

Стручно-методолошко упуство за спровођење препоручене имунизације против обољења изазваних хуманим папилома вирусом (ХПВ), вакцином Гардасил 9

Превенција обољења изазваних ХПВ се спроводи кроз примарну превенцију применом општих мера и имунизацијом у циљу смањења броја оболелих од ХПВ инфекција, секундарном превенцијом кроз скрининг рака грлића материце ради раног откривања и правовременог лечења, али и очувањем и унапређењем здравља становништва спровођењем здравствено васпитних мера усмерених на целу популацију, као и на групе и појединце под ризиком.

Вакцина против обољења изазваних хуманим папилома вирусима (ХПВ) је уведена у 111 земаља света у којима живи мање од 1/3 популације девојчица (40% светске популације у којој се региструје карцином грлића материце). Обухват у 2020. години је износио 13%. Вакцинација дечака је уведена у 40 земаља.

Према препорукама СЗО, имунизација против обољења изазваних ХПВ препоручује се када је превенција рака грлића материце јавноздравствени приоритет и када постоји економска одрживост имунизације у дужем периоду. Европски центар за превенцију и контролу болест (ECDC) је октобра 2012. године препоручио спровођење имунизације против обољења изазваних ХПВ код девојчица узраста 12-14 година. И СЗО и ECDC сматрају да скрининг, као меру секундарне превенције, треба спроводити паралелно са имунизацијом.

У свим земљама у којима је процес имунизације отпочео, носиоци здравствене политике су истакли да је подизање свести становништва, а посебно здравствених радника и родитеља о значају превенције ових обољења, кључно у циљу бољег спровођења вакцинације.

Рак грлића материце, представља озбиљан јавноздравствени проблем у Србији. Ова интервенција је исплатива, поготово у земљама где су ресурси ограничени, учесталост ХПВ инфекције висока, а обухват превентивним прегледима низак.

Регулатива

У складу са Законом о заштити становништва од заразних болести (“Сл. Гласник РС” бр. 15/2016, 68/2020 и 136/2020), Правилником о имунизацији и начину заштите лековима (“Сл. Гласник РС” бр. 88/2017, 11/2018, 14/2018, 45/2018, 48/2018, 58/2018, 104/2018, 6/2021 И 52/2021), Правилником о програму обавезне и препоручене имунизације становништва од заразних болести (“Сл. Гласник РС”, бр. 65/2020) дефинисано је спровођење препоручене имунизације против ХПВ.

То је имунизација коју је у обавези да препоручи доктор медицине или специјалиста одговарајуће гране медицине, у складу са програмом имунизације становништва против одређених заразних болести. Она се спроводи уз претходну писмену сагласност лица које се активно имунизује, односно његовог законског заступника. Писмена сагласност за препоручену активну имунизацију даје се на Обрасцу 3. који је саставни део Правилника о имунизацији и начину заштите лековима (у прилогу).

Напомена: За лица узраста до 15 година образац сагласности треба да потпише родитељ/старатељ.

ПОДАЦИ О ПАЦИЈЕНТУ

Име и презиме пацијента

Датум рођења

Број телефона

Адреса

Изјављујем да **САМ САГЛАСАН / НИСАМ САГЛАСАН** (заокружити) са

спровођењем активне / пасивне имунизације _____

(уписати назив имунолошког лека).

Од стране лекара су ми објашњене предности и ризици спровођења активне/ пасивне имунизације наведеним имунолошким леком.

Потпис пацијента или законског

Датум

заступника пацијента

ПОДАЦИ О ЛЕКАРУ

Име и презиме

Здравствена установа

Број телефона

Потпис и факсимил лекара

Напомена: Образац се чува као део медицинске документације пацијента.

Активна имунизација против ХПВ се препоручује код деце старије од девет година пре првих сексуалних односа, а првенствено код деце седмих разреда основних школа, током спровођења систематских прегледа, као и у складу са одобреним сажетком карактеристика лека од стране АЛИМС-а.

На основу потребног броја доза према Сажетку карактеристика лека, Стручно-методолошком упутству и информације о броју деце за коју је потписан образац сагласности, коју би требало да прикупе изабрани лекари/педијатри на нивоу домова здравља или преко школа, исказивањем заинтересованости родитеља, а након претходног организованог информисања родитеља о могућности вакцинације, могуће је израдити план потреба, односно дистрибуције вакцине до ИЈЗ/ЗЈЗ, односно домова здравља.

