

PREPORUKE ZA PREVENCIJU HPV INFEKCIJE

HPV infekcije. Također je potrebna trajna izobrazba stručnjaka u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (ginekolozi, liječnici obiteljske medicine, pedijatri, školska medicina).

Potrebna su kontinuirana istraživanja o kretanju HPV infekcije s posljedicama vezanim uz relevantne čimbenike (sociodemografski podaci, seksualne navike, preventivni pregledi, cijepljenje).

Najvažnije poruke

1. HPV tipovi 16 i 18 odgovorni su za više od 70% slučajeva raka vrata maternice i slučajeva cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN 2/3) te oko 25% slučajeva CIN I; tipovi 6 i 11 odgovorni su za oko 90% slučajeva anogenitalnih bradavica oba spola i 9-12% slučajeva CIN I.
2. Preventivno cijepljenje protiv HPV-a četverovalentnim cjepivom tip 6, 11, 16, 18 značajno smanjuje rizik pojave raka vrata maternice, teških displazijskih lezija na stidnici i rodnici, teške displazije vrata maternice i anogenitalnih bradavica uzrokovanih humanim papiloma virusom (HPV), ali ne uklanja u potpunosti te opasnosti.
3. Četverovalentno HPV cjepivo je preporučeno i onima koji su pozitivni na neki od navedenih HPV tipova jer cjepivo dokazano štiti od preostalih tipova (svaga 0,1% žena u ispitivanju imalo je pozitivan test na sva 4 tipa).
4. Četverovalentno HPV cjepivo ima isključivo preventivnu, a ne terapijsku ulogu, dakle nije namijenjeno za liječenje aktivnih bolesti uzrokovanih humanim papiloma virusom.
5. Iznimno je važno da se žene i muškarci koji su već cijepljeni ne smiju prestati podvrgavati testovima probira u skladu s načelima struke.
6. Najdjelotvornije mjere u sprečavanju HPV infekcija su kompetentna informiranost, jačanje uloge obitelji, provođenje spolnog odgoja u školama i poticanje na odgovorno spolno ponašanje.

Literatura

1. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, Tang GW, Ferris DG, Steben M, Bryan J, Taddeo FJ, Railkar R, Esser MT, Sings HL, Nelson M, Boslego J, Sattler C, Barr E, Koutsky LA; Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital disease. *N Engl J Med* 2007;356:1928-43
2. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-27.
3. Ault KA. 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. *Lancet* 2007;369:1861-8.
4. Elmar A Jaura, 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. 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. *Lancet* 2007; 369:1693-702.

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. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2007;56(RR-2):1-24.
8. Committee on Adolescent Health Care; ACOG Working Group on Immunization. ACOG committee opinion No 344: Human papillomavirus vaccination. *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/immunizations/adultimmunizations.html>
http://www.aafp.org/online/etc/medialib/aafp_org/documents/clinical/immunization/adolsched.Par.0001.File.tmp/a_dolentsched.pdf
10. <http://www.medicalnewstoday.com/medicalnews.php?newsid=71172>
11. http://www.esgo.org/new/pdf/Statement_HPVPdf.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. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, abstract G-1720b, 2007.
13. Luna J. The Safety, Efficacy And Immunogenicity Of Quadrivalent Hpv (Types 6/11/16/18) L1 Virus-like Particle (Vlp) Vaccine In Women Aged 24 To 45. Abstract Book of the 24th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, Beijing, China, 3-9. November 2007, p. 5.

