

Myths and fake messages about human papillomavirus (HPV) vaccination: answers from the ESGO Prevention Committee

Mitovi i lažne informacije o vakcinaciji protiv humanog papiloma virusa (HPV): odgovori ESGO komiteta za prevenciju

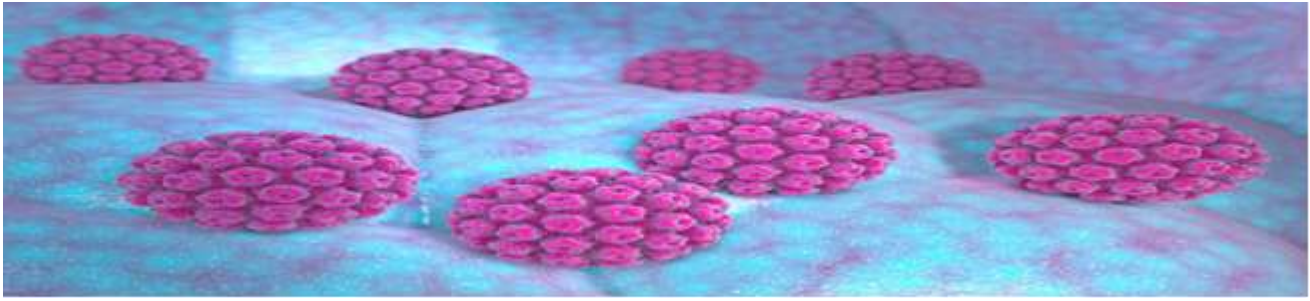
REFERENCA: Taumberger N, Joura EA, Arbyn M, et al. *Int J Gynecol Cancer* Published Online First: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/ijgc-2022-003685

Prevod: dr Gabrijel Stefan Nađ, dr Nemanja Stevanović, Prof dr Aljoša Mandić

Uvod

Oklevanje sa vakcinacijom predstavlja globalni izazov. Ovo je postalo još očiglednije tokom Covid-19 pandemije. U većini evropskih zemalja sa dovoljnim zalihama vakcina javni programi nisu uspjeli da postignu pokrivenost veću od 80%. Postoje različiti razlozi za to: pored političkih pozicija i verskih uverenja, mnogi bi se radije oslonili na mišljenja nego na činjenice. Ova mišljenja potkrepljena su mitovima koji se ponavljaju preko društvenih mreža i interneta. Vakcine koje preveniraju infekcije, bolesti i karcinom uzrokovan humanim papiloma virusom (HPV) dostupne su više od 15 godina. Nakon što su klinička istraživanja obezbedila podatke od desetina hiljada učesnika studija, sada imamo iskustvo i podatke dobijene opservacijom stotina miliona doza vakcine distribuiranih širom sveta. Ove vakcine pokazale su da preveniraju ne samo HPV infekcije i preinvazivna oboljenja, nego takođe i invazivni cervikalni karcinom.

Identifikovali smo 9 mitova o kojima bismo želeli da diskutujemo i otklonimo ih u ovom preglednom članku. Ovaj članak pomoći će svakome ko želi da pruži najbolju zaštitu deci, adolescentima i odraslima pružanjem činjenica koje mogu biti korišćene u diskusijama sa pojedincima koji bi se mogli osećati nesigurno nakon što čuju razne mitove o vakcinaciji protiv HPV.

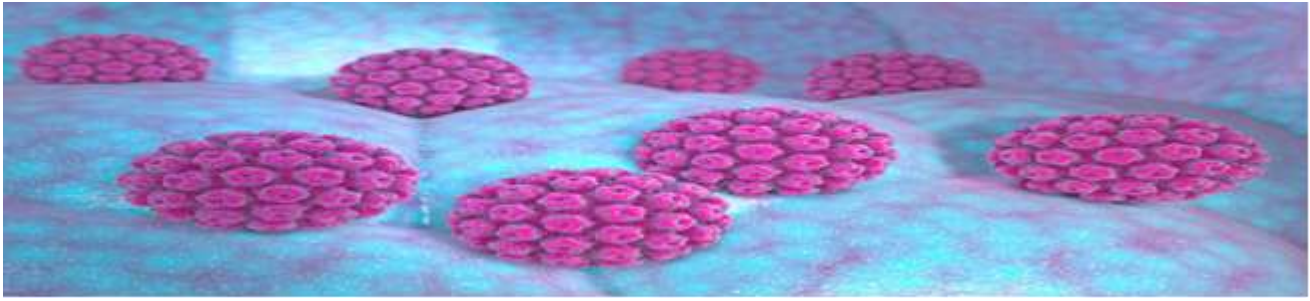


Mit #1: PAP bris i godišnji pregledi su efikasni, tako da nema potrebe za vakcinacijom

