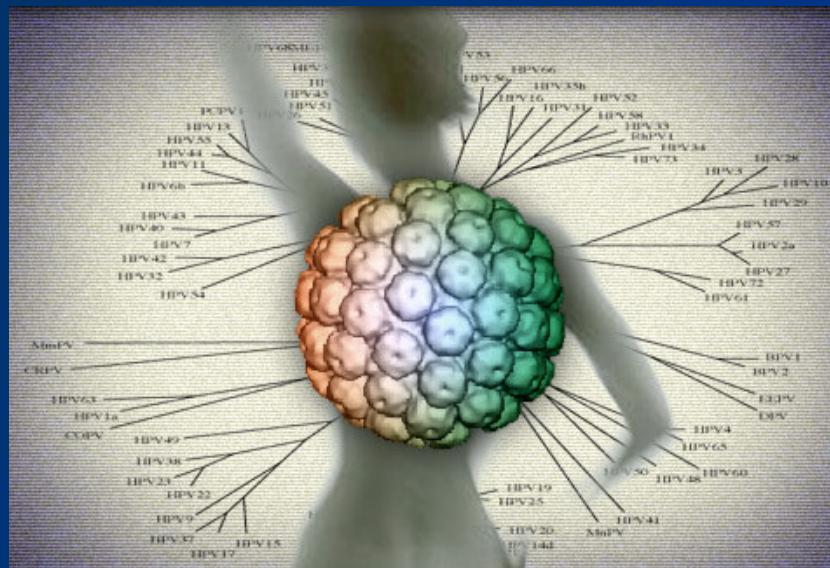


"MJESTO I ULOGA KOLPOSKOPIJE U RANOJ DIJAGNOZI I PREVENCIJI NEOPLASTIČKIH
PROMJENA VRATA MATERNICE I DONJEG GENITALNOG TRAKTA"
Zagreb 14. i 15. prosinca 2006.

ŠTO MOŽEMO OČEKIVATI OD PROFILAKTIČKOG CJEPIVA PROTIV HPV INFEKCIJE ?

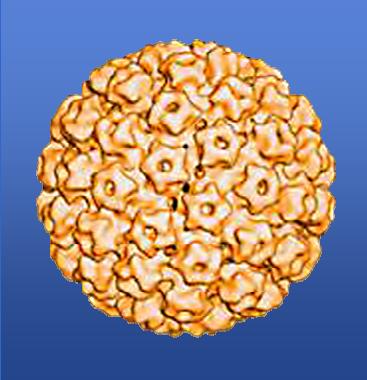
Goran Grubišić

HPV porodica



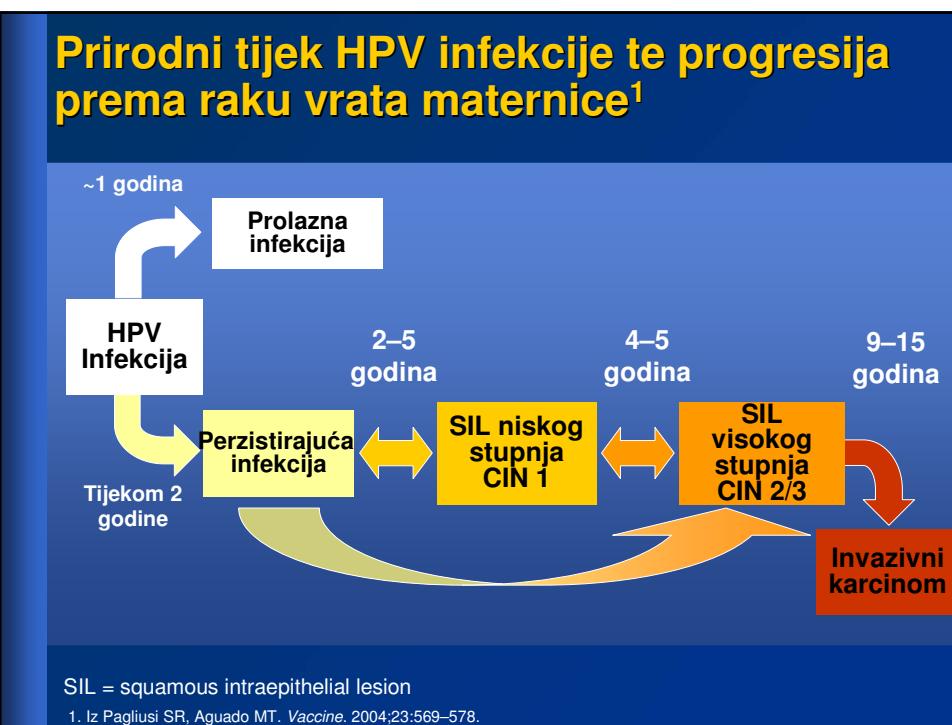
HPV

DNA virus¹



- >180 tipova²
 - ~15–20 onkogeni*,^{2,3}
 - HPV 16 i HPV 18 tipovi odgovorni su za većinu karcinoma vrata maternice.⁴
 - Niskoonkogeni** tipovi
 - HPV 6 i 11 najčešće se nalaze kod kondiloma anogenitalne regije.³
 - Način prijenosa bolesti
 - Seksualni kontakt i transplacentarno

1. Howley PM, Lowy DR. In: Knipe DM, Howley PM, eds. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 2001:2197–2229.
2. Schiffman M, Castle PE. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127:930–934. 3. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, et al. *Clin Infect Dis*. 2002;35(suppl 2):S210–S224. 4. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, et al. *Int J Cancer*. 2004;111:278–285.



