

10 באוקטובר, 2013

שאלות ותשובות בנושא חיסונים לנגיף הפפילומה

1. מהו נגיף הפפילומה ואילו חיסונים קיימים כנגדו ?

נגיף הפפילומה האנושי (HPV) הוא הזיהום השכיח ביותר המועבר במגע מיני בעולם המערבי והמחולל הבלעדי לסרטן צוואר הרחם וליבלות באיברי המין. הזנים מסוג 16 ו- 18 אחראים לכ- 70% ממספר החולות בסרטן צוואר הרחם מסוג תאי קשקש ול-80% ממקרי האדנוקרצינומה של צוואר הרחם. הזנים 6 ו- 11 גורמים ל- 90% מהיבלות החרוטיות (Acuminata Condyloma), כמעט לכל המקרים של יבלות חוזרות בדרכי הנשימה בילדות וכן לנגעים טרום ממאירים בדרגה נמוכה באברי המין. החיסון המיוצר באמצעות הנדסה גנטית הוא בצורת "חלקיק דמוי נגיף" המורכב מהחלבון העיקרי של קופסית הנגיף, ללא החומר הגנטי שלו. בצורה זו החיסון גורם ליצירת נוגדנים המונעים את היצמדות הנגיף לתאים אך אינו יכול לגרום להתמרה ממארת. שני החיסונים הקיימים היום הם:

החיסון הדו ערכי Cervarix (GSK): מכיל את האנטיגנים של הזנים 16 ו- 18 ובנוסף את מערכת האדג'ובנט ASO4 הכוללת מלחי אלומיניום בתוספת (MPL) monophosphoryl lipid A. החיסון רשום לשימוש לבנות ולנשים בגילאים 9-45.

החיסון הארבע ערכי, Gardasil (MSD): מכיל את האנטיגנים של הזנים 16, 18 וגם את הזנים 6, 11 יחד עם מלח אלומיניום (amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate) המשמש כאדג'ובנט. התכשיר רשום לבנות ולנשים מגיל 9 עד 45 שנים ולבנים ולגברים מגיל 9 עד 26 שנים.

2. מהו הנטל של מקרי סרטן צוואר הרחם בישראל ?

בישראל שיעורי התחלואה בסרטן צוואר הרחם הינם מעט נמוכים יותר מאשר במספר מדינות במערב (היארעות שנתית של 5.6 מקרים ל-100,000), אולם שיעור מקרי התמותה עקב המחלה הינו גבוה יחסית (2.1 מקרי תמותה ל-100,000 בשנה). יתכן והתמותה הגבוהה יחסית נובעת משיעור ההיענות הנמוך יחסית לבדיקות תקופתיות של צוואר הרחם (34.7% מהנשים בישראל לעומת 83.7% בארצות הברית).¹ על פי מחקר חדש שנעשה במעבדות "מכבי שרותי בריאות" בשיתוף עם משרד הבריאות (עבודת הדוקטורט של רוית בסל בהנחיית ד"ר אדוארדו שכטר, ד"ר ליטל קינן בוקר ופרופ' דני כהן), נמצא כי בישראל הזנים 16 ו- 18 גורמים לכ- 80% מכלל מקרי סרטן צוואר הרחם בנשים לעומת 70% במוצע בעולם.

במאמר עדכני מישראל מדווח כי בישראל מאובחנים כל שנה 180 מקרים חדשים של סרטן צוואר הרחם ומדי שנה מדווח על כ-80 מקרי תמותה עקב המחלה. כמו כן, מדווח על אלפי טיפולים הנעשים בישראל כל שנה לשם הרחקת נגעים טרום סרטניים הנגרמים עקב הזיהום בנגיפי הפפילומה.¹⁰

3. באילו מדינות בעולם מחסנים ל-HPV ?

משנת 2002 ניתנו בעולם למעלה מ-100 מיליון מנות חיסון ל-HPV. החיסון ניתן במספר רב של מדינות במספר יבשות כגון:

אמריקה: ארה"ב, קנדה, מקסיקו, פנמה, טרינידד וטובגו.

אירופה: אוסטריה, בלגיה, דנמרק, צרפת, גרמניה, יוון, איסלנד, אירלנד, איטליה, לטביה, לוקסמבורג, מקדוניה, הולנד, נורבגיה, פורטוגל, רומניה, סלובניה, ספרד, שבדיה, שוויץ, בריטניה.

