

Marta Prygiel, Wiesława Janaszek - Seydlitz

SKUTECZNOŚĆ ORAZ BEZPIECZEŃSTWO SZCZEPIONEK PRZECIWI WIRUSOWI BRODAWCZAKA LUDZKIEGO (HPV)

EFFICACY AND SAFETY OF VACCINES AGAINST HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV).

Zakład Badania Surowic i Szczepionek Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie

STRESZCZENIE

Obecnie na świecie dostępne są dwie szczepionki chroniące przed zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) będącym czynnikiem etiologicznym raka szyjki macicy, stosowane od 2007 roku. Ocena skuteczności szczepionek szczególnie długoterminowej odporności wciąż jest przedmiotem wielu badań. W pracy dokonano przeglądu licznych badań nad skutecznością oraz bezpieczeństwem szczepień przeciwko HPV w celu porównania i analizy wyników. W większości badań wykazano wysoką skuteczność szczepionek w zapobieganiu inwazyjnym zmianom w obrębie szyjki macicy mogących prowadzić do rozwoju nowotworu wśród młodych kobiet. Pomimo wykazanego spadku skuteczności wraz z wiekiem, szczepionki przeciw HPV okazały się również skuteczne w zapobieganiu ponownym zakażeniom wirusem HPV u kobiet po zabiegach chirurgicznych związanych z zakażeniem HPV. Dane wskazują również na korzystny profil bezpieczeństwa badanych preparatów.

SŁOWA KLUCZOWE: *wirus HPV, rak szyjki macicy, szczepionka przeciwko wirusowi HPV, skuteczność, bezpieczeństwo*

ABSTRACT

Currently in the world there are two vaccines to protect against infection of human papilloma virus (HPV) which is the etiological agent of cervical cancer used since 2007. Evaluate the effectiveness of vaccines particularly the long-term immunity is still the subject of many trials. The review of many publications in order to compare and analyses the results of numerous studies on the efficacy and safety of vaccination against HPV was performed. Most studies have demonstrated the high effectiveness of vaccines in preventing invasive changes in the cervix that may lead to development of cancer among young women. Despite the decline the effectiveness of vaccines against HPV with age, the vaccines are effective in preventing of re-infection HPV in women after surgery associated with HPV infection. The data show also favorable safety of the HPV vaccines.

KEY WORDS: *HPV virus, , cervical cancer, HPV vaccine, efficacy, safety*

WSTĘP

Uważa się, że koniecznym czynnikiem wywołania raka szyjki macicy jest zakażenie onkogenym typem wirusa HPV. Sklasyfikowanych jako onkogenne jest 14 typów wirusa HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68). Wśród nich najbardziej rozpo-

wszechnione są typy 16 i 18 odpowiedzialne za około 70% wszystkich przypadków występowania inwazyjnego raka szyjki macicy na świecie (ICC ang. *invasive cervical cancer*) (1). Rak szyjki macicy jest trzecim co do częstości występowania nowotworem wśród kobiet na świecie, a drugim wśród kobiet w wieku reprodukcyjnym (15-44 lata). W Polsce rak szyjki macicy jest

szóstym co do częstości występowania nowotworem i czwartym pod względem częstości powodowanych zgonów wśród kobiet między 15 a 44 rokiem życia. (2, 3). Do 2006 r. jedyną metodą zapobiegania zakażeniom wirusem HPV i rozwojowi raka szyjki macicy było używanie prezerwatyw. W 2007 r. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) zarekomendowało wprowadzenie szczepienia przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego do programu profilaktyki raka szyjki macicy. Szczepionki przeznaczone są dla młodych dorastających dziewcząt jako ochrona przed rozwojem nowotworu szyjki macicy lub innych inwazyjnych zmian w jej obrębie mogących prowadzić do zmian nowotworowych (4).

Obecnie dostępne są dwie szczepionki chroniące przed onkogennymi typami wirusa HPV. W 2006 roku zarejestrowano w Stanach Zjednoczonych szczepionkę Gardasil produkcji Merck & Co. W Polsce szczepionka ta jest dostępna od listopada 2006 r. pod nazwą Silgard i przeznaczona jest dla dziewcząt w wieku od 9 roku życia. Jest to czterowalentna szczepionka zawierająca oczyszczone białka kapsydowe L1 w postaci wirusopodobnych cząsteczek wytwarzanych w komórkach drożdży *Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Szczep 1895) w technologii rekombinowanego DNA dla 4 typów wirusa brodawczaka ludzkiego (6, 11, 16, i 18). Białka te adsorbowane są na adiuwancie amorficznego siarczynu wodorofosforanu glinu (225 mikrogramów Al).

Od 2007 r. dostępna jest także szczepionka przeciw HPV o nazwie Cervarix firmy GlaxoSmithKline przeznaczona dla dziewcząt powyżej 10 roku życia. Szczepionka zawiera białko L1 HPV typu 16 oraz 18 z rozpuszczalnym adiuwantem As04 zawierającym 3-O-deacylo-4-monofosforylolid A (MPL pochodzący z detoksyfikacji lipopolisacharydu bakterii *Salmonella minnesota*) adsorbowane na uwodnionym wodorotlenku glinu. Oba preparaty podaje się domięśniowo w trzech dawkach (Silgard: 0-2-6 miesiąc, Cervarix 0-1-6 miesiąc) (4, 5).

BADANIA SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA SZCZEPIONEK PRZECIW HPV

Badania PATRICIA

Jednymi z największych badań nad skutecznością w/w szczepionek są badania przeprowadzone pod nazwą PATRICIA (*The Papilloma Trial Against Cancer in Young Adults*). Badania te przeprowadzone w Belgii miały na celu poprawę programów prewencji raka szyjki macicy. Badania prowadzone w 14 krajach Azji, Europy, Ameryki Południowej i Ameryki Północnej trwały ponad 5 lat (od maja 2004 r. do listopada 2009 r.).