Uvođenje programa skrininga karcinoma grlića materice korišćenjem citologije značajno je smanjilo incidencu karcinoma grlića materice, ali ovi programi imaju ograničenja i ne omogućavaju potpunu eliminaciju. Međutim, programi skrininga se bave samo karcinomom grlića materice, a ne svim bolestima povezanim sa HPV-om. Ovi programi su samo sekundarna metoda prevencije jer im je cilj rano otkrivanje prekanceroznih lezija. Primarna prevencija karcinoma grlića materice — što znači potpuno izbegavanje HPV infekcije — može se efikasno postići HPV vakcinacijom. Štaviše, pokazalo se da je sprovođenje programa skrininga izazovno u zemljama sa niskim dohotkom gde se, zajedno sa zemljama sa srednjim dohotkom, dešava oko 85% smrtnih slučajeva od karcinoma grlića materice. Na osnovu našeg znanja o efikasnosti vakcinacije protiv HPV-a, cilj bi trebalo da bude ne samo rano otkrivanje prekanceroznih lezija povezanih sa HPV-om, već i njihovo potpuno izbegavanje. Eliminacija karcinoma grlića materice biće moguća samo kombinacijom vakcinacije i skrininga, po mogućnosti HPV testiranjem, uključujući samouzimanje uzoraka za neke žene. HPV vakcinacija takođe može da spreči druge maligne bolesti povezane sa HPV-om koje se ne mogu sprečiti otkrivanjem i lečenjem. preinvazivnih lezija, kao što su vaginalni, vulvarni, analni, penilni ili orofaringealni karcinom.

Mit #2: HPV vakcine su nove, tako da nema podataka o bezbednosti i efikasnosti o dugoročnim neželjenim efektima

Vakcine koje danas koristimo su temeljno proučavane već decenijama. Princip ovih vakcina opisan je pre 30 godina. Prva ispitivanja vakcina sa monovalentnim sadržajem HPV 16 — istom komponentom koja se koristi u trenutno dostupnoj vakcini — počela su 1997. godine, a rezultati su objavljeni 2002. Prva vakcina koja je licencirana bila je četvorovalentna HPV 6/11/16/18 vakcina koja je postala dostupna 2006. godine, a zatim bivalentna HPV 16/18 vakcina 2007. U



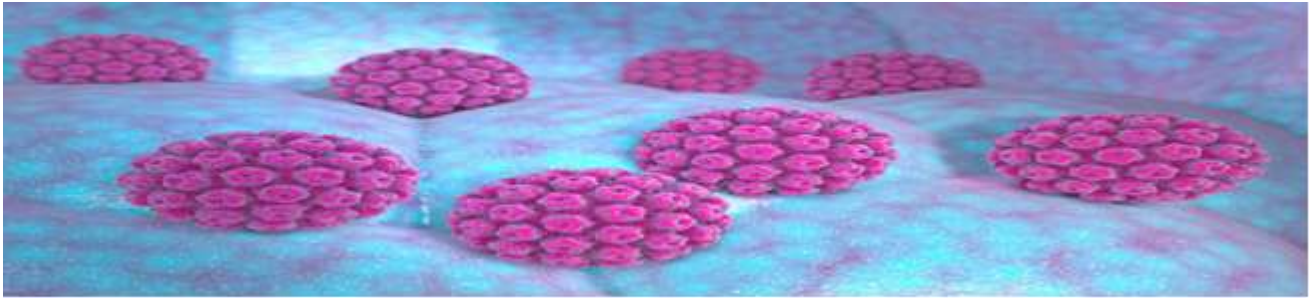
međuvremenu, druga generacija vakcina sa nevalentnim HPV je dostupna u Evropi od 2016. Do danas imamo više od 25 godina iskustva sa ovim vakcinama kao i opservacione podatke od stotina miliona distribuiranih doza širom sveta i nekoliko desetina hiljada učesnika studija. Mogući neželjeni efekti su dobro dokumentovani, a bezbednost ovih vakcina je potvrđena od strane Svetske zdravstvene organizacije (SZO), američkih centara za kontrolu i prevenciju bolesti i mnogih drugih autoriteta.