Preporuke za prevenciju infekcije humanim papiloma virusom (HPV) primjenom četverovalentnog cjepiva protiv HPV-a tip 6, 11, 16, 18

prof. dr. sc. Ivan Kuvačić, Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju
prof. dr. sc. Goran Grubišić, Hrvatsko društvo za kolposkopiju i bolesti vrata maternice
prof. dr. sc. Mihael Skerlev, Hrvatsko dermatovenerološko društvo, Hrvatsko društvo za spolno prenosive bolesti
prof. dr. sc. Višnja Škerk, Hrvatsko društvo za urogenitalne i spolno prenosive infekcije

Medix 2007; 13(72/73)(Supplement 1)

Preporuke za prevenciju infekcije humanim papiloma virusom (HPV) primjenom četverovalentnog cjepiva protiv HPV-a tip 6, 11, 16, 18

prof. dr. sc. Ivan Kuvačić, Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju

prof. dr. sc. Goran Grubišić, Hrvatsko društvo za kolposkopiju i bolesti vrata maternice

prof. dr. sc. Mihael Skerlev, Hrvatsko dermatovenerološko društvo, Hrvatsko društvo za spolno prenosive bolesti

prof. dr. sc. Višnja Škerk, Hrvatsko društvo za urogenitalne i spolno prenosive infekcije

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 sljedećim 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-a 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 Vaccination.¹¹

Indikacije

GARDASIL je cjepivo za sprječavanje papiloma virusne 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).^{5,6}

Indikacija za cijepljenje temelji se na dokazanoj zaštitnoj učinkovitosti cjepiva protiv HPV-a tip 6, 11, 16, 18 u ženskoj populaciji u dobi između 16 i 26 godina te na dokazanoj imunoge-

nosti 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. Preporučuje 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 preporučuje 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 cijepjene 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 cijepjenja 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 cijepjenja.
6. Muškarci prije cijepjenja moraju biti obaviješteni o nužnosti redovitih dermatoveneroloških, odnosno uroloških kontrola, uključujući i mikrobiološke testove i nakon cijepjenja.

Posebne situacije

1. Cijepljenje četverovalentnim cjepivom protiv HPV-a tip 6, 11, 16, 18 može biti primijenjeno i kod žena:
 - a) koje su imale abnormalne rezultate Papa-testa (u stanicama pločastog epitela SIL bez subspifikacije, te ASC-US, ASC-H, a u stanicama žljezdanog epitela GIL sumnja na intraepitelnu glandularnu leziju).
Obrazloženje: Pozitivni Papa-test na SIL višeg ili nižeg

stupnja uz promjene povezane s HPV-om, te GIL, zahtijeva HPV testiranje, a rezultati mogu pokazati da se ne radi o tipovima HPV 16 i 18, pa se može pristupiti cijepjenju protiv te grupe virusa. Slično vrijedi i za spomenute ASC-US promjene.

- b) koje su imale pozitivan molekularni test za ostale tipove HPV visokog i/ili niskog rizika, a koji nisu uključeni u cjepivo
- c) koje već imaju genitalne bradavice.

Žene s navedenim promjenama moraju prije eventualnog cijepjenja biti obaviještene kako podaci iz dosadašnjih kliničkih ispitivanja ne potvrđuju da četverovalentno cjepivo ima terapijski učinak na tijek prisutne displazije, aktualne HPV infekcije ili genitalnih bradavica.

Intraepitelne stanične abnormalnosti, kako pločastog, tako i cilindričnog epitela na koje se posumnja temeljem Papa-testa ili HPV testiranja zahtijevaju potvrdu i rješavanje prema uobičajenim algoritmima koje je odredila struka, neovisno o cijepjenju. Potpuna profilaksa može se očekivati protiv HPV-a tipa 6, 11, 16 i 18 uključenih u formulu cjepiva, pod uvjetom da žena nije njima već zaražena u vrijeme cijepjenja.