Гардасил 9

Деветовалентна ХПВ9 (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) вакцина (Гардасил 9) је одобрена од стране FDA 2014. године, а од стране ЕМА-е 2015. год., а стављена на листу Б РФЗО 2022. године.

Одобрена је за примену код жена и мушкараца узраста 9 година и старијих за превенцију премалигних и малигних лезија цервикса, вулве, вагине и ануса и превенцију аногениталних брадавица изазваних специфичним типовима ХПВ. Она је адсорбована, неинфективна, рекомбинантна вакцина против хуманог папилома вируса са антигеном (Л1 капсидни протеин) који је адсорбован на алуминијумски адјуванс. Не садржи конзервансе и антибиотике. Не садржи ДНК вируса и не може инфицирати ћелије, размножавати се или изазвати болест.

ХПВ вакцине су високо имуногене и као такве подстичу стварање високог титра неутралишућих антитела, за разлику од природне инфекције након које је стварање титра

антитела слабо. Више од 99% прималаца развија одговарајући ниво антитела на типове ХПВ укључене у вакцину месец дана после комплетне серије. Није познато да ли је интензитет хуморалног имуног одговора у корелацији са дуготрајном заштитом и није познат минимални заштитни титар антитела.

Сматра се да ХПВ вакцине подстичу стварање дуговечних ћелија имуноског система (меморијски-Б лимфоцити) који након поновног контакта с одговарајућим антигеном доводе до снажног имуног одговора и спречавају инфекцију. Вакцине немају терапијски ефекат на постојећу инфекцију или болест, иако је висока ефикасност код особа без евидентираних инфекције ХПВ типовима доказана у клиничким испитивањима. Претходна инфекција једним типом не умањује ефикасност вакцине у заштити од инфекције другим типовима који се налазе у вакцини.

Гардасил 9 штити против типова ХПВ који узрокују приближно 90% карцинома цервикса, више од 95% аденокарцинома *in situ* (АИС), 75-85% интраепителних неоплазија цервикса високог степена (ЦИН2/3), 85-90% карцинома вулве повезаних са ХПВ, 90-95% интраепителних неоплазија цервикса високог степена повезаних са ХПВ (ВИН 2/3), 80-85% карцинома вагине повезаних са ХПВ, 75-85% вагиналних интраепителних неоплазија високог степена повезаних са ХПВ (ВаИН2/3), 90-95% карцинома ануса повезаних са ХПВ, 85-90% аналних интраепителних неоплазија високог степена повезаних са ХПВ (АИН 2/3) и 90% гениталних кондилома. Трајање заштите након вакцинације ХПВ вакцином није познато (досадашње студије су показале да се заштита одржава најмање десет година). Након праћења у трајању од 60 месеци од вакцинације није било доказа о слабљењу заштите.

У циљу доношења одлуке о вакцинацији не препоручује се процена ХПВ статуса (ПАПА тестирање или скрининг на високо-ризичну ХПВ ДНК, тип-специфични ХПВ тестови, или ХПВ антитела). Идеално, вакцину треба дати пре потенцијалне експозиције ХПВ сексуалним контактом. Сексуално активне особе које нису биле заражене неким од типова ХПВ садржаним у вакцинама ће имати пун бенефит од вакцинације.

Дозирање

Врста вакцине	Узраст	Број доза
HPV9	9 до 14 година	2 дозе у размаку од 6 месеци
	≥15 година	3 дозе по шеми 0, 2, 6 месеци*

*Другу дозу треба применити најмање један месец након прве дозе, а трећу најмање 3 месеца након друге дозе. Све три дозе треба применити у року од 1 године. Убрзана вакцинација се не препоручује.

Дводозни режим

Другу дозу треба применити у периоду између 5. и 13. месеца након прве дозе. Уколико се друга доза примени раније од 5 месеци након прве, тада се мора применити и трећа доза.

Тродозни режим

Другу дозу треба применити најраније један месец након прве, а трећу најраније 3. месеца након друге дозе. Све три дозе треба применити у року од једне године. Ова шема примењује се код особа узраста 15 година и старијих.

