

*Agnieszka Oldakowska, Magdalena Marczyńska, Sabina Dobosz,
Aleksandra Stańska-Perka, Jolanta Popielska, Małgorzata Szczepańska-Putz*

OCENA SKUTECZNOŚCI SZCZEPIENIA PRZECIWKO HPV DZIEWCZĄT ZAKAŻONYCH HIV NA PODSTAWIE BADANIA OBECNOŚCI PRZECIWCIAŁ POSZCZEPIENNYCH

EVALUATION OF ANTIBODY RESPONSE TO HPV VACCINATION IN HIV INFECTED GIRLS

Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego WUM,
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie

STRESZCZENIE

WPROWADZENIE. U kobiet zakażonych HIV obserwuje się częstsze w porównaniu do populacji kobiet zdrowych występowanie zakażenia HPV oraz wyższe ryzyko rozwoju raka szyjki macicy. Szczepienie przeciwko HPV jest skuteczną metodą ochrony przed zakażeniem u osób bez niedoborów odporności.

CEL. Ocena skuteczności szczepień przeciwko HPV u pacjentek zakażonych HIV na podstawie obecności przeciwciał poszczepiennych oraz ocena czynników wpływających na skuteczność szczepień.

PACJENCI I METODY. Przeciwciała poszczepienne oznaczono u 17 dziewcząt zakażonych HIV, zaszczepionych w wieku od 9 do 17 lat (średnio 11,5 roku). Pacjentki otrzymały 3 dawki czterowalentnej szczepionki przeciwko HPV (typy 6/11/16/18). Przeciwciała oznaczano w okresie od 1 miesiąca do 2 lat (średnio 18 miesięcy) po trzeciej dawce szczepionki, testem ELISA HPV IgG (Dia.Pro Diagnostic Bioprobes). Wszystkie pacjentki otrzymywały skojarzone leczenie antyretrowirusowe (cART). Analizowano: wiek rozpoznania zakażenia HIV, wiek w momencie rozpoczęcia szczepień, klasyfikację kliniczną i immunologiczną w momencie rozpoznania, w trakcie obserwacji, w momencie szczepienia i przy oznaczeniu przeciwciał anty-HPV.

WYNIKI. Przeciwciała poszczepienne stwierdzono u wszystkich 17 (100%) dziewcząt. Zakażenie HIV rozpoznano w wieku od 1 m.ż. do 10,5 roku (średnio 3,5 roku). Do czasu rozpoczęcia badania objawy AIDS wystąpiły u 5 z 17 (29,5%), umiarkowane objawy u 5 z 17 (29,5%) dziewcząt. Łagodne objawy zakażenia wystąpiły u 7 z 17 dziewcząt. Umiarkowaną immunosupresję do czasu badania stwierdzono u 8/17 (47%) dzieci, a głęboką u 9/17 (53%). W trakcie szczepień wszystkie dziewczęta miały co najwyżej łagodne objawy zakażenia HIV, 15 nie miało niedoboru odporności, u 2 stwierdzono umiarkowany niedobór odporności. W momencie oznaczenia przeciwciał wszystkie dziewczęta miały jedynie łagodne objawy choroby i nie miały niedoboru odporności komórkowej.

WNIOSKI. Szczepienia przeciwko HPV u dziewcząt zakażonych HIV spowodowały wytworzenie przeciwciał. Na szczepienia odpowiedziały również pacjentki ze stwierdzonym w przeszłości głębokim niedoborem odporności.

SŁOWA KLUCZOWE: *zakażenie HIV, szczepienie przeciwko HPV, przeciwciała poszczepienne*

ABSTRACT

BACKGROUND. HIV-infected women have an increased prevalence of HPV infections and high risk of cervical cancer. HPV vaccines seem to be a successive method of prevention in immunocompetent women.

AIM. To evaluate HPV vaccination effectiveness based on the presence of HPV antibodies in HIV infected girls and to establish factors, which influence vaccination effectiveness.

PATIENTS AND METHODS. Post vaccination antibodies were evaluated in 17 HIV –infected girls who received 3 doses of quadrivalent (types 6/11/16/18) HPV vaccine at the mean age of 11,5 years (range 9-17 yr). HPV

antibodies were checked 1 month to 2 years (mean 18 months) after the third vaccine dose by ELISA HPV IgG assay (Dia.Pro Diagnostic Bioprobes). All patients have been receiving combined antiretroviral treatment (cART). Analyzed factors included: age at HIV diagnosis, age at the first vaccine dose, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) classification at diagnosis, at vaccination and at evaluation.

