

## Cepljenje proti HPV po konizaciji – kako se pogovarjati s pacientkami

Mateja Marčec<sup>1</sup>, Leon Meglič<sup>2</sup>, Uršula Salobir Gajšek<sup>3</sup>

<sup>1</sup> SB dr. Jožeta Potrča Ptuj, Potrčeva cesta 23, Ptuj

<sup>2</sup> UKC Ljubljana, Ginekološka klinika, Šljajmerjeva 3, Ljubljana

<sup>3</sup> SB Celje, Ginekološko porodniški oddelek, Oblakova 5, Celje

### Povzetek

Okužba s HPV je pogosta spolno prenosljiva okužba. Imamo zelo uspešna cepiva za preprečevanje okužbe z najpogostejšimi, zato lahko uspešno preprečujemo bolezni, ki jih le-ti povzročajo. Največji učinek pa dosežemo le, če se cepimo pred stikom s HPV virusom, torej pred začetkom spolnih odnosov. Objavljene pa so že raziskave o ugodnem vplivu cepljenja tudi po zdravljenju predrakavih sprememb.

**Ključne besede:** okužba s HPV, cepljenje po zdravljenju CIN, svetovanje pacientom

### Cepljenje proti HPV pred izpostavitvijo okužbi

Danes je jasno znano, da so HPV nujen vzrok raka materničnega vratu, zato je cilj preventivnih cepiv preprečiti nastanek genitalnih bradavic, predrakavih sprememb na materničnem vratu in raka materničnega vratu. Preventivno cepljenje proti HPV zmanjšanja verjetnost, da bo ženska zbolela s predrakavimi spremembami visoke stopnje, predvsem zaradi dobre zaščite pred okužbo z genotipi HPV, proti katerim cepivo zaščiti. Cepljenje je tudi zelo učinkovito pri preprečevanju drugih s HPV povezanih okužb in bolezni, vključno z dolgotrajno okužbo, nizko tveganimi lezijami in genitalnimi bradavicami. Cepljenje je povezano z malo stranskimi učinki, ki so večinoma blagi. Najboljši učinek pa seveda dosežemo, če cepimo HPV navno populacijo. Torej preden so se srečali s HPV, preden so imeli spolne odnose (1).

Dovoljenje za uporabo cepiva proti HPV okužbi imajo v Evropi tri cepiva: dvovalentno (proti dvema genotipoma HPV), štirivalentno in devetvalentno cepivo. Slednje v Sloveniji še ni na voljo. Imunogenost dvovalentnega cepiva je bila dokazana pri ženskah do starosti 55 let, štirivalentnega pa do 45 let. Imunogenost je povezana s starostjo. Deklice, stare od 9 do 13 let so razvile višji titer protiteles, kot ženske, stare 16 do 26 let, zato je Evropska agencija za zdravila odobrila pri deklicah cepljenje z le dvema odmerkoma cepiva. Cepljenje nas zaščiti le proti tistim genotipom, proti katerim smo bili cepljeni, čeprav poročajo tudi o navzkrižni imunosti za sorodne genotipe. Cepivo varuje proti okužbi z določenimi genotipi HPV, s katerimi oseba še ni bila okužena. Cepljenje ne zdravi že prisotnih okužb s HPV ali predrakavih sprememb materničnega vratu, niti že prisotnih genitalnih bradavic (2).

### Cepljenje proti HPV po konizaciji

Profilaktično cepivo je učinkovito, ker sproži nastanek visokega nivoja protiteles. Veliko višjega, kot pri naravni imunizaciji. Pri nastanku predrakavih sprememb materničnega vratu je torej naravna imunost zatajila. Pomeni to torej, da cepljenje žensk po zdravljenju cervikalnih intraepitelnih neoplazij (CIN) nima učinka? V retrospektivni analizi štirivalentnega cepiva so ugotovili, da je cepivo nudilo zaščito tudi pred ponovitvijo bolezni v skupini žensk, ki so jih zdravili zaradi CIN, ne glede na HPV genotip. Tveganje, da se CIN ponovi, je bilo 4,3 na 100 oseb-let pri cepljenih in 8,4 pri necepljenih. Cepljena populacija je imela tako skoraj za polovico nižje tveganje za recidiv (znižanje za 48,3 %). Za visoko tvegane CIN je bilo znižanje tveganja še večje. Za CIN 2+ 64,9 % in CIN 3 73,5 % (3). Iz tega lahko sklepamo, da je vzrok za ponovitev bolezni okužba epitelija okoliških tkiv spolovila, ki se razširi iz primarne produktivne lezije oziroma lezij istega ali novega spolnega partnerja (4).