HPV i karcinom: Šira slika¹

Karcinom	% Pridružen pojedinim tipovima HPV virusa
Cerviks ^{*,1}	>99%
Vagina ²	~50%
Vulva ²	~50%
Penis ²	~50%
Anus ²	~85%
Oropharynx ^{2,3}	~20%
Larynx i respiratorni/GI trakt ²	~10%

*Uključuje karcinom i prekanceroze (intraepitelne neoplazije)

1. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. *J Pathol.* 1999;189:12–19. 2. World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999:1–22. 3. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, et al. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1772–1783.

HPV INFKECIJA I NEOPLASTIČKA TRANSFORMACIJA

- U predhodnoj slici je odgovor na dio pitanja postavljenog na početku izlaganja
- Navedene su lokalizacije
- U idealnim uvjetima se očekuje da cjepivo kao čarobni štapić prevenira infekcije na svim navedenim lokalizacijama
- Međutim za sada je temeljna pažnja usmjerena na genitalnu regiju
- Jedna vrsta cjepiva kvadrivalentna
- Druga vrsta dvovalentna

HPV i anogenitalni kondilomi



- HPV 6 i 11 odgovorni za >90% anogenitalnih kondiloma¹
- Klinički se nalaze u ~1% seksualno aktivne populacije US²
- Procjena rizika anogenitalnih kondiloma tijekom života žene je ~10%^{3,4}

Images top left and top right: Reprinted with permission from NZ DermNet (www.dermnetnz.org)

1. Jansen KU, Shaw AR. *Annu Rev Med*. 2004;55:319–331. 2. Koutsky L. *Am J Med*. 1997;102:3–8. 3. Franco EL, Villa LL, Richardson H, Rohan TE, Ferenczy A. In: Franco EL, Monsonero J, eds. Oxford, UK: Blackwell Science; 1997:14–22. 4. Tortolero-Luna G. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1999;13:245–257. x.

HPV i anogenitalni kondilomi



Genital warts

- Infektivnost >75%¹
- Do 40% spontano prolaze bez liječenja.²
- Liječenje bolno i neugodno.³
- Lokalna i kirurška terapija.⁴
- Ponovno pojavljivanje različito.⁴
 - Oko 5% kod liječenja podofilinom i laserom
 - Čak i do 65% kod ostalih vrsta liječenja

1. Soper DE. In: Berek JS, ed. *Novak's Gynecology*. 13th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:453–470. 2. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, et al. *Clin Infect Dis*. 2002;35(suppl 2):S210–S224. 3. Maw RD, Reitano M, Roy M. *Int J STD AIDS*. 1998;9:571–578. 4. Kodner CM, Nasrathy S. *Am Fam Physician*. 2004;70:2335–2342, 2345–2346.

Opetovana respiratorna papilomatoza

- "Recurrent respiratory papillomatosis" (RRP)¹
 - Zahvaća djecu i odrasle
 - Najčešće povezana s HPV Tipovima 6 ili 11
- Papilomi pločastog epitela mogu opstruirati dišne puteve ukoliko se ne odstrane.¹
- Unatoč tome što je bolest dobroćudna, RRP uzrokuje znakovit mortalitet i morbiditet poradi svog opetovanog javljanja.¹
 - Ponekad postoji potreba za kirurškom intervencijom i anestezijom svakih nekoliko tjedana¹
- Moguća uloga RRP kod karcinoma glave i vrata^{1,2}

