

Uvedba spremenjene sheme rutinskega cepljenja proti HPV

10.9.2014

S šolskim letom 2014/2015 se spreminja rutinsko cepljenje proti HPV, saj bosta po spremenjeni shemi za cepljenje potrebna dva in ne več trije odmerki. Zadnje raziskave namreč kažejo, da sta za zaščito pred izbranimi genotipi HPV pod določeno starostjo ob začetku cepljenja dovolj 2 odmerka cepiva z vsaj 6-mesečnim presledkom. Dodatne raziskave v zvezi s trajanjem zaščite so v teku.

V randomizirani klinični raziskavi, ki so jo v letu 2013 objavili Dobson in sodelavci v zvezi s **štirivalentnim cepivom** (<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1682939>), so primerjali titre protiteles proti HPV pri 9-13-letnih deklicah, ki so prejele 2 odmerka štirivalentnega cepiva proti HPV, s titri pri enako starih deklicah, ki so prejele 3 odmerke in s titri pri 16-26-letnih ženskah, ki prav tako prejele 3 odmerke. Rezultati so pokazali, da so bili titri protiteles proti vsem štirim genotipom HPV (6, 11, 16, 18) pri deklicah po 2 odmerkih (s presledkom 6 mesecev) »neinferiorni«
glede na titre pri ženskah po 3 odmerkih v vseh 3 letih spremljanja. Titri protiteles proti vsem štirim genotipom so bili v 7. mesecu spremljanja pri deklicah po 2 odmerkih neinferiorni glede na titre pri deklicah, cepljenih s 3 odmerki. Vendar pa so bili titri protiteles pri deklicah po 2 odmerkih proti genotipu HPV-18 po 2 letih in proti genotipu HPV-6 po 3 letih spremljanja nižji v primerjavi s titri pri deklicah po 3 odmerkih. Zaključili so tudi, da so potrebne dodatne raziskave, ki bodo preučile trajanje zaščite po dveh odmerkih.

V randomizirani klinični raziskavi, ki so jo prav tako v letu 2013 objavili Safaeian in sodelavci v zvezi z **dvovalentnim cepivom** (<http://cancerpreventionresearch.aacrjournals.org/content/6/11/1242.long>), so merili titre protiteles in trajanje njihove prisotnosti pri ženskah po enem, dveh in treh odmerkih dvovalentnega cepiva proti HPV ter po naravni okužbi s HPV. Rezultati so pokazali, da so imele cepljene ženske iz vseh treh skupin po 4 letih spremljanja prisotna protitelesa proti genotipoma HPV-16 in HPV-18. Titri protiteles proti navedenima genotipoma HPV so bili pri ženskah z enim odmerkom cepiva 5-9-krat višji, pri ženskah z dvema odmerkoma cepiva pa 14-24-krat višji kot pri ženskah z naravno okužbo s HPV. Titri protiteles se po cepljenju z enim odmerkom cepiva v obdobju od 6. meseca do 4 leta spremljanja po cepljenju niso pomembno znižali. Ti rezultati kažejo na možnost, da bi lahko celo en odmerek cepiva proti HPV nudil dolgotrajno zaščito pred okužbo s HPV.

Na prehodu 2013/2014 je shemo cepljenja z 2 odmerkoma za obe cepivi proti HPV odobrila Evropska agencija za zdravila (EMA):

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000732/WC500051550.pdf (Silgard),
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000721/WC500024634.pdf (Cervarix).

Povzemamo pomembne ugotovitve iz kliničnih raziskav, ki jih je pri tej odločitvi upoštevala in so navedene v povzetkih glavnih značilnosti zdravila, dostopnih na:

http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000732/WC500051549.pdf (Silgard)
http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf (Cervarix)

Primerjava učinkovitosti cepiva Silgard pri ženskah in deklicah:

Klinična študija (Protokol 016) je primerjala imunogenost cepiva pri 10-15-letnih deklicah z imunogenostjo pri 16-23-letnih ženskah. V skupini, ki je dobila cepivo, jih je v enem mesecu po 3. odmerku 99,1-100% postalo seropozitivnih na vse serotipe cepiva. Pri 9- do 15-letnih deklicah so bili anti-HPV odzivi v 7. mesecu enakovredni anti-HPV odzivom pri 16- do 26-letnih ženskah, pri katerih je bila učinkovitost dokazana v študijah III. faze. Imunogenost je bila povezana s starostjo. V 7. mesecu so bile vrednosti anti-HPV znatno večje pri osebah, mlajših od 12 let, kot pa pri osebah, starejših od 12 let. Na osnovi imunogenosti se lahko sklepa o učinkovitosti cepiva Silgard pri 9- do 15-letnih deklicah.