RESULTS. HPV antibodies were present in all 17 (100%) patients. HIV-infection was diagnosed at the mean age of 3,5 years (range 1 month – 10,5 years). Nadir clinical CDC category: 7/17 patients (41%) – A, 5/17 (29,5%) – B, 5/29 (29,5%) - C. Nadir CDC count pointed moderate immunosuppression in 8/17 (47%) children and severe in 9/17 (53%). At vaccination 15/17 girls had CDC classification N1/A1, 2/17 (11,7%) were classified N2. At evaluation all girls had CDC classification N1 or A1.

CONCLUSIONS. HPV vaccination in HIV infected girls resulted in successful antibody response. Immune recovery due to cART resulted in a good vaccine response, even in children with prior severe immunodeficiency.

KEY WORDS: *HIV infection, vaccination against HPV, post-vaccination antibodies*

WSTĘP

Skojarzone leczenie antyretrowirusowe (cART, ang. *combined Active Antiretroviral Treatment*) zmieniło rokowanie u dzieci zakażonych HIV: wydłużyło czas przeżycia, zmniejszyło ryzyko zgonu z powodu AIDS (1,2). Dzieci zakażone wertykalnie dzięki leczeniu mają szanse na założenie rodziny i posiadanie zdrowego potomstwa. Aktywność seksualna wiąże się z ryzykiem zakażenia HPV, jednym z najczęstszych zakażeń przenoszonych drogą kontaktów seksualnych. U osób bez niedoborów odporności większość zakażeń HPV ma charakter przejściowy. Jednak przewlekłe zakażenie HPV może prowadzić do zmian przedrakowych i raka szyjki macicy. Za rozwój około 70% wszystkich przypadków raka szyjki macicy odpowiedzialne są typy HPV 16 i 18. Natomiast kłykciny narządów płciowych w 90% przypadków są spowodowane zakażeniami typami o niskim ryzyku onkogenym tj. 6 i 11.

U kobiet HIV(+) zakażenia HPV są częstsze, wiążą się z wyższym ryzykiem przewlekłej infekcji, szybszą progresją do raka inwazyjnego oraz z gorszą odpowiedzią na leczenie (3,4,5). Skuteczne leczenie cART nie zmniejsza częstości zakażenia HPV (6). Ochrona dziewcząt HIV(+) przed zakażeniem HPV jest bardzo istotnym elementem działań profilaktycznych (7,8).

Szczepienie przeciwko HPV jest skuteczną metodą zapobiegania zmianom dysplastycznym i nowotworowym szyjki macicy, stymuluje wytwarzanie wysokich mian przeciwciał ochronnych. Od 2012 r. zaleca się szczepić również chłopców (szczepionką czterowalentną), w celu zapobiegania zmianom nowotworowym i kłykcynom narządów płciowych (9,10). Dodatkową korzyścią szczepienia jest ograniczenie szerzenia się zakażeń. Koinfekcje HIV i HPV zwiększają ryzyko transmisji obydwu wirusów.

Zalecenia dotyczące opieki nad dziećmi zakażonymi HIV podkreślają kluczową rolę szczepień w profilaktyce dodatkowych infekcji (7). Skuteczność

szczepień u osób z immunosupresją jest słabsza: niższy odsetek osób odpowiada na szczepienie, obserwowano szybsze zanikanie przeciwciał poszczepiennych oraz złą odpowiedź na rewakynację.

Celem pracy była ocena poziomu przeciwciał po pełnym cyklu szczepień przeciwko HPV dziewcząt zakażonych HIV oraz ocena czynników wpływających na skuteczność szczepień.

MATERIAŁ I METODY

Przeciwciała poszczepienne anty-HPV w klasie IgG oznaczono u 17 dziewcząt w wieku od 10 do 18 lat (średnio 13 lat i 10 m-cy) zakażonych HIV. Rozpoznanie zakażenia HIV u dzieci poniżej 18 miesiąca życia postawiono na podstawie dwukrotnego stwierdzenia obecności wirusa (hodowla wirusa, PCR HIV, oznaczenie antygeny p24), u dzieci >18 miesięcy na podstawie testów immunoenzymatycznych, potwierdzonych testem Westen-blot. Wszystkie dziewczynki otrzymywały leczenie antyretrowirusowe. Schemat szczepień polegał na podaniu 3 dawek czterowalentnej szczepionki przeciwko HPV (Silgard, MSD). Średnio po 18 miesiącach (od 1 miesiąca do 2 lat) od ostatniej dawki szczepionki oznaczono przeciwciała testem ELISA HPV IgG (Dia. Pro Diagnostic Bioprobes). Dla każdego wyniku dodatniego wyliczono indeks przeciwciał, będący ilorazem ekstynkcji badanej próbki i wartości cut-off. Nie badano przeciwciał anty HPV przed szczepieniem.