Mit #3: Vakcinacija protiv HPV-a može izazvati insuficijenciju jajnika

Zabrinutost zbog insuficijencije jajnika prvenstveno je zasnovana na različitim izveštajima slučajeva, modelima na životinjama i analizama koje su procenile trudnoću u populacijama vakcinisanim protiv HPV-a.^{11 12} Ipak, procena iz 2018. godine od skoro 20000 žena starosti 11–34 godine nije pronašla nikakvu vezu između vakcinacije adolescenata i insuficijencije jajnika—samo 1 od 46 pacijenata sa potvrđenim primarnom insuficijencijom jajnika primio je HPV vakcinu.⁷ Štaviše, nedavni podaci iz Danske takođe nisu pokazali povezanost između HPV vakcinacije i primarne insuficijencije jajnika među više od 950 000 danskih žena i devojčica.¹³

Mit #4: Postoji nekoliko vakcinacija koje su izazvale ozbiljne neželjene događaje poput autoimunih bolesti i smrti

Bilo je mnogo studija za procenu razloga među roditeljima zbog kojih su doneli odluku da ne vakcinišu svoju decu protiv HPV virusa, pri čemu je jedan od najčešće prijavljenih razloga su „zabrinutost za bezbednost”.^{14–16} U velikoj meri zbog medijskih izveštaja o nekoliko slučajeva pojedinaca koji su umrli ubrzo nakon – ali bez uzročne veze – vakcinacije protiv HPV-a, stanovništvo je senzibilizirano lažnim i nedokazanim informacijama. o vakcini. Da sumiramo glavne bezbednosne brige koje su prijavljene, one uključuju strah od smrti nakon vakcinacije, autoimune bolesti i neurološke sindrome,¹⁷ i preuranjenu insuficijenciju jajnika, kao što je već pomenuto.^{11 12 18–21} Razmatrajući ovaj mit, prvo se mora reći da su objavljena brojna klinička

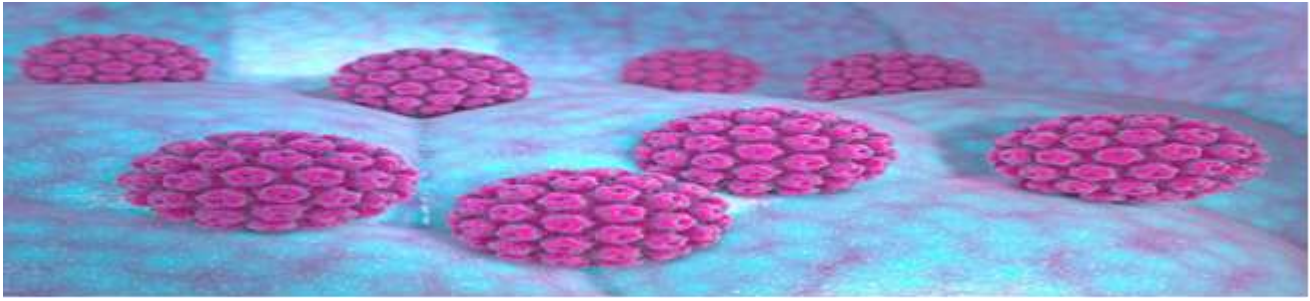


ispitivanja i studije nakon licenciranja koje su izvestile o veoma dobrom bezbednosnom profilu trenutno odobrenih i korišćenih HPV vakcina bez povezanosti sa ozbiljnim neželjenim događajima. Sumirajući objavljene preporuke Američke administracije za hranu i lekove i Evropske agencije za lekove, akutne reakcije na mestu injekcije kao što su bol, otok i crvenilo bile su veće u grupi koja je vakcinisana u poređenju sa primaocima placeba u kliničkim ispitivanjima pre izdavanja dozvole. Sistematski neželjeni događaji kao što su glavobolja i mučnina bili su slični u obe grupe, kao i incidenca autoimunih bolesti. Što se tiče smrtnih slučajeva u vremenskom kontekstu sa HPV vakcinacijom, nijedan od njih se nije smatrao povezanim sa vakcinom prema postojećim objavljenim podacima zasnovanim na kliničkim ispitivanjima koja su uključivala desetine hiljada učesnika.^{8 9 22–25} Dalje brojna istraživanja su istraživala potencijalni rizik od autoimunih ili neuroloških stanja koja su, između ostalog, uključivala više od 3 miliona odraslih žena,²⁶ skoro milion adolescentkinja²⁷ i 600.000 dečaka,²⁸ kao i nešto više od 250.000 devojčica.²⁹ Iako su manji rizici su prijavljeni za neka stanja kao što su Reinaudova bolest, dijabetes tipa 1, vitiligo ili narkolepsija,^{26 28 30} u tim studijama nije mogla biti dokazana povezanost sa bilo kojim od stanja prema ispitivanoj HPV vakcini.^{26–29 31}

