Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Profilaktyki Zakażeń HPV dotyczące stosowania czterowalentnej szczepionki profilaktycznej przeciw HPV typów 6, 11, 16, 18

Opracowane przy udziale:
– Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej,
– Sekcji Patologii Szyjki Macicy, Kolposkopii i Cytologii Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego,
– Polskiego Komitetu Zwalczania Raka,
– Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego,
– Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego,
– Polskiego Towarzystwa Wakcynologicznego,
– Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej.

Na podstawie wyników badań klinicznych II i III fazy czterowalentnej szczepionki przeciw HPV 6, 11, 16, 18, charakterystyki produktu leczniczego (rejestracja EU i Polska) oraz zaleceń (2006):
ACIP (CDC) – *Advisory Committee on Immunization Practices (Centers for Disease Control)*
ACOG – *American College of Obstetricians & Gynecologists*
AAFP – *American Academy of Family Practitioners*

Wskazania do stosowania

- Czterowalentna szczepionka przeciw HPV stosowana jest w zapobieganiu wystąpienia dysplazji szyjki macicy dużego i średniego stopnia (CIN2/3), rakowi szyjki macicy, zmian dysplastycznych sromu dużego i średniego stopnia (VIN 2/3) oraz brodawek zewnętrznych narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych najczęściej z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) typu 6, 11, 16, 18.

Wskazanie oparto na wynikach badań skuteczności czterowalentnej szczepionki przeciw HPV 6, 11, 16, 18 wykazanej u młodych kobiet w wieku 16–26 lat, oraz immunogenności szczepionki wykazanej u dzieci i młodzieży w wieku 9–15 lat. Badania immunogenności czterowalentnej szczepionki u młodych chłopców wskazują na możliwość jej ochronnego działania również w tej grupie. Ponadto na podstawie dostępnych danych można przyjąć, że szczepionka będzie chroniła także przed innymi zakażeniami (zarówno łagodnymi, jak i przednowotworowymi) związanymi z zakażeniami HPV 6, 11, 16, 18 (np. VaIN).

Rekomendacje

1. Zaleca się rutynowe podawanie czterowalentnej szczepionki przeciw HPV dziewczętom w wieku 11–12 lat. Szczepienia mogą być wykonywane także u młodszych dziewcząt, począwszy od ukończenia przez nie 9. roku życia oraz u chłopców w wieku 9–15 lat.
2. Zalecane jest szczepienie tych dziewcząt i kobiet w wieku 13–26 lat, które nie zostały poddane szczepieniom przeciw HPV uprzednio oraz tych, które nie zakończyły pełnego cyklu szczepień. Najkorzystniejsze jest szczepienie kobiet przed potencjalną ekspozycją na zakażenie HPV, a więc przed inicjacją seksualną.
3. Pełny cykl szczepień obejmuje podanie domięśniowe trzech dawek szczepionki czterowalentnej po 0,5 mL każda, przy czym druga i trzecia dawka powinny być podane odpowiednio po 2 i po 6 mies. od dawki pierwszej.
4. Szczepionka czterowalentna przeciw HPV może być podawana w czasie tej samej wizyty, podczas której podawane są inne szczepionki zgodne z kalendarzem szczepień. W przypadku jednoczesnego podawania więcej niż jednej szczepionki pozajelitowo miejsca wstrzyknięć powinny być różne.

5. Zalecenia dotyczące cytologicznych badań profilaktycznych w kierunku raka szyjki macicy dla kobiet poddanych szczepieniom przeciw HPV nie ulegają zmianie i na obecnym etapie nie różnią się od obowiązujących w populacji ogólnej. Szczepiona kobieta powinna podpisać oświadczenie, że została poinformowana o konieczności regularnego wykonywania badań cytologicznych.

