

Profilaktyka zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego

Lek. Joanna Kostrzewa

Wirus brodawczaka ludzkiego

- HPV- human papillomavirus
- Istnieje ponad 200 genotypów HPV, które zakażają komórki nabłonka skóry i błon śluzowych
- Około 40 genotypów, które zakażają powierzchnie błon śluzowych, rozprzestrzenia się drogą kontaktów seksualnych
- Wyróżniamy genotypy wysokiego i niskiego ryzyka

Wirus brodawczaka ludzkiego

- Genotypy niskiego ryzyka wywołują brodawki wirusowe
- Genotypy wysokiego ryzyka (Genotyp 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68) mogą powodować śródnabłonkową neoplazję szyjki macicy (stany przednowotworowe), raka odbytu i narządów płciowych, a także raka błony śluzowej jamy ustnej i gardła
- W okresie okołoporodowym może dojść do zakażenia noworodka HPV, co wiąże się z zakażeniem jamy ustnej i brodawczakowatością układu oddechowego

Postacie zakażenia HPV

Postać	Powiązane genotypy HPV
Brodawki wirusowe skórne	1,2,4
Brodawki dłoni i podeszw stóp	1,2,27,57
Brodawki błon śluzowych (kłykciny kończyste)	6,11
Brodawczakowość układu oddechowego	6,11
Nowotwory złośliwe związane z HPV	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68

Raki związane z HPV

- Rak szyjki macicy, pochwy, sromu
- Rak odbytu
- Rak jamy ustnej i gardła
- Rak prącia

Wirus HPV

Według Światowej Organizacji Zdrowia na całym świecie zakażonych jest 10-20% osób w wieku 15-49 lat, w tym ok. 40% kobiet poniżej 25 roku życia.

Wirus brodawczaka ludzkiego

Według Centers for Disease Control and Prevention (CDC) każdego roku zakażenie HPV występuje u 79 mln Amerykanów, a u kolejnych 14 mln dochodzi do nowego zakażenia.

Rak szyjki macicy

Rak szyjki macicy jest czwartym pod względem występowania nowotworem u kobiet na świecie. Rocznie zapada na niego ok. 570 tys. kobiet na całym świecie, a umiera ok. 60% z nich.

W Polsce rak szyjki macicy jest siódmym pod względem występowania nowotworem złośliwym (po raku piersi, płuca, jelita grubego, trzonu macicy, jajnika i tarczycy) – dane z 2018r.

Na 100 000 polskich kobiet choruje ponad 12!

W Polsce mamy jeden z najwyższych wskaźników zachorowalności i umieralności na ten nowotwór w Europie, a najniższy odsetek przeżyć 5-letnich.

W województwie mazowieckim w 2018 r. zachorowanie na raka szyjki macicy wynosiło 5,2% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet w przedziale 20-44 lat.

Rak szyjki macicy

Objawy:

- Nie daje charakterystycznych objawów (zależą od stopnia zaawansowania nowotworu i umiejscowienia przerzutów).
- Krwawienie z dróg rodnych
- Upławy
- Dolegliwości bólowe

Profilaktyka pierwotna raka szyjki macicy

Celem profilaktyki pierwotnej jest zmniejszenie zachorowalności na tego raka poprzez unikanie czynników ryzyka lub zwiększenie indywidualnej odporności na te czynniki.

Należą do niej:

- edukacja i kształtowanie zachowań prozdrowotnych
- szczepienia ochronne przeciw rakotwórczym wirusom brodawczaka ludzkiego.

Profilaktyka raka szyjki macicy

Światowym liderem w profilaktyce raka szyjki macicy jest Australia, która w 2007 roku wprowadziła powszechne bezpłatne szczepienia dla dziewcząt, a od 2013 dla chłopców. Dzięki aktywnym działaniom prognozy wskazują na możliwość wyeliminowania problemu zdrowotnego jakim jest rak szyjki macicy do 2028 roku.

