

Dr.sc. Goran Grubišić, red. prof.

ŠTO MOŽEMO OČEKIVATI OD CIJEPLJENJA PROTIV HPV INFEKCIJE VRATA MATERNICE I ANOGENITALNOG TRAKTA?

Dugo naslućivana mogućnost da bi cjepivo protiv genitalne HPV infekcije moglo djelovati preventivno na pojavnost atipija vrata maternice, a time i na prevenciju najgoreg mogućeg ishoda, a to je invazivni rak vrata maternice, postala je očekivana stvarnost nakon službene objave **FDA** (Food and Drug Administration) 8 lipnja 2006 pod naslovom: » FDA Licenses New Vaccine for Prevention of Cervical Cancer and Other Diseases in Females Caused by Human Papillomavirus«.

Potvrdila je činjenicu da je Gardasil prva vakcina (kvadrivalentna) razvijena u svrhu prevencije raka vrata maternice, prekanceroznih lezije i genitalnih bradavica nastalih zbog infekcije HPV tipovima 6/11 i 16/18. Vakcina je potvrđena djelotvornom za primjenu u ženskoj populaciji starosne dobi od 9 do 26 godina. Način primjene i postignute rezultate FDA je provjeravala tijekom 6 mjeseci kroz tzv priority review process, a to je onaj proces koji se primjenjuje u provjeri djelotvornosti proizvoda koji dovode do značajnog unaprjeđivanja ljudskog zdravlja.

Vakcina je djelotvorna protiv tipova HPV 16 i 18 koji uzrokuju neoplastičku transformaciju pokrovnog epitela vrata maternice, i ako se te faze ne liječe, tada su otvorena vrata nastanku invazivnog raka vrata maternice. Tipovi 6 i 11 uzrokuju otprilike u 90 % slučajeva razvitak genitalnih bradavica.

S druge strane ne smijemo smetnuti s uma da kod većine žena vlastita tjelesna otpornost i imunološka ravnoteža blokiraju potencijalno neoplastičko djelovanje HPV i ta skupina zaraženih žena neće razviti HPV infekciju.

Gardasil je rekombinantna vakcina, ne sadrži živi virus, daje se u dozi od 3 injekcije kroz razdoblje od 6 mjeseci. Očekuje se da cijepljenje Gardasilom prevenira većinu slučajeva raka vrata maternice, blokirajući neoplastičko djelovanje HPV tipova visokog onkogenog potencijala, a to su 16 i 18.

Savjetodavni odbor **CDC-a**(Center for Disease Control) preporuča cijepljenje protiv humanog papilomavirusa. Smatra se da je cjepivo vrlo učinkovito u prevenciji infekcija koje ako se ne liječe uzrok su najvećeg broja zloćudnih tumora vrata maternice.

ACIP(*Advisory Committee on Immunization Practices*) je glasao za preporuku da se recentno odobreno cjepivo koje je stvoreno u svrhu zaštite protiv humanog papilomavirusa (HPV) daje djevojčicama u dobi od 11 do 12 godina. Preporuka ACIP-a također dopušta i mogućnost cijepljenja djevojčica u dobi od 9 godina, kao i cijepljenje djevojaka i žena u dobi od 13 do 26 godina. Prema ACIP izvješću HPV je glavni uzročnik raka vrata maternice u žena.

Prema preporuci **ACIP-a**, djevojčicama u dobi od 11 ili 12 godina treba dati tri doze novog cjepiva. Savjetodavni je odbor dodao da se cijepljenje može izvršiti i kod djevojčica u dobi od najmanje 9 godina, uz individualnu procjenu liječnika ili zdravstvene službe. Preporuka ACIP-a odnosi se i na djevojke i žene u dobi od 13 do 26 godina, jer i njima cjepivo može pomoći. Cjepivo bi trebalo davati prije nego osoba započne aktivan spolni život (prije nego se žena izloži virusima), ali ne smije se zaobići ni žene koje već jesu spolno aktivne.

