



Profilaktyka zakażeń wywołanych przez wirusa HPV



Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV):

- **Istnieje około 200 typów wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV)**
 - Ponad 40 typów HPV przenosi się poprzez kontakt seksualny i może wywoływać infekcje narządów płciowych.
- **Typy wirusa HPV wywołujące zakażenia narządów płciowych klasyfikuje się jako wysokiego lub niskiego ryzyka**
 - Typy wirusa HPV wysokoonkogenne (tzw. wysokiego ryzyka) i mogą prowadzić do rozwoju raka.
 - Typy wirusa HPV – niskoonkogenne (tzw. niskiego ryzyka) – mogą prowadzić do rozwoju kłykcin kończystych.
- **Wyniki badania klinicznego prowadzonego w wielu krajach wykazały związek 99,7% przypadków raka szyjki macicy z zakażeniem niektórymi onkogennymi typami wirusa HPV**



Zakażenia wirusem HPV są powszechne:

- Badanie kliniczne z udziałem studentek (N = 130) wykazało, że w ciągu 3 lat od rozpoczęcia aktywności seksualnej około połowa kobiet jest zakażona wirusem HPV.
- ~80% kobiet aktywnych seksualnie w USA zostanie zakażonych wirusem HPV przed ukończeniem 50. roku życia.
- Chociaż większość zakażeń HPV ustępuje samoistnie, utrzymywanie się określonych typów HPV może prowadzić do rozwoju nowotworu lub innych chorób.
- Nie można w wiarygodny sposób przewidzieć, u której osoby zakażenie będzie się utrzymywać.



Drogi transmisji wirusa HPV:

- Wirus HPV może przenosić się w wyniku kontaktu ręka–narząd płciowy, usta–narząd płciowy i narząd płciowy–narząd płciowy.
- Ponieważ zakażenie wirusem HPV często ma charakter bezobjawowy, nie można zorientować się, czy partner jest zakażony.
- Stosowanie prezerwatyw chroni w ~60% przed zakażeniem HPV.