Druga, nerandomizirana raziskava Kanga s sod. je zajela 737 žensk starosti 20–45 let, ki so bile cepljene s štirivalentnim cepivom po eksciziji z diatermijsko zanko (angl. *large loop excision of the transformation zone* (LLETZ)) zaradi CIN 2 in CIN 3. V cepljeni skupini so pacientke prvo dozo dobile en teden po LLETZ-u, naslednji dve dozi pa dva in šest mesecev kasneje. Recidiv so ugotovili pri 4,9 % pacientk. Ugotovili so manjše tveganje za ponovitev CIN lezije pri cepljenih kot necepljenih pacientkah. Pri cepljenih so ugotovili ponovitev v 2,5 %, pri necepljenih pa v 7,2 %, ne glede na genotip HPV. Če so ločeno analizirali ponovitve le pri pacientkah, okuženih z genotipom 16 in/ali 18, je

recidiv dobilo 2,5 % cepljenih in 8,5 % necepljenih pacientk (5).

Obe študiji (3, 5) nakazujeta, da bi ženske, ki že primarno niso razvile ustreznega imunskega odgovora za očiščenje onkogene HPV okužbe, imele veliko pridobitev od primarnega cepljenja, tako pa bodo imele korist vsaj od sekundarnega HPV cepljenja. Visok titer protiteles po cepljenju očitno uspešno prepreči infekcijo novih področij epitelija, ki se razvije kot posledica širjenja iz že obstoječih področij HPV infekcije ali od nove izpostavljenosti HPV virusom (4).

Ne glede na primarno ali sekundarno cepljenje po zdravljenju CIN pa tudi v Sloveniji še vedno velja priporočilo, da ostaja shema presejalnih pregledov enaka kot pri necepljeni populaciji (6).

### Zaključek

Obe vrsti cepiva, ki ju je danes uporabljamo v Sloveniji, sta namenjeni izključno preprečevanju okužbe z omenjenimi genotipi HPV in nista namenjeni zdravljenju že obstoječe okužbe s HPV. Prav tako cepljenje v času okužbe ne pospeši izločanja HPV pri predhodno okuženih in ne vpliva na razvoj bolezni (na primer upočasnitev ali preprečitev napredovanja bolezni), povzročene z genotipom HPV, s katerim je bila ženska okužena pred cepljenjem. Kljub temu cepljenje že spolno aktivnih žensk ni prepovedano ali odsvetovano, enako velja tudi za ženske, ki so bile ali so še okužene s HPV ali so se zdravile zaradi posledic okužbe s HPV. Podatki raziskav nakazujejo, da je HPV cepljenje po zdravljenju s HPV povzročenih bolezni povezano z nižjo stopnjo ponovitev le teh, tudi višje tveganjih (3, 5). Po zdravljenju CIN lezij svetujemo, da se s pacientko pogovorite o smiselnosti preventivnega cepljenja, ki ga svetujemo. Poudariti pa jim je treba, da ne glede na cepljenje, preventivni pregledi ostanejo enaki.

### Literatura

1. Rabout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2007; 177(5): 469–79.
2. Najpogostejša vprašanja in odgovori o okužbi s HPV, raku materničnega vratu in cepljenju proti HPV. Dosegljivo septembra 2015 na <http://www.nijz.si/najpogostejša-vprasanja-in-odgovori-o-okuzbi-s-hpv-raku-maternicnega-vratu-in-cepljenju-proti-hpv>
3. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, et al. FUTURE I and II Study Group. 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: 1–14.
4. Brotherton JM, Wrede CD. Offering HPV vaccination to women treated for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia: what do you need to know? *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2014; 54(4): 393–4.
5. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol*. 2013; 130(2): 264–8.
6. Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.