90-70-90 – globalna strategia eliminacji raka szyjki macicy przyjęta przez Światową Organizację Zdrowia (WHO): 90% kobiet w pełni zaszczepionych przed ukończeniem 15. roku życia, 70% kobiet poddanych badaniom przesiewowym w wieku 35 lat i ponownie w wieku 45 lat oraz 90% kobiet leczonych.

Badania przesiewowe

- Badanie cytologiczne
- Badania molekularne w kierunku genotypów HPV wysokiego ryzyka
- Ko-test (badanie cytologiczne i badanie molekularne w kierunku genotypów HPV wysokiego ryzyka)

Czynniki ryzyka zakażenia HPV

- Wczesna inicjacja seksualna
- Wielu partnerów seksualnych
- Zakażenie HIV
- Niedobór odporności
- Niestosowanie barierowych metod antykoncepcji

Zapobieganie zakażeniu HPV

- Ograniczenie liczby partnerów
- Opóźnianie pierwszego stosunku o kilka lat
- Konsekwentne stosowanie prezerwatyw
- **Szczepienie (główna zalecana metoda profilaktyki)** – możemy dzięki niemu zapobiec ok. 80% zachorowań na raka szyjki macicy

Zaleca się zaprzestanie palenia tytoniu i spożywania alkoholu, co pozwala na zmniejszenie ryzyka przetrwałego zakażenia HPV oraz rozwoju nowotworów złośliwych związanych z HPV.

Szczepienie przeciwko HPV

Szczepienia przeciwko HPV zapobiegają zakażeniu,
ale nie leczą aktualnej choroby, ani nie zapobiegają jej progresji.

U kobiet szczepienie zmniejsza częstość występowania genotypów HPV, przed którymi chroni szczepionka, kłykcin kończystych oraz zmian przedrakowych w obrębie szyjki macicy.

Szczepienia przeciwko HPV

Szczepienia przeciwko HPV są najskuteczniejsze, gdy przeprowadza się je przed inicjacją seksualną.

Food and Drug Administration (FDA) zatwierdziła szczepienie osób w wieku 9-45 lat, a Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) zaleca szczepienie dzieci w wieku 11 lub 12 lat, niezależnie od płci.

Szczepienie przeciwko HPV

Uzyskanie pełnej odporności poszczepiennej wymaga podania 2 dawek szczepionki osobom w wieku 9-14 lat oraz 3 dawek u osób powyżej 15 roku życia.

Szczepienie przeciwko HPV

W przypadku osób bez niedoborów odporności, szczepionych przed ukończeniem 15. roku życia, wskazane jest podanie dwóch dawek szczepionki w odstępie 6-12 miesięcy.

U osób szczepionych w wieku 15-26 lat oraz u osób w każdym wieku w stanie immunosupresji zaleca się podanie trzech dawek szczepionki w ciągu 6 miesięcy.

Można rozważyć decyzję o szczepieniu osób w wieku 27-45 lat (mimo, że szczepienie nie jest rutynowo zalecane, ponieważ większość dorosłych została już narażona na kontakt z HPV).

Szczepienie przeciwko HPV

Szczepienie przeciwko HPV jest bezpieczne. Podano ponad 270 mln dawek szczepionki.

Dane naukowe potwierdzają bezpieczeństwo szczepień przeciwko HPV, co podkreślają w swoich stanowiskach World Health Organization, FDA, European Medicines Agency oraz inne organizacje i towarzystwa naukowe.

Publikacje z Szwecji oraz Wielkiej Brytanii, potwierdzają ogromną redukcję ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy u młodych kobiet zaszczepionych przeciwko HPV w wieku nastoletnim.

Szczepienie przeciwko HPV

- Pierwsza szczepionka przeciwko HPV została zarejestrowana w 2006 roku, aktualnie na rynku są 3 szczepionki, różniące się walentością.
- Polska jest jedynym krajem Unii Europejskiej, który do 2021 roku nie refundował szczepień przeciwko HPV. Dotychczas szczepienia były realizowane w ramach lokalnych programów profilaktyki finansowanych ze środków samorządowych.