Sytuacje szczególne

1. Szczepieniom z użyciem czterowalentnej szczepionki przeciw HPV mogą być poddane kobiety, u których uzyskano pozytywny lub wątpliwy wynik badania cytologicznego (odpowiednio: SIL lub ASCUS), pozytywny wynik testu molekularnego Hybride Capture 2 dla typów HPV o wysokim i/lub niskim ryzyku, oraz kobiety z obecnymi kłykcinami kończystymi (brodawkami płciowymi). Kobiety szczepione w takich sytuacjach powinny zostać poinformowane, że dane pochodzące z badań klinicznych nie wykazują, by szczepionka czterowalentna miała leczniczy wpływ względem istniejących nieprawidłowości nabłonkowych, istniejącego zakażenia HPV, ani też istniejących kłykcin kończystych. Spodziewać się można natomiast pełnego efektu profilaktycznego względem pozostałych typów HPV zawartych w formule szczepionki, którymi kobieta nie jest zakażona w chwili jej podawania. Patologie nabłonkowe podejrzewane na podstawie badania cytologicznego lub molekularnego testu DNA HPV wymagają weryfikacji i ewentualnego leczenia wg typowych algorytmów zgodnych z odrębnymi rekomendacjami, na które nie ma wpływu fakt podania szczepionki.
2. Kobiety karmiące piersią mogą być poddawane szczepieniom z użyciem czterowalentnej szczepionki przeciw HPV.
3. Osoby z obniżoną odpornością mogą być poddawane szczepieniom z użyciem czterowalentnej szczepionki przeciw HPV, niezależnie od tego, czy obniżenie odporności wynika z choroby podstawowej czy stosowanej immunosupresji farmakologicznej. Immunogenność szczepionki może jednak być w tych sytuacjach niższa niż u kobiet bez deficytów odpornościowych.
4. Dopuszcza się szczepienia kobiet powyżej 26. roku życia oraz szczepienia mężczyzn przewidując wystąpienie w tych grupach efektu profilaktycznego związanego z zastosowaniem szczepionki czterowalentnej. Decyzja o podaniu szczepionki pozostaje w tej sytuacji w gestii lekarza prowadzącego, który podejmuje ją po analizie całokształtu indywidualnego stanu klinicznego oraz czynników ryzyka zakażenia HPV. Lekarz powinien uzyskać od osoby szczepionej pisemną, świadomą zgodę na podanie preparatu poza wskazaniami rejestracyjnymi. W takich przypadkach lekarz powinien monitorować stan zdrowia osoby szczepionej, a informacje dotyczące efektywności (lub braku efektywności) szczepionki powinny być zapisywane.
5. Kobiety po przebytych/leczonych stanach CIN mogą zostać poddane szczepieniom z użyciem czterowalentnej szczepionki przeciw HPV, lecz nie są dostępne dane dotyczące częstości występowania nawrotów CIN po szczepieniach. Pacjentki zaszczepione powinny pozostawać w odpowiedniej, zgodnej z odrębnymi rekomendacjami, grupie dyspanseryjnej.

Ciąża

1. Nie zaleca się stosowania szczepień kobiet ciężarnych z użyciem czterowalentnej szczepionki przeciw HPV.
2. Zakończenie pełnego cyklu szczepień (podanie 2. i/lub 3. dawki) u kobiety, która zaszła w ciążę po pierwszej lub drugiej dawce szczepionki powinno zostać odroczone do czasu ukończenia ciąży.

Na podstawie obserwacji kobiet szczepionych w czasie ciąży nie stwierdzono przyczynowego związku pomiędzy szczepieniem a powikłaniami ciąży, ani też rozwojem patologii płodu. W odniesieniu do ryzyka związanego z podawaniem w czasie ciąży, czterowalentna szczepionka przeciw HPV 6, 11, 16, 18 klasyfikowana jest jako preparat kategorii B.

Badania poprzedzające szczepienie

1. Nie są wymagane żadne specjalistyczne badania poprzedzające podanie czterowalentnej szczepionki przeciw HPV, w tym także badania cytologiczne, kolposkopowe lub molekularne badania DNA HPV.
2. Wskazane jest, by wizyta związana z podaniem szczepionki powiązana była z oceną stanu ginekologicznego kobiety. Lekarz powinien ustalić, kiedy kobieta wykonała ostatnie badanie cytologiczne i ewentualnie skierować ją na takie badanie.

Przeciwwskazania do szczepień

Podawanie czterowlentnej szczepionki przeciw HPV 6, 11, 16, 18 jest przeciwwskazane u osób, u których stwierdzono w przeszłości reakcje alergiczne w stosunku jakiegokolwiek składnika formuły szczepionki. Szczepionka nie jest zalecana dla dzieci, które nie ukończyły 9 lat.

Środki ostrożności

Szczepienia z użyciem czterowalentnej szczepionki mogą być przeprowadzone u osób z łagodnymi chorobami infekcyjnymi (np. biegunka lub łagodne zakażenia górnych dróg oddechowych, z gorączką lub bez). W przypadku chorób przebiegających z wysoką gorączką szczepienie powinno zostać odroczone do czasu uzyskania poprawy.

Czas trwania odporności

Najdłuższy okres obserwacji osób poddanych szczepieniom czterowalenną szczepionką przeciw HPV wynosi obecnie 5 lat. W tym okresie wykazano pełną skuteczność ochronną szczepionki. W celu uzyskania długotrwałego efektu ochronnego wskazane jest przyjęcie 3 dawek szczepionki.

Implementacja szczepień

1. Ze względu na poważne następstwa społeczne przewlekłych zakażeń HPV w postaci raka szyjki macicy oraz innych nowotworów okolicy anogenitalnej, jak również wysokiej częstości występowania niezłośliwych, zależnych od HPV zmian rozrostowych tych okolic (kłykcin kończystych) rekomenduje się wprowadzenie szczepień czterowalentną szczepionką przeciw HPV do obowiązującego kalendarza szczepień.
2. W szczepienia dziewcząt i chłopców powinni być przede wszystkim zaangażowani lekarze pediatrzy oraz lekarze rodzinni, zaś szczepienia młodych kobiet powinny być dokonywane przede wszystkim przez lekarzy ginekologów. Ważną rolę w implementacji szczepień odgrywać powinni także lekarze innych specjalności, w tym zwłaszcza lekarze dermatolodzy i lekarze rodzinni.