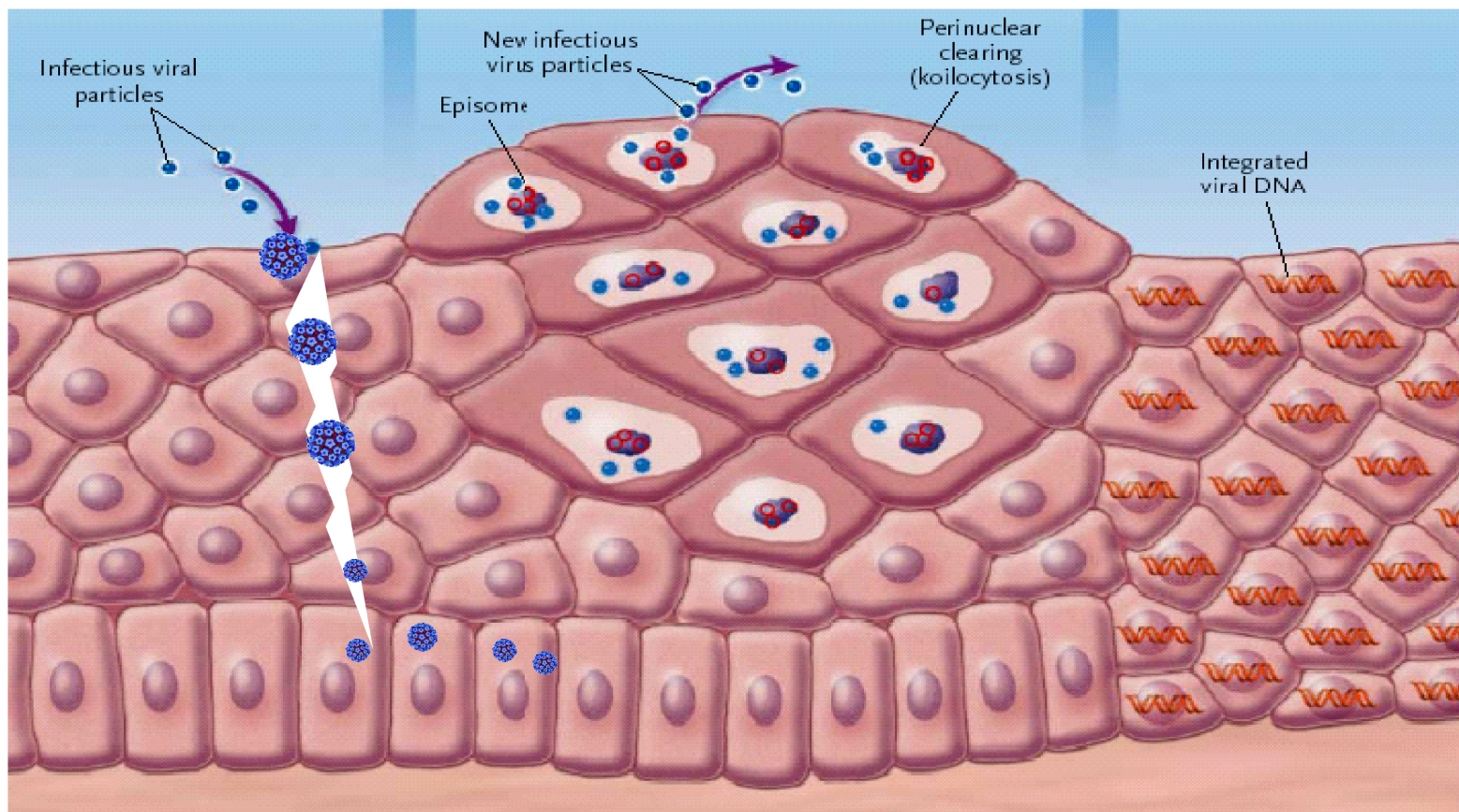
Przebieg zakażenia wirusem

HPV9:

Prawidłowa
szyjka macicy

Infekcja HPV
CIN* 1

CIN 2 / CIN 3 /
Rak szyjki macicy

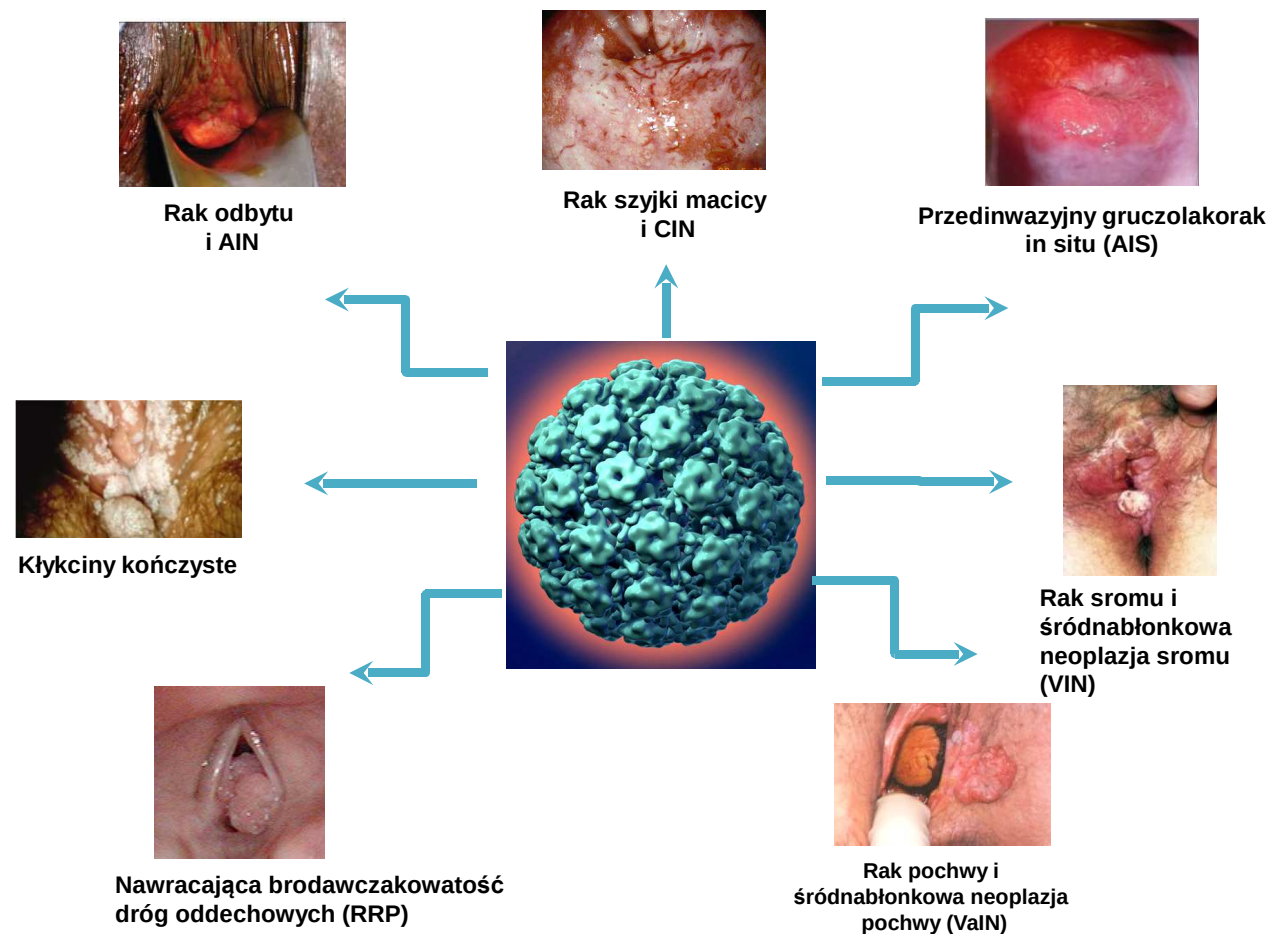


*CIN = śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy

Skutki zakażenia wirusem HPV



Zakażenie wirusem HPV wiąże się z określonymi nowotworami

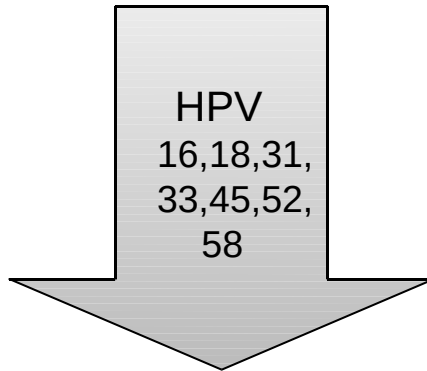


Fotografie raka szyjki macicy i kłykciny kończystych dzięki uprzejmości dr. J. Monsonego; fotografia RRP dzięki uprzejmości lek. med. Craig'a S. Derkay'a; fotografia raka pochwy dzięki uprzejmości dr. R.W. Jonesa; fotografia raka odbytu pochodzi z pracy Pantanowitz L i wsp. *AIDS Reader*. 2008;18:1–4. Copyright 2013. UBM Medica. 102641:713SP; fotografię raka sromu uzyskano za zgodą z serwisu © [age fotostock]; fotografię AIS wykorzystano za zgodą Sellors JW, Sankaranarayanan R, red. Lyon, Francja: International Agency for Research on Cancer; 2003. Przedrukowano z publikacji *Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia. A Beginner's Manual* za zgodą International Agency for Research on Cancer, World Health Organization.

AIN = śródnabłonkowa neoplazja odbytu (ang. anal intraepithelial neoplasia); CIN = śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy (ang. cervical intraepithelial neoplasia).