Szczepienie przeciwko HPV

Istnieją trzy szczepionki przeciwko HPV, zarejestrowane przez FDA:

- 2-walentna (Cervarix, chroni przed genotypami 16 i 18 HPV)
- 4-walentna (Gardasil, chroni przed genotypami 6,11,16 i 18 HPV)
- 9-walentna (Gardasil-9, chroni przed genotypami 6,11,16,18, 31,33,45,52 i 58 HPV)

Genotypy 6,11,16,18,31,33,45,52 i 58 odpowiadają za >90% raków związanych z HPV.

Gardasil-9

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

MSD VACCINS

162 avenue Jean Jaurès

60007 Lyon

Francja

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 czerwca 2015 r.

Gardasil-9

Gardasil-9 jest zawierającą adiuwant, niezakaźną, rekombinowaną, 9 – walentną szczepionką, otrzymaną z wysokooczyszczonych, wirusopodobnych cząsteczek głównego białka L1 kapsydu tych samych czterech typów wirusa HPV (6,11,16,18), które są zawarte w szczepionce Gardasil oraz pięciu dodatkowych typów wirusa HPV (31,33,45,52,58). Wirusopodobne cząsteczki nie mają zdolności do zakażenia komórek, namnażania się, ani wywoływania choroby.

Gardasil-9

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Białko L1 HPV typu 6,11,16,18,31,33,45,52,58

Adsorbowane na amorficznym hydroksyfosforanosiarczanie glinu

Substancje pomocnicze: chlorek sodu, L-histydyna, polisorbata 80, boran sodu, woda do wstrzykiwań

Szczepienie przeciwko HPV- Gardasil- 9

Wskazania do stosowania:

Czynne uodparnianie osób w wieku od 9 lat przeciw następującym chorobom wywoływanym przez wirusa HPV:

- zmiany przednowotworowe oraz rak szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytnicy, wywoływane przez szczepionkowe typy HPV
- Brodawki narządów płciowych (kłykciny kończyste), wywoływane przez określone typy wirusa HPV

Szczepienie przeciwko HPV- Gardasil- 9

Sposób podania:

Szczepionkę należy podawać w formie wstrzyknięcia domięśniowego. Preferowanym miejscem podania jest okolica mięśnia naramiennego górnej części ramienia lub górna, przednio-boczna część uda.

Szczepienie przeciwko HPV- Gardasil- 9

Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Osoby, u których po wcześniejszym podaniu szczepionki Gardasil- lub Gardasil wystąpiła nadwrażliwość, nie powinni otrzymać szczepionki Gardasil-9.

Szczepienie przeciwko HPV- Gardasil- 9

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy przełożyć termin szczepionki u osób, u których występują ciężkie choroby przebiegające z gorączką, Jednakże obecność niewielkiego zakażenia, takiego jak łagodne zakażenie górnych dróg oddechowych lub stan podgorączkowy, nie są przeciwwskazaniami do szczepienia.

Szczepienie przeciwko HPV- Gardasil- 9

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Szczepionka będzie chroniła wyłącznie przed chorobami, które wywoływane są typy wirusa HPV, przeciwko którym skierowana jest szczepionka. Z tego względu należy w dalszym ciągu stosować środki ostrożności przeciwko chorobom przenoszonym drogą płciową.

Szczepienie przeciwko HPV- Gardasil- 9

Szczepienie nie zastępuje rutynowych badań szyjki macicy. Ponieważ żadna szczepionka nie jest skuteczna w 100%, a Gardasil-9 nie zapewni ochrony przed każdym typem HPV, ani przed istniejącym w momencie zaszczepienia zakażeniami HPV, rutynowe badania przesiewowe szyjki macicy pozostają niezwykle ważne i powinny być prowadzone zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Szczepienie przeciwko HPV- Gardasil- 9

U osób z osłabioną odpowiedzią immunologiczną w wyniku stosowania silnego leczenia immunosupresyjnego, wady genetycznej, zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), bądź innych przyczyn, może nie wystąpić odpowiedź na szczepienie.