אסיה: לאוס, דרום קוראה, ישראל.

אוקיאנווה: אוסטרליה, ניו זילנד.

החל מ-2013, בעזרת מימון בינלאומי, יתחילו לחסן בגאנה, קניה, מדגסקר, מלאווי, ניגריה, סירה לאון, וטנזניה. ב-2014 יתחילו לחסן ברואנדה, מוזמביק, דרום אפריקה, וזימבבואה.

חיסוני ה-HPV נמצאים בשגרת החיסונים ב-51 מדינות ברחבי העולם, ביניהן: ארה"ב, קנדה, 24 מדינות באירופה, ברזיל, אוסטרליה ועוד.

4. מהם הממצאים האחרונים על מועילות/יעילות החיסון ?

כיון שההתמרה הממארת עלולה להופיע שנים ולעיתים עשורים לאחר הזיהום בנגיף, ההוכחה החותכת והמלאה ליעילות החיסון במניעת סרטן צוואר הרחם צפויה להתקבל בטווח הארוך יותר, בעוד מספר שנים. לעומת זאת, קיימות עדויות רבות למועילות החיסון כבר בטווח הקצר.

אוסטרליה היא מהמדינות הראשונות שהכלילו את החיסון לסרטן צוואר הרחם בתוכנית החיסונים הלאומית (בשנת 2007) עם השגת שיעורי התחסנות גבוהים (>70%). במסגרת התכנית ניתן החיסון לבנות בגיל 12-13 שנים תוך השלמת סדרת החיסון לנשים עד גיל 26 שנים.

נתונים מאוסטרליה מעידים כי כבר כעבור כ-4 שנים מהכללת החיסון נצפתה ירידה חדה הן בשיעור היבלות באברי המין בקרב נשים וגברים והן בשינויים טרום ממאירים בצוואר הרחם.

שכיחותם של ממצאים טרום סרטניים בצוואר הרחם בדרגה גבוהה (high-grade abnormality (HGA)) בבנות שגילן פחות מ-18 שנים פחתה משמעותית לאחר תחילת תכנית החיסונים בהשוואה ל-4 השנים שקדמו לתחילת התוכנית באוסטרליה.³ בארה"ב נצפתה ירידה משמעותית בנגעים טרום סרטניים בדרגת CIN2+ על רקע זני הנגיף 16/18 בנשים אשר חוסנו לפחות 24 חודשים קודם לבדיקת ה-PAP (adjusted prevalence ratio=0.67).⁴

בתקופת תכנית החיסון באוסטרליה צנח שיעור הנשים והגברים (עד גיל 30) שאובחנו עם יבלות באברי המין. 5 הירידה המשמעותית ביותר נצפתה בקרב נשים מתחת לגיל 21. בקבוצת הגיל הזו השיעור פחת בלמעלה מ-90% (משיעור של 11.5% בשנת 2007 לשיעור של 0.85% בשנת 2011).^{5,6} ממצאים דומים תוארו גם במדינות נוספות (כגון דנמרק, ניו-זילנד, גרמניה וארה"ב).^{7,8}

5. מהן הנסיבות ומהי המשמעות של מדיניות החיסון ל-HPV ביפן?

ביפן הוחלט על השעיית ההמלצה לחסן ה-HPV על רקע "חשש ציבורי" מתופעות לוואי כדוגמת כאב ממושך בגפה. ההחלטה התקבלה בדיון בוועדה של משרד הבריאות היפני ברוב של 3 ל-2. לא קדם להמלצה מחקר אפידמיולוגי. יש לציין כי מתן החיסון לא הופסק ביפן וכל נערה שמבקשת להתחסן תוכל

להתחסן בחינם ביפן. אולם, ההמלצה הרשמית של משרד הבריאות היפני שקראה להתחסן כנגד הנגיף הוסרה בשלב זה.⁹

6. מהם הממצאים העיקריים של שני המאמרים שעליהם נסוב כיום הדיון ?

מדובר בשני מאמרים עם תיאורי מקרים של תופעות אוטואימוניות אשר אובחנו בנערות ונשים צעירות אשר קבלו בזמן משתנה לפני כן את החיסון GARDASIL.

