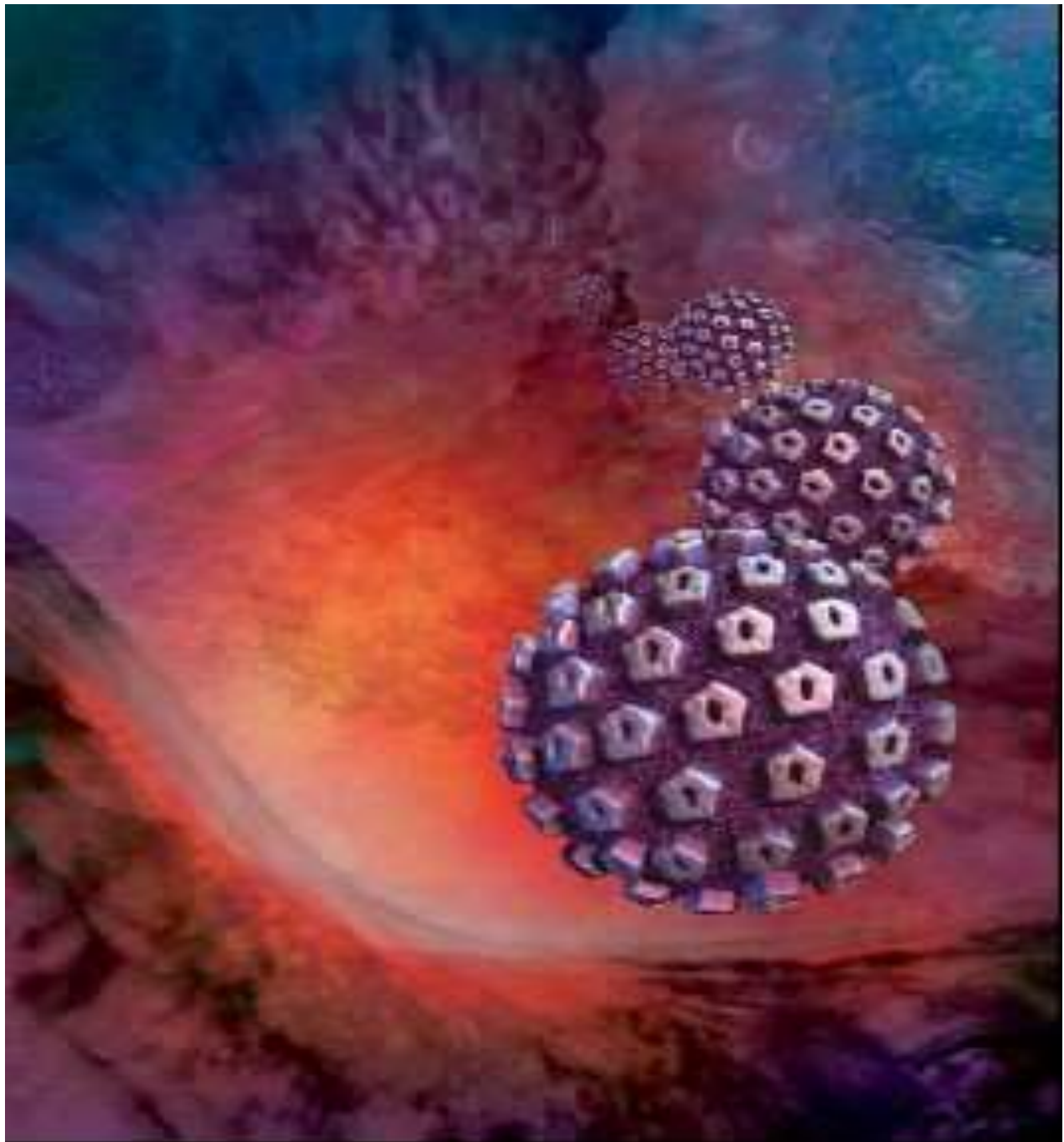


HPV VAKCINA- kratak osvrt

Prof dr Aljoša Mandić, Institut za onkologiju Vojvodine



Uvod:

Od uvođenja prve generacije HPV vakcine 2006 godine stvorena je mogućnost za primarnu prevenciju većine slučajeva karcinoma grlića materice. Pored smanjivanja mogućnosti za nastanak karcinoma grlića materice, može se očekivati i značajan pad karcinoma tzv. „eng. HPV-related diseases“; vulve, vagine, anusa i orofaringealne regije.