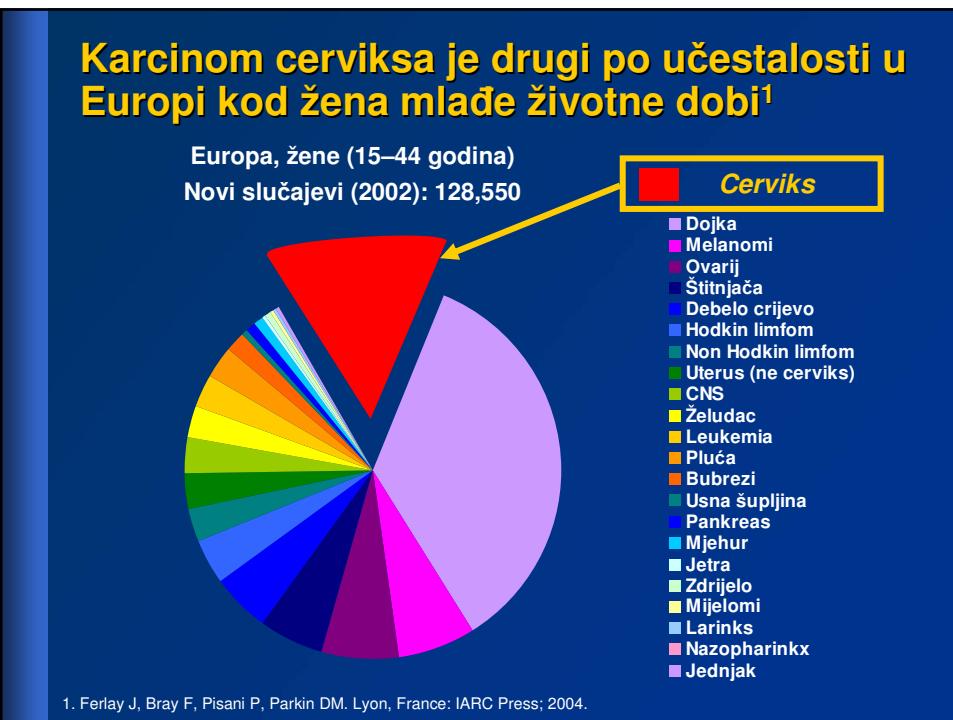


1. Abramson AL, Nouri M, Mullooly V, Fisch G, Steinberg BM. *J Med Virol.* 2004;72:473–477. 2. Steinberg BM, DiLorenzo TP. *Cancer Metastasis Rev.* 1996;15:91–112.

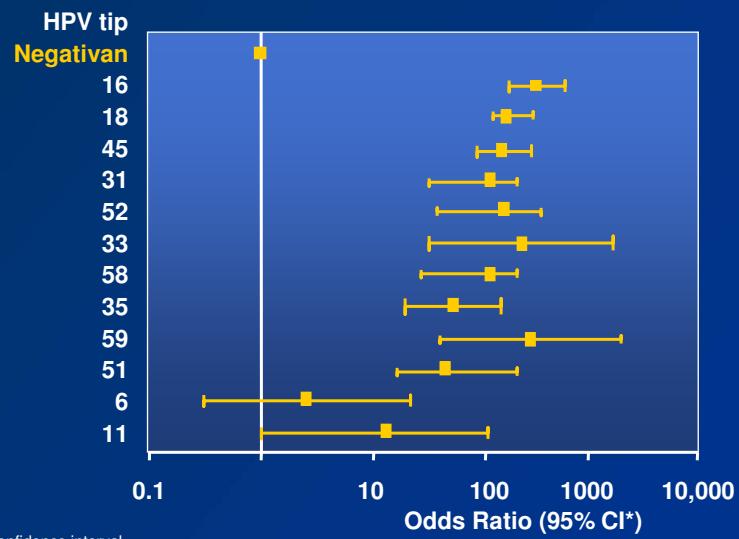
HPV Statistika

Prema izvješću američkog centra za kontrolu bolesti (US CDC- Centers for Disease Control) rizik HPV infekcije za spolno aktivnu ženu i muškarca je minimalno 50%.¹

1. Centers for Disease Control and Prevention. Rockville, Md: CDC National Prevention Information Network; 2004.



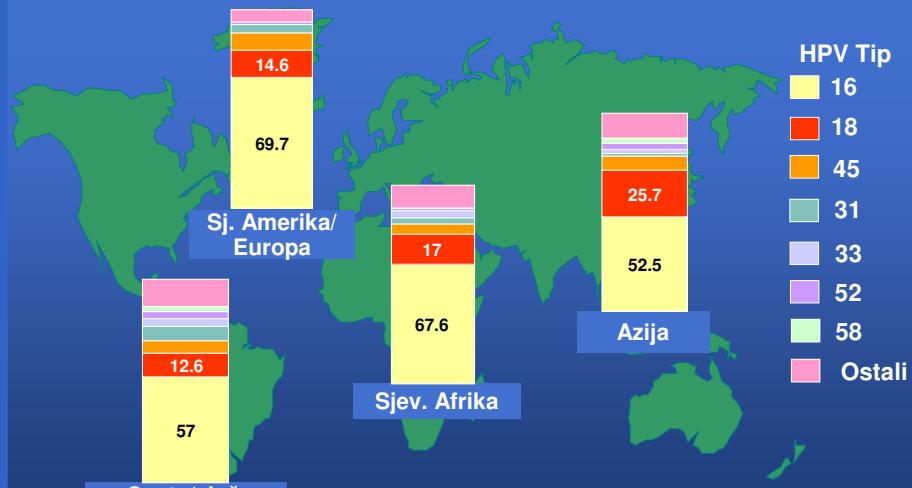
Rizik invazivnog karcinoma cerviksa ovisno o tipu HPV virusa¹