Mit #5: Deca nisu seksualno aktivna, pa zašto ih vakcinisati protiv nečega što ih se ne tiče u ovom uzrastu?

Pitanje koje se često postavlja kada se govori o vakcinaciji protiv HPV-a u preporučenom uzrastu između 9 i 12 godina je da li je ovo premlado jer seksualni odnos nije problem u ovom uzrastu. Često se pominje jedna od glavnih roditeljskih briga o ranijim seksualnim aktivnostima i promiskuitetu (konačni mit koji se ovde razmatra), ali i zabrinutost zbog nepotrebne vakcinacije protiv nečega što se još uvek ne dešava.

Činjenica je da su adolescenti koji su vakcinisani mlađi od 15 godina pokazali mnogo veći titar HPV antitela nego njihovi stariji vršnjaci. Imali su bolji imuni odgovor. Ovo, zajedno sa



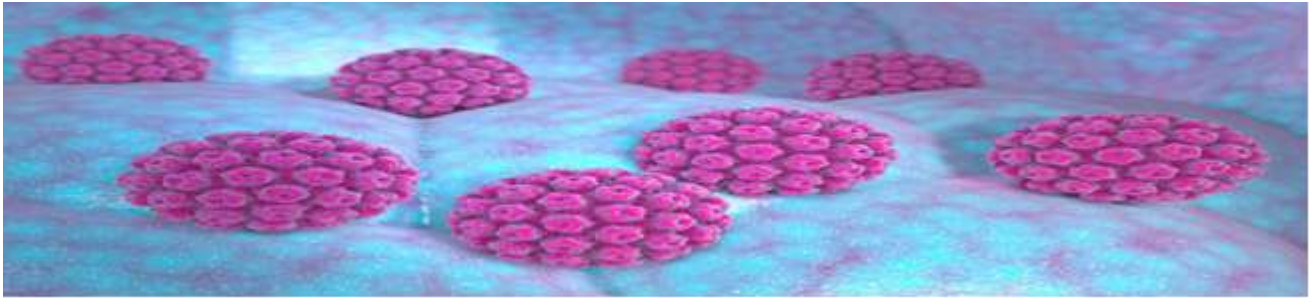
rezultatima kliničkih ispitivanja koja pokazuju stalne visoke titre antitela nakon primanja dve doze HPV vakcinacije u mlađem uzrastu, dovelo je do preporuke za dve doze kod adolescenata mlađih od 15 godina.³² Dostupni podaci o dugotrajnom dejstvu pokazuju skoro potpunu efikasnost do 14 godina nakon vakcinacije. Takođe, pokazalo se da mogućnost kombinovanja vakcinacije protiv HPV-a sa drugim preporučenim vakcinama u ovom uzrastu uz istovremenu primenu dovodi do veće pokrivenosti vakcinom kod adolescenata.³³

Konačno, znamo da je vakcinacija pre početka seksualne aktivnosti najefikasnija i da se starost prvog seksualnog kontakta razlikuje među ljudima, zemljama i kulturama. Iako je HPV najčešća seksualno prenosiva infekcija, prijavljeni su neseksualni načini zaraze kao što su fomiti, zajednička odeća i horizontalni kao i vertikalni prenos.^{34 35} Vakcinacija je dizajnirana da pruži dugoročnu zaštitu i, kao i druge vakcine, ne treba ga primenjivati u blizini moguće infekcije. Što ranije vakcinišete tinejdžere, to bolje, počevši od 9 godina. Nikada ne možete vakcinisati prerano, ali, nažalost, ponekad možete vakcinisati prekasno.

