłoczne zgłaszanie niepożądanych objawów poszczepiennych oraz okresowe wysyłanie sprawozdań o wykonanych szczepieniach do organów Państwowej Inspekcji Sanitarnej. Szczegółowe regulacje można znaleźć w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2002 r. w sprawie niepożądanych odczynów poszczepiennych (Dz.U. nr 241, poz. 2097 z p.zm.) oraz w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2002 r. w sprawie wykazu obowiązkowych szczepień ochronnych oraz zasad przeprowadzania i dokumentacji szczepień (Dz.U. nr 237, poz. 2018 z p.zm.).

Profilaktyczną szczepionkę przeciwko zakażeniom HPV podaje się domięśniowo według niżej podanych schematów:

Szczepionka czterowalentna:

- 1 dawka – dzień pierwszy,
- 2 dawka – 2 miesiące po pierwszej dawce,
- 3 dawka – 6 miesięcy po pierwszej dawce.

Jeśli konieczny jest inny schemat szczepienia, druga dawka powinna być podana co najmniej jeden miesiąc po pierwszej dawce, a trzecia dawka powinna być podana co najmniej 3 miesiące po dawce drugiej. Wszystkie trzy dawki należy podać w ciągu 1 roku.

Szczepionka dwuwalentna:

- 1 dawka – dzień pierwszy,
- 2 dawka – 1 miesiąc po pierwszej dawce,
- 3 dawka – 6 miesięcy po pierwszej dawce.

W obu typach szczepionek swoiste przeciwciała w wysokim stężeniu są produkowane po drugiej dawce szczepionki. Przerwanie cyklu szczepień po pierwszej dawce nie zapewnia odpowiednio wysokiego miana przeciwciał i cały cykl szczepień musi zostać powtórzony w pełnej formie. Przerwanie cyklu szczepień po drugiej dawce szczepionki zapewnia dość wysoki poziom przeciwciał, jednak brak jest danych, czy takie szczepienie zapewnia pełną ochronę przed zakażeniem HPV.

Przeciwwskazania do szczepienia

Przeciwwskazaniami do szczepienia przeciwko zakażeniu HPV są:

- znana reakcja alergiczna na drożdże – szczepionka czterowalentna jest rekombinowana przez drożdże,
- ciężkie choroby układowe,
- ciąża,
- trombocytopenia i inne skazy krwotoczne, które mogą być przyczyną powstania krwiaka w miejscu wkłucia,
- stany gorączkowe,
- u osób z reakcjami uczuleniowymi na liczne antygeny (atopia) należy zachować szczególną ostrożność.

Szczepienia przeciwko HPV a inne szczepienia

Na obowiązujący w Polsce Program Szczepień Ochronnych składa się kilka części:

- I. Szczepienia obowiązkowe – kalendarz szczepień:
 - A. Szczepienia obowiązkowe dzieci i młodzieży według wieku.
 - B. Szczepienia obowiązkowe osób narażonych w sposób szczególny na zakażenie.
- II. Szczepienia zalecane – niefinansowane ze środków budżetu Ministerstwa Zdrowia:

Szczepienia wymienione w punkcie I są finansowane przez Ministerstwo Zdrowia.

Szczepienia zalecane zawierają listę wartościowych szczepionek, które powinny być zastosowane w różnych grupach osób, ale, na które obecnie nie wystarcza środków budżetowych. W tym przypadku koszt szczepionek nie jest pokrywany ze środków Ministerstwa Zdrowia, wobec czego musi za nie zapłacić pacjent. Możliwe jest jednak inne finansowanie ich zakupu. Coraz częściej samorządy lokalne decydują się na finansowanie szczepień dla wybranych grup mieszkańców swojego terenu w ramach programów profilaktycznych. Obserwuje się także inicjatywy organizacji pozarządowych, zakładów pracy i innych sponsorów na rzecz zakupu różnych szczepionek. Prowadzenie szczepień przeciwko zakażeniu HPV winno być finansowane ze środków publicznych: samorządy, urzędy marszałkowskie i wojewódzkie, prezydenci miast, burmistrzowie, starostowie i organizacje pozarządowe (WHO, Mediolan, 2008). W niektórych krajach Unii Europejskiej profilaktyka pierwotna raka szyjki macicy u dziewcząt jest już częściowo lub całkowicie refinansowana.