*CI = confidence interval

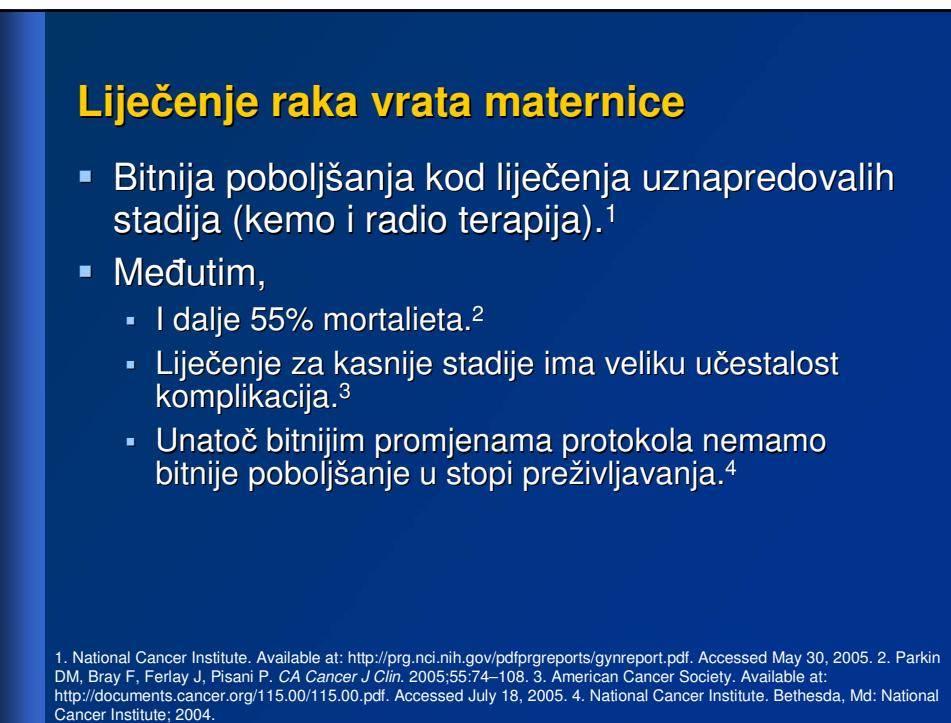
1. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. *N Engl J Med*. 2003;348:518–527.

Rasprostranjenost infekcija pojedinim tipovima HPV virusa kod karcinoma cerviksa*,1



*N = 3607

1. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, et al. *Int J Cancer*. 2004;111:278–285.



Problem

- Sve dosadašnje metode liječenja HPV infekcije nisu dovele do bitnijih poboljšanja konačnog ishoda
- Veliko poboljšanje očekuje se od prevencije

Profilaktičko HPV cjepivo

Humani Papilomavirus (HPV):

Kvadrivalentno HPV profilaktičko cjepivo za tipove 6, 11, 16 i 18

Cilj: Prevencija najvažnijih bolesti povezanih s HPV infekcijom

- Smanjenje rizika:

- Raka vrata maternice
- Cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN)
- Vulvarne intraepitelne neoplazije (VIN) i karcinoma
- Vaginalne intraepitelne neoplazije (VaIN) i karcinoma
- Kondiloma

proporcionalno broju cijepljenih žena u općoj populaciji

Cilj: javno zdravstvo i socioekonomski čimbenici

- Smanjenje učestalosti:

- SIL-a niskog i visokog stupnja te ostalih abnormalnosti Papa testa koje indiciraju kolposkopiju
- Kolposkopije
- Konačnog liječenja (LLETZ, konizacija, krioterapija i sl.)
- Prenošenja infekcije

te posljedično smanjenje psiholoških, emocionalnih i finacijskih utjecaja povezanih s postupcima vezanim uz dijagnosticiranu HPV infekciju

SILGARD/GARDASIL™/ 1

- Kvadrivalentno HPV cjepivo (tip 6, 11, 16, 18)
- VLPs na *Saccharomyces cerevisiae*
 - Osnova: kvasnica koja služi za cjepiva korištna u milijunima ljudi do sada.
- Aluminum dodatak 225 µg po dozi
- 0.5 mL injiciranog volumena
- 3 doze unutar 6 mjeseci (0,2,6)



GARDASIL is a trademark of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.

*VLP = Virus-like particle.

1. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. *Lancet Oncol*. 2005;6:271–278.

Zašto kvadrivalentno HPV (Tip 6, 11, 16, and 18) cjepivo?

- Profilaktičkim davanjem očekuje se bitan utjecaj na bolesti koje se povezuju s HPV infekcijom.¹

Tip	Žene	Muškarci
6/11	<ul style="list-style-type: none">▪ >90% kondiloma^{2a}▪ ~10-25% SIL niskog stupnja^{3b}▪ Transplacentarni prijenos na dijete uzrokuje respiratornu papilomatozu	<ul style="list-style-type: none">▪ >90% kondiloma^{2a}▪ Prenošenje na žene⁹
16/18	<ul style="list-style-type: none">▪ ~25% SIL niskog stupnja^{3b}▪ ~50% SIL visokog stupnja^{4c}▪ ~70% karcinoma cerviksa^{3b,5d,6e}▪ ~70% ostalih genitalnih karcinoma^{7f,8g}	<ul style="list-style-type: none">▪ ~60% analnih karcinoma^{10h}▪ Prenošenje na žene⁹

^a Study of 63 cases of condyloma.

^b Meta-analysis of 55 studies.

^c Meta-analysis of 53 studies.

^d Pool of 11 case-control and 11 cohort studies involving 1918 women with cervical cancer.