Wiremię HIV (VL-liczbę kopii/ml) oznaczono metodą Real Time PCR, testem HIV-1 Abbott (granica detekcji 40 kopii/ml), liczbę i odsetek limfocytów T CD4 metodą cytometrii przepływową. Analizowano: drogę zakażenia HIV i wiek rozpoznania, wiek rozpoczęcia szczepień przeciwko HPV, klasyfikację kliniczną i immunologiczną oraz poziom wiremii HIV w momencie rozpoznania zakażenia HIV, w trakcie obserwacji, w momencie szczepień i oceny przeciwciał poszczepiennych.

Na udział w badaniu uzyskano świadomą zgodę rodziców lub opiekunów prawnych wszystkich dzieci w ramach „Programu leczenia dzieci zakażonych HIV”, obejmującego szczepienia ochronne.

WYNIKI

Po szczepieniu przeciwko HPV wykryto przeciwciała w klasie IgG u wszystkich 17 pacjentek (100%). Najniższy indeks przeciwciał wynosił 1,5, u 5 dziewczynek indeks przeciwciał był >7.

W 16 przypadkach rozpoznano odmatczyne zakażenie HIV, jedna dziewczynka została przypuszczalnie zakażona jatrogennie, w wieku noworodkowym. Zakażenie HIV zdiagnozowano w wieku od 1 miesiąca do 10,5 roku (średnio w wieku 3,5 roku). W momencie rozpoznania 10 (59%) dziewczynek miało łagodne objawy kliniczne choroby, 3 (17,5%) umiarkowane, u 4 (23,5%) wystąpiły objawy AIDS. Prawidłowe wartości i odsetek limfocytów T CD4 stwierdzono u 4 (23,5%) pacjentki, umiarkowany niedobór odporności również u 4 (23,5%), a głęboki niedobór odporności aż u 9 (53%) dzieci. Do czasu oznaczania przeciwciał głęboki niedobór odporności wystąpił u 9 (53%) dzieci, u pozostałych 8 stwierdzono umiarkowany niedobór odporności; u 5 (29,5%) dzieci wystąpiły objawy kliniczne AIDS.

Tabela I. Odpowiedź poszczepienna i charakterystyka pacjentek HIV (+).

Table I. Vaccination effectiveness and clinical characteristic of HIV infected patients.

Lp	Wiek w momencie rozpoczęcia szczepień przeciwko HPV (w latach)	Czy wystąpił kiedykolwiek głęboki niedobór odporności?	Czas od zakończenia cyklu szczepień przeciwko HPV (w miesiącach)	Indeks przeciwciał anti-HPV
1	10,5	tak	12	2,08
2	13,4	nie	22	4,47
3	9	nie	22	2,98
4	12,4	tak	22	3,37
5	14	nie	22	1,50
6	13,6	tak	24	>7,35
7	10,9	tak	25	>7,35
8*	17,1	tak	3	5,99
9	11,8	tak	16	7,05
10	9,7	nie	24	>7,35
11	10,9	nie	24	4,37
12	9,1	tak	9	5,84
13	9,9	nie	18	5,89
14	11,7	tak	22	>7,35
15	11,6	nie	12	5,99
16	8,8	nie	1	3,64
17	11	tak	22	5,19

*wykluczono zakażenie HIV u matki

Szczepienia przeciwko HPV rozpoczęto w wieku od 9 do 17 lat (średnio w wieku 11,5 roku). W czasie realizowania cyklu szczepień wszystkie dziewczynki miały co najwyżej łagodne objawy zakażenia HIV, 15 nie miało niedoboru odporności, 2 dziewczynki miały umiarkowany niedobór odporności, u wszystkich poziom wirerii HIV był niewykrywalny.

W momencie badania przeciwciał u żadnej z pacjentek nie stwierdzono niedoboru odporności, wszystkie miały co najwyżej łagodne objawy zakażenia. Leczenie antyretrowirusowe było skuteczne u 16 (94%) pacjentek (VL poniżej detekcji testu), u jednej poziom wirerii wynosił 2,73 log₁₀ kopii. Charakterystykę pacjentek i odpowiedź na szczepienia przedstawiono w tabeli I.