W Programie Szczepień Ochronnych na rok 2009 szczepienie przeciwko HPV jest wymienione jako szczepienia zalecane. Oznacza to, że obowiązkiem lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, jest poinformowanie o zalecanym szczepieniu przeciw wirusom brodawczaka ludzkiego, zgodnie z ustawą o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz. U. z dnia 30 grudnia 2008 r.).

Program Szczepień Ochronnych nie zawiera szczegółowych informacji dotyczących podawania szczepionek, a najczęściej odwołuje się w tym zakresie do zaleceń producenta.

Przed podjęciem szczepienia należy sprawdzić, czy pacjent otrzymał w ciągu ostatnich 4 tygodni jakiekolwiek szczepienie. Ponieważ jednak szczepionka przeciwko HPV nie zawiera żywych drobnoustrojów, ani DNA wirusa nie jest konieczne zachowanie określonych odstępów czasowych pomiędzy podaniem HPV a wykonaniem innych szczepień. W przypadku podawania jednocześnie dwóch szczepionek zaleca się wykonanie iniekcji w dwóch różnych miejscach.

Szczepienia przeciwko HPV a ciąża

W prowadzonych badaniach nad szczepionkami nie wprowadzono obowiązku stosowania antykoncepcji w okresie pełnego zakresu szczepień. W związku z tym doszło do koncepcji u około 1000 kobiet otrzymujących szczepionkę. Liczba niepowodzeń położniczych u zaszczepionych, zarówno poniżej 30 dni jak i powyżej 30 dni przed koncepcją, nie różniła się istotnie od liczby niepowodzeń w grupie

Uzupełnione stanowisko PTG dotyczące szczepień przeciwko zakażeniu wirusami brodawczaka ludzkiego (HPV)

kontrolnej. Odsetek utrat ciąży, jak i wad rozwojowych także nie był wyższy niż w grupie kontrolnej. Pomimo tego brak jest dostatecznych danych aby zalecić stosowanie szczepionki przeciwko HPV podczas ciąży. Szczepienie zaleca się odroczyć do czasu zakończenia ciąży. Brak jest przeciwwskazań do karmienia piersią oraz karmienie piersią nie stanowi przeciwwskazania do szczepienia przeciwko HPV. Przeciwciała anty HPV mogą przechodzić do mleka matki jednak nie wiadomo, jak długo są obecne u dziecka. Zaszczepienie kobiety w pierwszych dniach lub tygodniach ciąży nie jest wskazaniem do jej terminacji.

Ze względu na immunosupresyjne oddziaływanie ciąży na układ odpornościowy dla uzyskania satysfakcjonującej odpowiedzi immunologicznej po podaniu szczepionki lepiej jest stosować ją poza ciążą.

Szczepienia HPV u osób HIV pozytywnych i przyjmujących leki immunosupresyjne

Pacjenci zakażeni HIV częściej zapadają na przetrwałe infekcje HPV i znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka rozwoju stanów przedrakowych i raków okolic analogenitalnych. Nie wiadomo, jaki wpływ ma status immunologiczny pacjenta z HIV (poziom wirerii i liczba CD4) na rozwój odpowiedzi immunologicznej po podaniu szczepionki przeciwko HPV. Brak jest danych, które określałyby odpowiedź immunologiczną po podaniu szczepionki u osób przyjmujących leki immunosupresyjne.

Bezpieczeństwo, immunogenność i skuteczność szczepionki u osób HIV-pozytywnych oraz poddanych immunosupresji musi być określona w badaniach klinicznych zanim zostaną zaproponowane jakiegokolwiek rekomendacje.

Szczepienia przeciwko HPV a niezłośliwe zmiany narządów płciowych

Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego typu 6 i 11 może prowadzić do powstania kłykcin narządów płciowych zewnętrznych, brodawek płciowych oraz zmian przednowotworowych i nowotworów złośliwych narządów płciowych. Kłykciny kończyste i inne zmiany związane z zakażeniami HPV stwierdza się u 1 % osób aktywnych seksualnie, u 5% można wykryć zmiany subkliniczne stosując wulwoskopię, peniskopię, anoskopię.