^e Franco EL, Harper DM. *Vaccine*. 2005;23:2388–2394. 2. Gissman L, Wohlnik L, Ikenberg H, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1983;80:560–563. 3. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:1157–1164. 4. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. *Br J Cancer*. 2003;89:101–105. 5. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. *N Engl J Med*. 2003;348:518–527. 6. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. *Br J Cancer*. 2003;88:63–73. 7. Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, et al. *Gynecol Oncol*. 2002;84:263–270. 8. Bjorge T, Dillner J, Anttila T, et al. *BMJ*. 1997;315:646–649. 9. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. *Salud Publica Mex*. 2003;45(suppl 3):S345–353. 10. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJC, et al. *N Engl J Med*. 1997;337:1350–1358.

SILGARD™ Kombinirana učinkovitost nakon Faze II/III

- 20,541 žena (16–26 godina starosti) - Amerika, Europa i Azija uključene u jednu od četiri studije.
- U jednoj studiji randomizacija za monovalentno HPV 16 L1 VLP cjepivo i placebo. U tri studije **kvadrivalentno**- HPV (tipovi 6, 11, 16, 18) L1 VLP cjepivo i placebo.
- Cijepljenja (cjepivo ili placebo) dan 1, mjesec 2 i mjesec 6.
- ThinPrep® Papa test i brisevi za HPV DNA na dan 1 te 6-12 mjesечnim intervalima do maksimalno 48 mjeseci.
- Svi citološki i histološki preparati centralno analizirani
- Tim stučnjaka analizirao sve nalaze.

GARDASIL is a trademark of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA

Učinkovitost kvadrivalentnog cjepiva

Primary Endpoint	N	Efficacy (CI)	Cases
HPV 6/11/16/18-related infection or disease	551 ¹	90% (71-97)	4 vaccine/36 placebo
HPV 6/11/16/18-related CIN 1-3 or AIS	5,422 ²	100% (87-100)	37 (all placebo)
HPV 6/11/16/18-related VIN 1-3, VaIN 1-3 and genital warts	5,442 ²	100% (88-100)	40 (all placebo)
HPV 16/18-related CIN 2/3 or AIS	12,157 ³	100% (76-100)	21 (all placebo)

CIN = cervical intraepithelial neoplasia; AIS = adenocarcinoma in situ; VIN = vulvar intraepithelial neoplasia; VaIN = vaginal intraepithelial neoplasia.

1. Villa LL et al. *Lancet Oncology*. 2005;6:271-278.

2. Harper DM for the FUTURE I Study Group. Oral presentation at: Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; San Francisco, CA. December 16-19, 2005.

3. Koutsky L for the FUTURE II Study Group. Oral presentation at: Infectious Disease Society of America Annual Meeting; San Francisco, CA. October 6-9, 2005.

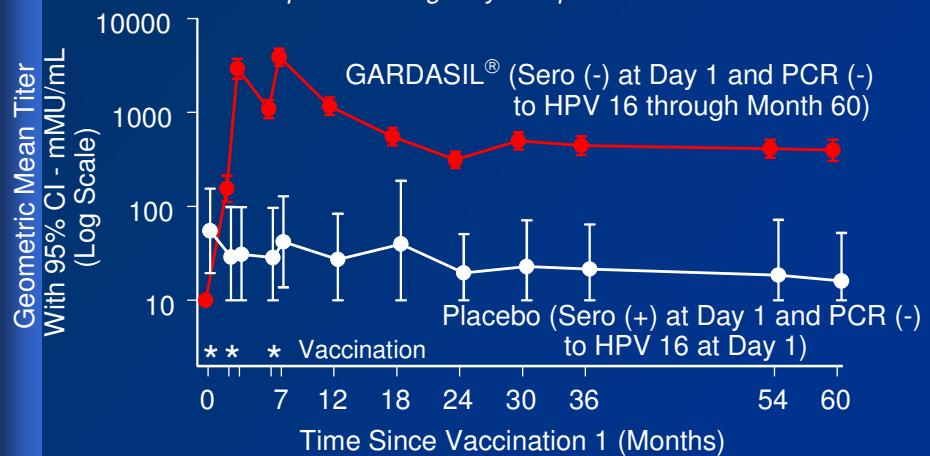
Učinkovitost u Stvaranju (Slađanju) Baze Podataka

(Temeljni Cilj)	GARDASIL™†	Cervarix
HPV 16/18- povezan RVM	100%	Nema Podataka
HPV 16/18- povezan vulvarni i rak vagine	100%	Nema Podataka
HPV 16/18- povezana CIN ili AIS	100%	85% do 100%
HPV 6/11- povezana CIN ili AIS	100%	Nema Podataka
HPV 6/11/16/18- povezana EGL (Endocervikalna Glandularna Lezija)	100%	Nema Podataka
Potvrđena Perzistentna HPV 16/18 Infekcija	96%	96%
Potvrđena Perzistentna HPV 6/11 Infekcija	100%	Nema Podataka