Imunski odziv oseb, starih od 9 do 13let, ki so bile cepljene s cepivom Silgard po 2-odmerni shemi:

Klinično preskušanje je pokazalo, da je bil med deklicami, ki so prejele 2 odmerka cepiva proti HPV v razmiku 6 mesecev, odziv protiteles na 4 tipe HPV en mesec po zadnjem odmerku »neinferoren« glede na odziv pri mladih ženskah, ki so prejele 3 odmerke cepiva v roku 6 mesecev. V 7. mesecu je bil imunski odziv v populaciji *per protocol* pri deklicah, starih od 9 do 13 let (n=241), ki so prejele 2 odmerka cepiva Silgard (v 0. in 6. mesecu) »neinferoren« in je bil številčno večji kot imunski odziv pri ženskah, starih od 16 do 26 let (n=246), ki so prejele 3 odmerke cepiva Silgard (v 0., 2. in 6. mesecu). Pri spremljanju v 36. mesecu je GMT (geometric mean titer, geometrijski srednji titer) pri deklicah (2 odmerka, n=86) ostal »neinferoren« glede na GMT pri ženskah (3 odmerki, n=86) za vse 4 tipe HPV. V isti študiji je bil pri deklicah, starih 9 do 13 let, imunski odziv po 2-odmerni shemi cepljenja številčno manjši kot po 3-odmerni shemi (n=248 v 7. mesecu, n=82 v 36. mesecu). Klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Trajanje zaščite po 2-odmerni shemi cepljenja s cepivom Silgard ni bilo ugotovljeno.

Primerjava učinkovitosti cepiva Cervarix pri mlajših odraslih ženskah in mladostnicah:

V kumulativni analizi (HPV-029, -30 in -48) se je po tretjem odmerku (7. mesec) pri 9-letnih deklicah serokonverzija za HPV tipa 16 pojavila pri 99,7% deklic in za HPV tipa 18 pri 100% deklic; geometrijski srednji titri so bili vsaj 1,4-krat višji kot pri deklicah v starosti od 10 do 14 let in vsaj 2,4-krat višji kot pri ženskah v starosti 15 do 25 let. V dveh kliničnih preskušanjih (HPV-012 in -013), izvedenih pri deklicah, starih od 10 do 14 let, je po cepljenju s tretjim odmerkom (7. mesec) pri vseh osebah prišlo do serokonverzije na oba genotipa 16 in 18 HPV. Geometrijski srednji titri so bili vsaj 2-krat večji kot pri ženskah, starih od 15 do 25 let.

V kliničnih študijah, ki so v teku (HPV-070 in HPV-048) in se izvajajo pri deklicah, starih od 9 do 14 let, ki so cepljene po shemi z dvema odmerkoma (0 in 6 mesecev) in mladih ženskah, starih od 15 do 25 let, ki so prejele Cervarix skladno s standardno shemo 0, 1 in 6 mesecev, se je po drugem odmerku (pri 7 mesecih) pojavila serokonverzija za HPV tipa 16 in 18 pri vseh osebah. Imunski odziv po dveh odmerkih pri deklicah, starih od 9 do 14 let, ni bil nič slabši od odziva po treh odmerkih pri mladih ženskah, starih od 15 do 25 let. Na osnovi teh podatkov o imunogenosti lahko sklepamo o učinkovitosti cepiva Cervarix pri osebah, starih od 9 do 14 let.

Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) je marca 2014 objavila natančen pregled rezultatov raziskav v zvezi s shemami cepljenja proti HPV:

<http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1 HPV Evidence based recommendationsWHO with Appendices2 3.pdf>.

Skupina strokovnjakov (Strategic advisory group of experts, SAGE) Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) je na podlagi rezultatov pregledanih raziskav maja 2014 priporočila shemo cepljenja z 2 odmerkoma za obe cepivi proti HPV: <http://www.who.int/wer/2014/wer8921.pdf?ua=1>, (stran 229-230). SAGE zaključuje, da je dovolj imunoloških dokazov za neinferiornost imunskega odziva pri deklicah, cepljenih po shemi z 2 odmerkoma, v primerjavi z deklicami, cepljenimi po shemi s 3 odmerki in ženskami, cepljenimi po shemi s 3 odmerki (pri slednjih je bila s predhodnimi raziskavami

dokazana učinkovitost cepiv proti HPV). Poleg tega pa poudarja, da so potrebne dodatne raziskave, ki bodo določile trajanje zaščite proti HPV po cepljenju z dvema odmerkoma, vendar to ne sme ovirati uvedbe nove sheme cepljenja v praksi. Ugotavlja, da je uvedba cepljenja z dvema odmerkoma stroškovno ugodnejša in bo najverjetneje prispevala tudi k večji precepljenosti deklic.

Cepljenje proti HPV z dvema odmerkoma cepiva, z nekaterimi različicami v priporočilih glede mejne starosti za njeno uporabo, so v svoje programe cepljenja že uvedle tudi druge države (Avstrija, Velika Britanija, Francija, Nizozemska, Liechtenstein, Švica, del Kanade):

<http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>,

<http://www.canada.com/health/Quebec+decides+reduce+number+vaccine+doses+saying+enough/8826124/story.html>