«Ovo je cjepivo važno medicinsko dostignuće», rekla je Anne Schuchat, ravnateljica CDC-ovog Nacionalnog centra za imunizaciju i respiratorne bolesti. «Ove preporuke odnose se na velik zdravstveni problem među ženama i predstavljaju značajan napredak za zdravlje žena. Testiran je na tisućama ispitanica diljem svijeta, te je otkriveno da je cjepivo pouzdana i učinkovita zaštita protiv dva tipa HPV-a koji uzrokuju najveći broj zloćudnih cervikalnih tumora.»

Gardasil®, kojeg proizvodi Merck, prvo je cjepivo razvijeno u svrhu prevencije raka vrata maternice, prekanceroznih genitalnih lezija i genitalnih bradavica koje uzrokuje HPV i u žena i u muškaraca. Cjepivo vrlo učinkovito djeluje protiv četiri tipa HPV-a, uključujući i dva tipa koja uzrokuju oko 70% slučajeva raka vrata maternice. Od cjepiva će dobiti najbolju zaštitu oni koji se nisu zarazili HPV-om. U prosjeku, u SAD-u se svake godine bilježi 9.710 novih slučajeva raka vrata maternice i 3.700 smrtnih slučajeva čiji je uzrok rak vrata maternice.

HPV je najčešća spolno prenosiva bolest u SAD-u. Više od 20 milijuna žena i muškaraca u SAD-u trenutno zaraženi su HPV-om, i svake godine zabilježeno je 6,2 milijuna novih slučajeva zaraze. HPV se načešće javlja u populaciji mladih žena i muškaraca u kasnim

tinejdžerskim godina i ranim dvadesetima. Do svoje 50. godine, najmanje 80% žena će se zaraziti HPV-om.

«Premda učinkovito cjepivo predstavlja značajan napredak u prevenciji genitalnog HPV-a i raka vrata maternice, *ono samo ne može zamijeniti ostale načine prevencije, kao što su probir na rak vrata maternice i odgovorno spolno ponašanje*», kaže Schuhat. «Žene trebaju i dalje računati na Papa-test kao zaštitnu mjeru protiv raka vrata maternice.»

Organizacija ACIP, koja se sastoji od 15 članova koje je postavio ministar zdravstva, savjetuje ravnatelja CDC-a i ministra o mjerama nadziranja bolesti koje se mogu prevenirati cjepivima, te o uporabi cjepiva.

Temeljem uvida u pokazatelje učestalosti spolno prenosivih infekcija u Hrvatskoj u populaciji muškaraca i žena, te uvida u pojavnost HPV infekcije (javljanje u populaciji mladih žena i muškaraca u kasnim tinejdžerskim i ranim dvadesetim godinama života) postoji realna šansa da se u Hrvatskoj u sklopu mjera prevencije pojavnosti HPV infekcije posveti cijepljenju protiv HPV dugoročna dužna pažnja.

U tu svrhu su na Upravnim odborima stručnih društava Hrvatskog liječničkog zbora (Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju, Hrvatsko društvo za kolposkopiju i bolesti vrata maternice, Hrvatsko dermatovenerološko društvo, Hrvatsko društvo za spolno prenosive bolesti, Hrvatsko društvo za urogenitalne i spolno prenosive infekcije) usvojene Preporuke za prevenciju infekcije humanim papilloma virusom (HPV) primjenom četverovalentnog cjepiva protiv HPV-a tip 6, 11, 16, 18:

**PREPORUKE ZA PREVENCIJU INFEKCIJE HUMANIM PAPILOMAVIRUSOM
(HPV) PRIMJENOM ČETVEROVALENTNOG CJEPIVA PROTIV HPV-a
TIP 6, 11, 16, 18**