Mit #6: Dečaci i muškarci ne oboljevaju od raka grlića materice pa im nije potrebna vakcina

Osim raka grlića materice, HPV je povezan s najmanje pet drugih malignih bolesti: rakom vulve, vagine, anusa, penisa i orofaringsa. Poslednja tri se takođe javljaju kod muškaraca. Dakle, nacionalni ali i mnogi međunarodno prihvaćeni režimi vakcinacije danas preporučuju vakcinaciju protiv HPV-a i za devojčice i za dečake. Budući da je ukupna prevalenca genitalne HPV infekcije među muškarcima u dobi između 18 i 59 godina u Sjedinjenim Državama približno 45%, ključno je podići svest o prevenciji karcinoma povezanih s HPV-om kod dečaka i muškaraca.

Muškarci predstavljaju prenosnice virusa i stoga cilj treba da bude kolektivni imunitet od barem 80% kod devojčica i 60% kod rodno neutralnih koji su vakcinisani. Vakcinacija rodno-neutralnih



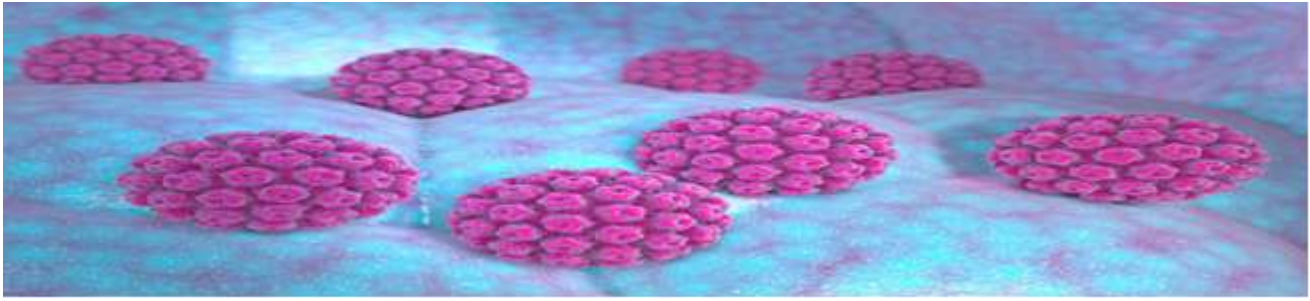
osoba pruža najbolju zaštitu za sve pojedince bez obzira na pol i (buduću) polnu orijentaciju te je odlična prilika za udvostručenje obuhvata. Takođe, vakcinacija muškaraca pored vakcinacije žena, rezultiraće ranijom eliminacijom raka grlića maternice.

Mit #7: Nakon prvog polnog odnosa vakcina više ne deluje.

Jedan uporni i lažni mit je nedostatak učinkovitosti i benefita vakcinacije protiv HPV-a ako se ona primeni nakon prvog polnog kontakta ili odnosa. Randomizirana klinička istraživanja pokazala su nižu, ali ipak značajnu zaštitu od nastanka prekanceroza grlića materice među mladim ženama koje su bile izložene HPV-u i koje su vakcinisane, u poređenju sa ženama koje nisu bile izložene HPV-u i koje su vakcinisane. Međutim, kod žena koje su vakcinisane u starijoj dobi (>25 godina), zaštita na populacionom nivou je niska. Vakcinacija žena nakon tretmana cervikalne intraepitelne neoplazije je dodatna zaštita od pojave recidiva bolesti u poređenju sa tretmanom bez vakcinacije protiv HPV-a. Ipak, potrebni su dokazi visokog nivoa (I) iz prospektivnih randomiziranih kliničkih studija koji se bave ispitivanjem ovog učinka i trebali bi biti dostupni uskoro, kako bi se mogle dati opšte smernice za adjuvatnu vakcinaciju protiv HPV-a kao dodatak osnovnom tretmanu prekanceroznih lezija.

Mit #8: Prirodna infekcija HPV-om već stvara zaštitni imunitet kroz nastanak zaštitnih antitela, stoga nema potrebe za vakcinaciju

HPV dospjeva do bazalne membrane epitela kroz pukotine i inficira bazalne ćelije. Jedna od karakteristika HPV infekcije je da virus ne ulazi u sistemsku cirkulaciju i ne uzrokuje lokalnu inflamaciju. Stoga je imuni odgovor u obliku stvaranja antitela nizak ili ga uopšte nema. Studije su pokazale da su rekurentne, prirodne HPV infekcije jednako uočene kod žena nakon više godina praćenja, bez obzira na tip-specifičan serološki status. U meta-analizi 14 dostupnih studija koje su uključivale >24 000 pojedinaca iz 18 zemalja, u kojima je ispitivan prirodan imunitet na HPV, autori su zabeležili umerenu zaštitu od reinfekcije kod oko 30% ženskih ispitanika, ali ne i