המאמר הראשון מתייחס לקשר היפותטי בין חיסון כנגד HPV לבין SLE (Systemic Lupus erythematosus).⁹ במאמר מתוארים סיפורי המקרים של 6 נערות ונשים מאיטליה ומישראל. לשש הנשים, היה רקע אישי ו/או משפחתי של מחלה אוטואימונית קודם להתפרצות המחלה המדוברת. הנערות והנשים הללו פיתחו מחלה אוטואימונית בסמיכות זמנים כלשהיא לקבלת חיסון ל- HPV (ראה טבלה).

Table 1 Summary of six patients with SLE and/or SLE-like manifestations following HPV immunization

Patient number	Age of patient (years)	First manifestations (following HPV immunization)	Diagnosis of SLE/SLE-like disease (following HPV immunization)	Personal history of autoimmunity	Family history of autoimmunity	Diagnosis (following HPV immunization)	Response to therapy
1	32	1st dose	3rd dose	negative	positive	SLE	Good
2	29	2nd dose	2nd dose	positive	negative	SLE	Good
3	16	1st dose	1st dose	positive	positive	SLE-like	Good
4	16	2nd dose	2nd dose	positive	positive	Fever-APLA	Good
5	19	1st dose	2nd dose	positive	negative	SLE flare	Good
6	13	2nd dose	2nd dose	negative	positive	SLE	Good

שלוש נשים פיתחו SLE, באחת הנבדקות נצפתה התעוררות של מחלת SLE שכבר הייתה קיימת קודם לכן, באחרת מחלה דמוית SLE, ובמטופלת נוספת נצפתה מחלת חס ו- APLA (Antiphospholipids syndrome) שהיא מחלה אוטואימונית הגורמת לקרישיות יתר. החוקרים מסכמים כי דרושים מחקרים נוספים להערכת בטיחות החיסון בקרב אנשים עם מחלות אוטואימוניות-ראומטיות. במאמר השני מתוארות 3 נשים צעירות, שתיים מהן אחיות, שפיתחו אי ספיקה שחלתית מוקדמת, בסמיכות זמנים כלשהיא לקבלת החיסון. בשני מקרים זוהו נוגדנים סגוליים נגד שחלות ותיירוaid. מחברי המאמר מציעים את מתן החיסון ל- HPV כגורם אפשרי להתפתחות אי הספיקה השחלתית. החוקרים מסכמים שהיו דיווחים דומים בעבר, ולאור אי הביטחון על היעילות הקלינית של החיסון נגד HPV יש צורך במחקר נוסף.¹⁰

7. האם הממצאים הללו מצביעים על קשר סיבתי בין החיסון לתופעות המתוארות ?

המחקרים הנדונים כוללים סדרות מקרים קטנות מאוד של 3 חולות ו-6 חולות, ללא קבוצת ביקורת. דיווחי המקרה הספורדיים המתוארים מתארים קשר זמנים אפשרי בין החיסון לתופעת הלוואי, אך בודאי שאינם מוכיחים קשר סיבתי.

על מנת לחקור באופן מדעי ושיטתי חשד לקשר סיבתי בין קבלת החיסון ותופעות מסוימות כגון אמנוראה משנית או תופעות אוטואימוניות, יש להוכיח כי תופעות הלוואי החשודות שכיחות יותר בקרב בנות מחוסנות מאשר בלא מחוסנות.

בחישוב סטטיסטי המתבסס על ההיארעות הצפויה של מחלה אוטואימונית באוכלוסייה של נשים בגילאים הללו יתכנו מאות מקרים עם סיפור אקראי הדומה למקרים הבודדים המתוארים גם בהיעדר

קשר סיבתי כלשהו בין החיסון למחלה.¹¹

במאמרים הללו חסר מידע אפידמיולוגי חיוני אודות ההיארעות הצפויה של התופעות הללו באוכלוסייה מקבילה שלא חוסנה.

יש לציין, שגם מחברי המאמרים עצמם זהירים מאוד בפרשנות של ממצאיהם באומרים כי עבודתם מדגימה קשר זמנים בין החיסון לתופעות אוטואימוניות דמויות לופוס וכי יש להמשיך ולחקור את הנושא.⁹

"In the current study, a temporal association between immunization with HPV vaccine and the appearance of a spectrum of SLE-like conditions is reported....

