# HPV – szczepić czy nie szczepić?

## HPV – to vaccinate or not to vaccinate?

Marzena Trojańczyk

Zakład Dydaktyki Ginekologiczno-Położniczej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

**Wstęp.** Rak szyjki macicy jest drugim co do częstości schorzeniem dotykającym kobiety na całym świecie. Około 80% przypadków zachorowań zdarza się w krajach rozwijających się. Jedną z obiecujących metod zapobiegania tychże problemów są szczepionki przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (human papillomavirus – HPV).

**Rozwinięcie.** Ocenia się, że aż 80% kobiet i mężczyzn w ciągu swojego życia może zostać zakażonych HPV. Większość osób zarażonych to nastolatki i młode kobiety. Zazwyczaj do zarażenia dochodzi w przeciągu kilku miesięcy od pierwszego stosunku. Jednym z najważniejszych czynników ryzyka zakażenia wirusem HPV jest liczba partnerów. Kobiety współżyjące nawet z jednym mężczyzną są narażone na zakażenie HPV. Lekarze pediatrzy, ginekolodzy i położnicy mają za zadanie uświadamiać pacjentki na temat szczepień HPV i proponować najlepsze postępowanie.

**Podsumowanie.** Analizując najnowszą literaturę można zauważyć, iż częstość zakażeń wirusem HPV osiąga szczyt w ciągu kilku lat od momentu pierwszego stosunku płciowego, zaś szczepionka jest najbardziej skuteczna przed ekspozycją wirusa. Istotne jest zatem wprowadzenie rutynowego szczepienia dziewczynek przed rozpoczęciem współżycia (11-12 lat), a także wcześniej nieszczepionych pacjentek (13-26 lat) oraz chłopców w wieku 9-26 lat w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa pojawienia się brodawek narządów płciowych.

**Wnioski.** Szczepienia przeciwko HPV stosowane u dziewczynek zmniejszają ryzyko zarażenia. Zatem szczepionka powinna zostać wprowadzona do kalendarza szczepień.

**Słowa kluczowe:** *szczepienia, HPV, rak szyjki macicy*

**Background.** Cervical cancer is the second most frequent disease affecting women around the world. Approximately 80% of cases appear in developing countries. One of the promising methods to prevent the problem is the vaccine against human papillomavirus (HPV).

**Explication.** It has been estimated that 80% of women and men may get infected with HPV during their lives. Most of those infected are teenagers and young women. Usually, the infection occurs within a few months after the first intercourse. One of the major risk factors for HPV infection is the number of partners, however, even women having one partner are exposed to HPV. Pediatricians, gynecologists and obstetricians are designated to educate patients about the HPV vaccine and suggest the best solution.

**Summary.** Analyzing the literature one can see that the frequency of HPV infection peaks within a few years after the first sexual intercourse, while the vaccine is most effective before the exposure to the virus. Therefore the routine vaccination of girls should be administered before their sexual initiation (11-12 years of age), as well as of previously unvaccinated patients aged 13-26 years and boys aged 9-26 years in order to reduce the probability of genital warts.

**Conclusions.** HPV vaccination in girls reduces the risk of infection. The vaccine should be introduced into the vaccination calendar.

**Key words:** *vaccination, HPV, cervical cancer*

© **Probl Hig Epidemiol 2012, 93(3): 623-626**

www.phie.pl

Nadesłano: 15.06.2012
Zakwalifikowano do druku: 12.08.2012

**Adres do korespondencji / Address for correspondence**

Mgr Marzena Trojańczyk
ul. Żeromskiego 24/7, 96-500 Sochaczew
tel. 512-246-355, email: marzena.trojanczyk@gmail.com

## Wstęp

W roku 2008 niemiecki lekarz Harald zur Hausen otrzymał Nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny i fizjologii za odkrycie wirusa brodawczaka ludzkiego (*human papillomavirus* – HPV). Wykazał, że rak szyjki macicy był wywoływany przez czynnik zakaźny. Pozwoliło to opracować szczepionkę w dużej mierze chroniącą przed zakażeniem HPV [1].