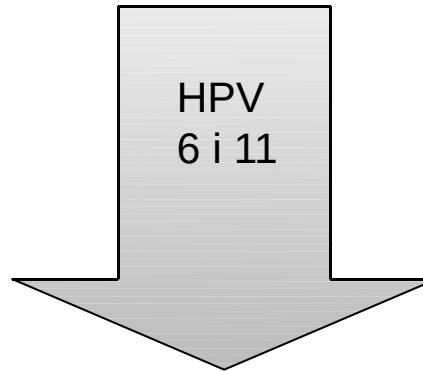
Skutki zakażenia wirusem HPV:

Chociaż większość zakażeń HPV ustępuje samoistnie, utrzymywanie się określonych typów HPV może prowadzić do rozwoju nowotworu i innych chorób¹¹



PRZYCZYNA

~90% wszystkich przypadków nowotworów
szyjki macicy, AIS i CIN 3
~80% przypadków CIN 2
~90% przypadków raka sromu
~85% przypadków raka pochwy
~90-95% przypadków AIN 2/3 i raka
odbytu



PRZYCZYNA

~90% wszystkich przypadków kłykcin
kończystych

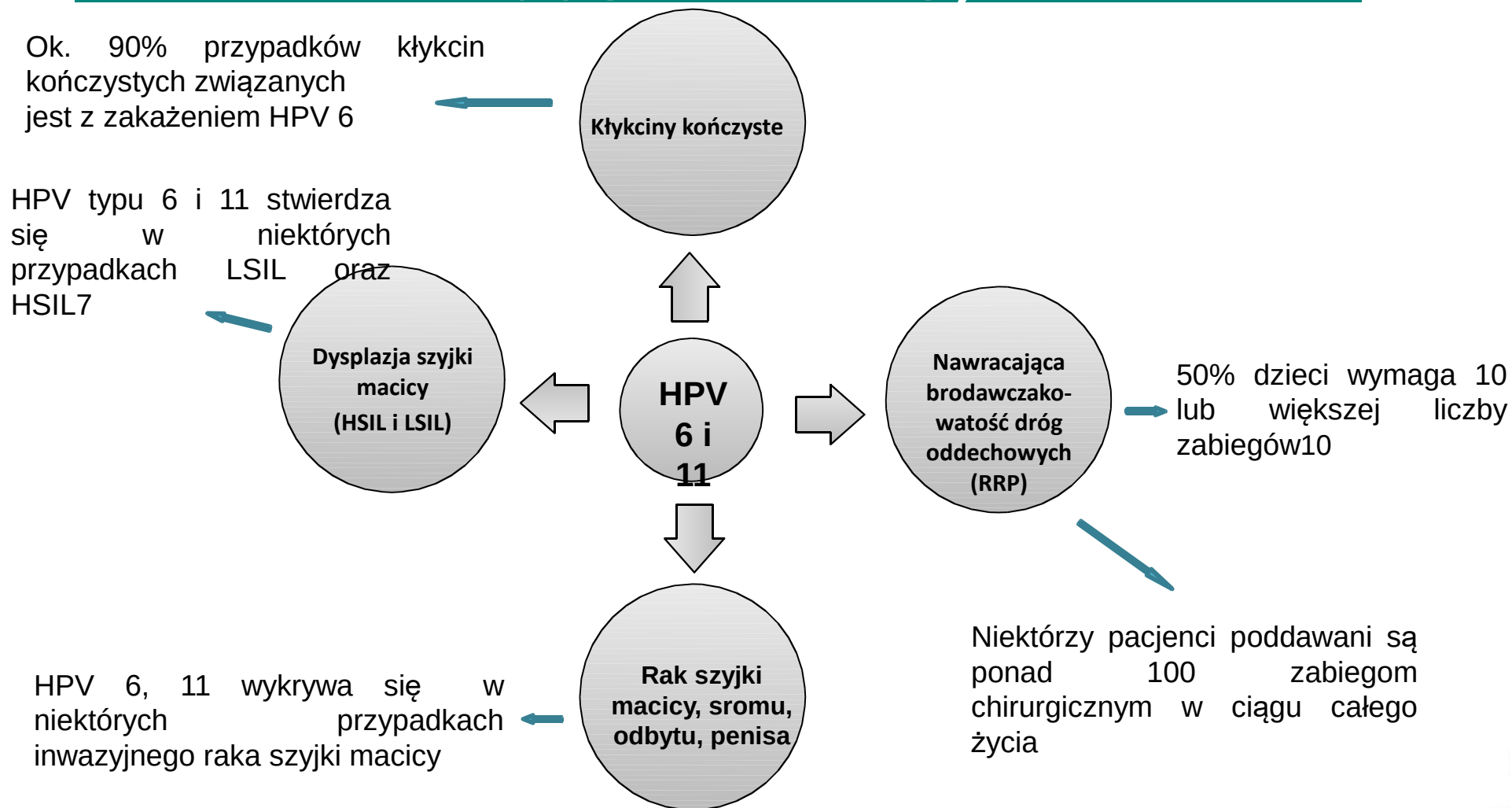
AIS = adenocarcinoma in situ, gruczolakorak przedinwazyjny.
CIN = cervical intraepithelial neoplasia, śródnabłonkowa neoplazja szyjki
macicy.