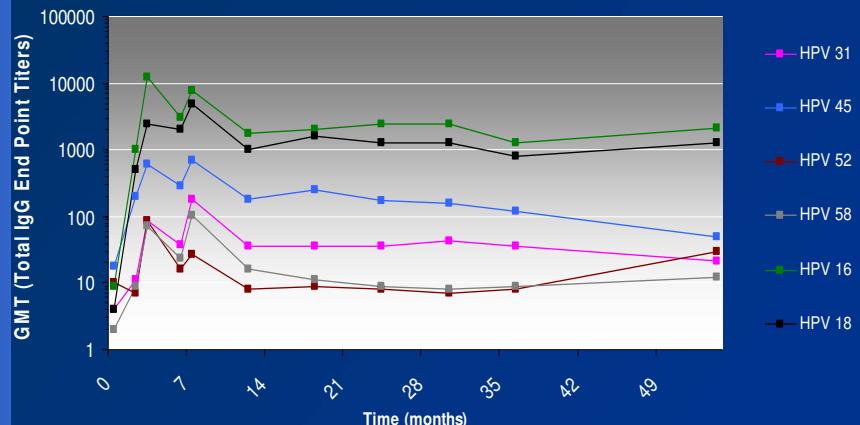
† Principal Endpoint Results in Relevant Studies/Databases

5 godišnji rezultati protektivnog djelovanja za SILGARD®

No disease (cervical, vulvar, vaginal or warts) observed in GARDASIL® recipients through 5 years post-dose 1



Rezultati unakrsne reakcije titra antitijela HPV 31, 45, 52, 58 za SILGARD



SILGARD™ Sigurnost

- Cjepivo se općenito dobro podnosi, najčešći problem bila je nelagoda na mjestu injekcije.
- Tijekom dosadašnjih ispitivanja nije bilo potreba za prekidom terapije povezanim s nuspojavama.

GARDASIL is a trademark of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA

Registracija i uporaba kada?

- Lipanj 2006 : USA, Meksiko, Brazil
- Srpanj 2006: Kanada
- Kolovoz 2006: Australija i Novi Zeland
- **20. Rujan 2006: EU**

- Hrvatska 2/2 2007



“Controversies in colposcopy” RCOG,
London, 15.- 17. rujna 1997.

- O prvim izvješćima s mogućom primjenom cjepiva protiv HPV infekcije vrata maternice

Preuzeto iz predavanja Waltera Prendiville-a u Ascoli Picenu 2003. s dopuštenjem autora

Prije 1960 . Histerektomija

1970. Konizacija ili destrukcijski postupci

1980 . - 90. Ekscizija širokom petljom ili laserskom zrakom

2000. i dalje Prevencija CIN

a) Promjene u seksualnom ponašanju

b) Cjepivo



Nakon iznesenih podataka kako odgovoriti na postavljeno pitanje na početku izlaganja?

- Realistično sagledavši cjelokupnu problematiku potrebno je u program cijepljenja krenuti u surdnji s odgovarajućim strukturama na nivou države
- Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske,
- Hrvatski zavod za javno zdravstvo,
- Hrvatska medicinska društva HLZ koja se suočavaju s navedenom problematikom)

- Hrvatsko društvo ginekologa i opstetričara HLZ
- Hrvatsko društvo za kolposkopiju i bolesti vrata maternice HLZ
- Hrvatsko društvo za urogenitalne infekcije HLZ
- Hrvatsko pedijatrijsko društvo HLZ
- Hrvatsko dermatovenerološko društvo HLZ
- Hrvatsko društvo za ORL i maksilofacijalnu kirurgiju
- **Još....?**

- Potrebna je sukcesivna i umjerena senzibilizacija javnosti
- Potrebna je suradnja s medijima

- Današnja saznanja su skoncentrirano i argumentirano predstavljena svim zainteresiranim na 23. međunarodnoj papilomavirusnoj konferenciji 1-7. rujna 2006 u Pragu.
- Predvodila su mu izvješća FDA (Food and Drug Administration), CDC (Center for Disease Control) i **ACIP** (Advisory Committee on Immunization Practices).

- Nakon sprovedenih istraživanja preporučili su primjenu profilaktičkog cjepiva protiv HPV infekcije: FDA, CDC, ACIP,
- te ACOG (Committee Opinion on Human Papillomavirus Vaccination),
Obstet.Gynec. 2006;108: 699- 705)

**22.IUSTI, 20.- 22 Oct. 2006, Paris,
Versailles**

**VACCINE ACCEPTABILITY IN
ADOLESCENTS**

Susan L. Rosenthal, Ph.D.

Department of Pediatrics

Sealy Center for Vaccine Development

University of Texas Medical Branch

Galveston, Texas, USA

Cijepljenje protiv HPV/HSV

- ◆ Čini se da su oba sigurna i dobro podnošljiva
- ◆ HPV: učinkovito; HSV: obećava
- ◆ HPV: bradavice/rak vrata maternice; HSV: herpes, neonatalna bolest