Aby zwiększyć odsetek osób szczepionych, przy każdej wizycie, zarówno u lekarza pediatry, ginekologa czy położnika, powinno się informować pacjentki o takiej możliwości. Wizyta młodych kobiet oraz nastolatek nie może kończyć się tylko na rozmowie dotyczącej metod antykoncepcyjnych, chorób przenoszonych drogą płciową oraz leczenia zaburzeń miesiączkowania. Czas można wykorzystać również na uświadomienie młodych ludzi odnośnie szczepień przeciwko HPV, co spowoduje zmniejszenie częstości zakażeń HPV, a tym samym epizodów raka szyjki macicy w przyszłości [2, 3, 4, 5].

Największe prawdopodobieństwo zarażenia wirusem HPV oraz innych chorób przenoszonych drogą płciową dotyczy kobiet. Mężczyźni chorują rzadziej. Do zarażenia najczęściej dochodzi do kilku tygodni po

pierwszym stosunku seksualnym. Interesujące jest, że kobiety współżyjące z jednym partnerem mogą zostać zarażone tak samo jak te, które posiadają wielu partnerów. Jest to zatem jeden z najistotniejszych czynników ryzyka zakażenia HPV.

Bezobjawowość większości zakażeń HPV nie wyklucza wystąpienia objawów klinicznych u części osób zarażonych. Zakażenia typami HPV 6 oraz HPV 11, które odpowiadają za ok. 90% brodawek narządów płciowych i odbytu oraz są odpowiedzialne za nawrotową brodawczakowatość układu oddechowego, związane są z małym ryzykiem. Natomiast typy HPV 16 oraz HPV 18 są typami wysokiego ryzyka i odpowiadają za blisko 50% przypadków śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy 3 stopnia a także za 70% raków szyjki macicy [2,3].

Ocenia się, że aż 80% kobiet i mężczyzn w ciągu swojego życia może zostać zakażonych HPV. Dlategoż szczepienie przeciwko HPV w dużej mierze może ograniczyć zachorowalność oraz śmiertelność na raka szyjki macicy.

Istnieją dwa rodzaje szczepionek przeciwko HPV: dwuwalentna oraz czterowalentna. W obu tych rodzajach antygenem jest białko kapsydu HPV L1, które składa się w cząstki bardzo podobne do budowy wirusa (VLP).

Szczepionka biwalentna zawiera antygeny VLP dla HPV 16 oraz HPV 18, zaś szczepionka czterowalentna posiada antygeny VLP dla HPV 6, 11, 16, 18.

Bezpieczeństwo szczepionek HPV zostało potwierdzone badaniami klinicznymi, które wykazały dobrą tolerancję u kobiet zdrowych oraz zakażonych wirusem HPV. Istnieje jednak ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych, w tym: bolesność, zaczerwienienie lub opuchnięcie w miejscu wkłucia, zmęczenie, ból głowy czy gorączkę [2, 3, 5, 6].

W tabelach I i II przedstawiono wskazania oraz zalecenia dotyczące stosowania zarejestrowanych szczepionek przeciwko HPV.

W tym miejscu należy również podkreślić, iż ACIP ordynuje szczepionki dwu- oraz czterowalentne jako najlepsze w zapobieganiu wirusa brodawczaka ludzkiego, który jest „prowodyrem" raka szyjki macicy oraz stanów przedrakowych. Istotne jest również podkreślenie, że przed samym szczepieniem nie zaleca się wykonania badania pod kątem DNA HPV. A także zaleca szczepienie kobiet w przedziale wiekowym 13-26 lat, które nie były jeszcze szczepione. Spowodowane jest to tym, że najprawdopodobniej kobiety aktywne seksualnie, bądź mające już wirusa, nie muszą być zarażone wszystkimi czterema typami HPV, które zawarte są w szczepionce. Przez co mogą również odnieść korzyści ze szczepienia.

Tabela I. Wskazania zalecone przez FDA (Food and Drug Administration) [2]
Table I. FDA (Food and Drug Administration) recommendations [2]