Badania molekularne pozwalają wykryć DNA HPV na błonach śluzowych i skórze okolicy anogenitalnej u 15-20% osób bez klinicznych cech zakażenia. U ponad 50% osób zakażonych stwierdza się naturalne przeciwciała przeciwko białkom kapsydu występujące w niskich mianach i nie chroniące przed powtórzną infekcją HPV. U 40% partnerów kobiet, u których stwierdza się kłykciny, można także wykryć HPV, natomiast u 5 % partnerów kobiet z CIN rozpoznaje się zmiany kliniczne, przy czym typy HPV zazwyczaj są niezgodne.

STWIERDZENIE W BADANIU HISTOPATOLOGICZNYM ZMIAN O TYPIE VIN2, VIN3 LUB RAKA SROMU JEST WSKAZANIEM DO LECZENIA OPERACYJNEGO.

Dane liczbowe w powyższym opracowaniu zacytowano na podstawie:

1. American Cancer Society Guideline for Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Use to Prevent Cervical Cancer and Its Precursors. *CA Cancer J Clin.* 2007, 57, 7-28. <http://caonline.amcancer-soc.org/cgi/content/full/57/1/7>
2. Bosch X, Stanley M, Harper D, [et al.]. HPV Master Class. Ustne doniesienia na Konferencji HPV, Madryt :2007.
3. Dane rejestracyjne szczepionek w Europejskiej Komisji ds. Leków: www.emea.europa.eu
4. Dane z bazy NCI: www.cancer.gov
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego szczepionki SILGARD.
6. Brown D. (Grupa badawcza FUTURE). HPV Type 6/11/16/18 Vaccine: First Analysis Of Cross-Protection Against Persistent Infection, Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN), And Adenocarcinoma In Situ (AIS) Caused By Oncogenic HPV Types In Addition To 16/18. prezentacja G-1720b. Kongres ICAC, Waszyngton: 17-20 września 2007. Dostępne 13.11.2008 r. http://www.ginec.org/descargas/ICAAC2007_XPposterBROWN_final_edumec_27_set.pdf
7. Jenkins D. A review of cross-protection against oncogenic HPV by an HPV-16/18 ASO4-adjuvanted cervical cancer vaccine: importance of virology and clinical endpoints and implications for mass vaccination in cervical cancer prevention. *Gynecol Oncol.* 2008, 110, (3 Suppl 1), 18-25.
8. Luna J, [et al.]. Safety, Efficacy, and Immunogenicity of quadrivalent HPV vaccine (Gardasil) in women aged 24-45. (Presentation #PA1-04). 24th International Papillomavirus Congress. 3-9 listopada 2007. Chiny. Dostępne: 13.11.2008 r. http://ipv.meeting.orthonline.com.cn/user/en_user_login.asp Badanie FUTURE III
9. Olsson S-E, Villa L, Costa R, [et al.]. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine.* 2007, 25, 4931-4939.
10. Program Szczepień Ochronnych na rok 2008. Dz.Urz. MZ. 2008, 11, poz. 76, 161-174.
11. Charakterystyka produktu leczniczego Cervarix
12. Einstein M, Baron M, Levin M, [et al.]. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix™ and Gardasil® human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccines.* 2009;5: 10, 705-719.
13. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, [et al.]. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 ASO4-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet.* 2009, 374, 301-314.

Oświadczenia:

- prof. dr hab. Marek Spaczyński – jest wykładowcą i koordynatorem badań w firmie GSK i MSD
- prof. dr hab. med. Ewa Nowak-Markwitz – jest wykładowcą w firmie GSK
- prof. dr hab. Antoni Basta – wykładowca i koordynator badań w firmie GSK i MSD
- prof. dr hab. Romuald Dębski – wykładowca w firmie GSK
- prof. hab. med. Agata Karowicz-Bilińska – nie zgłoszono konfliktu
- prof. dr hab. med. Witold Kędzia – jest wykładowcą i koordynatorem badań w firmie GSK i MSD
- prof. dr hab. Jan Kotarski – jest wykładowcą w firmie GSK i MSD
- prof. hab. med. Tomasz Niemiec – jest wykładowcą i koordynatoremw firmie GSK oraz wykładowcą w firmie MSD
- prof. dr hab. Anita Olejek – nie podano
- prof. dr hab. Jacek Wysocki – jest wykładowcą i koordynatorem badań w GSK
- prof. dr hab. Ryszard Poręba – nie zgłoszono konfliktu