Edukacja społeczna

Za niezbędne uważa się prowadzenie ustawicznej rzetelnej edukacji społecznej w zakresie profilaktyki raka szyjki macicy oraz innych zmian wywoływanych przez HPV. W tym aspekcie przesłanie powinno zawierać m.in. następujące informacje:

- szczepienia przeciw HPV z użyciem szczepionki czterowalentnej istotnie obniżają ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy i innych zmian wywoływanych przez HPV lecz nie eliminują go całkowicie,
- najbardziej istotnymi elementami zapobiegania zakażeniom HPV pozostają względnie późna inicjacja seksualna oraz monogamiczne związki seksualne,
- kobiety poddane szczepieniom nie mogą zrezygnować z badań przesiewowych opartych na cytologii i/lub badaniach molekularnych DNA HPV.

Piśmiennictwo i inne źródła

1. Centers for Disease Control and Prevention. HPV vaccine [human papillomavirus (HPV) and the HPV vaccine]. Atlanta (GA): CDC. Available at: www.cdc.gov/nip/vaccine/hpv/. Retrieved July 26, 2006.
2. HPV Vaccine – ACOG Recommendations. www.acog.org/departments/dept (bulletin 3945).
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. Primary and preventive health care for female adolescents. In: Health care for adolescents. Washington, DC: ACOG; 2003; p. 1-24.
4. Human papillomavirus. ACOG Practice Bulletin No. 61. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2005; 105: 905-18.
5. Evaluation and management of abnormal cervical cytology and histology in the adolescent. ACOG Committee Opinion No. 330. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2006; 107: 963-8.
6. Cervical cancer screening in adolescents. ACOG Committee Opinion No. 300. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2004; 104: 885-9.
7. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial [published erratum appears in Obstet Gynecol 2006; 107: 1425]. Obstet Gynecol 2006; 107: 18-27.
8. Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. J Pediatr 1998; 132: 277-84.

9. Atkinson WL, Pickering LK, Schwartz B, et al. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 2002; 51 (RR-2): 1-35.
10. Majewski S, Sikorski M (red). Szczepienia przeciw HPV. Profilaktyka raka szyjki macicy i innych zmian związanych z zakażeniami HPV. Wyd. Czelej, Lublin 2006.
11. Kaml M, Weiskirchner I, Keller M, et al. Booster vaccination in the elderly: their success depends on the vaccine type applied earlier in life as well as on pre-vaccination antibody titers. Vaccine 2006; 24: 6808-11.
12. Woodland DL, Blackman MA. Immunity and age: living in the past? Trends Immunol 2006; 27: 303-7.
13. Ustawa z 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (DzU z 2004 r. Nr 53, poz. 533 ze zmianami).
14. Ustawa z 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (DzU z 2005 r. Nr 226, poz. 1943 ze zmianami).

Tab. 1. Przewidywane efekty podawania czterowalentnej szczepionki w zależnościod stanu klinicznego, wirusologicznego i immunologicznego szczepionej osoby

Sytuacja kliniczna	Parametry DNA-HPV i serologia[1]	Spodziewane korzyści zdrowotne	Indywidualne wskazania do szczepień
osoby niezakażone (np. przed inicjacją seksualną)	DNA HPV (–)serologia (–)	pełna 100% ochrona przed zmianami zależnymi od HPV 6, 11, 16, 18	+++
osoby po przebytym zakażeniu danym typem HPV, obecnie niezakażone (np. spontaniczna remisja zakażenia, stan po całkowitej resekcji CIN)	DNA HPV (-) serologia (+) niskie miano naturalnych przeciwciał swoistych	prawdopodobnie pełna ochrona przed reinfekcją przewlekłą tym samym typem HPV, pełna ochrona przed następstwami zakażenia innymi typami HPV (w zakresie 6, 11, 16, 18)	++
istniejące zakażenie wczesne danym typem HPV (na ogół < 6 mies.)	DNA HPV (+) serologia (-)	skuteczność zapobiegania CIN związanej z danym typem – ok. 28%, pełna ochrona przed następstwami zakażenia nowymi typami HPV (w zakresie 6, 11, 16, 18)	++
istniejące przewlekłe zakażenie danym typem HPV z lub bez zmian morfologicznych typu CIN, brodawki płciowe, inne	DNA HPV (+) serologia (+)	brak wpływu na istniejące zakażenie, konieczne adekwatne postępowanie kliniczne (np. LLETZ), pełna ochrona przed następstwami zakażenia nowymi typami HPV (w zakresie 6, 11, 16, 18)[2]	+

[1] Badania molekularne i badania serologiczne nie są wymagane do podjęcia decyzji o szczepieniu. Indywidualne korzyści z podania szczepionki można szacować na podstawie sytuacji klinicznej. Komercyjne badania serologiczne niedostępne.
[2] Osoby po całkowitej resekcji zmiany morfologicznej i eradykacji zakażenia HPV przechodzą do grupy osób po przebytym zakażeniu danym typem HPV.