| Rodzaj szczepionki | Dziewczynki | Chłopcy |
|---|---|---|
| Szczepionka dwuwalentna | Zapobieganie chorobom wywołanym przez HPV typu 16 i 18 u pacjentów w wieku 10-25 lat:<br>– rak szyjki macicy<br>– CIN stopnia 2 lub wyższego i gruczolakorak in situ<br>– CIN stopnia 1 | Nie dotyczy |
| Szczepionka czterowalentna | – zapobiega rakowi szyjki macicy wywołanemu HPV typu 16 i 18 u pacjentów w wieku 9-23 lat<br>– zapobiega brodawkom narządów płciowych wywołanych zakażeniem HPV typu 6 i 11 u pacjentów w wieku 9-26 lat<br>– Zapobiega chorobom wywołanym HPV typu 6, 11, 16 i 18 u pacjentek w wieku 9-26 lat:<br>– CIN stopnia 2 i 3<br>– CIN stopnia 1<br>– śródnabłonkowa neoplazja sromu stopnia 2 i 3<br>– śródbłonkowa neoplazja pochwy stopnia 2 i 3<br>– zapobiega rakowi odbytu wywołanemu zakażeniem HPV typu 16 i 18 oraz AIN stopnia 1, 2 i 3 wywołanym zakażeniem HPV typu 6, 11, 16 i 18 u pacjentek w wieku 9-26 lat | – zapobiega brodawkom narządów płciowych wywołanym zakażenie HPV typu 6 i 11<br>– zapobiega rakowi odbytu wywołanemu zakażeniem HPV typu 16 i 18 oraz AIN stopnia 1, 2 i 3 wywołanym zakażeniem HPV typu 6, 11, 16 i 18 u pacjentów w wieku 9-26 lat |

Tabela II. Wskazania zalecone przez ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) [2]
Table II. ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) recommendations [2]

| Rodzaj szczepionki | Dziewczynki | Chłopcy |
|---|---|---|
| Szczepionka dwuwalentna | Rutynowe szczepienia w wieku 11-12 lat<br>Szczepienia w wieku 13-26 lat osób wcześniej nie szczepionych lub które nie otrzymały pełnej serii szczepień<br>– serię szczepień można rozpocząć w 9 r. ż. | Nie dotyczy |
| Szczepionka czterowalentna | – rutynowe szczepienia 11- i 12-latek<br>– szczepienia między 13 a 26 r.ż. dziewczynek i kobiet wcześniej niepoddanych szczepieniom lub które nie otrzymały pełnej serii szczepień<br>– serię szczepień można rozpocząć u dziewczynek w 9 r.ż. | Może być stosowane u chłopców/mężczyzn w wieku 9-26 lat w celu ograniczenia bezpieczeństwa wystąpienia brodawek narządów płciowych |

Do przeciwwskazań do szczepienia przeciwko HPV należą:

- ciąża;
- ciężkie choroby układowe;
- gorączka

- uczulenie na drożdże – w przypadku podania szczepionki czterowalentnej, ponieważ jest ona rekombinowana przez drożdże;
- skaza krwotoczna lub trombocytopenia – może doprowadzić do powstania krwiaka w okolicy wkłucia [3, 5, 6].

W tabeli III zaprezentowano profile szczepionek dostępnych na polskim rynku. Szczepionką dwuwalentną jest Cervarix firmy GSK, natomiast czterowalentną – Silgard firmy MSD, która zawiera białko strukturalne kapsydu HPV 6, 11, 16 oraz 18, które jest rekombinowane przez komórki drożdży. Szczepionka czterowalentna ma za zadanie ochronę przeciwko najczęściej występującym typom HPV, które wywołują zmiany rozrostowe, niezłośliwe, przednowotworowe oraz nowotworowe na błonach śluzowych narządów płciowych i innych części ciała. Szczepionka została zarejestrowana jako profilaktyczna, mająca zapobiegać rakowi sromu, pochwy oraz szyjki macicy, a także zmian przednowotworowych.

Natomiast druga z zarejestrowanych w Polsce szczepionek profilaktycznych – Cervarix – jest dwuwalentna. Zarejestrowana została ze wskazaniami do profilaktyki zmian przednowotworowych oraz raka szyjki macicy, które bezpośrednią przyczyną związane są z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego typu 16 i 18 [2].

Skuteczność prezentowanych wcześniej szczepionek jest udowodniona w badaniach klinicznych w różnych krajach. Według Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego szczepionka czterowalentna chroni osoby szczepione przed wysokoonkogennymi typami HPV, czyli 16 i 18, a także niskoonkogennymi 6 i 11. Badania kliniczne prowadzone z tą szczepionką pokazują 100% skuteczność w zapobieganiu gruczołowego raka szyjki macicy, który jest uzależniony od zakażenia wirusem typu 16 i 18. Wysoką, aż 98.80%, skuteczność wykazały także badania w zapobieganiu rozwoju zmian przednowotworowych typu CIN 2/3, które zależne są od zakażenia HPV 16 i 18 [3, 6].