Preporuke se temelje na rezultatima kombiniranih analiza II i III faze ^{1,2,3,4} multicentričnih kliničkih ispitivanja četverovalentnog cjepiva protiv HPV-a tip 6, 11, 16, 18, europskom⁵ i hrvatskom⁶ sažetku opisa svojstava lijeka GARDASIL, te slijedećim preporukama:

1. Preporuka savjetodavnog odbora za imunizaciju (Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centra za kontrolu bolesti i prevenciju (Center for disease control and prevention (CDC): Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Atlanta (GA), ožujak, 2007.⁷
2. Preporuka Američkog koledža opstetričara i ginekologa (American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG), ACOG Committee opinion: Human papilloma virus vaccination, Washington (DC), rujan, 2006.⁸
3. Preporuka američke akademije obiteljskih liječnika (American Academy of Family physicians (AAFP): Recommendation for the use of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine, Leawood, KS, ožujak 2007.⁹
4. Preporuke europskih zdravstvenih upravnih tijela i institucija o primjeni četverovalentnog cjepiva protiv HPV tipa 6, 11, 16, 18 u Francuskoj, Njemačkoj, Austriji, Švedskoj, Belgiji, Luksemburgu, Italiji, Velikoj Britaniji, Švicarskoj, Norveškoj, Poljskoj¹⁰
5. ESGO (European Society of Gynaecological Oncology) Statement on Cervical Cancer Vaccination¹¹

INDIKACIJE

GARDASIL je cjepivo za sprječavanje papilomavirusne infekcije (tipovi 6,11,16, 18) vrata maternice, stidnice i rodnice, teške displazije vrata maternice (CIN 2/3), raka vrata maternice, teških displazijskih lezija na stidnici (VIN 2/3) te nastanka anogenitalnih bradavica (condylomata acuminata) u žena i muškaraca.^{5,6}

Indikacija za cijepljenje temelji se na dokazanoj zaštitnoj učinkovitosti cjepiva protiv HPV tipa 6, 11, 16, 18 u ženskoj populaciji u dobi između 16 i 26 godina, te na dokazanoj imunogenosti istog cjepiva u djece i adolescenata u dobi od 9 do 15 godina. Imunogenost i neškodljivost cjepiva pokazana je u dječaka u dobi od 9 do 15 godina. Ispitivanja zaštitne učinkovitosti cjepiva u muškaraca su u tijeku.^{5,6}

PREPORUKE

1. Preporuča se cijepljenje četverovalentnim cjepivom protiv HPV-a tip 6, 11, 16, 18 prije izlaganja infekciji HPV-om odnosno prije nego što osobe postanu spolno aktivne.
2. Cijepljenje se preporuča za djecu i adolescente do 15 godina i za žensku populaciju od 16 do 26 godina koji se još nisu cijepili, te za one koji nisu primili sve tri doze cjepiva
3. Cjepivo treba primijeniti intramuskularno kao 3 odvojene doze od 0,5-mL cjepiva prema sljedećem rasporedu: prva doza – odabranog datuma, druga doza – 2 mjeseca nakon prve doze, treća doza – 6 mjeseci nakon prve doze.
4. Žene cijepljene protiv HPV-a i dalje se moraju redovito podvrgavati testovima probira na rak vrata maternice (PAPA test, kolposkopija i HPV testiranje u indiciranim situacijama), a te se preporuke ne razlikuju od onih koje su obvezatne za cjelokupnu populaciju.
5. Žene prije cijepljenja moraju biti obaviještene o nužnosti redovitih ginekoloških kontrola uključujući i testove probira (PAPA, testiranje na HPV, kolposkopija, po potrebi mikrobiološka obrada vrata maternice i rodnice) i nakon provedenog cijepljenja.
- 6 Muškarci prije cijepljenja moraju biti obaviješteni o nužnosti redovitih dermatoveneroloških odnosno uroloških kontrola uključujući i mikrobiološke testove i nakon provedenog cijepljenja
- 7 Najnoviji rezultati kliničkih ispitivanja pokazuju da će mnoge žene imati dodatnu korist od cijepljenja jer se pokazalo da cjepivo osim što 100% štiti od infekcije HPV tipovima 6, 11, 16 i 18 pruža i značajnu unakrsnu zaštitu (*cross disease protection*) od

prekanceroznih lezija i karcinoma in situ (CIN 2/3 i AIS) vrata maternice izazvanih kancerogenim tipovima 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 i 59.¹²