Further studies are required to assess the safety of immunization with the HPV vaccine in patients with autoimmune-rheumatic diseases or in subject at risk of autoimmunity as well as the potential beneficial effect of preventive immunosuppressants."

8. מהם הממצאים העדכניים מארצות הברית וה- WHO לגבי בטיחות החיסון ?

בדומה לחיסונים אחרים שהוכללו בשגרת החיסונים ההמלצה למתן החיסון לסרטן צוואר הרחם ניתנה על בסיס ניסויים גדולים ומבוקרים היטב שנערכו טרם רישויו. מחקרי מעקב שלאחר הכללת החיסון (Post Licensure Studies) ממשיכים להתבצע כל העת והנתונים המתקבלים מעידים כי פרופיל הבטיחות של החיסון לסרטן צוואר הרחם דומה לזה של חיסוני שגרה אחרים הניתנים בקבוצת הגיל הנדונה.

במהלך הניסויים הקליניים של החיסון גרדסיל שקדמו לרישום החיסון לא נמצא הבדל בשיעור המקרים של אי ספיקה שחלתית או מחלות אוטואימוניות בקרב נשים שחוסנו ונשים שלא חוסנו.¹² הסיבות לאי ספיקה שחלתית מוקדמת הן שונות ומגוונות. יתכנו סיבות גנטיות, אנזימטיות, זיהומיות, דלקתיות, אוטואימוניות ולעיתים ללא סיבה ידועה. בנשים עם אמנוראה משנית יתכן סיכון מוגבר למחלות אנדוקריניות אוטואימוניות נוספות כגון תירואידיטיס, אדיסון, סכרת נעורים ועוד.¹⁶¹⁴¹³ בסקירת ספרות נרחבת לא נמצא מידע התומך בקשר בין החיסון גרדסיל להופעת כשל שחלתי ראשוני או משני.

במחקר תצפיתי רטרוספקטיבי שפורסם לאחרונה וכלל כ- 190,000 נשים שקיבלו לפחות מנה אחת של החיסון גרדסיל לא נמצא קשר זמנים בין התפרצות חדשה של מחלה אוטואימונית לבין מועד החיסון. המחקר הראה כי שכיחות SLE במחוסנות אינה גבוהה יותר מאשר באוכלוסייה הלא מחוסנת. החוקרים מסכמים כי מתן חיסון גרדסיל לנשים אינו מעלה את הסיכון למחלות אוטואימוניות.¹⁶ במחקר נוסף שבחן את בטיחות החיסון גרדסיל בחולות SLE לא נמצא הבדל משמעותי בשכיחות תופעות הלוואי בין מחוסנות חולות SLE למחוסנות בריאות. כמו כן, לא נמצא הבדל משמעותי בשיעור התלקחויות המחלה בהשוואה בין חולות SLE שחוסנו לבין קבוצת ביקורת שכללה חולות SLE שלא חוסנו.¹⁷

ביולי 2013 פרסם המרכז האמריקאי לבקרת מחלות (CDC) דו"ח מקיף שבחן את בטיחותו של החיסון נגד HPV בין השנים 2006-2013 בקרב למעלה מ-20 מיליון מחוסנות (כ- 56 מיליון מנות חיסון). מהדו"ח עולה כי בתקופה הזו נרשמו תופעות לוואי בשיעור של 1 ל-1000 מחוסנות. מרביתן (92%) הוגדרו כקלות, כגון: תופעות מקומיות באזור ההזרקה, ותופעות חולפות כגון כאב ראש, בחילה, סחרחורת ופריחה. תופעות בעלות אופי דומה סווגו כתופעות לוואי "קשות". בדו"ח זה אין תמיכה בעודף דיווחים על תופעות כגון כשל שחלתי או תופעות אוטואימוניות. ה-CDC הסיק כי המידע הקיים מעיד על בטיחותו של החיסון ותומך בהמשך השימוש בו.¹⁹

9. מהי המשמעות של עיכוב בתכנית ההתחסנות?