Średni okres obserwacji wynosił 45,4 miesiąca. Badanie z podwójnie ślepą próbą, randomizowaną, obejmowało grupę zdrowych dziewcząt w wieku od 15 do 25, które otrzymały co najmniej 1 dawkę szczepionki bez względu na wyjściowy status serologiczny i obecność DNA wirusa. Badano 18 644 kobiety, z których 8708 otrzymało co najmniej jedną dawkę szczepionki Cervarix, a 8694 szczepionkę kontrolną czyli szczepionkę przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A, podawane w schemacie 0-1-6 miesięcy. Co 6 miesięcy wszystkie kobiety badano na obecność DNA wirusa HPV i co 12 miesięcy badano cytologię. W przypadku pozytywnych wyników prowadzono typowanie w kierunku 14 typów onkogennych.

Oceniano działanie prewencyjne szczepionki wobec klinicznych punktów końcowych takich jak: neoplazja szyjki macicy (CIN2 lub CIN3 ang. *cervical intraepithelial neoplasia*), rak in situ (AIS ang. *adenocarcinoma in situ*) oraz rak inwazyjny (ICC). Obecność DNA tego samego typu wirusa przez okres minimum 6-12 miesięcy klasyfikowane było jako przetrwałe zakażenie (obecność przez minimum 5 miesięcy jako półroczne przetrwałe zakażenie, a przez okres 10 miesięcy jako przetrwałe zakażenie roczne). Oceniano również profil serologiczny pacjentek.

Wyniki przedstawione były na podstawie występowania zmian przedinwazyjnych i inwazyjnych w obrazie cytologicznym materiału pobranego od kobiet szczepionych szczepionką badaną w porównaniu do kobiet zaszczepionych szczepionką kontrolną (wzw A). Raport został przedstawiony jako analiza TVC (*total vaccinated cohort*) obejmująca kobiety, które miały przebyte lub aktualne zakażenie HPV typami 16/18 tj. dodatni wynik badania serologicznego i/lub obecne DNA wirusa w materiale klinicznym przed zaszczepieniem oraz jako analiza TVC – *naive* obejmująca kobiety, które nie były nosicielkami wirusa HPV oraz były seronegatywne. Do końcowej analizy brano tylko te kobiety, które miały dotychczas nie więcej niż 6 partnerów seksualnych (z wyjątkiem Finlandii).

Skuteczność szczepionek przeciwko występowaniu zmian CIN1+, CIN2+, CIN3+ oraz AIS powiązanych z HPV 16/18 w grupie TVC-naive była bardzo wysoka i wynosiła kolejno 96,5; 99; 100; 100%. W grupie TVC wynosiła kolejno 62,9; 60,7; 45,7; 70 %. Liczba przypadków występowania neoplazji CIN 3+ powiązanych z wirusami onkogennymi nie-szczepionkowymi oraz szczepionkowymi była mniejsza w grupie TVC-naive o 93,2% w porównaniu z grupą kontrolną oraz w grupie TVC mniejsza o 45,6%, natomiast częstość występowania neoplazji CIN2+ była mniejsza kolejno o 64,9% (grupa TVC-naive) oraz 33,1% (grupa TVC) w porównaniu z grupą kontrolną. Nie zaobserwowano zwiększonej liczby niepożądanych odczynów poszczepiennych w porównaniu do grupy kontrolnej.

Podsumowując badania można powiedzieć, że skuteczność szczepionek w zapobieganiu występowaniu zmian przedrakowych CIN3+ oraz raka in situ (AIS) jest bardzo wysoka. Wyższa skuteczność szczepień u dziewcząt niezakażonych wirusem HPV (TVC-*naive*) potwierdza zasadność szczepień młodych dziewcząt, które nie rozpoczęły jeszcze współżycia seksualnego. Badania w grupie TVC – (nosicielki onkogennych typów wirusa) potwierdziły również skuteczność krzyżową szczepionek wobec onkogennych nie-szczepionkowych typów wirusa HPV, które częściej występują w przypadku cięższych zmian w obrębie szyjki macicy, a mianowicie wobec wirusów typu HPV-31/33, HPV-45 oraz HPV-51. Należy podkreślić, że odnotowano wyższą skuteczność szczepionki w odniesieniu do zmian typu CIN3+, które częściej doprowadzają do rozwoju raka inwazyjnego oraz bardzo wysoką skuteczność szczepionek wobec występowania AIS niezależnie od współistniejącego zakażenia wirusem bądź jego braku. W przybliżeniu 50% przypadków AIS było powodowanych przez HPV-16, 32% przez HPV-18 oraz 12% przez HPV-45, wobec którego oceniano skuteczność szczepionki. Wykazano, że około 25% AIS z czasem przekształca się w ICC. Podsumowując, w grupie kobiet zaszczepionej przeciwko HPV w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono: mniejsze ryzyko rozwoju CIN3+ niezależnie od obecności DNA HPV wirusa w zmianie. Stwierdzono też mniejsze ryzyko rozwoju CIN3+ związane z zakażeniem HPV, zwłaszcza wśród najmłodszych kobiet (15-17 lat); mniejsze ryzyko AIS niezależnie od obecności wirusa i nieznamienne mniejsze w grupie związanej z zakażeniem HPV; mniejsze ryzyko rozwoju CIN 1+ oraz CIN2+ niezależnie od zakażenia wirusem; mniejsze ryzyko konieczności wykonania kolposkopii oraz zabiegów chirurgicznych związanych z usunięciem zmian patologicznych w obrębie szyjki macicy; podobne ryzyko poważnych NOP w grupie kontrolnej i grupie szczepionej. W grupie TVC-*naive* stwierdzono mniejsze ryzyko rozwoju CIN3+, AIS, CIN1+ oraz CIN2+, mniejsze ryzyko konieczności wykonywania kolposkopii oraz zabiegów chirurgicznych w obrębie szyjki macicy. W grupie zaszczepionych (zarówno analiza TVC jak i TVC *naive*) w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono mniejsze ryzyko rozwoju CIN2+ związanej z zakażeniem HPV typu 31, 33, 45 i 51 niezależnie od współwystępowania lub braku zakażenia HPV16/18; ale podobne ryzyko zakażenia pozostałymi typami wirusów oraz mniejsze ryzyko rozwoju CIN3+ związanej z zakażeniem którymkolwiek z 12 onkogennych typów HPV (innych niż 16 i 18).

