

Λοίμωξη από τους ιούς των ανθρώπινων θηλωμάτων και προφυλακτικά εμβόλια

Νικολαΐδου Η.
Μηνιάτη Α.
Κατσάμπας Α.

Α' Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Τμήμα Σεξουαλικά Μεταδιδόμενων Νοσημάτων και HIV Λοίμωξης, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός"

Περίληψη

Η λοίμωξη από τους ιούς των ανθρώπινων θηλωμάτων ενοχοποιείται για την πρόκληση του 100% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, του 90% των καρκίνων του πρωκτού, του 40% των καρκίνων του πέους, του κόλπου και του αιδοίου και του 12% των καρκίνων της στοματοφαρυγγικής κοιλότητας. Τα προφυλακτικά εμβόλια έναντι των ιών αυτών βασίζονται στην ιδιότητα της L1 πρωτεΐνης του καψιδίου του ιού να σχηματίζει σωματίδια ίδια με το καψίδιο του ιού, τα οποία επάγουν την παραγωγή αντισωμάτων από τον ξενιστή. Σήμερα κυκλοφορούν δύο εμβόλια: ένα τετραδύναμο, που περιλαμβάνει τους γονότυπους 6, 11, 16 και 18 και ένα διδύναμο, που περιλαμβάνει τους γονότυπους 16 και 18. Τα εμβόλια δείχνουν να έχουν άριστη ασφάλεια, υψηλό βαθμό ανοσογονικότητας και ισχυρή προστασία από εμμένουσα λοίμωξη σε πλήρως εμβολιαζόμενες γυναίκες. Το μέγιστο όφελος κερδίζεται όταν αυτά χορηγούνται σε κορίτσια πριν την έναρξη της σεξουαλικής τους ζωής.

Infection from Human Papilloma Virus and Prophylactic Vaccines

Nicolaidou E., Miniati A., Katsambas A.

Summary

Human papillomavirus infection causes all cases of cervical cancer, 90% of cases of anal cancer, 40% of cases of vaginal, vulval and penile cancer and 12% of cases of oropharyngeal cancer. Two prophylactic vaccines have been developed, which are based on the ability of the viral L1 capsid protein to form virus-like particles that induce high levels of neutralizing antibodies. The vaccines have an excellent safety profile, are highly immunogenic and have type-specific protection against persistent infection in fully-vaccinated women. The maximum benefit is obtained when girls are vaccinated before starting their sexual activity.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Ιοί των ανθρώπινων θηλωμάτων, προφυλακτικά εμβόλια

KEY WORDS • Human papillomavirus (HPV), prophylactic vaccines

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας και οι προκαρκινικές αυτού αλλοιώσεις συνιστούν μέγιστο πρόβλημα υγείας των γυναικών παγκοσμίως. Κάθε χρόνο υπολογίζεται ότι διαγιγνώσκονται 510.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου τραχήλου μήτρας και κάθε χρόνο 288.000 γυναίκες πεθαίνουν από τη

νόσο.¹ Τα υψηλότερα ποσοστά καρκίνου παρατηρούνται σε περιοχές της Κεντρικής Αφρικής και της Κεντρικής και Νότιας Αμερικής, όπου υπολογίζεται ότι η επίπτωση ξεπερνά τις 45 περιπτώσεις/100.000 γυναίκες κάθε χρόνο.² Κλινικές, μοριακές και επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ιοί των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) προκαλούν το 100% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας, το 90% των καρκίνων του πρω-

κτού, το 40% των καρκίνων που εμφανίζονται στο πέος, το αιδοίο και τον κόλπο και το 12% περίπου των καρκίνων της στοματοφαρυγγικής κοιλότητας.³

ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΙΟΥΣ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΘΗΛΩΜΑΤΩΝ

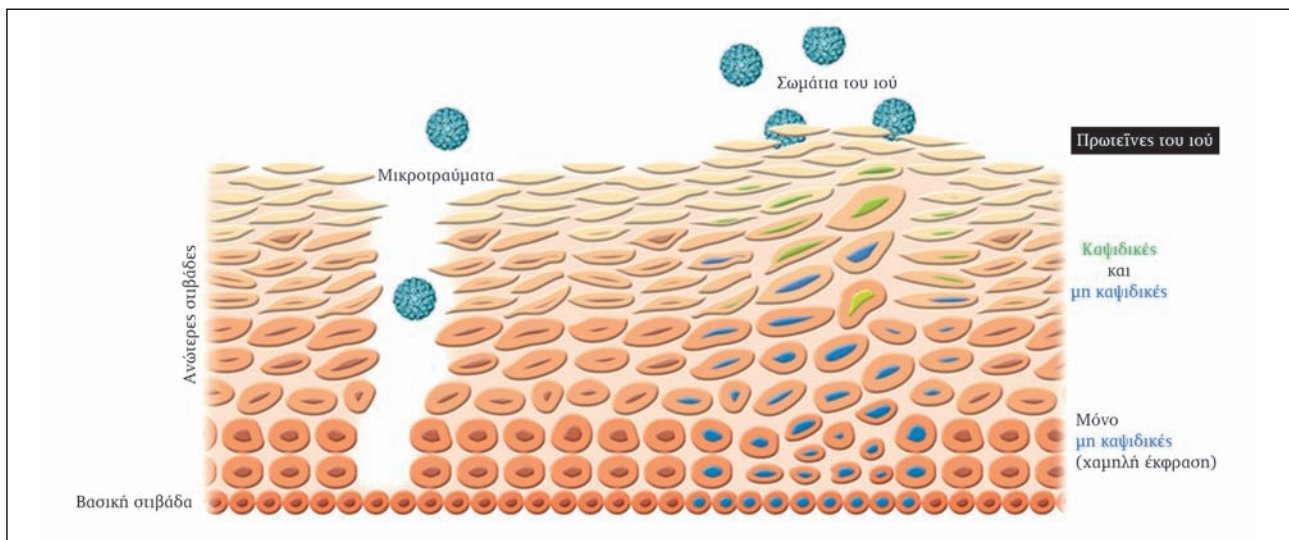
Η σεξουαλική επαφή θεωρείται η κύρια οδός μετάδοσης της HPV λοίμωξης.⁴ Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου είναι ο αριθμός των σεξουαλικών συντρόφων, η ηλικία έναρξης της σεξουαλικής ζωής, η χρήση προφυλακτικού, οι συνυπάρχουσες μολύνσεις και η ανδρική σεξουαλική συμπεριφορά. Η χρήση προφυλακτικού δεν αποτρέπει κατά 100% την πιθανότητα μετάδοσης. Η ανδρική περιτομή μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης της λοίμωξης.

