

## Cepljenje proti HPV -

poročilo vodilne skupine strokovnjakov za svetovanje o strategiji cepljenja pri Svetovni zdravstveni organizaciji, oktober 2008

Marjetka Ursič Vrščaj

Poročilo z naslovom *Cepljenje proti HPV (humani virusi papiloma)* – temeljni dokument je pripravila najpomembnejša in vodilna skupina strokovnjakov za svetovanje o strategiji cepljenja pri Svetovni zdravstveni organizaciji (The Immunization Strategic Advisory group of Experts, SAGE), ob sodelovanju posvetovalnega odbora za cepljenje proti HPV pri Svetovni zdravstveni organizaciji (HPV Vaccine Advisory Committee, HVAC). Poročilo temelji na upoštevanju najpomembnejših objavljenih in neobjavljenih, na dokazih temelječih podatkov o HPV, o boleznih, povezanih s HPV, in o cepljenju proti HPV, zbranih do vključno septembra 2008. Del poročila je tudi povzetek, v katerega so vključena ključna izhodišča in podatki. V kratkem prikazu je nemogoče povzeti vse najpomembnejše ugotovitve. Celotno poročilo s povzetkom je mogoče dobiti na spletni strani [www.who.int/immunization/sage/hpvbgpaper\\_oct08.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/hpvbgpaper_oct08.pdf). Dodatne informacije s tega področja pa so na spletni strani Svetovne zdravstvene organizacije, dostopne na [www.who.int/hpvcntr](http://www.who.int/hpvcntr).

V kratkem zapisu navajam le nekatere informacije iz povzetka, vsekakor pa priporočam – za celovito in nepristransko razumevanje – branje poročila v celoti.

### Epidemiologija genitalnih okužb, povzročenih s HPV, in pomen pri nastanku rakavih in nerakavih bolezni

- HPV so družina DNA-virusov, ki okužijo epitelne celice kože ali sluznic. Med več kot 100 znanimi genotipi HPV je vsaj 13 onkogenih genotipov HPV, ki lahko povzročijo raka materničnega vratu, raka drugih genitalnih organov ter raka glave in vratu. Drugi, neonkogeni HPV lahko povzročijo nerakave spremembe, npr. genitalne bradavice.
- Okužbe z genitalnimi genotipi HPV so v svetu zelo pogoste, izredno lahko prenosljive in najpogostejše virusne okužbe genitalij. Prenašajo se pri penetrantnih ali nepenetrantnih spolnih stikih, najpogosteje že v prvih letih spolnega življenja; najpogostejše so med 16. in 20. letom. Incidenca in prevalenca okužb z genitalnimi HPV se povečuje z večjo spolno aktivnostjo. Večina ljudi (približno 80 %) se vsaj enkrat v življenju okuži s HPV. Tveganje za okužbo se povečuje s številom spolnih partnerjev, z neuporabo kondoma, kajenjem in hkratno okužbo z drugimi spolno prenosljivimi okužbami, vključno s HIV. Večina okužb ne povzroča simptomov in so prehodne, izginejo približno v dveh letih, le majhen delež okužb, ki persistirajo, pa lahko povzroči neoplastične spremembe.
- Perzistentne okužbe s HPV lahko vodijo k nastanku predrakavih sprememb ali raka, še posebno raka materničnega vratu, in tudi nekaterih nerakavih bolezni. Perzistentne okužbe materničnega vratu povzročajo spremembe v celicah epitelija materničnega vratu, ki jih lahko odkrijemo s presejanjem. Cervikointraepiteljske spremembe hude

stopnje (CIN 2/3 in adenokarcinom *in situ*), ki jih potrdimo z biopsijo, zelo verjetno preidejo v invazivnega raka materničnega vratu, če jih ne odkrijemo in ne zdravimo, zato jih upravičeno štejemo v skupino predrakavih sprememb. Enako velja za intraepiteljske spremembe hude stopnje zadnjika, nožnice in zunanega spolovila. Glede na izsledke epidemioloških raziskav povzročajo onkogeni genotipi HPV 100 % raka materničnega vratu, 90 % raka zadnjika, 40 % raka zunanega spolovila, nožnice in penisa ter vsaj 12 % raka glave in vratu.

- Onkogeni HPV, genotip HPV 16 in HPV 18, v svetovnem merilu povzročata približno 70 % raka materničnega vratu. HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 in 58 povzročajo skupaj 90 % raka materničnega vratu v svetu. V svetovnem merilu je najpogostejši povzročitelj raka materničnega vratu HPV 16 (52–58 %). Prav tako je HPV 16 najpogostejši povzročitelj drugih anogenitalnih rakov. Neonkogeni genotipi HPV 6 in 11 povzročata 90–100 % anogenitalnih bradavic in skoraj 100 % primerov rekurentne respiratorne papilomatoze.