Не постоји максимални интервал између доза (не дужи од 12 до 15 месеци).

Уколико је ХПВ вакцинација прекинута, нема потребе за понављањем доза. Уколико је изводљиво, исту ХПВ вакцину треба дати за комплетирање серије. Међутим, уколико није доступна вакцина којом је вакцинација започета, друга врста ХПВ вакцине се може дати да би се серија употпунила.

ХПВ вакцине се могу дати имунокомпромитованим особама. Међутим, имуни одговор односно ефикасност вакцине може бити мања него код особа које су имунокомпетентне.

Код женске популације узраста > 27 година није испитивана безбедност и ефикасност вакцине Гардасил 9.

Вакцинација и трудноћа

Вакцинација се не препоручује у трудноћи. Није неопходно тестирање на трудноћу пре вакцинације. Вакцинација није била узрочно повезана са негативним исходом трудноће или негативним ефектима на развој плода, али су подаци о вакцинацији у трудноћи ограничени. Уколико жена затрудни након отпочињања серије вакцинације, следећу дозу треба одложити до завршетка трудноће. Никаква интервенција није индикована.

Жене које доје могу да приме вакцину.

Мере опреза

Блага акутна болест (дијареја или блага инфекција горњих респираторних путева, са или без повишене температуре) није разлог за одлагање вакцинације.

Вакцинацију треба одложити у случају умерене до тешке акутне болести до опоравка.

Тешка алергијска реакција (анафилакса) на компоненту вакцине или на претходно дату дозу ХПВ вакцине је контраиндикација за вакцинацију. Евидентиран је ризик од анафилактичке реакције са учесталости 1,7/милион датих доза вакцине.

Клиничка истраживања су показала да су ХПВ вакцине ефикасне и безбедне. Најчешће нежељене реакције на ХПВ вакцину пријављене за време спровођења клиничких испитивања су локалне реакције на месту апликације. Расте учесталост локалних реакција са повећањем броја доза.

Према подацима СЗО, CDC и FDA нису забележене озбиљне нежељене реакције након примене ХПВ вакцине.

Као веома честе (>1/10) регистроване су главобоља, бол, оток и црвенило на месту апликације, као честе (>1/100 до <1/10) регистроване су вртоглавица, мучнина, повишена температура, замор и свраб и подливи на месту примене. Пријављене су различите системске реакције које укључују мучнину, вртоглавицу, болове у мишићима и малаксалост. Међутим, ови симптоми јављали су се са подједнаком учесталошћу код прималаца вакцине и прималаца плацеба.

Синкопа

Синкопа је пријављена код адолесцената који су примили ХПВ и друге вакцине препоручене за узраст. Може се јавити након, или чак и пре примене вакцине, посебно код адолесцената, као психогена реакција на иглу. Она може бити праћена неуролошким симптоматологијом као што су пролазни поремећај вида, парестезија и тоничко- клонични покрети током самог опоравка. Веома је важно да окружење буде безбедно, да прималац вакцине увек седи за време апликације вакцине и да остане под надзором у трајању од најмање 15 минута након вакцинације

Од стране Глобалног саветодавног одбора за вакцинацију ХПВ вакцина оцењена је као **високо (екстремно) безбедна**.

Услови чувања

Вакцине треба чувати у оригиналном паковању на температури хладног ланца од 2°C до 8°C (идеално на 5°C), заштићено од светлости. Вакцине су осетљиве на температуре ван хладног ланца (загревање и замрзавање). Вакцине се испоручују као суспензија у напуњеном шприцу. За време складиштења може доћи до формирања белог талога тако да вакцина мора обавезно да се добро протресе пре употребе.

У случају замрзавања вакцина није за употребу.

Начин апликације

Вакцина се апликује интрамускуларно (0,5 мл) у делтоидни мишић или горњу антеролатералну површину бутине.

Применити уз опрез код особа са тромбоцитопенијом или било којим обољењем које се односи на поремећај коагулације.

Може се применити истовремено са комбинованом вакцином која садржи токсид дифтерије и тетануса, вакцином против пертусиса (ацелуларна компонента) и/или полиомијелитиса (ИПВ).

Истовремено са другим вакцинама које се примењују ињекционим путем, треба применити на различитим екстремитетима/местима.