Można było wyciągnąć wnioski, że zaszczepienie kobiet 3 dawkami szczepionki powoduje wytworzenie odporności krzyżowej i zmniejsza w porównaniu z grupą kontrolną ryzyko wystąpienia w ciągu 4 lat od szczepienia neoplazji szyjki macicy dużego stopnia

związanej z zakażeniem czterema spośród 12 nieszczepionkowych onkogennych typów HPV (31,33, 45 oraz 51). Można więc stwierdzić, że zakres ochronny po podaniu szczepionki jest szerszy niż wynikałby z jej składu antygenowego. Szczepienie zmniejsza także w porównaniu z grupą kontrolną ryzyko wystąpienia neoplazji szyjki macicy wysokiego stopnia CIN3+ oraz raka in situ (AIS). Skuteczność szczepionki u kobiet, które nie były zakażone HPV przed szczepieniem oceniano na 90-100%. Układ badania z podziałem na TVC i TVC-*naive* potwierdził celowość szczepienia dziewczynki przed inicjacją seksualną. W analizie TVC wykazano, że skuteczność szczepienia istotnie maleje wraz z wiekiem kobiet, co może wynikać ze zwiększającego się ryzyka zakażenia HPV. Jednak szczepienie aktywnych seksualnie kobiet ogranicza ryzyko rozwoju zmian przedrakowych wysokiego stopnia. Przedstawione wyniki potwierdzają, że populacja młodych dziewcząt niezakażonych HPV odnosi największe korzyści ze szczepienia i dlatego powinna stanowić docelową grupę w prowadzonych na szeroką skalę działaniach profilaktycznych (6,7).

Badania FUTURE

Badania FUTURE I oraz FUTURE II (*Females United to Unilaterale Reduce Endo/Ectocervical Disease*) miały na celu określenie właściwości ochronnych szczepionki czterowalentej (Silgard) przed ryzykiem rozwoju choroby związanej z śródbłonkową neoplazją szyjki macicy, pochwy lub sromu oraz rozwojem brodawek płciowych, po wcześniejszych chirurgicznych interwencjach w obrębie narządów płciowych związanych z zakażeniem HPV. Badania te (podwójnie ślepe badania kliniczne z włączeniem kontrolnego placebo), przeprowadzono w placówkach służby zdrowia w 24 krajach. Uczestniczyło w badaniach 17 622 kobiety w wieku 15-26 lat, które miały nie więcej niż czterech partnerów seksualnych, podzielone losowo na grupę kontrolną oraz grupę szczepioną czterowalentną szczepionką HPV. Schemat szczepienia obejmował podanie trzech dawek szczepionki badanej lub placebo w schemacie 0-2-6 miesięcy. Badania FUTURE trwały około 4 lat. Oceniano częstość wznowienia chorób związanych z HPV po wcześniejszym leczeniu. Późniejsze powiązanie z HPV było definiowane jako choroba, która została wykryta 60 dni po zakończeniu leczenia lub postawieniu diagnozy. Określanie statusu immunologicznego oraz badania na obecność DNA wirusa były wykonywane przed losowym podziałem kobiet na grupy. Kompleksowe badania i cytologia szyjki macicy była wykonywana podczas regularnych wizyt, które miały miejsce w okresie 6-12 miesięcy po szczepieniu. Wszystkie próbki z biopsji oraz cytologii badane były na obecność 14 typów onkogennych HPV za pomocą techniki PCR. Próbkę poddawano także ocenie histopa-

tologicznej. Tylko pięć kobiet (3 po otrzymaniu placebo, dwie - szczepionki badanej) otrzymało mniej niż trzy dawki preparatu.

Wystąpienie wszystkich późniejszych zmian chorobowych powiązanych z zakażeniem HPV w grupie kobiet szczepionych w porównaniu z grupą otrzymującą z placebo zostało zredukowane o 46,2%. Szczepienie w porównaniu z placebo zmniejszało ryzyko wystąpienia ciężkich zmian chorobowych w obrębie szyjki o 64,9% natomiast ryzyko wystąpienia brodawek narządów płciowych oraz VIN (ang. *vulvar intraepithelial neoplasia*) sromu i VAIN (ang. *vaginal intraepithelial neoplasia*) pochwy o 35,2%. Spośród całej analizowanej populacji kobiet (17 622) u 2 054 kobiet zaszczepionych szczepionką Silgard bądź placebo rozpoznano konieczność ponownej interwencji chirurgicznej w obrębie szyjki macicy, brodawki płciowe, zmiany śród nabłonkowe VAIN pochwy lub VIN sromu oraz inną zmianę w obrębie narządów płciowych związaną z zakażeniem HPV.

Wykazano, że szczepienie kobiet po zabiegach chirurgicznych w obrębie szyjki macicy znacząco zmniejsza ryzyko późniejszego wystąpienia choroby związanej z zakażeniem HPV. Zmniejsza też ryzyko wystąpienia zmian przedrakowych CIN 2-3 pochwy i sromu, a także wystąpienia brodawek płciowych. Szczepienie chroni także przed występowaniem brodawek płciowych u mężczyzn.