U kobiet w przedziale wiekowym 15-26 lat, przed rozpoczęciem cyklu szczepień oraz seronegatywnym, wykazano 100% skuteczność w ciągu 5 lat obserwacji, które otrzymały szczepionkę czterowalentną, chroniącą przed zakażeniem HPV 6, 11, 16 oraz 18. Wysoką skuteczność udowodniono również u kobiet powyżej 26 roku życia. Badania kliniczne wykazały również 91% skuteczność u kobiet w wieku 24-45 lat w profilaktyce zmian CIN [1, 2, 3] oraz brodawkom płciowym, które związane są z zakażeniem czterema typami HPV.

Warto zaznaczyć, iż szczepionka czterowalentna wytwarza w organizmie osoby zaszczepionej pamięć immunologiczną, dzięki której powstaje długotrwała

Tabela III. Profile szczepionek (wg Rekomendacji Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego)
Table III. Vaccine profiles by Polish Gynecological Society

| | GSK Cervarix™ | MSD Silgard® | Uwagi |
|---|---|---|---|
| Skład | VLP: HPV 16,HPV 18 (20, 20 µg)<br>500 µg $Al(OH)_3$<br>50 µg MPL® | VLP: HPV 16, HPV 18, HPV 6, HPV 11 (40, 20, 20, 40 µg)<br>225 µg $Al(PO_4)$ | Dla Cervarixu wysoka ochrona krzyżowa w zapobieganiu infekcji przetrwałych wywołanych przez HPV onkogenne; 59,9% dla HPV 45 i 36,1% dla HPV 31.<br>Dla Silgardu: 38% skuteczności w zakresie ochrony przed CIN 2, 3 i AIS powodowanych przez łącznie 10 typów HPV nie zawartych w szczepionce (31,33,35,39,45,51,52,56,58 i 59) |
| Wskazania | Profilaktyka śródnabłokowej neoplazji szyjki macicy średniego i dużego stopnia (CIN 2 i 3) oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z HPV 16 i 18. | Profilaktyka śródnabłokowej neoplazji szyjki macicy średniego i dużego stopnia (CIN 2, 3), raka szyjki macicy, neoplazji sromy i pochwy oraz brodawek płciowych związanych przyczynowo z HPV 6, 11, 16, 18. | Infekcja HPV 16 i 18 jest odpowiedzialna za rozwój 70% raków płaskonabłonkowych i ok. 80% raków gruczołowych szyjki macicy. Infekcja HPV 6 i 11 odpowiada za powstanie 90% brodawek narządów płciowych. |
| Grupa docelowa | Dziewczęta i kobiety od 10 do 25 lat, badania kliniczne dowodzą wysokiej immunogenności szczepionki u kobiet do 55 r.ż. | Dziewczęta i kobiety od 9 do 26 lat oraz chłopcy od 9 do 15 lat, badania kliniczne dowodzą wysokiej skuteczności szczepionki u kobiet do 45 r.ż. | |
| Adiuwant | $ASO_4$ ($Al(OH)_3$ +MPL®) | Amorficzny wodorofosforan glinu | ASO4 wzmacnia reakcję przeciwciał i stymuluje odporność komórkową, co zapewnia lepszą immunogenność i podatność na dawki przypominające. |
| Dawkowanie | 0, 1, 6 miesiąc, domięśniowo | 0, 2, 6 miesiąc, domięśniowo | |
| Skuteczność | Wysoka skuteczność w ochronie przed rozwojem przetrwałego zakażenia HPV 16, 18, rozwojem śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy średniego i dużego stopnia (CIN 2, 3) oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z HPV 16, 18. | Wysoka skuteczność w ochronie przed rozwojem przetrwałego zakażenia HPV 6, 11, 16, 18 oraz rozwojem śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy średniego i dużego stopnia (CIN 2, 3), raka szyjki macicy, neoplazji sromy i pochwy oraz brodawek płciowych związanych przyczynowo z HPV 6, 11, 16, 18. | |

skuteczność kliniczna szczepionki przeciwko HPV [2, 3].