### Breme malignih in nemalignih bolezni, povezanih z onkogenimi HPV, in omejitve pri preprečevanju

- V svetovnem merilu je rak materničnega vratu najpogostejši rak, ki ga povzročajo onkogeni HPV, in drugi rak, zaradi katerega ženske najpogosteje umirajo. Ob nespremenjeni stopnji rasti incidence naj bi leta 2050 zaradi raka materničnega vratu zbolel milijon žensk. 80 % žensk, ki umrejo zaradi raka materničnega vratu, je iz nerazvitih držav. Incidenca in umrljivost zaradi raka materničnega vratu sta največja v državah, kjer nimajo presejanja ali pa to ni učinkovito, kjer ni učinkovitih diagnostičnih postopkov in zdravljenja predrakavih sprememb. Večina žensk z rakom materničnega vratu je starih okrog 40 let.
- Raki zunanega spolovila, nožnice, penisa, zadnjika ter glave in vratu so pomembno manj pogosti kot rak materničnega vratu. Starostno standardizirana incidenca je manj kot 2 na 100.000. Incidenca s HPV povezanih rakov zunanega spolovila, zadnjika ter glave in vratu v nekaterih predelih sveta raste. Večina s HPV povezanih anogenitalnih rakov in rakov glave in vratu odkrijemo pri osebah, starejših od 50 let.
- Anogenitalne bradavice so pogoste pri spolno aktivnih osebah. Glede na nekatere novejšje izsledke raziskav naj bi genitalne bradavice imelo 10 % žensk. Rekurentna respiratorna papilomatoza je redka, a resna bolezen grla. Pri otrocih naj bi nastala kot posledica okužbe s HPV med porodom, pri odraslih pa kot posledica oralno-genitalnih spolnih odnosov.
- Večina predrakavih sprememb materničnega vratu je asimptomatskih in jih odkrijemo pri presejanju. Z dobro organiziranimi presejalnimi programi in ob visoki stopnji pregledanosti žensk nam je uspelo pomembno zmanjšati

incidenca in umrljivost zaradi raka materničnega vratu. Ženske, ki se ne odzivajo na vabila in ne prihajajo na odvzem brisa materničnega vratu, so problem v vseh, še tako dobro organiziranih programih presejanja. Presejanje z brisom materničnega vratu je učinkovitejše pri ploščatoceličnih spremembah materničnega vratu kot pri žlezastih, ki jih zaradi endocervikalne lege težje odkrijemo. V nerazvitih državah je bilo v zadnjih petih letih v presejanje vključenih le 5 % žensk, v razvitih državah 75 %. Abstinenca in uporaba kondoma lahko zmanjšata tveganje za genitalne bradavice, vendar zaradi omejene uporabe ne vplivata na zmanjšanje pojavnosti na populacijski ravni. Uporaba kondomov ne more preprečiti prenosa okužbe s kože na kožo na nezaščitenih predelih in pri nepenetrantnih spolnih odnosih.

### Učinkovitost, imunogenost in varnost cepiv

- Za cepljenje proti HPV se trenutno uporabljata dve cepivi. Obe sta profilaktični, preprečujeta okužbo z nekaterimi genotipi HPV in boleznimi, ki jih ti genotipi povzročajo. Cepivi ne zdravita že prisotne okužbe ali že prisotnih bolezni. Obe sta izdelani po metodi rekombinantne tehnologije, pri kateri beljakovine tvorijo virusom podobne delce (angl. virus like particles, VLPs). Ne vsebujeta genetskega materiala in ne povzročata okužb.
- Cepivo Gardasil® ali Silgard®, znano tudi kot štirivalentno cepivo, je proizvod farmacevtske hiše Merck Sharp & Dohme. Vsebuje VLP-antigene proti HPV 6, 11, 16 in 18, izdelano pa je za preprečevanje okužbe in bolezni, ki jih povzročajo HPV 6, 11, 16 in 18. Za izdelavo cepiva se uporablja substrat kvasovk, adjuvant je amorfní aluminijev hidroksifosfat sulfat. Cepljenje poteka v treh odmerkih (0., 2., 6. mesec), intramuskularno.
- Cepivo Cervarix®, znano tudi kot dvovalentno cepivo, izdeluje farmacevtska hiša GlaxoSmithKleine. Cepivo vsebuje VLP-antigene proti HPV 16 in 18 za preprečevanje okužbe in bolezni, ki jih povzročata HPV 16 in 18. Za izdelavo se uporablja rekombinantni bakulovirusni ekspresijski sistem, uporabljeni adjuvant je AS04, ki vsebuje monofosforil lipid A. Cepljenje poteka v treh odmerkih (0., 1., 6. mesec), intramuskularno.
- Podatki o varnosti, imunogenosti in učinkovitosti obeh cepiv temeljijo na obsežnih kliničnih raziskavah, ki so potekale na različnih celinah.
- Podatki o preprečevanju CIN 2/3 in adenokarcinoma *in situ* so bili ob najširši svetovni strokovni podpori sprejeti kot primerljiv podatek o učinkovitosti cepiv za preprečevanje raka materničnega vratu, saj bi bilo v raziskavah neetično, proti priporočilom in nesprejemljivo ženske z že ugotovljenim CIN 2/3 ali adenokarcinomom *in situ* kontrolirati, ne zdraviti in čakati na pojav invazivnega raka materničnega vratu. Perzistentne okužbe so nujni pogoj za nastanek predrakavih sprememb in raka, zato je bila učinkovitost v preprečevanju perzistentnih okužb cilj nekaterih raziskav.
- Pri ženskah med 15. in 26. letom, ki niso bile okužene z genotipi HPV, proti katerim ščiti neko cepivo, je bila učinkovitost obeh cepiv pri preprečevanju CIN 2 in več ter po vseh treh odmerkih cepiva več kot 90-odstotna. Med cepivoma se kažejo manjše razlike glede učinkovitosti, vrste raziskav, preučevane populacije in obdobja spremljanja podatkov.
- Pri obeh cepivih podatki kažejo na dodatno preprečevanje CIN 2/3 in adenokarcinoma *in situ*, povzročenih z genotipi HPV, ki so genetsko povezani s HPV 16 ali HPV 18. Prav tako obe cepivi sprožita visoko raven protiteles v serumu po tretjem odmerku cepiva, proti genotipom HPV, katerih VLP so vključeni v posamezno cepivo v več kot 99 % pri ženskah med 9. in 45. letom (štirivalentno cepivo) in 10. in 55. letom (dvovalentno cepivo).