U Evropi se otkriva više od 50 000 karcinoma uzrokovanih perzistentnom HPV infekcijom, od kojih su 35 000 karcinomi grlića materice i 10 000 karcinoma vulve i vagine. U 66% slučajeva uzročnik je HPV tip 16, zatim slede tip 18 i 33. Pored broja obolelih od karcinoma, treba istaći i one kojima se dijagnostikuje neka od prekanceroznih lezija. Njihov broj je između 280 000-540 000.

U Srbiji karcinom grlića materice je među prvih pet oboljenja od svih maligniteta od kojih oboljevaju žene kod nas. Visoka incidencija karcinoma grlića materice nas stavlja u sam vrh Evrope, ali isto tako i po smrtnosti. Godišnje oboli u Srbiji oko 1300-1500 žena od ove bolesti koja se zahvaljujući savremenim metodama rane dijagnostike može sprečiti ili vrlo rano otkriti u svojim počecima. Ova bolest je u 98% slučajeva povezana sa dugotrajućom infekcijom humani papiloma virus.

Od 2006. godine do sada su napravljene dve generacije HPV vakcina. Prva generacija obuhvata kvadrivalentnu (HPV 6/11/16/18 „Gardasil, MSD“) i dvovalentnu (HPV 16/18 „Cervarix, GSK“) HPV vakcinu. Druga generacija HPV vakcina obuhvata devetovalentnu (HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58 „Gardasil 9“) HPV vakcinu proizvodi se od 2015 godine.

Rezultati studija:

Navedene vakcine su testirane na više od 70 000 učesnika u velikom broju studija III faze širom sveta. Sve tri vakcine su pokazale kliničku efikasnost veću od 95% za karcinom grlića materice, vulve i vagine uzrokovane HPV tipovima koje sadrži vakcina, u populaciji žena uzrasta između 16-25 godina, i 75% za karcinom anusa uzrokovan HPV tipovima koje sadrži vakcina kod muškaraca starosti 16-25 godina. Klinička efikasnost je zabeležena kod žena uzrasta od 9 do 55 godina života.

Iskustva drugih zemalja:

Tri godine nakon implementacije programa HPV vakcinacije kvadrivalentnom vakcinom podaci u Australiji su pokazali pad učestalosti H SIL promena za polovinu, dok je u Danskoj zabeležen pad od 81% za H SIL promene. Nakon primene dvovalentne vakcine u Velikoj Britaniji je zabeležen pad učestalosti infekcije HPV tipovima 16 i 18 za 82% , a pored ovog zabeležen je i pad učestalosti HPV tipova 31/33/45 koje ne pokriva vakcina. Podaci iz Škotske pokazuju pad učestalosti zaraženih sa HPV tipovima 16 i 18 za 89%. Vakcinacija ima i benefite u vidu sprečavanja reproduktivnog morbiditeta, zbog prethodno lečenih H SIL promena na grliću. Analiziranjem studija sprovedenih u Finskoj, pokazano je da nije bilo ni jednog zabeleženog slučaja uznapredovalog karcinoma grlića materice. Sjedinjene Američke Države su zabeležile značajan pad u incidenciji karcinoma grlića materice nakon uvođenja četverovalentne HPV vakcine. Svetska zdravstvena organizacija i Evropsko udruženje ginekologa onkologa ukazuju da bi se uz adekvatnu primarnu i sekundarnu prevenciju rak grlića mogao “iskoreniti” kao što je to uradila Australija (prva zemlja koja je za 10 godina uspela da učestalost raka grlića materice smanji na 1.1% na 100.000 žena).

Koga treba vakcinisati:

Studije su pokazale da je HPV vakcina pokazala veću efikasnost ako se primeni u mlađoj životnoj dobi. Vakcinisanje u tom periodu osigurava najoptimalniji imuni odgovor, i smanjuje šansu za HPV pozitivnost tokom same imunizacije. Vakcina je dozvoljena za primenu u uzrastu od 9 do 45 godina.

Strateška savetodavna grupa eksperata za imunizaciju (SAGE) pod pokroviteljstvom Svetske zdravstvene organizacije dala je preporuke za primenu HPV vakcine.

Primarna ciljna populacija su devojčice starosti od 9 do 14 godina pre stupanja u seksualne odnose. Vakcinišu se sa dve doze, period između doza ne bi trebao da bude kraći od 6 meseci niti duži od 12-15 meseci.