Działania niepożądane Gardasil-9

Badano 15 776 osób

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem szczepionki Gardasil-9 należały reakcje w miejscu wstrzyknięcia (84,8% zaszczepionych w okresie 5 dni po podaniu szczepionki) oraz ból głowy (13,2 % zaszczepionych w okresie 15 dni do podaniu szczepionki). Te działania niepożądane miały zwykle łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Wszelkie nowe – podlegają obowiązkowi zgłaszania na bieżąco

Działania niepożądane Gardasil-9

Częstości występowania są podane jako:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- Nieznana (nie może być określone na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Zawroty głowy
	Niezbyt często	Omdlenie, któremu czasami towarzyszą ruchy toniczno-kloniczne
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności
	Niezbyt często	Wymioty

Działania niepożądane Gardasil-9

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość
	Nieznana	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Ból stawów, ból mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	W miejscu wstrzyknięcia, ból, obrzęk, rumień
	Często	Gorączka, zmęczenie, W miejscu wstrzyknięcia: świąd, zasinienie
	Niezbyt często	Dreszcze, złe samopoczucie

Szczepienia przeciwko HPV- Gardasil-9

Gardasil-9 zmniejsza częstość występowania:

- Nowych zmian śródnowłonkowych
- Gruczolaka in situ
- Raka w obrębie szyjki macicy, pochwy, sromu, zmian śródnowłonkowych, raka prącia, kłykcin kończystych, zmian śródnowłonkowych oraz raka w obrębie odbytu.
- Nowotworów głowy i szyi, wywoływanych przez HPV

Szczepienia przeciwko HPV- Gardasil-9

Wykazano dużą immunogenność szczepionki Gardasil-9 (93-100%).

Bibliografia:

1. Charakterystyka produktu leczniczego Gardasil-9

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_pl.pdf

2. Krajowy Rejestr Nowotworów: <http://onkologia.org.pl/>

Raport „Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku”.

3. Nowotwory złośliwe w Województwie Mazowieckim w 2018 roku

<http://mrn.pib-nio.pl/wp-content/uploads/2021/01/MRN-2020.pdf>

4. Portal Szczepienia.info

<https://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/hpv/>

<https://szczepienia.pzh.gov.pl/who-roz poczyna-globalna-strategie-przyspieszenia-eliminacji-raka-szyjki-macicy/>

5. Jeffrey D. Quinlan, Human Papillomavirus: screening, testion and prevencion. American Family Physician, 2021; 104 (2):152-159.

6. Nitsch –Osuch A., Lewczuk, Szczepienia przeciwko HPV jako element Profilaktyki Onkologicznej, Terapia Nr 3(410)/2022

7. McQuillan G., Kruszon- Moran D., Markowitz L.E. i wsp.: Prevalence of HPV in adults aged 18-69: United States, 2011-2014. NCHS Data Brief., 2017' (280): 1-8.

8. Satterwhite C.L., Torrone E., Meites E. i wsp.: Sexually transmitted infections among US women and men. Sex Transm. Dis., 2013; 40 (3): 187-193.

9 . Munos N., Bosch F.X., de Sanjosé S. i wsp.: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N. Engl. J. Med., 2003; 348 (6): 518-527.

Bibliografia

10. Meites E., Szilagyi P.G. , Chesson H.W. i wsp.: Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.*, 2019; 68(32): 698-702.
11. Winer R.L., Hughes J.P., Feng Q., i wsp.: Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N. Engl. J. Med.*, 2006; 354(25): 2645-2654.
12. Giuliano A.R., Toetolero- Luna G., Ferrer E i wsp.: Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. *Vaccine*, 2008; 26 (supl. 10): K17-K28.
13. Markowitz L.E., Heriri S., Lin C. i wsp.: Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003-2010. *J. Infect. Dis.*, 2013; 208 (3): 385-393.
14. Robinson C.L., Bernstein H., Poehling K., i wsp.: Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger- United States, 2020, *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 2020; 69 (5): 130-132.