- Pri ženskah vseh starosti po cepljenju s štirivalentnim ali dvovalentnim cepivom ni bilo statistično značilnih razlik glede pogostosti neželenih učinkov med skupino, cepljeno s cepivom ali brez njega. Najpogostejši neželeni učinki so bili povezani z bolečino, rdečino in oteklinjo na mestu injiciranja cepiva. Cepivi sta varni, upoštevajoč podatke osnovnih raziskav in kontinuiranega spremljanja pojavnosti neželenih učinkov pri novo cepljenih osebah. Pri nobenem od redkih smrtnih primerov med cepljenimi ni bilo ugotovljeno, da bi bila smrt povzročena zaradi cepljenja.

### Cepljenje proti HPV kot dopolnitev presejanja za raka materničnega vratu, izobraževanje, stroškovna učinkovitost

- Cepljenje proti HPV (primarna preventiva) in presejanje za raka materničnega vratu (sekundarna preventiva) naj bi delovala sinergistično na zmanjševanje incidence in umrljivosti zaradi raka materničnega vratu. Največja korist cepljenja se kaže v zmanjševanju umrljivosti zaradi raka materničnega vratu in zmanjševanju psiho-fizičnih posledic zdravljenja. Pričakovati je, da se bo zmanjšalo število rakov, ki jih povzročata HPV 16 in 18, prav tako pa tudi število patoloških sprememb materničnega vratu, število diagnostičnih posegov, kontrolnih pregledov in zdravljenja. Cepljenje s štirivalentnim cepivom naj bi zmanjšalo število, diagnostične posege in zdravljenje zaradi anogenitalnih bradavic, patoloških sprememb materničnega vratu, ki jih povzročata HPV 6 in 11, in morda rekurentne respiratorne papilomatoze.
- Ker cepljenje proti HPV ne prepreči nastanka vseh rakov materničnega vratu, mora presejanje v nespremenjeni obliki potekati še naprej tudi pri ženskah, ki so bile cepljene. Pričakuje se, da bo cepljenje zmanjšalo incidenca bolezni, povezanih s HPV, in s tem povezane stroške tudi v državah s kakovostnimi presejalnimi programi, čeprav bo morda zdravstvena korist manjša kot pa v državah z mahnim deležem pregledanih žensk, z dolgim intervalom presejanja ter slabo organiziranim sledenjem in zdravljenjem žensk s patološkimi brisi materničnega vratu. Odločanje o uvedbi cepljenja proti HPV je lahko tudi priložnost za evalvacijo stanja in izboljšave presejalnih programov.
- Dobra organizacija in izobraževanje vseh, ki sodelujejo pri cepljenju, so ključnega pomena. Kontinuirano spremljanje učinkovitosti cepljenja je pogoj. Ocena stroškovne učinkovitosti je različna po posameznih državah. Odvisna je predvsem od stroškov cepljenja (cena cepiva in stroški postopka celjenja), starosti in velikosti ciljne populacije, učinkovitosti cepiva in trajanja zaščite, predvidene precepljenosti, stroškov in učinkovitosti presejanja ter zdravljenja predrakavih sprememb in raka materničnega vratu. Odločitev o uvedbi cepljenja mora upoštevati predvsem pomembnost in nujnost uvedbe drugih zdravstvenih ukrepov, vključno z drugimi novimi cepivi in ukrepi za preprečevanje in kontroliranje s HPV povezanih bolezni, izvedbo cepljenja, dostopnost do cepiva, stroške itd.