Tri doze vakcine se primenjuju kod osoba starijih od 15 godina, imunokompromitovanih osoba i osoba sa HIV infekcijom, bez obzira na upotrebu antriretroviralne terapije.

Efektivnost HPV vakcine je dokazana kod seksualno aktivnih žena i muškaraca koji su imali HPV infekciju, a koja je izlečena do momenta vakcinacije.

Savetodavni komitet za imunizaciju Sjedinjenih Američkih Država (ACIP) ima slične preporuke kao SAGE.

ACIP pored vakcinacije osoba mlađe životne dobi preporučuje i takozvanu „catch-up“ vakcinaciju osoba do 26 godine života koje nisu ranije adekvatno vakcinisane. Pored gore navedenog, ACIP preporučuje i vakcinaciju individua starosti od 27 do 45 godina koje su nevakcinisane ili neadekvatno vakcinisane.

U pojedinim zemljama kao što su Austrija, Sjedinjene Američke Države, Australija, Velika Britanija uvedeno je polno-nezavisno vakcinisanje. U ovim zemljama vakcinisanje muškaraca osim što ih štiti od HPV uzrokovanih

karcinoma, smanjuje i učestalost virusa kod nevakcinisanih, te tako indirektno donosi benefite.

Sigurnost i dužina imuniteta:

Komitet za bezbednost vakcina GACVS (eng. The Global Advisory Committee on Vaccine Safety) je klasifikovao HPV vakcinu u grupu ekstremno bezbednih vakcina. Neželjena dejstva su blaga i u najvećem broju slučajeva ograničena na mesto primene.

Dugotrajno praćenje titra antitela putem kliničkih studija je pokazalo kliničku efikasnost vakcine i nakon 12 godina od primene. Do danas ne postoje dokazi o neophodnosti primene buster doze.

Zaključak:

Pored sekundarne prevencije, skrininga, kao značajnijeg puta ranog otkrivanja promena na grliću materice, primena profilaktičke HPV vakcine u okviru primarne prevencije mogla bi značajno da promeni epidemiološku sliku trenutnog stanja. Rezultati uspešnosti primene sekundarne i primarne prevencije u zemljama gde se ona uspešno primenjuju i velikih diskrepanci incidencije na globalnom nivou, doveli su do pokretanja i angažovanje Svetske Zdravstvene Organizacije na globalni poziv za eradikaciju raka grlića materica. Taj poziv su prihvatila najznačajnija evropska i svetska udruženja koja se bave ovom problematikom. To nije kratak put što moramo da naglasimo. Smatra se ukoliko bi se društva angažovala u totalnom pozivu za organizaciju i sprovođenje ovih mera, uz pokrivenost skriningom oko 80 % žena i vakcinisanjem 70-80% u narednih 15-20 godina moglo bi se smanjiti incidencija raka grlića materice na ispod 4 na 100.000 žena u odnosu što imamo danas, recimo u Srbiji 23/100.000.

Preporučena literatura:

1. Joura E. A, Kyrgiou M, Bosch F. X, Kesic V, Niemenen P, Redman C. W, Gultekin M. Human papillomavirus vaccination: The ESGO–EFC position paper of the European society of Gynaecologic Oncology and the European Federation for colposcopy. *European Journal of Cancer*. 2019;116, 21–26. doi:10.1016/j.ejca.2019.04.032
2. WHO. *Weekly epidemiological record* No.47.2019;94, 550-552
3. O’Leary S. T, Campbell J. D, Kimberlin D. W. Update From the Advisory Committee on Immunization Practices. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2018;7(4), 270-274 doi:10.1093/jpids/piy070
4. Elissa Meites, Peter G. Szilagyi, Harrell W. Chesson, Elizabeth R. Unger, José R. Romero, Human papillomavirus vaccination for adults: Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Am J Transplant*. 2019;19:3202–3206.
5. Lauri E. Markowitz. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 698 / August 16, 2019 / Vol. 68 / No. 32
6. Martínez-Gómez Xavier, Curran Adrian, Campins Magda, Alemany Laia, Rodrigo-Pendás José Ángel, Borrueal Natalia, Castellsagué Xavier, Díaz-de-Heredia Cristina, Moraga-Llop Fernando A, del Pino Marta, Torné Aureli. Multidisciplinary, evidence-based consensus guidelines for human papilloma virus (HPV) vaccination in high-risk populations, Spain 2016. *Euro Surveill*. 2019;24(7):pii=1700857. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.7.1700857>