Μέχρι σήμερα έχουν απομονωθεί πάνω από 100 γονότυποι των HPV, 40 εκ των οποίων προκαλούν μόλυνση στην πρωκτογεννητική περιοχή. Οι HPV διακρίνονται σε "υψηλού κινδύνου" και "χαμηλού κινδύνου", με βάση την εμπλοκή τους στην καρκινογένεση. Οι "υψηλού κινδύνου" τύποι είναι οι 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 και 66 και μπορούν να προκαλέσουν καρκίνου. Οι τύποι 16 και 18 είναι υπεύθυνοι για το 70% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας. Οι γονότυποι "χαμηλού κινδύνου" προκαλούν καρκίνο εξαιρετικά σπάνια, μπορούν, όμως, να προκαλέσουν χαμηλού βαθμού αλλοιώσεις στα κύτταρα του τραχήλου της μήτρας που δεν διαφέρουν από αυτές που προκαλού-

νται από τους "υψηλού κινδύνου" γονότυπους. Μεταξύ των γονοτύπων "χαμηλού κινδύνου", οι τύποι 6 και 11 ενοχοποιούνται για πάνω από το 90% των κονδυλωμάτων της πρωκτογεννητικής περιοχής. Άλλες βλάβες που προκαλούνται από τους γονότυπους "χαμηλού κινδύνου" είναι τα γιγαντιαία κονδυλώματα (όγκοι Buschke-Lowenstein) και η αναπνευστική θηλωμάτωση.

Οι HPV ανήκουν στην οικογένεια των DNA ιών. Το γονιδίωμά τους κωδικοποιεί 8 πρωτεΐνες: 2 δομικές πρωτεΐνες, τις L1 και L2, που σχηματίζουν το καψίδιο των ιών, και μερικές μη-δομικές πρωτεΐνες, που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον κύκλο ζωής των ιών. Σε αυτές ανήκουν οι πρωτεΐνες E1 και E2, που είναι υπεύθυνες για τον αναδιπλασιασμό του ιικού DNA και η πρωτεΐνη E4, που φαίνεται πως βοηθά τους ιούς να απελευθερώνονται από τα κύτταρα που μολύνουν.⁵ Τα γονίδια E6 και E7 των γονοτύπων "υψηλού κινδύνου" κωδικοποιούν πρωτεΐνες που είναι ικανές να καθιστούν τα επιθηλιακά κύτταρα άφθαρτα, γι' αυτό και πιστεύεται πως παίζουν καίριο ρόλο στην έναρξη της διαδικασίας της ογκογένεσης. Οι πρωτεΐνες αυτές παρεμβαίνουν στη φυσιολογική λειτουργία των ογκοκατασταλτικών γονιδίων, τροποποιώντας τον καθορισμένο γονιδιακό τους ρόλο.⁵

Οποιοδήποτε μικροτραύμα ή διάβρωση των επιφανειακών στιβάδων του επιθηλίου είναι ικανά να καταστήσουν τη βασική στιβάδα ευάλωτη στους HPV, με αποτέλεσμα να προκαλείται μόλυνση (Εικόνα 1). Η βασική στιβάδα αποτελεί την κύρια θέση εγκατάστασης της λοίμωξης. Τα μολυσμένα επι-