Epidemiologia zachorowań na kłykciny kończyste



Choroby związane z zakażeniem wirusem HPV 6, 11

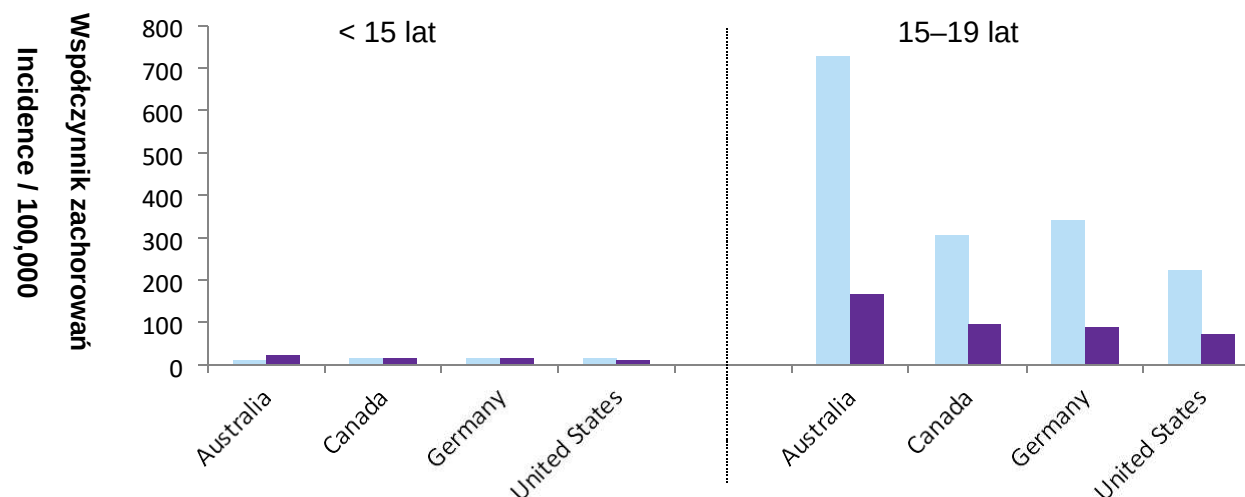


a Śródnabłonkowa neoplazja wysokiego stopnia; b Śródnabłonkowa neoplazja niskiego stopnia

19. Greer CE i wsp. *J Clin Microbiol.* 1995;33(8):2058–2063. 20. Bosch FX i wsp. *Vaccine.* 2008;26 Supl 10:K1–16. 21. Clifford GM i wsp. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1157–1164. 22. Derkay CS. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;121(12):1386–1391. 23. Wiatrak BJ i wsp. *Laryngoscope.* 2004;114(11 Pt 2 Supl 104):1–2324. Chesson HW i wsp. *Vaccine.* 2008;26(35):4513–4518