Dotychczasowe badania wskazywały na to, że szczepienia nie są skuteczne w cofaniu zmian przedrakowych u kobiet w trakcie progresji choroby, jednakże nie było danych na temat prewencji przed nawrotem choroby po leczeniu. Zgodnie z oczekiwaniami wyniki omawianego badania wykazały, że więcej osób z grupy, która otrzymała placebo przeszło operację szyjki macicy z powodu powtórnego zakażenia HPV dowolnego typu (587 kobiet z grupy kobiet szczepionych do 763 kobiet z grupy placebo) pomimo tego, że przed szczepieniem więcej kobiet szczepionych Silgardem przeszło operację dróg rodnych i miało zmiany płaskonabłonkowe (36,5%) w porównaniu do kobiet otrzymujących placebo (30,0%), częściej u nich stwierdzono DNA wirusa (70,1% do 62%) i częściej występowały brodawki płciowe oraz VIN sromu i VAIN pochwy (27% do 14,2%). U kobiet otrzymujących placebo, które wcześniej były leczone z powodu zakażenia HPV określono zwiększone ryzyko ponownego rozwoju choroby związanej z HPV. Średnio zaledwie po 1,3 roku od pierwszej interwencji chirurgicznej (maksymalnie po 3,7 latach) częstość występowania kolejnej choroby wywołanej HPV wynosiła 12,2 na 100 osób/rok, z których 5,2% prowadziło do rozwoju ciężkich powikłań związanych z zakażeniem HPV. W porównaniu do osób po zabiegach chirurgicznych u osób, które miały rozpoznane brodawki płciowe lub VIN sromu lub VAIN pochwy,

ryzyko związane z ponownym zakażeniem HPV było trzy razy większe, a u 13% wiązało się z rozwojem wysokiego stopnia neoplazji szyjki macicy, sromu lub pochwy.

Podsumowując: zaszczepienie przeciw HPV po operacji chirurgicznej wiązało się ze znacznie mniejszym ryzykiem występowania wszelkich późniejszych zmian związanych z ponownym zakażeniem HPV niezależnie od typu wirusa (obniżenie ryzyka ogółem o 46,2%). Szczepienie zmniejszało ryzyko późniejszych chorób o 48,3% dla występowania CIN1 oraz o 64,9% dla występowania zmian CIN2, o 63% mniejsze ryzyko występowania brodawek płciowych dla wszystkich typów HPV oraz o 89% mniejsze ryzyko dla występowania brodawek związanych z typami wirusa szczepionkowego. Skuteczność w stosunku do 5 nieszczepionkowych typów wirusa HPV 31, 33, 45, 52, 58 (najgroźniejszych po serotypach 16 i 18) oceniono ogółem na 56,6%. Największą skuteczność (88,4%) obserwowano w stosunku do typu HPV 31. Dla 7 pozostałych onkogennych typów wirusa HPV analizowane dane nie były statystycznie istotne. Ogólnie szczepienie zmniejszało ryzyko wszelkich zmian związanych z zakażeniem HPV niezależnie od typu wirusa o 35,3%. Autorzy badania twierdzą, że szczepienie czterowalentną szczepionką Silgard zmniejsza częstość występowania śród nabłonkowej neoplazji pochwy i sromu, szyjki macicy, a także występowania brodawek płciowych. Badania FUTURE były bardzo dokładne, powtarzalne, a histopatologia robiona przez najlepszych ekspertów, dlatego można je uważać za badania o dużej wiarygodności (8).

Przedstawione dane pokazują, że kolejną docelową grupą do szczepienia oprócz młodych kobiet powinny być kobiety po zabiegach chirurgicznych w trakcie różnych chorób wywołanych HPV. Inne badania wykazały, że HPV indukuje odpowiedź anamnesticzną – szybką produkcję przeciwciał po ponownym spotkaniu z antygenem u kobiet w wieku 15-26 lat, które były seropozytywne przed szczepieniem (9) czyli, że szczepionka chroni przed reinfekcją i reaktywacją choroby wywołanej przez wirusy zawarte w szczepionce (10). Kobiety zarażone przez jeden lub więcej typów HPV występujących w szczepionce są chronione przed infekcjami związanymi z innymi typami HPV, na które dotychczas nie były narażone (11). Potwierdzono również skuteczność szczepienia kobiet do 45 roku życia jako redukcję zakażenia w porównaniu z placebo o 92,4% (12). Wykazano, że skuteczność szczepionki utrzymuje się przez co najmniej 10 lat (13).

Porównując skuteczność krzyżową szczepionek przeciwko HPV (14) wobec wirusów nieszczepionkowych można powiedzieć, że skuteczność szczepionki biwalentnej w ochronie przeciwko HPV 31, 33 i 45 była wyższa w stosunku do szczepionki czterowalentnej (dla HPV- 31 77,1% do 46,2%, dla HPV-45 79% do 7,8%,

w odniesieniu do zmian CIN2 i poważniejszych spowodowanych HPV-33 82,3% do 24%, dla zmian CIN 2 i poważniejszych spowodowanych HPV-45 100% do 51,9%). Skuteczność szczepionek obniża się w stosunku do zakażeń przetrwałych. Szczepionka czterowalentna jest skuteczna wobec HPV-31, a bivalentna wobec typów 31, 33 i 45. Istnieje mało dowodów świadczących o ochronie przeciwko typom HPV 52 i 58. Krzyżowa odporność po szczepieniu może wynikać z podobieństwa w genach L1 między HPV 16, a HPV 31, 33, 52 i 58 oraz między HPV 18, a HPV 45. Także immunogenność szczepionki bivalentnej wydaje się być wyższa: wykazano lepszą odpowiedź humoralną przeciwko HPV 16 i 18 i wyższą odpowiedź komórkową T skierowaną przeciwko HPV 31 i 45 w porównaniu ze szczepionką czterowalentną. Skuteczność przeciw przewlekłemu zakażeniu wywołanemu przez HPV 31, 33 i 45 spada, podczas gdy w stosunku do typów 16 i 18 pozostaje stabilna. Wysokie miana przeciwciał pozostają tylko dla typów szczepionkowych 16 i 18, natomiast dla pozostałych typów maleją po zaszczepieniu i zanikają w czasie dwóch lat do poziomów występujących po naturalnym zakażeniu, a z czasem spadają poniżej granic wykrywalności co wskazuje na spadek wzajemnej krzyżowej ochrony (14).