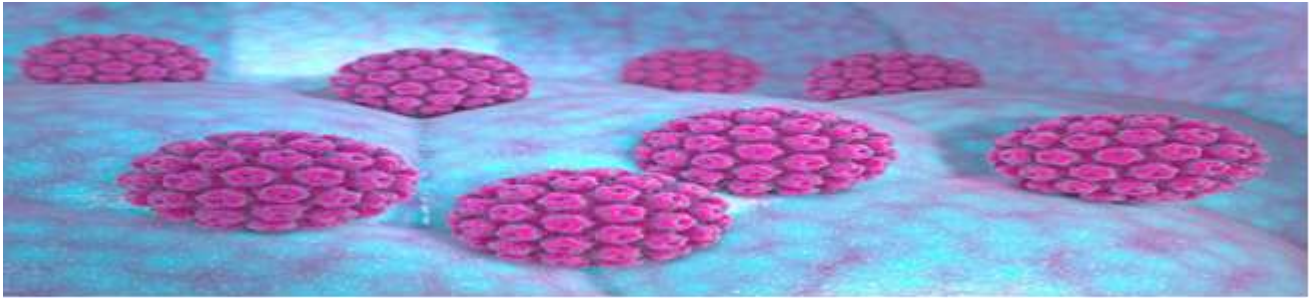
kod muških ispitanika. Prirodni imunološki odgovor je nedovoljan za kontrolu nastanka novih HPV infekcija i daleko je niži u poređenju sa visokim nivoima serološkog odgovora i visokom efikasnošću protiv perzistentnih HPV infekcija, nakon vakcinacije.

Mit #9 Vakcinacija protiv HPV povećava rizično seksualno ponašanje i promiskuitet

Mit koji se stalno pojavljuje u kontekstu HPV vakcinacije je moguća seksualna dezinhibicija kod adolescenata. Ovo može dovesti do niže stope vakcinacije u ranijim godinama zbog zabrinutosti roditelja o mogućem promiskuitetu i povećanom rizičnom seksualnom ponašanju. Zbog ovog prijavljenog problema, izvršena su dva sistematska pregleda koja su se bavila ovim pitanjem. Ovi pregledi ukazuju na povećanu potrebu za preciznim informacijama o bolestima povezanim sa HPV-om i vakcinacijom protiv HPV-a, kao i na nižu stopu seksualnih odnosa bez prezervativa i bez kontracepcije u kohorti vakcinisanih adolescenata. Dalje, stopa hlamidije bila je viša u nevakcinisanoj kohorti. Do danas, nekoliko studija bavilo se ovim pitanjem i nisu pronađeni nikakvi dokazi za uticaj na seksualno ponašanje adolescenata nakon vakcinacije protiv HPV-a u poređenju sa nevakcinisanom kohortom. *Rysavy* i saradnici takođe su istakli potrebu za ranom vakcinacijom kako je njihova grupa ispitanika imala seksualnu aktivnost u ranom dobu. Iskustvo iz stvarnog sveta jasno je pokazalo da je rana vakcinacija efikasnija od vakcinacije nakon starosne dobi od 15-17 godina. Konačno, postoji potreba za boljom informisanošću i edukacijom adolescenata i njihovih roditelja u vezi sa vakcinacijom protiv HPV-a i oboljenima povezanim sa HPV-om, kako bi se rešile sve sumnje. Gorepomenuti rezultati snažno sugerišu da ne postoje dokazi da vakcinacija protiv HPV-a povećava promiskuitet i da ove brige ne treba da odvrte roditelje od davanja saglasnosti da se njihova deca vakcinišu u ranom uzrastu.

Zaključak

Vakcine protiv HPV-a veoma su efikasne kod devojaka i mladih žena, a verovatno i kod dečaka i mladića, naročito među onim pojedincima koji su HPV DNK-negativni u vreme HPV



vakcinacije. Štaviše, licencirane vakcine protiv HPV-a pokazale su uravnoteženu pojavu teških štetnih efekata kroz nadzorne aktivnosti u istraživanjima i stvarnom životu. Postoji potreba da se nastavi sa publikacijom, jasnom komunikacijom i širenjem ovih podataka radi daljeg smanjenja preinvazivne i invazivne bolesti povezane sa HPV-om.