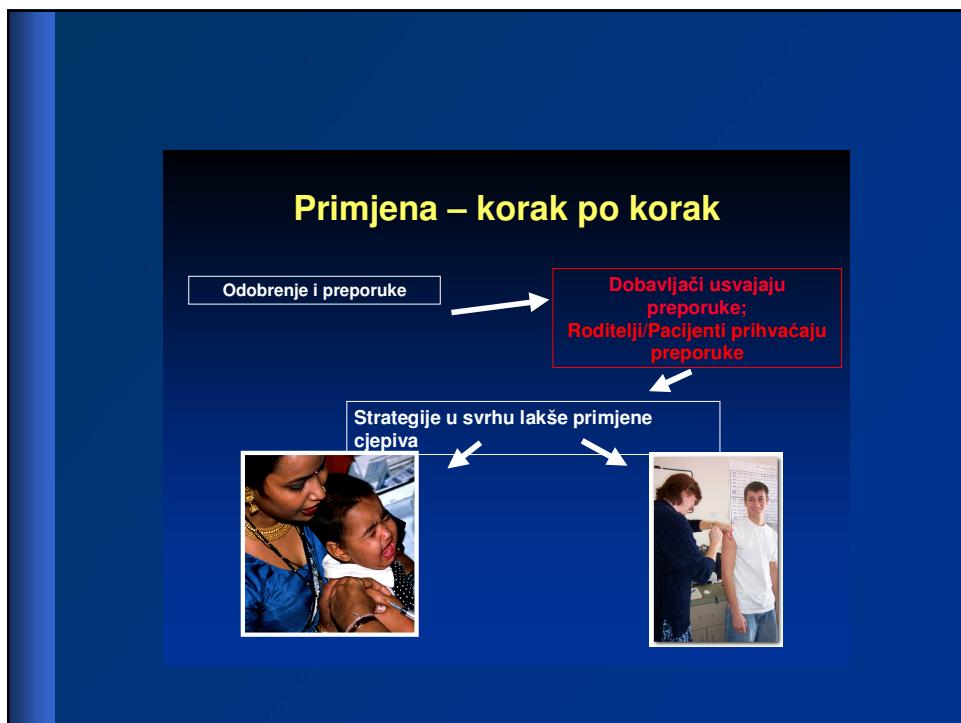
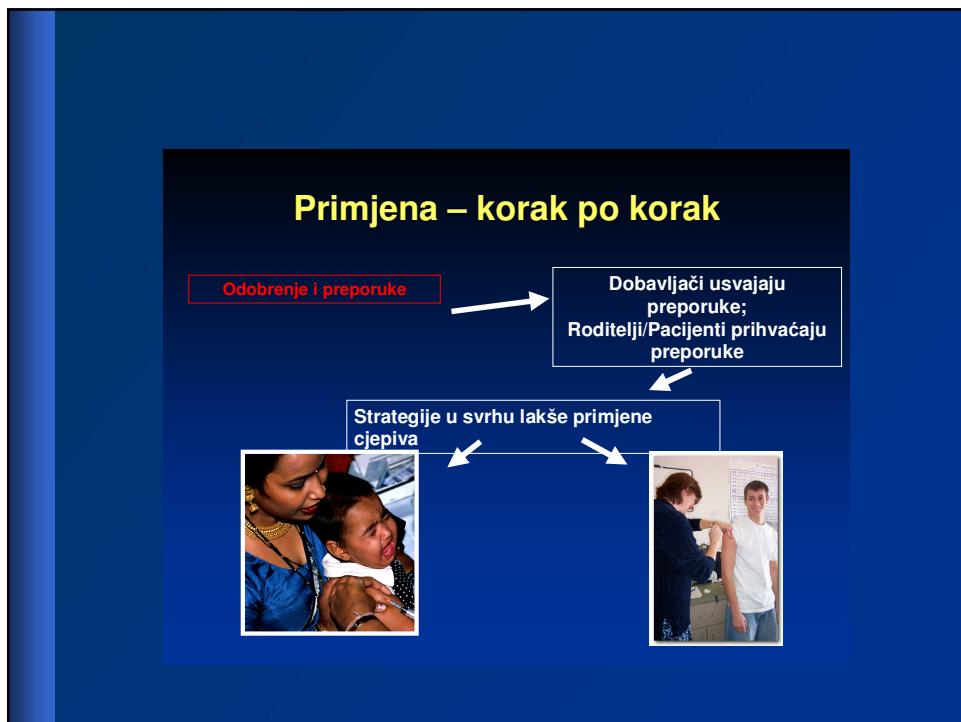
**Ipak, unatoč očitoj dobrobiti
cijepljenja...**

**Dostupnost cjepiva ne znači i
automatsko prihvaćanje
cjepiva**

Primjena cjepiva protiv spolno prenosivih bolesti u adolescenata

Jedinstveni aspekti prihvatljivosti/ uzimanja cjepiva

- ◆ Moguće je da među adolescentima nisu dobro shvaćena pitanja oko bolesti i prevalencije/rizika od spolno prenosivih bolesti
- ◆ To je jedina dobna skupina kojoj treba osigurati dopuštenje/pristanak dviju osoba



Stavovi proizvođača/ roditelja/ pacijenata u odnosu na cijepljenje protiv spolno prenosivih bolesti - Odnosi

- ◆ Visoka razina interesa za djecu/ adolescente
- ◆ Roditelje najviše zanima sljedeće:
 - Važna je učinkovitost cjepiva i ozbiljnost bolesti,
 - Važna je preporuka liječnika,
 - Suprotno mišljenje je ograničeno, ali je u vezi s porastom pobola s rizičnim seksualnim ponašanjem i odnosima
- ◆ Roditelji i proizvođači pokazuju određenu odbojnost prema cijepljenju mlađih u odnosu na starije adolescente (ali u odnosu: za SPB- cjepivo i ono koje nije za prevenciju SPB)

Učinak edukacijskih informacija o HPV-u

- ◆ Dvije studije s različitim rezultatima:
 - Jedna je studija polovici roditelja podijelila informacijski listić, te
 - Utvrdila porast znanja,
 - Nije bilo razlike u prihvatanju između dvije grupe roditelja.
 - Druga je studija provela ispitivanje u istih roditelja prije i poslije, te utvrdila spoznajni pomak roditelja iz nesigurnosti prema prihvatanju.