DYSKUSJA

Szczepienia przeciwko HPV u kobiet immunokompetentnych skutecznie zapobiegają zmianom przednowotworowym i nowotworowym szyjki macicy, a przeciwciała poszczepienne utrzymują się przez okres przynajmniej 9 lat (9,11). Najlepiej jest rozpocząć szczepienia przed rozpoczęciem aktywności seksualnej (12). Dzieci w wieku 9-15 lat odpowiadają wyższym poziomem przeciwciał w porównaniu z osobami szczepionymi później (9).

W Polsce zarejestrowano dwie szczepionki przeciwko HPV: dwuwalentną przeciwko typom onkogennym 16,18 (HPV2 – Cervarix, GSK) dla dziewcząt oraz czterowalentną przeciwko typom onkogennym 16,18 oraz nieonkogennym 6,11 (HPV4 – Silgard, MSD) dla dziewcząt i chłopców. U dziewcząt zakażonych HIV prawdopodobnie korzystniejsze jest stosowanie szczepionki dwuwalentnej, bardziej immunogennej w stosunku do serotypów 16,18 (co jest istotne w zapobieganiu rozwojowi raka szyjki macicy) (7).

Bezpieczeństwo i skuteczność czterowalentnej szczepionki przeciwko HPV (Gardasil) stosowanej u dzieci zakażonych HIV było przedmiotem badania prowadzonego przez *Levina* i in. (13). Badaniem objęto 126 dzieci w wieku 7-12 lat. Profil bezpieczeństwa szczepień oceniono jako bardzo dobry, porównywalny ze szczepieniami u dzieci zdrowych, a niepożądane odczyny poszczepienne miały charakter reakcji miejscowych. W badaniu tym przeciwciała poszczepienne przeciwko typom 6,11,16 stwierdzono u 100% dzieci, a przeciwko wszystkim czterem serotypom HPV u ponad 96% dzieci. Oznaczono również średnie geometryczne stężenia przeciwciał, które dla HPV 6 i 18 były o 30% - 50% niższe niż w grupie dzieci zdrowych (13).

Przeciwciała anti-HPV obecne w błonie śluzowej narządów płciowych pełnią funkcję ochronną w miejscu potencjalnego wtargnięcia wirusa. W pracy *Einstein* i in. wykazano, że im wyższy jest poziom przeciwciał

w surowicy, tym wyższy jest ich poziom w wydzielinie szyjkowo-pochwowej (14). W badanej grupie przeciwciała przeciwko HPV w surowicy stwierdzono u 100% dziewczynek, u 29,5% indeks przeciwciał był wysoki i wynosił >7. Zaplanowano dalsze monitorowanie poziomu przeciwciał.

Wykazano, że u dzieci zakażonych HIV, pomimo skutecznego schematu szczepień, szybciej zanikają przeciwciała poszczepienne (15). Obecne zalecenia obejmują monitorowanie odpowiedzi poszczepiennej (przeciwko tężcowi, odrze, śwince, różyczce, wzv B) i podawanie dodatkowych dawek w zależności od poziomu przeciwciał (7). Nie ustalono ochronnego miana przeciwciał dla HPV. W badaniach *Levina* i in. zaplanowano podanie kolejnej dawki szczepionki przeciwko HPV po 72 tygodniach (13).

W przedstawionej pracy nie oznaczono przeciwciał anty HPV przed szczepieniem.

W badaniach *Levina* i in. niewielki odsetek dzieci zakażonych HIV (4%) posiadał przeciwciała przed szczepieniem (13). Nawet po naturalnej infekcji HPV tylko u 20-40% kobiet stwierdza się przeciwciała, o niższych mianach, które długofalowo nie chronią przed reinfekcją (16).

U pacjentów, u których zakażenie HIV rozpoznano na etapie zaawansowanej choroby, z głębokim niedoborem odporności, pomimo leczenia nie dochodzi do pełnej rekonstrukcji układu immunologicznego. Wiadomo, że dzieci z głębokim niedoborem odporności gorzej odpowiadają na szczepienia. Badania przeprowadzone w Polsce u dzieci otrzymujących cART, wykazały niższą skuteczność szczepień w porównaniu do dzieci zdrowych. Na szczepienia podstawowe przeciwko odrze odpowiedziało 77% dzieci leczonych antyretrowirusowo, jedynie 46% wytworzyło przeciwciała po podaniu dawki przypominającej (17). Lepsza była odpowiedź na szczepienia przeciwko wzv B, gdzie na szczepienie podstawowe odpowiedziało 93% dzieci (18). W przedstawionej pracy na szczepienia odpowiedziały wszystkie dzieci, także te, które w przeszłości miały głęboki niedobór odporności oraz takie, u których chorobę rozpoznano późno, na etapie AIDS.