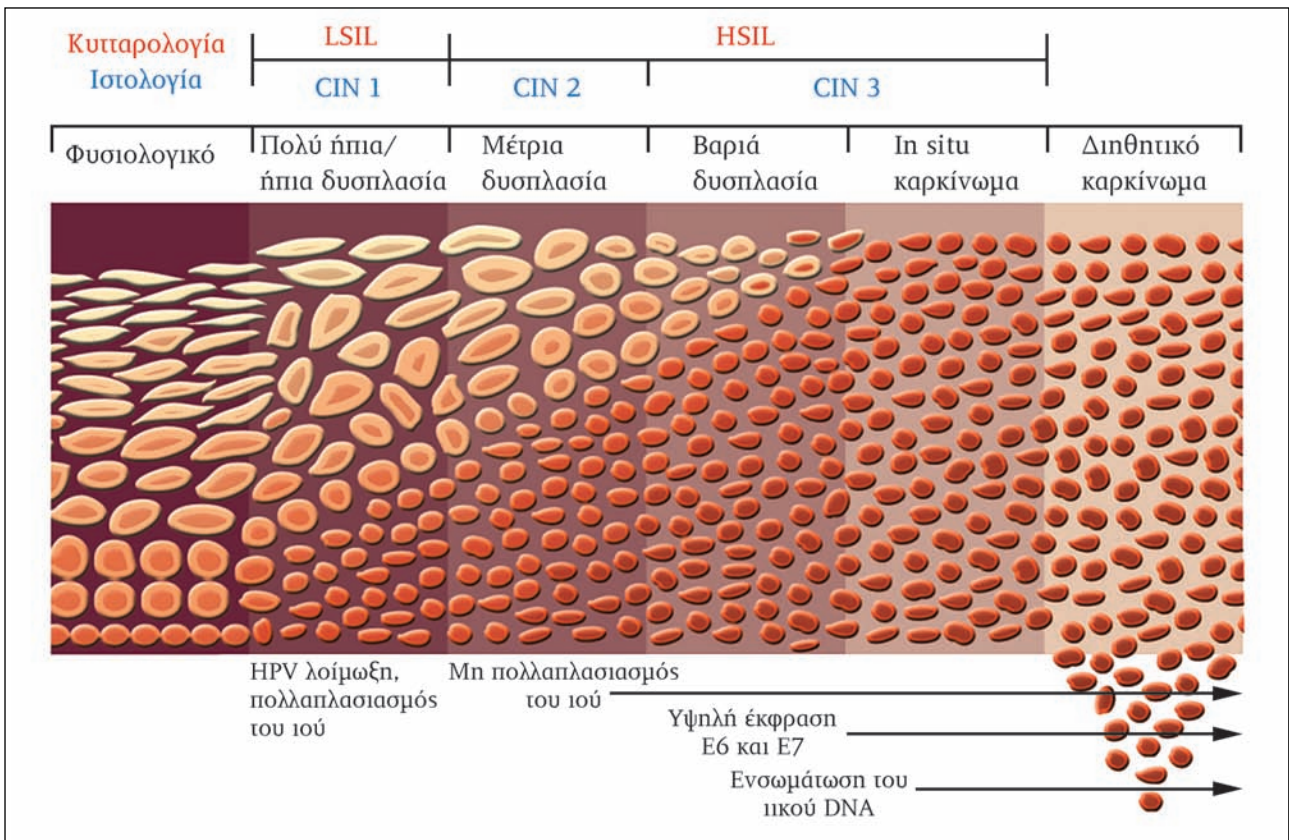
Εικόνα 1 – Ο κύκλος ζωής του ιού HPV6. Τυχόν μικροτραύμα οδηγεί σε λύση της συνέχειας των ανώτερων στιβάδων του επιθηλίου και επιτρέπει στον ιό να προσβάλλει τα βασικά κύτταρα. Το ιικό γονιδίωμα εμπεριέχεται ως επίσωμα στα βασικά κύτταρα, όπου η έκφραση των γονιδίων είναι χαμηλή. Η έκφραση των γονιδίων του ιού και ο πολλαπλασιασμός του λαμβάνει χώρα στις ανώτερες στιβάδες, στις οποίες τα επιθηλιακά κύτταρα διαφοροποιούνται. Η παρουσία του ιού προκαλεί μορφολογικές βλάβες στο επιθήλιο.

θηλιακά κύτταρα διαιρούνται. Από τα παραγόμενα κύτταρα, κάποια παραμένουν στη βασική συβάδα, ενώ άλλα μετακινούνται προς τις ανώτερες συβάδες και διαφοροποιούνται σε επιθηλιακά κύτταρα. Η παρουσία του ιού οδηγεί σε μορφολογικές αλλοιώσεις στο επιθήλιο, συμπεριλαμβανομένης της θηλωμάτωσης, της παρακεράτωσης και της κοιλοκυττάρωσης. Ο αναδιπλασιασμός του ιού είναι άρρηκτα συνδεδεμένος με το πρόγραμμα διαφοροποίησης των επιθηλιακών κυττάρων. Τα ιικά σωματίδια παράγονται μόνο στα πλήρως διαφοροποιημένα κύτταρα και τελικά αποβάλλονται. Επιδρώντας μόνο στα βασικά κύτταρα και εκτελώντας τον ιικό πολλαπλασιασμό μόνο σε πλήρως διαφοροποιημένα κύτταρα, οι HPVs αποφεύγουν το ανοσολογικό σύστημα του ξενιστή.⁶

Οι HPV λοιμώξεις είναι συνήθως παροδικές και στις περισσότερες γυναίκες λύνονται σε διάστημα λιγότερο από 2 χρόνια. Η επίμονη παρουσία τους συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου.

Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΠΡΟΣ ΤΟ ΔΙΗΘΗΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Η επίμονη λοίμωξη του τραχήλου της μήτρας από ογκογόνο HPV τύπο, κυρίως από τους HPV16 και HPV18, αποτελεί τον πιο σπουδαίο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση υψηλού βαθμού δυσπλασίας, η οποία θεωρείται προκαρκινική βλάβη. Η Εικόνα 2 απεικονίζει τα στάδια εξέλιξης από την καλοήγη βλάβη προς το διηθητικό καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας.⁶ Η λοίμωξη από τους HPV τύπους "υψηλού κινδύνου", ιδίως τον HPV16, μπορεί να οδηγήσει στην πρόκληση καλοήθους κονδυλωματώδους βλάβης, δυσπλασίας χαμηλού βαθμού, μερικές φορές ακόμα και σε πρώιμη υψηλού βαθμού δυσπλασία. Ο μέσος όρος των ετών που απαιτούνται για να φτάσει μια βλάβη να εξελιχθεί σε δυσπλασία υψηλού βαθμού είναι τα 7-10 έτη από την λοίμωξη.⁴ Το in situ καρκίνωμα είναι το αποτέλεσμα της συνδυασμένης επίδρασης της έκφρασης των γονιδίων



Εικόνα 2 – Η εξέλιξη από την καλοήγη βλάβη ως το διηθητικό καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας.⁶

LSIL: χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή βλάβη (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion), *HSIL*: υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή βλάβη (High-grade Squamous Intraepithelial Lesion), *CIN*: ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία τραχήλου μήτρας (Cervical Intraepithelial Neoplasia).

Ε6 και Ε7 του ιού αφενός, και της ενσωμάτωσης του ιικού DNA στο DNA του ξενιστή αφετέρου.⁴ Το διηθητικό καρκίνωμα συνιστά το τελευταίο στάδιο στη διαδικασία εξαλλαγής και υποδηλώνει πως έχει συμβεί ρήξη του φραγμού της βασικής μεμβράνης του επιθηλίου.

Στην Εικόνα 3 απεικονίζεται η σχέση μεταξύ της επίπτωσης της λοίμωξης του τραχήλου της μήτρας από τους HPV, της προκαρκινικής βλάβης και του καρκίνου.⁶

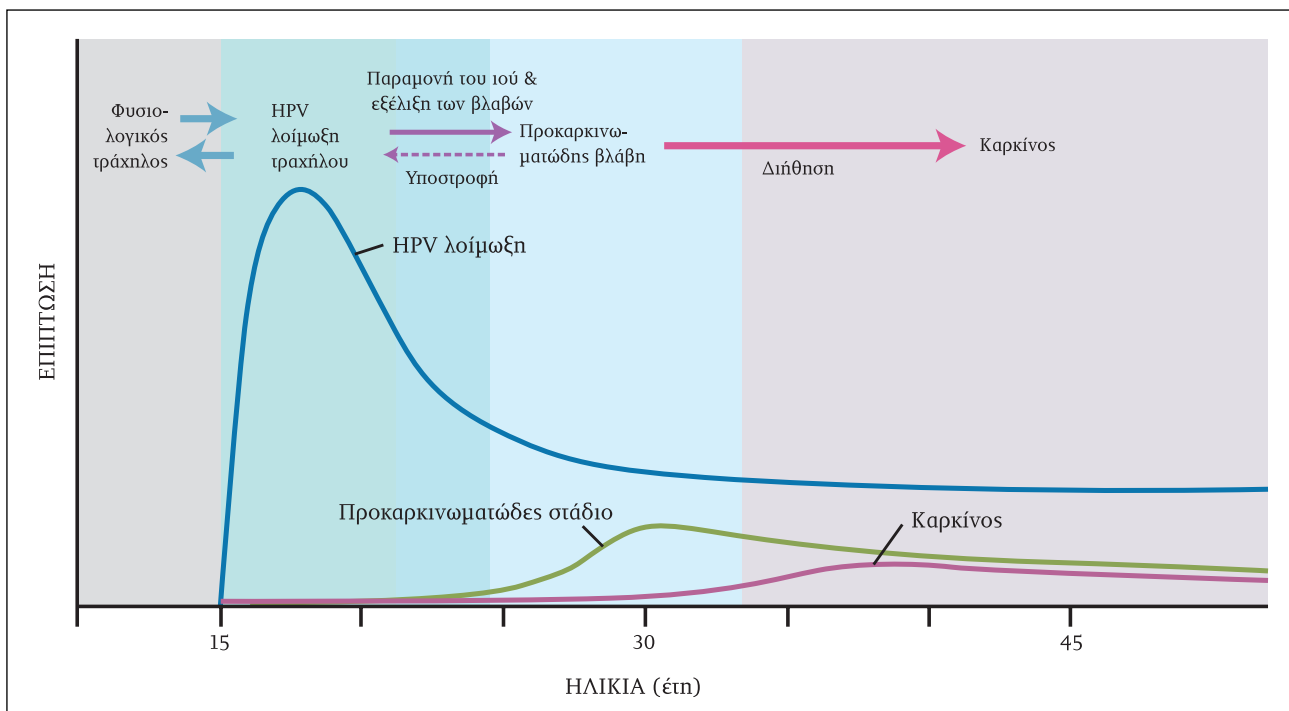
Εκείνο που είναι σημαντικό να επισημανθεί είναι ότι η μόλυνση από τους "υψηλού κινδύνου" HPV δε σημαίνει απαραίτητα και ανάπτυξη διηθητικού καρκινώματος. Ακόμα και μετά από μια τέτοια λοίμωξη μπορεί να ακολουθήσει αυτόματη υποστροφή των βλαβών, χωρίς την εμφάνιση μακροπρόθεσμων επιπτώσεων. Διαφάνεται, κατ' αυτόν τον τρόπο, ότι για την ογκογένεση διαδραματίζουν ρόλο και άλλοι παράγοντες, από τους οποίους μέχρι σήμερα έχει επιβεβαιωθεί μόνο το κάπνισμα.⁴

ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΑ ΕΜΒΟΛΙΑ ΚΑΤΑ ΤΩΝ HPV

Η αναγνώριση των HPV ως τη σημαντικότερη αιτία πρόκλησης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας οδήγησε στην ανάπτυξη προφυλακτικών εμβολίων για τις λοιμώξεις από τους ιούς αυτούς.

Δύο εμβόλια έχουν παρασκευαστεί μέχρι σήμερα. Και τα δύο περιέχουν την ιική πρωτεΐνη L1, που, όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, αποτελεί τη βασική δομική πρωτεΐνη του καψιδίου των ιών και φέρει τους κύριους ανοσολογικούς επιτόπους τους. Η πρωτεΐνη αυτή, όταν εκφράζεται σε κύτταρα, έχει την εγγενή ιδιότητα να αυτο-συναθροίζεται σε μόρια μιμούμενα το καψίδιο του ιού, τα οποία, όταν ενεθούν, μπορούν να επάγουν υψηλά επίπεδα ανοσολογικής απόκρισης με παραγωγή αντισωμάτων.

Για αυτήν την πρώτη γενιά εμβολίων, κατέστη αναγκαία η εστίαση στους τύπους του ιού που συχνότερα ανιχνεύονται στις καρκινικές βλάβες, δηλαδή



Εικόνα 3 – Επίπτωση της λοίμωξης από τους HPV, των προκαρκινικών βλαβών και του καρκίνου.⁶ Η καμπύλη της λοίμωξης από τους HPV τονίζει την υψηλή επίπτωση της λοίμωξης αμέσως μετά την έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας, η οποία ακολούθως πέφτει αφού ένα μεγάλο μέρος των λοιμώξεων αυτοπεριορίζονται. Η καμπύλη των προκαρκινικών βλαβών ακολουθεί αρκετά χρόνια μετά τη λοίμωξη από τους HPV, με την επίπτωση να είναι σημαντικά μειωμένη συγκριτικά με εκείνη της HPV λοίμωξης. Αυτό οφείλεται στο ότι υπάρχει χρονική καθυστέρηση μεταξύ της εγκατάστασης της λοίμωξης και της εμφάνισης των προκαρκινικών βλαβών, καθώς και στο ότι δεν εμφανίζουν όλες οι γυναίκες προκαρκινικές βλάβες. Η καμπύλη της επίπτωσης του καρκίνου ακολουθεί με διαφορά από τις άλλες δύο, αντανακλώντας το μακρύ μεσοδιάστημα εξέλιξης της προκαρκινικής βλάβης σε διηθητικό καρκίνωμα.

τους τύπους "υψηλού κινδύνου" 16 και 18, οι οποίοι και αναλογούν στο 70% όλων των περιπτώσεων του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Το ένα εμβόλιο είναι τετραδύναμο και περιλαμβάνει, εκτός από τους τύπους 16 και 18, και τους τύπους 6 και 11, οι οποίοι ευθύνονται για το 90% των κονδυλωμάτων της πρωκτογεννητικής περιοχής, ενώ το άλλο είναι διδύναμο και προστατεύει μόνο από τους τύπους 16 και 18. Για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των εμβολίων χρησιμοποιήθηκαν, ως σημεία αναφοράς, η εμφάνιση CIN-2/3 και αδενοκαρκινώματος *in situ*, καθώς θα ήταν ηθικώς μη αποδεκτό να αξιολογηθεί η εμφάνιση ή μη διηθητικού καρκίνου.

Τετραδύναμο ανασυνδυασμένο εμβόλιο κατά των τύπων HPV 6, 11, 16 και 18 [GARDASIL® (Merck & Co)]

Το τετραδύναμο εμβόλιο έχει εγκριθεί στις Η.Π.Α., την Αυστραλία, τον Καναδά και σε αρκετές Ευρωπαϊκές χώρες, μεταξύ των οποίων και η Ελλάδα.

Η αποτελεσματικότητά του εκτιμήθηκε σε ελεγχόμενες, διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες φάσεως II και III. Οι μελέτες της φάσης III, με το όνομα FUTURE (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease) εκτίμησαν την αποτελεσματικότητα του εμβολίου σε 5.455 (FUTURE I)⁷ και 20.583 (FUTURE II)^{8,9} γυναίκες.

Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών της φάσης III έδειξαν:

Future I: 100% αποτελεσματικότητα του εμβολίου στην προφύλαξη από κονδυλώματα της πρωκτογεννητικής περιοχής, ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία κόλπου/αιδοίου (VIN/VaIN) οποιουδήποτε σταδίου, καθώς και από CIN2/3 και αδενοκαρκίνωμα *in situ* του τραχήλου της μήτρας οφειλόμενα στους τύπους 6, 11, 16 και 18 που περιλαμβάνονται στο εμβόλιο. Τα αποτελέσματα αυτά αναφέρονται σε γυναίκες που εμβολιάστηκαν πλήρως και δεν εμφάνιζαν κανένα στοιχείο λοίμωξης από τα αντίστοιχα στελέχη των ιών πριν την έναρξη του εμβολιασμού. Η μέση παρακολούθηση των γυναικών ήταν 3 έτη.

Future II: 99% αποτελεσματικότητα του εμβολίου στην προφύλαξη από CIN2/3 και αδενοκαρκίνωμα *in situ* οφειλόμενα στους τύπους 16 και 18 που περιλαμβάνονται στο εμβόλιο. Τα αποτελέσματα αυτά αναφέρονται σε γυναίκες που εμβολιάστηκαν πλήρως και δεν εμφάνιζαν κανένα στοιχείο λοίμωξης από τα αντίστοιχα στελέχη των ιών πριν την έναρξη του εμβολιασμού. Η μέση παρακολούθηση των γυναικών ήταν 3 έτη.

Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου σε γυναίκες που είχαν ήδη προσβληθεί από κάποιο από τους τύπους των ιών που περιλαμβάνονται στο εμβόλιο είναι μικρότερη από τα ανωτέρω ποσοστά, γιατί ο εμβολιασμός δε διαφοροποιεί την πορεία μιας ήδη εγκαταστημένης λοίμωξης.

Σε δοκιμασίες μελέτης της ανοσοαπόκρισης, το 99.8% των κοριτσιών και γυναικών που έλαβαν το εμβόλιο εμφάνισαν τίτλο αντισωμάτων έναντι των στελεχών του εμβολίου σε διάστημα ενός μηνός από την τελευταία δόση. Ο τίτλος ήταν υψηλότερος από τον παρατηρούμενο μετά τη φυσική λοίμωξη. Η διάρκεια της ανοσοεπάρκειας μετά από λήψη του πλήρους σχήματος εμβολιασμού δεν έχει ακόμα σαφώς προσδιοριστεί.¹⁰

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες¹¹ του εμβολίου αφορούν στο σημείο της έγχυσης -ερύθημα, οίδημα, πόνος, κνησμός. Από τις συστηματικές επιπλοκές, οι συχνότερα εμφανιζόμενες είναι ο πυρετός, η κεφαλαλγία και η ναυτία. Οι παρενέργειες αυτές εμφανίστηκαν με την ίδια συχνότητα και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Πέντε από τις συμμετέχουσες που έλαβαν το εμβόλιο εμφάνισαν σοβαρές παρενέργειες, όπως βρογχόσπασμο, γαστρεντερίτιδα, κεφαλαλγία με υπέρταση, άλγος και δυσκολία στη χρήση της άρθρωσης πλυσίων του σημείου της έγχυσης (πιθανά σχετιζόμενη με τον εμβολιασμό) καθώς και κολπική αιμορραγία (πιθανά σχετιζόμενη με τον εμβολιασμό). Από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αναφέρθηκε ένα περιστατικό υπερευαισθησίας στα συστατικά του εμβολίου και μια περίπτωση έντονου ρίγους με κεφαλαλγία και πυρετό. Ποσοστό 0,2% των γυναικών τόσο από την ομάδα εμβολιασμού όσο και από την ομάδα ελέγχου διέκοψαν τον εμβολιασμό λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.¹¹ Δε σημειώθηκε κανένας θάνατος, αποτέλεσμα του εμβολιασμού ή της διαδικασίας.

Σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες,^{10,11} συνιστάται εμβολιασμός όλων των κοριτσιών ηλικίας 11-12 ετών. Τα μεγαλύτερα κορίτσια και οι γυναίκες μέχρι 26 ετών μπορούν, επίσης, να εμβολιαστούν, αλλά η αποτελεσματικότητα του εμβολίου διατηρείται μόνο για τους τύπους των ιών από τους οποίους δεν έχει μολυνθεί η γυναίκα. Το εμβόλιο χορηγείται ενδομυϊκά στην περιοχή του δελτοειδούς ή στο άνω έξω τεταρτημόριο της οπίσθιας επιφάνειας του γλουτού, σε τρεις χωριστές δόσεις των 0.5ml, σύμφωνα με το εξής σχήμα: 0 μήνες η πρώτη δόση, η δεύτερη δόση 2 μήνες μετά την πρώτη και η τρίτη δόση 6 μήνες μετά την πρώτη (σχήμα 0-2-6).