Zachorowalność na kłkaciny kończyste gwałtownie wzrasta po ukończeniu 15 lat

Zachorowalność na kłkaciny kończyste u dzieci i młodzieży 11-13



Australia¹: Przekrojowa baza danych z ekstrapolacją na populację

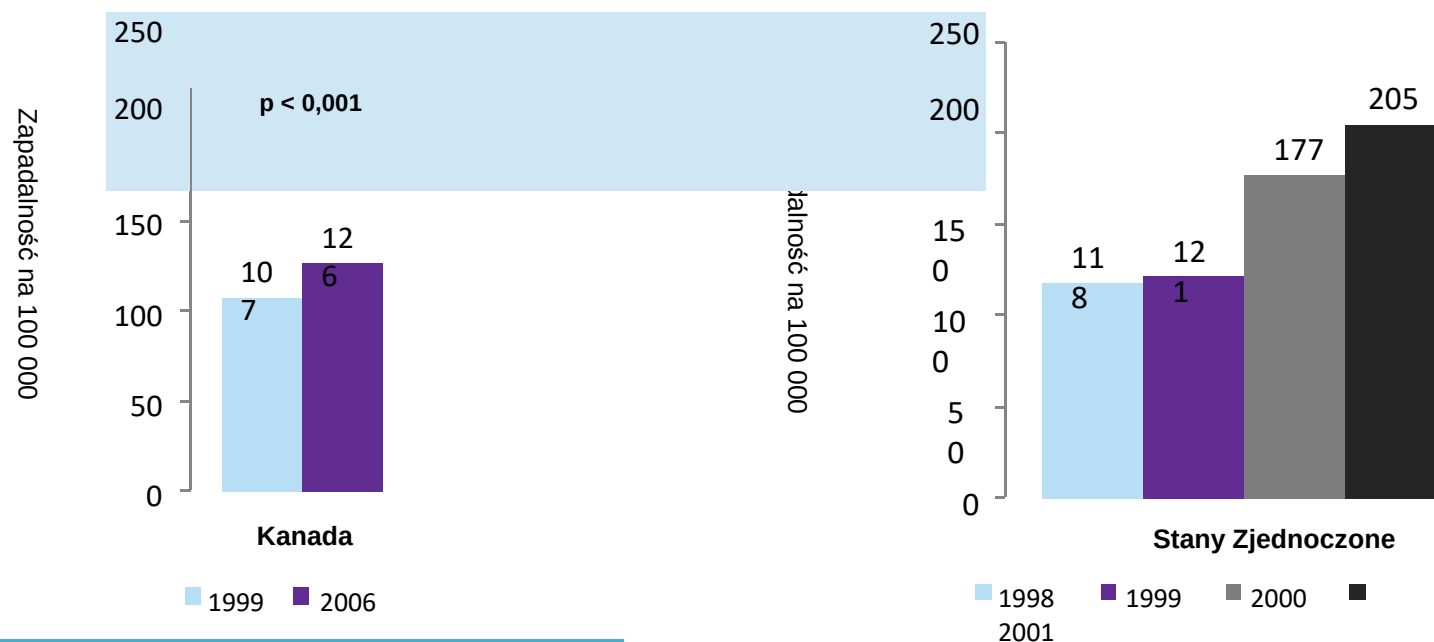
Kanada (Manitoba)²: roszczenia refundacji kosztów świadczenia zdrowotnego; wypisy ze szpitala

Niemcy³: retrospektywne badanie kohortowe, baza danych uwzględniająca 17% populacji w wieku 10–79 lat

Stany Zjednoczone⁴: retrospektywna analiza roszczeń; 5 planów zdrowotnych

Kłykciny kończyste — rosnąca zapadalność

W Kanadzie (Kolumbia Brytyjska)¹⁴ oraz Stanach Zjednoczonych (Wschodnie Wybrzeże)¹⁵ zapadalność na kłykciny kończyste wywołane przede wszystkim przez HPV typu 6 i 11 wzrastała — szczególnie wśród młodych osób



Kanada (Kolumbia Brytyjska): Populacja ogólna, bazy danych lekarzy szpitalnych, szpitali i klinik chorób przenoszonych drogą płciową; wszystkie grupy wiekowe; N = 39 493