בהנחה זהירה שמתן החיסון ימנע לפחות 70% ממקרי סרטן צוואר הרחם, המשמעות של מניעת חיסון משנתון שלם של נערות הינה הופעה בעתיד של יותר מ- 120 מקרי סרטן צוואר הרחם ויותר מ- 50 מקרי מוות אצל בנות המחזור הזה באם הן לא יתחסנו כנגד HPV. צריך לזכור כי הנתונים שהובאו נכונים למספרים של שנתוני הלידה ולהתנהגות המינית ששררו לפני 20-30 שנה. מאחר ומדובר כיום בשנתונים גדולים יותר ובהתנהגות מינית שהיא היום מתירנית יותר, צפויים (באם לא תהא התערבות על ידי מתן חיסון) מקרים רבים יותר של תחלואה ותמותה מסרטן צוואר הרחם. זו אם כן המשמעות של המתנה והימנעות ממתן החיסון לשנתון שלם של בנות בכתה ח'. לאור הנתונים הללו, צריך שתהיה סיבה טובה מאד, אשר מבוססת על ראיות מדעיות מוצקות ובסיס נתונים אפידמיולוגי רחב, בכדי למנוע מהשנתון הנוכחי את החיסון ובכך לחשוף אותם לסיכון של הופעת מקרים לא מעטים של תחלואה ותמותה בעתיד מסרטן צוואר הרחם.

נכתב על ידי: ד"ר דיאנה טשר, ד"ר מיכל שטיין ופרופ' אלי סומך

REFERENCES

1. Tomljenovic L, Shaw CA. Human papillomavirus (HPV) vaccine policy and evidence-based medicine: are they at odds? *Ann Med.* 2013 ;45(2):182-93.
2. Bornstein J, Shavit O. Human Papillomavirus-Associated Diseases in Israel – The Controversy Continues. *Vaccine* (2013), (In Press)
3. Brotherton JM, Fridman M, May CL, Chappell G, Saville AM, Gertig DM. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet.* 2011;377(9783):2085-92.
4. Powell SE, Hariri S, Steinau M, et al. Impact of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV 16/18 related prevalence in precancerous cervical lesions. *Vaccine.* 2012;31(1):109-13.
5. Donovan B, Franklin N, Guy R, Grulich AE, Regan DG, Ali H, Wand H, Fairley CK. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trend in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(1):39-44.
6. Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013;346:f2032.
7. Flagg EW, Schwartz R, Weinstock H. Prevalence of anogenital warts among participants in private health plans in the US, 2003–2009: potential impact of HPV vaccination. *Am J Public Health* 2013;103:1428–35.
8. Baandrup L, Blomberg M, Dehlendorff C, Sand C, Anderson KK, Kjaer SK. Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program. *Sex Transm Dis* 2013;40:130–5.
9. Gilmour S, Kanda M, Kusumi E, Tanimoto T, Kami M, Shibuya K. HPV vaccination programme in Japan. *Lancet.* 2013 31;382(9894):768.
10. Gatto M, Agmon-Levin N, Soriano A, Manna R, Maoz-Segal R, Kivity S, Doria A, Shoenfeld Y. Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2013;32(9):1301-7
11. Colafrancesco S, Perricone C, Tomljenovic L, Shoenfeld Y. Human Papilloma Virus Vaccine and Primary Ovarian Failure: Another Facet of the Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants. *Am J Reprod Immunol.* 2013 Jul 31.

12. Siegrist CA, Lewis EM, Eskola J, Evans SJ, Black SB. Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(11):979-84.
13. Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 5:F123-38
14. Santoro N. Mechanisms of premature ovarian failure. *Ann Endocrinol (Paris).* 2003;64(2):87-92.
15. Dragojević-Dikić S, Marisavljević D, Mitrović A, Dikić S, Jovanović T, Janković-Raznatović S. An immunological insight into premature ovarian failure (POF). *Autoimmun Rev.* 2010;9(11):771-4.
16. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocrine Review.* 1997;18(1):107-34.
17. Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Slezak JM, Takhar H, Ackerson B, Cheetham TC, Hansen J, Deosaransingh K, Emery M, Liaw KL, Jacobsen SJ. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med.* 2012;271(2):193-203.
18. Mok CC, Ho LY, Fong LS, To CH. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(5):659-64.
19. Human papillomavirus vaccination coverage among adolescent girls, 2007-2012, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006-2013 - United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013 Jul 26;62(29):591-5.