Μελέτες αποτελεσματικότητας του εμβολίου

στους άνδρες βρίσκονται σε εξέλιξη. Αν το εμβόλιο κριθεί αποτελεσματικό στους άνδρες, τότε θα συνεισφέρει στην προφύλαξή τους από α) κονδυλώματα της πρωκτογεννητικής περιοχής, β) από καρκινώματα της πρωκτογεννητικής περιοχής και γ) από καρκινώματα του πέους και της στοματοφαρυγγικής κοιλότητας οφειλόμενα στους HPV. Μαθηματικά μοντέλα, ωστόσο, έχουν δείξει ότι, αν η κάλυψη του εμβολίου είναι υψηλή στις γυναίκες, ο εμβολιασμός των ανδρών παράλληλα με αυτόν των γυναικών θα παρέχει μικρό προσθετικό όφελος στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Αντίθετα, αν η κάλυψη είναι μικρή, ο ταυτόχρονος εμβολιασμός και στα δύο φύλα αναμένεται αποτελεσματικότερος για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Διδύναμο ανασυνδυασμένο εμβόλιο κατά των τύπων HPV 16 και 18 [CERVARIX® (GlaxoSmithKline)]

Το διδύναμο προφυλακτικό εμβόλιο έχει μέχρι σήμερα εγκριθεί μόνο στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Τα αποτελέσματα από κλινικές μελέτες φάσης ΙΙΙ¹² σε 18.556 γυναίκες ηλικίας 15-25 ετών έδειξαν 90,4% αποτελεσματικότητα στην προφύλαξη από CIN-2 που σχετίζεται με λοίμωξη από τους τύπους 16 και 18 που περιλαμβάνονται στο εμβόλιο. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 15 μήνες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του εμβολίου ήταν συγκρίσιμες με αυτές της ομάδας ελέγχου. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πόνος στο σημείο της έγχυσης, ερυθρότητα ή οίδημα. Οι συστηματικές επιπλοκές που παρατηρήθηκαν ήταν ήπιες και αφορούσαν σε κεφαλαλγίες, εύκολη κόπωση, γαστρεντερικά ενόχληματα και πυρετό. Σοβαρές παρενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή του εμβολιασμού σημειώθηκαν στο 0.2% των γυναικών που εμβολιάστηκαν.

Το μέγιστο όφελος από το διδύναμο εμβόλιο, όπως και από το τετραδύναμο, πρόκειται να αποκομίσουν οι κοπέλες που θα εμβολιαστούν πριν την έναρξη της σεξουαλικής τους ζωής. Το εμβόλιο χορηγείται ενδομυϊκά σε τρεις δόσεις: η δεύτερη ένα μήνα μετά την πρώτη και η τρίτη πέντε μήνες μετά τη δεύτερη.

Η ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΝΕΩΝ ΕΜΒΟΛΙΩΝ

Η ανάπτυξη των νέων εμβολίων κατά του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας αποτελεί πολύ σημαντική

πρόοδο στον τομέα της προληπτικής ιατρικής. Ωστόσο, χρειάζεται να καταστεί σαφές ότι τα νέα αυτά εμβόλια δεν πρέπει να υποκαθιστούν τον έλεγχο των γυναικών με τεστPap, καθώς οι τύποι HPV16/18 που περιλαμβάνονται σε αυτά είναι υπεύθυνα για το 70% και όχι το 100% των καρκίνων τραχήλου μήτρας.¹³

Μοντέλα που έχουν δημιουργηθεί με σκοπό να εκτιμηθεί η επίδραση των νέων εμβολίων, δείχνουν ότι ο εμβολιασμός όλων των κοριτσιών ηλικίας 12 ετών μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου τραχήλου μήτρας στη διάρκεια της ζωής τους κατά 20-66%. Τα πλήρη οφέλη του εμβολιασμού θα γίνουν, βέβαια, ορατά μετά από 30-50 έτη από τον εμβολιασμό. Ο εμβολιασμός θα μειώσει, επίσης, τον κίνδυνο εύρεσης προκαρκινικών βλαβών στο τεστPap.¹⁰ Παρόλα αυτά, τα κλινικά οφέλη του εμβολιασμού συγκρινόμενα μόνο με τον έλεγχο με τεστPap, εξαρτώνται από την εφαρμογή και την αποτελεσματικότητα του τελευταίου.¹³ Στις ανεπτυγμένες χώρες με καλά οργανωμένα προγράμματα ελέγχου, η συνάρτηση κόστους-αποτελεσματικότητας του εμβολιασμού θα εξαρτηθεί 1) από το εάν θα μπορούσε να εφαρμοστεί το πρώτο τεστPap σε μεγαλύτερη ηλικία, 2) από το εάν ο έλεγχος θα μπορούσε να γίνεται λιγότερο συχνά και 3) από το εάν θα ήταν εφικτό να υιοθετηθεί μια συντηρητική αντιμετώπιση των διαφορούμενων και πολύ ήπιων ανωμαλιών στα αποτελέσματα του τεστ.

Αναμφίβολα, η επίδραση των νέων εμβολίων αναμένεται να είναι μεγαλύτερη στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες και όπου οι περισσότερες γυναίκες δεν έχουν καμιά πρόσβαση σε ελέγχους και σε επαρκή θεραπεία. Ωστόσο, διάφοροι παράγοντες μπορεί να περιορίσουν τη διανομή των εμβολίων αυτών σε αυτά τα κράτη. Τα εμβόλια είναι ακριβά στην παρασκευή και στη διανομή, καθώς απαιτούνται 3 ενδομυϊκές ενέσεις για τη χορήγηση και ψυχρές συνθήκες αποθήκευσης. Επιπροσθέτως, τον πληθυσμό-στόχο του εμβολιασμού αποτελούν κοπέλες προ της εφηβείας, πληθυσμός που δεν είναι εύκολο να συμπεριληφθεί σε ένα πρόγραμμα εμβολιασμού. Τέλος, παράγοντες όπως η απαίτηση 30-50 ετών προκειμένου να επιτευχθεί μείωση της επίπτωσης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας από τα εμβόλια, η μη κάλυψη όλων των τύπων HPV υψηλού κινδύνου από αυτά καθώς και το προφυλακτικό- και όχι θεραπευτικό- δυναμικό τους, τα κατατάσσουν ακόμα χαμηλά στις προτεραιότητες των προγραμμάτων υγείας των αναπτυσσόμενων χωρών.¹⁴