Badania brazylijskie

Badania skuteczności szczepionki bivalentnej prowadzono w Brazylii. Badania trwały przez ponad 7 lat od wykonania szczepień (15). Celem badań była ocena skuteczności szczepionki w zapobieganiu incydentów zakażenia HPV. Celem drugorzędym była ocena skuteczności przeciw przewlekłemu zakażeniu i związanego z tym występowaniu zmian cytologicznych i histopatologicznych oraz ocena długoterminowej skuteczności szczepionki. Badanie objęło 433 kobiety wieku 15-25 lat łącznie z grupą kontrolną. Do końcowej analizy po 7 latach wzięto pod uwagę 395 kobiet. Średni wiek kobiet oraz zróżnicowanie rasowe w grupie placebo i w grupie szczepionej Cervarixem było podobne. Kobiety zakwalifikowane do badania były seronegatywne wobec HPV 16/18, ujemne wobec DNA HPV wszystkich 14 onkogennych typów wirusa oraz miały prawidłowy obraz cytologii. Co 6 miesięcy pobierano materiał do badania DNA wirusa, a do badania histo i cytologicznego co 12 miesięcy. Skuteczność szczepionki obliczano na podstawie występowania zmian związanych z onkogennymi typami wirusów HPV w stosunku do zakażenia incydentalnego (u kobiety pierwotnie seronegatywnej wykrycie DNA wirusa), 6-12 miesięcznego przewlekłego zakażenia (obecność DNA wirusa po 6 i 12 miesiącach od szczepienia) oraz zmian w obrazie cytologicznym (CIN 1,2 i powyżej oraz zmian wyższego rzędu). Próbkę badano po 0, 7, 12, i 18 miesiącach od rozpoczęcia badania (15).

Badania celowo przeprowadzono w grupie brazylijskich kobiet, ponieważ Ameryka Łacińska i region Karaibów wykazuje znacznie częstsze występowanie wirusa brodawczaka ludzkiego niż w Europie, Ameryce Północnej oraz na całym świecie (16). W badaniu nie stwierdzono incydentów przewlekłego zakażenia HPV 16/18 w pierwszym roku obserwacji. Skuteczność w pierwszym roku wynosiła 100% dla obu typów wirusa. Analizując dane po 7,3 roku obserwacji, skuteczność szczepionki oceniono bardzo wysoko na 94,5%. Biorąc pod uwagę zakażenie nieszczepionkowymi typami skuteczność wynosiła wobec HPV 31 oraz HPV 45 odpowiednio 41,1% oraz 72,2%. Dla wszystkich 14 typów onkogennych skuteczność wynosiła 26,6%. Skuteczność szczepionki w ochronie przed występowaniem jakichkolwiek nieprawidłowości cytologicznych i związanych z tym zmian oceniono na 94%. W stosunku do zmian CIN 1 i poważniejszych, skuteczność szczepionki dla wirusów szczepionkowych wynosiła 100%, natomiast dla wszystkich typów wirusa HPV wynosiła 69%. Poziomy przeciwciał neutralizujących były wysokie i zaobserwowano 96% seropozytywnych kobiet po szczepieniu wobec HPV typ 16/18. Wykazano, że poziom przeciwciał osiągał szczyt w 18 miesiącu po zaszczepieniu i pozostawał wysoki aż przez 7,3 roku po zaszczepieniu. Poziomy przeciwciał dla HPV16/18 były odpowiednio 13 oraz 11 krotnie wyższe w stosunku do naturalnego zakażenia. Podobne obserwacje potwierdzono testem PBNA na 45 kobietach. 100% uczestniczek badania było seropozytywnych w stosunku do HPV 16 i 96% w stosunku do HPV18, również poziom przeciwciał neutralizujących był wyższy niż po naturalnej infekcji. Poziom bezpieczeństwa był bardzo podobny w grupie szczepionej oraz w grupie placebo. Znaczące klinicznie NOPs wystąpiły u 8,1% kobiet zaszczepionych i u 6,2% kobiet w grupie placebo. 4 kobiety w grupie zaszczepionej i 5 otrzymujących placebo doświadczyło ciężkich poważnych NOP, które zostały wyłączone ze statystyki, ponieważ nie potwierdzono ich związku ze szczepieniem. Nie zaobserwowano chorób autoimmunologicznych i chorób o nagłym przebiegu. Skuteczność szczepionki związana jest z wysokim poziomem przeciwciał neutralizujących, co stanowi podstawę ochrony przed zakażeniem HPV. Przewiduje się, że poziom taki może utrzymywać się nawet 20 lat (17). Wyższy poziom po szczepieniu jest ważny w przypadku reinfekcji. Uważa się, że ważną rolę w tym procesie ochrony odgrywają komórki B pamięci immunologicznej. Bivalentna szczepionka zawierająca jako adjuwant AsO4 generuje wyższy poziom odpowiedzi immunologicznej niż szczepionka czterowalentna zawierająca glin jako adjuwant. Analiza zbiorcza nad bezpieczeństwem adjuwantu AsO4 obejmująca 68 000 osób udowodniła korzystny profil jego bezpieczeństwa oraz indukcję komórek B i komórek CD4+ w grupie

kobiet najbardziej podatnych na zakażenie (częstość infekcji malała w grupie powyżej 25 roku życia) (18).