Pacjenci objęci Atlantic Coast Health Plan; wiek 15–59; N = 5 914 107

UWAGA: WSPÓŁCZYNNIKÓW ZACHOROWALNOŚCI NIE MOŻNA BEZPOŚREDNIO PORÓWNYWAĆ, PONIEWAŻ METODOLOGIA POSZCZEGÓLNYCH BADAŃ ANI BADANE POPULACJE NIE BYŁY ZESTANDARYZOWANE

Zakażenie wirusem HPV - psychospołeczne obciążenie

- Pacjenci cierpiący na choroby związane z zakażeniem wirusem HPV często odczuwają lęk, niepokój, złość oraz mają objawy depresji.
- Wyniki badań wskazują, że jakość życia u pacjentów jest znacznie obniżona.
- Badania CECA wskazują również, że obniżenie jakości życia dotyczyło zarówno sfery emocjonalnej, jak i seksualnej.

CECA: kwestionariusz (hiszp. Cuestionario Especifico en Condilomas Acuminados)



Profilaktyka zakażeń HPV



Wybrane osiągnięcia w profilaktyce zakażeń wirusem HPV

1941:



Opracowanie przez George'a Papanicolaou badania cytologicznego metodą Pap

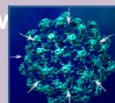
1992:

Int. J. Cancer 52, 743–749 (1992)
© 1992 Wiley-Liss, Inc.

THE CAUSAL LINK BETWEEN HUMAN PAPILLOMAVIRUS AND INVASIVE CERVICAL CANCER: A POPULATION-BASED CASE-CONTROL STUDY IN COLOMBIA AND SPAIN

N. Muñoz^{1,2}, F.X. Bosch¹, S. de Sanjose¹, L. Tafur¹, I. Izarzugaza¹, M. Gil¹, P. Viladur¹, C. Navarro¹, C. Munoz¹, N. Abcenc¹, L.C. Gonzalez¹, J.M. Kaldor³, E. Guerrer¹, A. Lörincz¹, M. Santamaria¹, P. Alonso de Ritz¹, N. Ariztegui¹ and K. Shah¹

Podstawowe białko kapsydowe wirusa brodawczaka, L1, ulega samoistnej agregacji w immunogenne cząstki przypominające wirusa



2006:

Rejestracja pierwszej czterowalentnej szczepionki



2009:

Epidemiology

Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women

C K Fairley,¹ J S Hocking,² L C Gurrin,³ M Y Chen,¹ B Donovan,⁴ C S Bradshaw⁵

1974–1976:

Wysunięcie przez Harald zur Hausena hipotezy, że nieznany wirus wywołujący kłykciny kończyste może również odpowiadać za raka szyjki macicy

1980–1984:

Odkrycie typów 6, 11, 16 i 18 wirusa HPV

1999:

JOURNAL OF PATHOLOGY
J. Pathol. 189: 12–19 (1999)

HUMAN PAPILLOMAVIRUS IS A NECESSARY CAUSE OF INVASIVE CERVICAL CANCER WORLDWIDE

JAN M. M. WALBOOMERS^{1,2}, MARCEL V. JACOBS¹, M. MICHELLE MANOS³, F. XAVIER BOSCH¹, J. ALAIN KUNBERG¹, KERTI V. SHAFF¹, PETER J. F. SNEDERS¹, JULIAN PETO⁴, CHRIS L. M. MEIER¹ AND NEENA MUÑOZ⁵

¹Department of Pathology, University Hospital Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands

²Department of Molecular Microbiology and Immunology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, U.S.A.

³Instituto Catala d'Oncologia, Barcelona, Spain

⁴Statistical Center of Cancer Research, Belmont, Surrey, U.K.