- 8 Na 24. međunarodnoj konferenciji o papilomavirusu održanoj u Pekingu, 3-9.11.2007, izvješća ukazuju na slijedeće: četverovalentno cjepivo protiv humanog papilomavirusa tipova 6, 11, 16, 18 je u žena u dobi od 24 do 45 godina spriječio 91% stalnih infekcija, blagih abnormalnosti i prekanceroznih stanja vrata maternice te lezija na vanjskome spolovilu uzrokovanih HPV-om tipa 6, 11, 16 i 18 u odnosu prema placebo skupini. Ti rezultati odnose se na žene koje nisu bile zaražene tipovima HPV-a obuhvaćenim cjepivom prilikom ulaska u ispitivanje te koje su ostale nezaražene tim tipovima HPV-a do svršetka programa cijepljenja. Cjepivo je trenutno indicirano u djevojaka i žena u dobi od 9 do 26 godina radi sprječavanja raka vrata maternice, prekanceroznih lezija odnosno displazija te spolnih bradavica uzrokovanih tipovima HPV-a 6,11,16 i 18.¹³

Popis citirane literature:

1. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital disease
Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al. FUTURE I Study Group, NEJM 2007;356:1928-43
2. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions The FUTURE II Study Group, NEJM 2007; 356:1915-27
3. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials
Kevin A. Ault, The Lancet, Volume 369, Issue 9576, 2 June 2007-8 June 2007, Pages 1861-1868
4. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials
Elmar A Joura, Sepp Leodolter, Mauricio Hernandez-Avila, Cosette M Wheeler, Gonzalo Perez, Laura A Koutsky, Suzanne M Garland, Diane M Harper, Grace WK Tang, Daron G Ferris, et al., The Lancet, Volume 369, Issue 9574, 19 May 2007-25 May 2007, Pages 1693-1702
5. Europski sažetak opisa svojstava lijeka GARDASIL, EUSPC
<http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/j.htm>

6. Hrvatski sažetak opisa svojstava lijeka GARDASIL, CRO SPC, <http://www.almp.hr/>
7. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Lauri E. Markowitz,¹ MD, Eileen F. Dunne, MD,¹ Mona Saraiya, MD,² Herschel W. Lawson, MD,² Harrell Chesson, PhD,¹ Elizabeth R. Unger, MD³
¹Division of STD Prevention, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD and TB Prevention (proposed) ²Division of Cancer Prevention and Control, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion ³Division of Viral and Rickettsial Diseases, National Center for Zoonotic, Vector-Borne and Enteric Diseases (proposed. MMWR,) March 23, 2007 / 56(RR02);1-24
8. Human Papillomavirus Vaccination: ACOG committee opinion, No. 344. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2006;108:699-705
9. Recommendation for the use of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine, Leawood, KS, March 2007,
<http://www.aafp.org/online/en/home/clinical/immunizationres/adultimmunizations.html>
http://www.aafp.org/online/etc/medialib/aafp_org/documents/clinical/immunization/adolsched.Par.0001.File.tmp/adolescentsched.pdf
10. <http://www.medicalnewstoday.com/medicalnews.php?newsid=71172>
- 11 [http://www.esgo.org/new/pdf/Statement HPV.pdf](http://www.esgo.org/new/pdf/Statement_HP.V.pdf)
- 12 Brown D, et al "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." Abstract G-1720b: 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Sept.17-20, 2007.