Davis. J Low Gen Tract Dis, 2004; Dempsey. Pediatrics, 2006.



Treba li izbjegavati temu spolno prenosivih bolesti?

- ◆ Podaci ne podržavaju izbjegavanje teme
- ◆ Koja je svrha preventivnog ponašanja?
 - Zašto pokrivamo utičnice?
 - Zašto stavljamo sigurnosni pojaz?

Stavovi roditelja: podaci iz Vijetnama

- ◆ 95% ih se slaže/izrazito slaže da bi svojoj kćeri nabavili cjepivo protiv HPV-a
- ◆ Ipak . . .
 - stavovi prema seksu su konzervativni:
 - 62% ih se slaže/izrazito slaže da će žena teško naći muža ako je imala predbračne spolne odnose
 - 76% ih se slaže/izrazito slaže da okolina neće imati poštovanja prema ženama koje imaju predbračne spolne odnose
 - na njih utječe okolina, uključujući i medije (78%)
 - samo je 63% djece primilo cjepivo

Cjepivo protiv raka bit će teško “prodati”- roditelji nevoljko prihvataju ideju o cjepivu protiv SPB za djecu

Cancer Vaccine Will Be a Hard Sell
Parents Balk at Idea of STD Drug for Kids

by Ed Silverman, Star-Ledger Staff

April 03, 2005

At first blush, a vaccine that prevents a deadly form of cancer would seem like a no-brainer for parents.

But as two major drug makers prepare to introduce such a product, sides are already being drawn in what promises to be an all-out culture clash.

Within two years, Merck and GlaxoSmithKline hope to market a pair of groundbreaking vaccines to prevent a sexually transmitted disease. Known as the human papillomavirus, or HPV, the disease is a leading cause of cervical cancer.

About 5,000 women in the United States die each year from cervical cancer, and the drug makers expect to use this as a rallying cry to make their vaccines widely available and generate billions of dollars in sales.

One drug maker, Merck, says it will try to convince states to require vaccination before children as young as 12 can enter school.

"The best way to prevent infection is to vaccinate the population just before they become sexually active, which is when they're

Silverman. Star Ledger. Available at: http://www.thenhf.com/vaccinations_52htm

Odgovorno novinarstvo

- Podaci u članku
 - “11 posto roditelja koji imaju 13-godišnje kćeri vjerojatno ili sigurno ih ne bi cijepili prije njihova osamnaestog rođendana. Još 27 posto njih je neodlučno.”
 - “Jedna druga studija . . . pokazala je da se 24 posto od 575 roditelja protivi cjeplju i vjeruje da bi ta mjera ustvari dovela do toga da bi se djeca upustila u spolne odnose prije nego što bi to učinila bez cjeplju.”
- Napomena
 - Ne spominje se postotak roditelja (zapravo većina) koji se zalažu za primjenu cjeplju.
 - Doduše, napisali su: “Istovremeno, ove studije pokazuju da većina roditelja ipak podupire primjenu cjeplju.”

Za obitelj, za cjeplju – ali na dobrovoljnoj bazi

“Samokontrola i cjeplju nisu međusobno isključivi jer čak i oni koji su vjerni i prakticiraju apstinenciju mogu biti izloženi HPV-u, npr. u slučaju silovanja ili u braku sa zaraženim partnerom. Kao i kod ostalih javnozdravstvenih tema, kao što je pušenje, ne smijemo se ograničiti na strategiju smanjenja rizika kad je krajnji cilj eliminacija tog rizika.”

Peter Sprigg July 15, 2006; Washington Post
Autor je potpredsjednik u Family Research Council.



Dakle prepostavimo da se obitelj poput ove našla u Vašoj ordinaciji

Moguća poruka

- Strategije koje se temelje na dobi ciljne skupine omogućuju uspješniju primjenu nego strategije temeljene na riziku (npr. naša iskustva s HBV-om)
- Imunizacijom u jedanaestoj, dvanaestoj godini možemo zaštititi našu najranjiviju mladež, a time i vašu
- imunitetni korelati za oba cjepiva bolji su među mlađim adolescentima
- ostvarit će se trajnost zaštite i ona će vjerojatno biti dovoljna

- Prema tome u odgovoru na postavljeno pitanje s početka ovog izlaganja:
- Možemo očekivati postupnost u primjeni
- Ponudu argumentiranih podataka
- Sustavan, etički i profesionalni pristup ciljnim skupinama
- Središnji sustav pohrane podataka, praćenje učinkovitosti cijepljenja suvremenim postupnicima
- Stručnu i znanstvenu obradu