Ponad połowa badanych dziewczynek miała w przeszłości zaawansowany niedobór odporności. Nie ma danych, jak długo utrzymuje się odpowiedź poszczepienna przeciwko HPV u dzieci z immunosupresją. Oznaczenia HPV IgG bez wyodrębnienia serotypów mogą być przydatne w ocenie utrzymywania się odpowiedzi poszczepiennej i w ewentualnych decyzjach o konieczności podawania dawek przypominających.

Szczepienia ochronne, a nawet udokumentowana odpowiedź na szczepienia przeciwko HPV, nie zwalniają ze stałej opieki ginekologicznej. U osób zakażonych HIV przewlekłe zakażenie częściej może być

spowodowane innymi serotypami, nieuwzględnionymi w szczepionce (3).

WNIOSKI

Szczepienia przeciwko HPV u dziewcząt zakażonych HIV są skuteczne.

Przeciwciała po szczepieniu stwierdzono u wszystkich pacjentek, także u tych, które w przeszłości miały objawy AIDS i głęboki niedobór odporności.

PIŚMIENNICTWO

1. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-infected Children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. <http://AIDSinfo.nih.gov>
2. Marczyńska M, Szczepańska-Putz M, Dobosz S i in. Terapia antyretrowirusowa i jej monitorowanie u dzieci. W: Horban A, Podlasin R, Cholewińska G, red. Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Warszawa-Wrocław: Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS, 2012, 96-99.
3. McKenzie ND, Kobetz EN, Hnatyszyn J et al. Women with HIV are more commonly infected with non -16 and -18 high-risk HPV types. *Gynecologic Oncology* 2010;116:572-577.
4. Moscicki AB, Ellenberg JH, Vermund SH et al. Prevalence of and risks for cervical human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in adolescent girls. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:127-134.
5. Clifford GM, Goncalves MA, Franceschi S. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS* 2006;20:2337-2344.
6. Shrestha S, Sudenga S, Smith J et al. The impact of highly active antiretroviral therapy on prevalence and incidence of cervical human papillomavirus infections in HIV-positive adolescents. *BMC Infectious Diseases* 2010;10:295. <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/295>
7. Menson EN, Mellado MJ, Bamford A et al. Guidance on vaccination of HIV-infected children in Europe. *HIV Medicine* 2012;13:333-336.
8. Bernatowska E. Profilaktyka chorób zakaźnych w stanach zaburzonej odporności. *Standardy Medyczne/Pediatrics* 2008;4(5):393-424.
9. Committee on Infectious Diseases. HPV vaccine recommendations. *Pediatrics* 2012; 129:602-605.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2011;60(50):1705-1708.
11. Paavonem J, Naud P, Salmeron J et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV) 16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomized study in young women. *Lancet* 2009;374:301-314.

12. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne. Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące szczepienia przeciwko zakażeniom HPV. *Ginekol Pol* 2009;80:139-146.
13. Levin MJ, Moscicki AB, Song LY et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16 and 18) vaccine in HIV –infected children 7 to 12 years old. *J Acquir Immune Def Syndr* 2010;55(2):197-204.
14. Einstein MH, Baron M, Levin MJ et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccines* 2009;5:1-15.
15. Bekker V, Scherpbier H, Pajkrt D et al. Persistent humoral immune defect in highly active antiretroviral therapy-treated children with HIV-1 infection: loss of specific antibodies against attenuated vaccine strains and natural viral infection. *Pediatrics* 2006;118:e315-e322.
16. Vaccarella S, Franceschi S, Clifford GM et al. Seroprevalence of antibodies against Human Papillomavirus (HPV) types 16 and 18 in four continents: the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:2379-2388.
17. Ołdakowska A, Marczyńska M. Skuteczność szczepień przeciwko odrze u dzieci z wertykalnym zakażeniem HIV. *Med Wieku Rozw* 2008;2:675-680.
18. Ołdakowska A, Marczyńska M. Ocena skuteczności szczepień przeciwko wzv typu B na podstawie obecności przeciwciał poszczepiennych anty-HBs u dzieci zakażonych wertykalnie HIV. *Przegl Epidemiol* 2010;64:323-328.

Otrzymano: 22.08.2012 r.

Zaakceptowano do druku: 9.10.2012 r.

Adres do korespondencji:

Agnieszka Ołdakowska

02-201 Warszawa, ul. Wolska 37

e-mail; a-oldakowska@wp.pl, tel. 22 33 55 250