2. Dojenje nije kontraindikacija za cijepljenje i žene u laktaciji mogu uspješno biti imunizirane protiv HPV-a.
3. Osobe s oštećenim imunim odgovorom mogu biti cijepjene četverovalentnim cjepivom protiv HPV-a bez obzira na primarni uzrok imunosupresije. Imunogenost cjepiva, pod navedenim okolnostima, može biti niža kod osoba s oštećenim imunim odgovorom.
4. Žene koje su imale CIN ili bile liječene od CIN-a mogu biti cijepjene četverovalentnim cjepivom protiv HPV-a tip 6, 11, 16, 18, ali liječnici moraju naglasiti da bi u tom slučaju očekivani protektivni učinak cjepiva mogao biti smanjen, te da žene moraju dalje nastaviti kontrolne preglede u skladu s pravilima ginekološke struke. Podaci o učestalosti ponovne pojave CIN-a nakon cijepjenja još nisu dostupni. Kod već cijepjenih bolesnica treba postupati u skladu s pojedinačnim preporukama ginekologa, koje ostaju nepromijenjene usprkos cijepjenju. Cijepljenje ne bi smjelo promijeniti tijek utvrđenog liječenja postojećih lezija.
5. Najnoviji rezultati kliničkih ispitivanja pokazuju da će mnoge žene imati dodatnu korist od cijepjenja jer 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
6. Kako je potvrđeno na 24. međunarodnoj konferenciji o papiloma virusu održanoj u Pekingu 3.–9. 11. 2007., izvješća ukazuju na sljedeće: četverovalentno cjepivo protiv humanog papiloma virusa tipa 6, 11, 16, 18 u žena u dobi od 24 do 45 godina spriječilo je 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. Rezultati se odnose 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 cijepjenja. Cjepivo je trenutačno 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

Trudnoća

1. Promatranjem žena cijepjenih tijekom trudnoće nije uočena povezanost između cijepjenja i komplikacija u trudnoći ili pojave abnormalnosti fetusa. Ipak, podaci nisu dovoljni da bi se cjepivo moglo preporučiti za primjenu u trudnoći te cijepjenje valja odgoditi do dovršetka trudnoće.
2. Ako žena zatrudni tijekom razdoblja cijepjenja, preostale doze cjepiva treba odgoditi do razdoblja nakon poroda.

Pregledi koji prethode cijepjenju

1. U spolno virginitetnoj populaciji (naive) nema potrebe obavljati bilo kakav poseban liječnički pregled (npr. Papa-test, kolposkopiju, HPV testiranje) prije cijepjenja četverovalentnim cjepivom protiv HPV-a tip 6, 11, 16, 18.
2. Kod spolno aktivnih žena potreban je ginekološki pregled i dodatna obrada, ovisno o prosudbi ginekologa (rezultati posljednjeg Papa-testa).
3. Kod spolno aktivnih muškaraca potreban je dermatovenerološki pregled i dodatna obrada ovisno o prosudbi stručnjaka.
4. Žene je potrebno obavijestiti o nužnosti redovitog pregleda i obrade povezanih uz probir na rak vrata maternice. Otkrivene abnormalnosti treba rješavati u skladu s pravilima ginekološke struke.

Kontraindikacije za cijepljenje

Preosjetljivost na djelatne ili pomoćne tvari u cjepivu. Osobe u kojih se nakon primitka prve doze četverovalentnog cjepiva protiv HPV-a tip 6, 11, 16, 18 pojave simptomi preosjetljivosti ne smiju nastaviti primati sljedeće doze cjepiva. O primjeni cjepiva kod osoba s težim zdravstvenim problemima potrebno je konzultirati nadležnog liječnika.

Posebne mjere opreza

Četverovalentno cjepivo protiv HPV-a tip 6, 11, 16, 18 može se primijeniti kod osoba s lakšom akutnom bolešću (na primjer: proljev, blaga infekcija gornjeg respiratornog sustava sa ili bez groznice). Cijepljenje ljudi s umjerenom ili teškom akutnom bolešću treba odgoditi dok se zdravstveno stanje ne popravi prema nalazu i u konzultaciji s nadležnim liječnikom.

Vrijeme trajanja imunogenosti

Na temelju dosadašnjih podataka, potvrđena zaštitna učinkovitost četverovalentnog cjepiva protiv HPV-a tip 6, 11, 16, 18 iznosi minimalno 5 godina. Unutar tog vremenskog okvira cjepivo je pokazalo djelotvornost potpune zaštite.

Preventivne aktivnosti vezane uz zaštitu od HPV infekcije i njenih posljedica

Nužno je provoditi trajnu izobrazbu mladih, u prvom redu adolescenata, ali i cjelokupnog društva o mogućnostima zaštite od