Ο εμβολιασμός κατά των HPV μπορεί να ασκήσει σπουδαία επίδραση στα ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας που σχετίζονται με τους ιούς. Όμως, πολλά είναι τα ερωτήματα που χρειάζεται να απαντηθούν και ποικίλες οι προκλήσεις που πρέπει να διευθετηθούν, προκειμένου να βεβαιωθεί ότι ο εμβολιασμός διεξάγεται σε κάθε πληθυσμό με τον πιο αποτελεσματικό, από πλευράς κόστους, τρόπο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Pagliusi S. World Health Organization. Human papillomavirus infection and cervical cancer. Available at: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/hpv/en/. Accessed October 26, 2006.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics: 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
- Cutts FT, Franceschi S, Goldie S, et al. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. *Bulletin of the World Health Organization* 2007;85:719-726.
- Schiffman M, Kjaer SK. Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monograph* 2003;31:14-19.
- Mahdavi A, Monk BJ. Vaccines against Human Papillomavirus and cervical cancer: promises and challenges. *Oncologist* 2005;10:528-538.
- Lowy DR, Schiller JT. Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Clin Invest* 2006;116:1167-1173.
- Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al (FUTURE I Investigators). Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928-1943.
- Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-1927.
- Ault KA, Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369:1861-1868.
- Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007; 56 (Early Release):1-24.
- Saslow D, Castle PE, Cox JT et al. American Cancer Society guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:7-28.
- Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al (HPV Patricia Study Group). Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:2161-2170.
- Nicolaidou E, Katsambas A. The burden of human papillomavirus infections and the expected impact of the new vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2007; 6:475-477.

Αλληλογραφία: Νικολαΐδου Η.

Νοσ. Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός",
Α΄ Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική
Ι. Δραγούμη 5, 161 21 Καισαριανή, Αθήνα

Η ΠΙΟ ΔΥΝΑΤΗ Φωτοπροστασία UVA-UVB



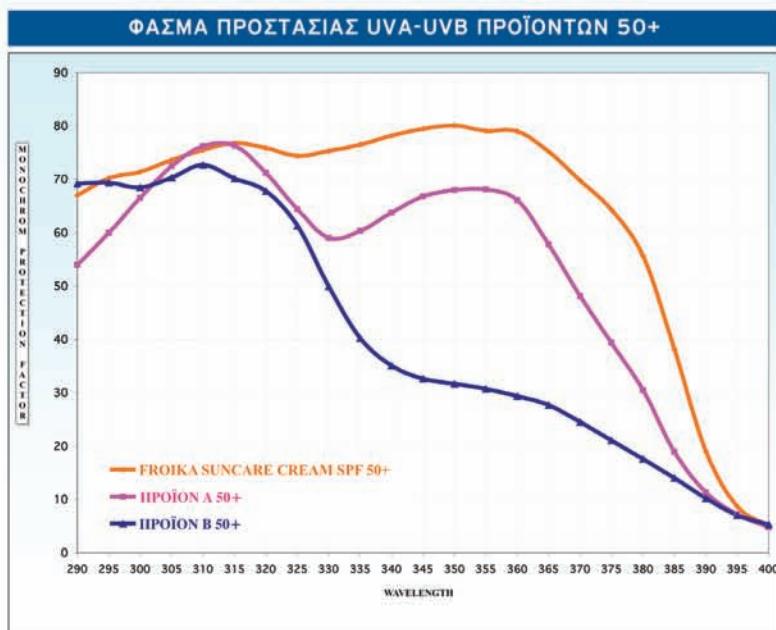
FROÏKA®

SUNCARE

Αντιλιακή ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ SPF 30 40 50+

AFTER SUN

- ☀️ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ
- ☀️ ΙΣΧΥΡΗ ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ
ΜΕ ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ
- ☀️ ΝΕΑ ΦΩΤΟΣΤΑΘΕΡΑ ΦΙΛΤΡΑ
ΑΔΙΑΒΡΟΧΕΣ ΣΥΝΘΕΣΕΙΣ
- ☀️ ΧΩΡΙΣ PARABEN



Μ. ΠΙΣΣΙΔΩΝΗΣ Α.Ε.

Η ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ UVA
UVA=ULTRA (5★)



FROÏKA SUNCARE
50+ CREAM

 FROÏKA® Α.Β.Ε.Ε.

ΑΘΗΝΑ: Αγησολάου 36, 166 75, τηλ.: 210 9605610-15, Fax: 210 9620097. ΘΕΣ/ΝΙΚΗ: Αριστοτέλους 28, τηλ.: 2310 243746, Fax: 2310 243747
Web site: www.froika.com, E-mail: info@froika.com, Τηλ. Επικοινωνίας: 210 9605610