Badania na Costa Rica

Badanie szczepionki biwalentnej przeciw HPV na Costa Rica obejmowało kobiety przed rozpoczęciem współżycia seksualnego (19). Były to badania randomizowane, z grupą kontrolną przeprowadzone w grupie 7466 zdrowych kobiet w wieku 18-25 lat. Grupy docelowe do szczepień, a także wybór punktów w przebiegu choroby według których skuteczność ma być oceniana jest bardzo kontrowersyjny ponieważ jak twierdzi wielu badaczy chociaż zakażenie HPV jest konieczne dla rozwoju nowotworu często ostre infekcje kończą się wyleczeniem. Dlatego też rzadziej występujące zakażenie przetrwałe jest lepszym punktem dla oceny skuteczności szczepionek i w niektórych aspektach lepszym markerem dla oceny skuteczności niż zmiany CIN2 ponieważ infekcja może być mierzona z dużą powtarzalnością natomiast zmiany CIN często są błędnie klasyfikowane pod względem histologicznym. Często trudno jest również przypisać typ wirusa, który spowodował zmianę CIN2 ponieważ zakażenia często mają charakter mieszany. Ocena skuteczności szczepionki w różnych podgrupach populacji kobiet może zapewnić maksymalne korzyści przy opracowywaniu kosztownych programów zdrowotnych w różnych krajach. Kraje rozwijające się o ograniczonych zasobach rozważają, czy szczepienie dziewcząt jest dla nich opłacalne. Z kolei w krajach rozwiniętych niepewne są korzyści ze szczepienia dla kobiet starszych. Omawiane badania są badaniami klinicznymi przeprowadzonymi na obszarze o wysokiej zachorowalności na HPV. Jako punkt końcowy oceniane jest zakażenie HPV u kobiet według wieku, zachowania seksualnego oraz ekspozycji na zakażenie. Wyniki tego niezależnego badania potwierdziły silne ochronne działanie szczepionki w stosunku do przetrwałych zakażeń HPV (wykrywanie wirusa w ciągu 12 miesięcy). Wykazano ochronę zbliżoną do 90% skuteczności wobec 2 typów odpowiedzialnych za 70% przypadków nowotworów w grupie kobiet seronegatywnych i ujemnych pod względem obecności DNA wirusa. Ponadto zaobserwowano 50% skuteczności ochrony krzyżowej wobec HPV typu 31/33/45. Skuteczność dla 16/18 w grupie wszystkich zaszczepionych kobiet wynosiła 50% i tylko 12%, gdy wzięto pod uwagę kobiety noszące długotrwałe infekcje każdym onkogennym typem wirusa. Punktem końcowym było występowanie zakażenia przewlekłego. Skuteczność w odniesieniu do HPV 16 wśród kobiet seronegatywnych wynosiła 92,2% i była około dwa razy wyższa niż wśród kobiet seropozytywnych. Badanie skuteczności przeciw występowaniu przewlekłego zakażenia HPV 16/18 w zależności od wieku wykazało silny spadek skuteczności z 68% w wieku 18-19 do 21%

w wieku 24-25 lat, co prawdopodobnie wynika z tego, że druga grupa kobiet była bardziej narażona na kontakt z wirusem przed szczepieniami. Wyniki te wskazują, że potencjalny profilaktyczny wpływ szczepionek jest zależny od wieku co ma znaczenie w opracowywaniu programów przesiewowych jak i w doborze grupy docelowej do szczepień. Ponieważ badania te zostały przeprowadzone na homogennej populacji dziewcząt wysokiego ryzyka zakażenia HPV wyniki te można odnieść do podobnych grup kobiet na obszarach o wysokiej zachorowalności na HPV. Przy opracowywaniu programów szczepień należy także wziąć pod uwagę różnice w wieku inicjacji seksualnej. Podsumowując wyniki można stwierdzić, że skuteczność szczepionki Cervarix spada wraz z wiekiem i doświadczeniem seksualnym (19).

Badania wielośrodkowe

Badania bezpieczeństwa szczepionki biwalentnej przeprowadzono w 57 ośrodkach zlokalizowanych w Australii, Kolumbii, Czechach, Francji, Niemczech, Hondurasie, Korei, Norwegi, Panamie, Hiszpanii, Szwecji i na Tajwanie (20). Łącznie w badaniu wzięło udział 2067 dziewcząt z których 98,2% otrzymało wszystkie trzy zalecane dawki preparatu. Badanie przeprowadzone od czerwca 2004 r. do sierpnia 2005 r. miało na celu porównanie występowania NOP w grupie szczepionej grupie kontrolnej, którą zaszczepiono przeciw wzv typu A w okresie do 7 miesięcy po zaszczepieniu. W oddzielnym badaniu (po 12 miesiącach) oceniano odpowiedź immunologiczną na podstawie skuteczności szczepionki w zapobieganiu zmianom w cytologii spowodowanym przez HPV 16/18. Zgłaszane po szczepieniu NOP obejmowały ból w miejscu wstrzyknięcia, zaczerwienienie, obrzęk, gorączkę, bóle stawów, mięśni, wysypkę lub pokrzywkę, które utrzymywały się przez okres 7 do 30 dni po szczepieniu. Ból głowy, zmęczenie oraz ból mięśni częściej zgłaszane były w grupie kobiet zaszczepionych szczepionką HPV niż w kontrolnej. Immunogenność badano w dniu szczepienia oraz po 2 i 7 miesiącach. Bezpieczeństwo szczepionki do 7 miesięcy po szczepieniu, oceniane na podstawie wystąpienia ciężkich niepożądanych odczynów poszczepiennych (min. bólu jamy brzusznej, zapalenia płuc, zapalenia górnych dróg oddechowych, zapalenia układu moczowego, odwodnienia) było podobne w obu grupach i obejmowało 11 dziewcząt w grupie otrzymującej szczepionkę HPV (1,1%) i 13 dziewcząt w grupie kontrolnej (1,3%) szczepionej szczepionką przeciw wzv typu A. Jednak tylko jeden z przypadków (zapalenie dróg moczowych w połączeniu z podwyższeniem enzymów wątrobowych) został uznany za mający związek ze szczepieniem w grupie otrzymującej szczepionkę kontrolną. U 25 dziewcząt

z grupy szczepionej przeciw HPV (2,4%) oraz u 21 dziewcząt z grupy otrzymującej placebo (2%) w ciągu 7 miesięcy od szczepienia wystąpiły niepożądane odczyny poszczepienne klasyfikowane jako odczyny poszczepienne o nagłym początku prowadzące do późniejszych chronicznych chorób (NOCD z ang. *new onset of chronic diseases*) takie jak: katar alergiczny, astma, nadwrażliwość czy chroniczne zapalenie układu moczowego.

W okresie do 30 dni od szczepienia u 12,6% dziewcząt szczepionych szczepionką badaną oraz 15,5% dziewcząt z grupy kontrolnej rozpoznano odczyny poszczepienne tzw. medyczne ważne (MSC z ang. *medically significant conditions*). MSC w okresie między 7-12 miesiącem po szczepieniu stanowiły odpowiednio 3,6% oraz 3,5% w grupie szczepionek przeciw HPV oraz w grupie kontrolnej. Do 7 miesiąca zaobserwowano 6 przypadków omdleń (MSC), ale tylko dwa zostały uznane za mające związek ze szczepieniem (jeden w grupie szczepionej HPV i jeden w grupie kontrolnej).