⁵Unit of Field and Intervention Studies, IARC, Lyon, France

2003:

Rejestracja testu Hybrid Capture 2 HPV DNA Test jako uzupełnienia badania cytologicznego u kobiet ≥ 30. roku życia

2008:

Przyznanie Haraldowi zur Hausenowi nagrody Nobla za określenie roli wirusa HPV w etiologii raka szyjki macicy

2014:

Zatwierdzenie przez FDA pierwszego testu wykrywającego DNA wirusa HPV do stosowania jako podstawowe badanie przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy

Profilaktyka chorób wywoływanych przez wirusa HPV

PIERWOTNA

Abstynencja seksualna

Monogamia obojga partnerów

Szczepienie przeciwko HPV

WTÓRNA

Wykrywanie choroby na wczesnym etapie rozwoju:

Badania przesiewowe – cytologia

Badanie DNA HPV

Kolposkopia



Powszechne programy szczepień przeciwko HPV na świecie



- Wprowadzony (80 krajów , 41%)
- Szczepienie niedostępne (114 krajów , 59%)
- Nie dotyczy



Dane dotyczące wczesnego wpływu programów szczepień HPV

	 Australia	 Nowa Zelandia	 Dania	 Szwecja	 Stany Zjednoczone	 Niemcy	 Kanada
Spadek liczby przypadków kłykcin kończystych u młodszych kobiet	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Spadek liczby przypadków nieprawidłowości szyjki macicy wysokiego stopnia	✓	bd.	✓	bd.	✓	bd.	✓
Spadek częstości występowania typów wirusa HPV zawartych w szczepionce	✓	bd.	bd.	bd.	✓	✓	bd.

Bezpieczeństwo szczepień przeciwko HPV



Przegląd danych na temat bezpieczeństwa szczepień przeciw HPV 2006-2015

- 7 badań klinicznych 3 fazy (> 29 000 kobiet i mężczyzn w wieku 9-45 lat) – szczepionka była dobrze tolerowana
- Szczepionkę wprowadzono do narodowych programów szczepień na całym świecie – podano ponad **270** milionów dawek
- Bezpieczeństwo szczepionki przeciwko HPV monitorowano w ciągu 9 lat po rejestracji, w tym w ponad 15 badaniach klinicznych w grupie > 1 miliona dzieci, nastolatków i dorosłych
- Większość badań prowadzono w populacji osób zdrowych, ale prowadzono też takie, w których uczestniczyły ciężarne kobiety, zakażeni HIV, pacjenci z toczniem rumieniowatym



Przegląd danych na temat bezpieczeństwa szczepień przeciw HPV 2006-2015

WNIOSKI:

- omdlenia miały związek ze szczepieniem
- nie zaobserwowano wzrostu częstości:

chorób autoimmunizacyjnych, w tym zespołu Guillain-Barre,
stwardnienia rozsiane
anafilaksji
zakrzepicy żylnej
udar

(w porównaniu do okresu przed wprowadzeniem szczepienia HPV)



Profil bezpieczeństwa szczepionek przeciw HPV

Żaden ze zgonów nie miał związku ze szczepieniem:

- Szczepionka dziewięciowalentna : samobójstwo (15 dni po 1 dawce), ostra białaczka limfoblastyczna (27 dni po 3 dawce), wypadek drogowy (226 dni po 3 dawce), wstrząs septyczny (531 dni po 3 dawce), śmierć nagła (678 dni po 3 dawce)
- Szczepionka czterowalentna: wypadek lotniczy (7 dni po 3 dawce), uszkodzenie rdzenia kręgowego (141 dni po 3 dawce), gruczolakorak żołądka (403 dni po 3 dawce), uszkodzenie odcinka szyjnego rdzenia kręgowego (811 dni po 3 dawce), krwotok mózgowy (1114 dni po 3 dawce)



Bezpieczeństwo szczepionek przeciw zakażeniom HPV – raport WHO

- Szczepionki przeciw zakażeniom HPV mają potwierdzony profil bezpieczeństwa.
- Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi dla szczepionek przeciwko wirusowi HPV są:
 - reakcje miejscowe
 - zawroty i bóle głowy
 - omdlenia i nudności
 - ból w miejscu podania (o umiarkowanym nasileniu)
 - obrzęk i zaczerwienienie