Jednakże, nawiązując do opinii agencji FDA, która nie zaakceptowała szczepień kobiet powyżej 26 roku życia tłumacząc, iż istnieje większe prawdopodobieństwo obecnego zakażenia kobiet starszych, niż w przypadku młodszych, wirusem brodawczaka ludzkiego. Biorąc pod uwagę koszty związane z zaszczepieniem kobiety starszej a korzyści z tym związane, mogą zostać ograniczone w tej grupie wiekowej.

W Polsce obecnie rekomenduje się rutynowe szczepienie dziewczynek w wieku 11-12 lat. Zalecane jest także szczepienie dziewcząt w wieku 13-18 lat, które nie rozpoczęły jeszcze serii szczepień lub te, u których tę serię należy zakończyć. Według Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego nie ma dostatecznie dużo danych ekonomicznych i klinicznych odnośnie jednoznacznego wskazania do szczepienia kobiet młodych w wieku 19-26 lat oraz kobiet starszych – powyżej 55 roku życia, które miały już styczność z HPV. Warto zaznaczyć, iż szczepienie nie zmienić w infekcji już nabytej, dlategoż nie można leczyć szczepionką zmian CIN lub VIN.

Wydaje się ważne podkreślenie, że każda kobieta, przed wykonaniem szczepionki, powinna mieć aktualny wynik badania cytologicznego, co wykluczy obecność zmian CIN bądź raka szyjki macicy. Istotne jest również prowadzenie dalszego skriningu cytologicznego już po szczepieniu. Szczepionki nie chronią przed wszystkimi typami HPV odpowiedzialnymi za zachorowanie na raka szyjki macicy [3, 5, 6].

Polskie Towarzystwo Ginekologiczne w swoich rekomendacjach nie zaleca szczepienia chłopców i mężczyzn przeciwko HPV, ponieważ nie przyniesie to wymiernych korzyści w wymiarze zapobiegania rakowi szyjki macicy i jest to niekorzystne ekonomicznie. Bardziej skuteczne w profilaktyce raka szyjki macicy okazuje się szczepienie większego odsetka kobiet. Jeżeli odsetek zaszczepionych kobiet będzie mniejszy, wtedy to można wprowadzić szczepienie zarówno kobiet, jak i mężczyzn.

W zależności od rodzaju szczepionki dostosowane są schematy podawania szczepionki, które zostały przedstawione w tabeli IV. Obie szczepionki podawane są domięśniowo.

Tabela IV. Schemat podawania szczepionki przeciwko HPV wg PTG
Table IV. HPV vaccine administration scheme by Polish Gynecological Society

| Rodzaj szczepionki | I dawka | II dawka | III dawka |
|---|---|---|---|
| Szczepionka dwu-walentna | Dzień pierwszy | 1 miesiąc po I dawce | 6 miesięcy po I dawce |
| Szczepionka cztero-walentna | Dzień pierwszy | 2 miesiące po I dawce | 6 miesięcy po I dawce |

Podsumowując, szczepionki przeciwko zakażeniu wirusem brodawczaka ludzkiego są przedmiotem kontrowersji. Jednakże, opierając się na wynikach badań klinicznych, w których udokumentowano wysoką skuteczność szczepionek, warto się zastanowić, czy wprowadzenie ich do kalendarza szczepień nie będzie miało długodystansowych korzyści, także ekonomicznych. Może to spowodować w przyszłości zmniejszenie zachorowań na raka szyjki macicy u kobiet, które w wielu 11-12 lat zostały zaszczepione. Zapobieganie chorobom jest o wiele korzystniejsze finansowo niż późniejsze, ewentualne, leczenie.

## Piśmiennictwo / References


1. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2008/hausen.html
2. Kahn JA, Feemster K, Adams Hillard PJ. Szczepienia przeciwko HPV. Czy informacja dociera do twoich pacjentek? Ginekologia Po Dyplomie 2011, 13, 3(73): 12-18.
3. Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące szczepienia przeciwko zakażeniom HPV. Ginekol Pol 2009, 80: 139-146.
4. Charakterystyka produktu leczniczego – szczepionki: Silgard (MSD 2006) oraz Cervarix (GlaxoSmithKline 2007).
5. Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent humanpapillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. Lancet 2009, 373: 1949-57.
6. Colgrove J, Abiola S, Mello MM. HPV Vaccination Mandates — Lawmaking amid Political and Scientific Controversy. N Eng J Med 2012, 15: 785-791.