W okresie od 7-12 miesięcy po szczepieniu 13 dziewcząt z grupy zaszczonej (1,3%) i 10 z grupy kontrolnej (1%) zgłosiło występowanie NOPów. Ból w miejscu wstrzyknięcia odnotowano u 70,1% osób szczepionych przeciw HPV i u 41,3% osób szczepionych przeciwko wzv typu A. Profil NOPs był bardzo podobny w obu grupach w odniesieniu do częstości występowania, nasilenia i czasu trwania objawów. Nie stwierdzono zwiększenia się liczby NOPs po podaniu kolejnej dawki szczepionki. Nie było różnicy w częstotliwości występowania NOPów między badanymi grupami etnicznymi z wyjątkiem bólu, który częściej odnotowywano u latynoskich dziewcząt w obu grupach. Latynoskie dziewczęta również częściej zgłaszały ogólne odczyny związane ze szczepieniem np. zasłabnięcia niż dziewczęta rasy białej czy kaukaskiej. Większość dziewcząt (90,6%), które otrzymały szczepionkę, były przed szczepieniem seronegatywne w odniesieniu do HPV16/18. Po miesiącu od podania drugiej dawki szczepionki 99% początkowo seronegatywnych dziewcząt wykazało serokonwersję w stosunku do obu typów wirusa. Poziomy przeciwciał dla HPV-16 oraz HPV-18 u badanych dziewcząt (10-14 lat) były wyższe niż u młodych kobiet (15-25 lat) odpowiednio 4 i 2 krotnie wyższe. W ogólnej analizie, miana przeciwciał osiągnęte po szczepieniu były porównywalne z wyjątkiem Hondurasu, gdzie wartości GMT (geometric mean titers) były niższe i Tajwanu, gdzie wartości GMT były nieco wyższe (17, 20).

Ponieważ główną docelową grupą dla osób szczepionych przeciw HPV są nastolatki, które podlegają w tym czasie także innym szczepieniom, podjęte zostały badania mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa równoczesnego podawania szczepionki przeciw HPV ze szczepionką przeciw wzv typu B.

W badaniach przeprowadzonych w Holandii i Szwecji (21) porównano na populacji dziewcząt w wieku 9-15 lat skuteczność i bezpieczeństwo biwalentnej szczepionki przeciw HPV zawierającej AsO₄ oraz szczepionki przeciw wzv typu B produkowanych przez firmę GlaxoSmithKline, podawanych osobno lub jednocześnie grupom losowo dobranych dziewcząt. Szczepionki podawane były wg schematu 0-1-6 miesięcy. Celem było wykazanie skuteczności szczepionek podawanych jednocześnie w stosunku do szczepionek podawanych oddzielnie po jednym miesiącu od zakończenia szczepienia. Mierzono reaktywność szczepionek i profil bezpieczeństwa u osób z niewykrywalnym poziomem przeciwciał anti-HBc oraz anti-HBs przed szczepieniem, wykazano 3 krotnie niższy poziom przeciwciał w grupie dziewcząt szczepionych jednocześnie obiema szczepionkami niż w grupie otrzymującej tylko szczepionkę przeciw WZW typu B (HPV+WZW B 1280,9 mIU/ml, WZW B 3107,7 mIU/ml). Jednak oba szczepienia zapewniały seroprotekcję (GMT powyżej 100mIU/ml). Podobnie w przypadku ochrony przeciw HPV (84,2% kobiet przed zaszczepieniem było seronegatywnych w stosunku do HPV 16/18) miana przeciwciał w grupie otrzymującej HPV były wyższe niż w grupie otrzymującej obie szczepionki jednocześnie. (Anti HPV -16 HPV+WZW B 19819,8 mIU/ml do HPV 21712,6 mIU/ml, anti-HPV-18 HPV+WZW B 8835,1 mIU/ml do HPV 8838,6 mIU/ml) Profil bezpieczeństwa był podobny przy jednoczesnym podawaniu szczepionek w porównaniu do szczepienia każdą ze szczepionek osobno. W badaniach tych wykazano, że odpowiedź immunologiczna na antygeny WZW typu B oraz HPV indukowane po jednoczesnym podaniu była co najmniej dobra. Bezpieczeństwo i reaktywność szczepionki były zgodne z poprzednio opisywanymi. Wyniki badań uzasadniają jednoczesne podawanie szczepionek u nastolatków. Jednoczesne podawanie jest ogólnie dobrze tolerowane i nie zakłóca wzajemnej odpowiedzi immunologicznej (21).

Badania jednocześnie podanej czterowalentnej szczepionki przeciw HPV oraz szczepionki przeciw WZW typu B (firmy Merck) przeprowadzono w grupie 1 877 kobiet w wieku 16-23 lat (22). Obie szczepionki były dobrze tolerowane podczas podawania razem lub osobno. Wykazano ochronny poziom przeciwciał dla wszystkich szczepionkowych typów wirusa HPV. Ponadto miano przeciwciał anti HPV w przypadku jednoczesnego podawania szczepionek było równie wysokie jak w grupie kobiet szczepionych tylko przeciw wirusowi HPV. Jednoczesne podawanie obu szczepionek powoduje serokonwersję u 99% szczepionych kobiet określoną w miesiąc po szczepieniu. Wykazano także wysokie miano anti-HBs indukowane szczepieniem przeciwko WZW typu B. Jednoczesne podanie szczepionki przeciw HPV i WZW typu B powodowało obniżenie odpowiedzi

o 33% w stosunku do szczepienia przeciw WZW typu B. Jednakże 96% badanych osób wykazywało ochronny poziom przeciwciał. Częstość występowania NOP (0,6%) w każdej z grup była podobna (22).

PODSUMOWANIE

Pytanie: czy szczepionka zmniejsza w porównaniu z placebo ryzyko wystąpienia neoplazji śródnamionkowej CIN dużego stopnia, raka in situ (zmian przedrakowych szyjki macicy) oraz inwazyjnego raka szyjki macicy jest wciąż przedmiotem wielu kontrowersji.

Chociaż szczepienia przeciw HPV są coraz szerzej stosowane, to do niedawna liczba dziewcząt zaszczepionych wszystkimi zalecanymi dawkami preparatu w Stanach Zjednoczonych wynosiła zaledwie 17,9 % (4). Fakt ten może wynikać z wątpliwości co do skuteczności szczepionki przeciwko HPV. Związane jest to z tym, że analiza większości wyników nie przebiega zgodnie z analizą ITT (*intention-to-treat analysis*). Jest to analiza wyników przeprowadzona w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem, uwzględniająca wystąpienie punktów końcowych w różnych stadiach choroby w grupach, do których badane osoby były losowo przydzielone. Metoda ta pozwala zachować równowagę pomiędzy znanymi i nieznanymi czynnikami mającymi wpływ na rokowanie w grupach. Na wynik skuteczności ocenianej szczepionki przeciw HPV może mieć także fakt, że badanie na obecność wirusa HPV jest wykonywane niezwykle rzadko. Kobieta przed szczepieniem nie wie, czy jest nosicielką wirusa. Szczepienie dla nosicielki wirusa HPV może okazać się mniej skuteczne. Ponadto wykluczanie z badania kobiet, które miały więcej niż czterech partnerów seksualnych fałszuje skuteczność szczepionki (zawyża je). Niektórzy badacze twierdzą, że szczepionki przeciw HPV są zbyt krótko dostępne na rynku i dlatego brak jest odpowiedniej wiedzy na temat ich skuteczności i czasu trwania odporności w populacji. Biorąc jednak pod uwagę wykazaną w docelowych grupach wysoką skuteczność obu dostępnych preparatów stwierdzoną w wyżej omawianych badaniach zarówno w ochronie przed rozwojem CIN2, CIN3, AIS oraz ICC jak i przed powtórnymi zakażeniami i nawrotami chorób wywołanych HPV, szczepienia te zasługują na rozpowszechnienie.

PIŚMIENNICTWO

- Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM. Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. *Infect Agent Cancer* 2009; 4: 8.
- Nowakowski AM, Kotarski J. Rak szyjki macicy w Polsce i na świecie – w świetle danych o zapadalności i umieralności. *Przegl Epidemiol* 2011;65: 75-79.
- Żuk-Wasek A. Analiza występowania genotypów wirusa brodawczaka człowieka u pacjentów badanych w NIZP-PZH w latach 2007-2009. *Przegl Epidemiol* 2011;65: 71-74.
- Tan W, Viera A, West BR, I in. The HPV vaccine: Are dosing recommendations being followed? *Vaccine* 2011; 29: 2548-2554.
- Nowakowski AM, Kotarski J. Czynniki ryzyka raka szyjki macicy i możliwości pierwotnej profilaktyki. *Przegl Epidemiol* 2011;65: 81-88.
- Lehtinen M, Paaavonen J, Wheeler C. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04 – adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4 –year end of study analysis of the randomized, double blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:89-99.
- Wheeler C, Castellsague X, Garland S, i in. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year and of study anlysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012;13: 100-110.
- Joura E, Garland S, Paaavonen J, i in. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 2012; 344:1401.
- Olsson S, Costa R, Petta C, i in. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine. *Vaccine* 2007;25: 4931-4939.
- Olsson S, Kjaer S, Sigurdsson K, I in. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Human vaccines* 2009; 5: 696-704.
- The Future II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in women with virologic evidence of HPV infection. *J. Infect Dis* 2007; 196:1438-1446.
- Munoz N, Manalastas R, Pitsuttithum O, i in. Safety and immunogenicity and efficacy of quadrivalent HPV recombinant vaccine in adult women beetwen 24 and 45 years of age: a randomized, double-blind trail. *Lancet* 2009; 373: 1949-1957.
- Rowhani A, Mao C, Hughes J, I in. Long-term efficacy of a prophylactic human papillomavirusntype 16 vaccine. *Vaccine* 2009; 27: 5612-5619.
- Malagon T, Drolet M, Boily M, i in. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta analysis. *Lancet* published on line August 22, 2012.
- Carvalho N, teixeira J, Roteli C, i in. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in jounge women. *Vaccine* 2010; 28: 6247-6255.
- Instituto Nacional de Cancer. Estimativa 2010.
- David M, Van Herck K, Hardt K, i in. Long-term persistence of anti-HPV 16 and 18 antibodies induced by

- vaccination with the As04-adjuvanted cervical cancer vaccine: modeling of sustained antibody responses. *Gynecol Oncol* 2009; 115: S1-6.
18. Einstein M, Baron M, Levin M, i in. Comparison of the immunogenicity and safety of cervarix and gardasil HPV cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Human Vaccines* 2009;5 : 705-719.
19. Herrero R, Wacholder S, Rodriguez A, i in. Prevention of persistent human papillomavirus infection by an HPV 16/18 vaccine: a community-based randomized clinical trial in guanacaste, Costa Rica. *Cancer Discovery* 2001, published on line 09.2011.
20. Doris M, Valencia A, Velasquez A, i in. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 As04-adjuvanted vaccine: a randomized, controlled trial in adolescent girls. *Journal of Adolescent Health* 2010; 46: 414-421.
21. Schmeink C, Bekkers R, Josefsson A, i in. Co-administration of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine with hepatitis B vaccine: randomized study in healthy girls. *Vaccine* 2011; 29: 9276-9283.
22. Wheeler C, Baustista O, Tomassini J. Safety and immunogenicity of co-administered quadrivalent human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) and hepatitis B vaccines. *Vaccine* 2008; 26: 686-696.

Otrzymano: 18.09.2012 r.

Zaakceptowano do druku: 10.10.2012 r.

Adres do korespondencji:

Mgr Marta Prygiel

Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego-

Państwowy Zakład Higieny

Zakład Badania Surowic i Szczepionek

00-791 Warszawa, ul. Chocimska 24

Tel/fax: 22 54 21 368

e-mail: mprygiel@pzh.gov.pl