

# מניעה של מחלות נגיף הפפילומה האנושי (HPV) במטופלים עם דיכוי המערכת החיסונית

## נכתב על-ידי:

פרופ' אלקיים אורי  
ד"ר הדס אלפנדרי  
ד"ר מושנוב רמי  
פרופ' צוקרמן צילה

ד"ר אבני-בירון עירית  
פרופ' דותן איריס  
ד"ר טאו לובה  
ד"ר פורר ויקה  
ד"ר רחמימוב רותי

ד"ר אפרים סיגלר-יו"ר  
פרופ' בורנשטיין יעקב  
פרופ' ואקנין צבי  
ד"ר כהן-סחר בינה

## בשם:

החברה הישראלית לקולפוסוקפיה ופתולוגיה צוואר הרחם  
האיגוד הישראלי לגסטרואנטרולוגיה ומחלות כבד  
האיגוד הישראלי לראומטולוגיה  
האיגוד הישראלי לנפרולוגיה ויתר לחץ דם  
החוג להשתלות לשד עצם, האיגוד הישראלי להמטולוגיה ולרפואת עירוניים  
החברה הישראלית להשתלות  
החברה הישראלית לכשל חיסוני נרכש – איידס  
האיגוד הישראלי למיילדות וגינקולוגיה

נייר עמדה מספר 123  
מהדורה ראשונה

מאי 2021

המכון לאיכות  
ברפואה



ניירות עמדה מתפרסמים ככלי עזר לרופא/ה ואינם באים במקום שיקול דעתו/ה בכל מצב נתון

מחברי נייר עמדה זה (לפי סדר א"ב)

**ד"ר אפרים סיגלר - יו"ר הוועדה** - יו"ר החברה הישראלית לקולפוסוקפיה ופתולוגיה צוואר הרחם.

**ד"ר אבני - בירון עירית** - האיגוד הישראלי לגסטרואנטרולוגיה ומחלות כבד.

**פרופ' אלקיים אורי** - האיגוד הישראלי לראומטולוגיה.

**פרופ' בורנשטיין יעקב** - החברה הישראלית לקולפוסוקפיה ופתולוגיה צוואר הרחם.

**פרופ' דותן איריס** - האיגוד הישראלי לגסטרואנטרולוגיה ומחלות כבד.

**ד"ר הדס אלפנדרי** - האיגוד הישראלי לנפרולוגיה ויתר לחץ דם.

**פרופ' ואקנין צבי** - החברה הישראלית לקולפוסוקפיה ופתולוגיה צוואר הרחם.

**ד"ר טאו לובה** - החברה הישראלית לכשל חיסוני נרכש - איידס.

**ד"ר מושנוב רמי** - החברה הישראלית לקולפוסוקפיה ופתולוגיה צוואר הרחם.

**ד"ר כהן-סחר בינה** - החברה הישראלית לקולפוסוקפיה ופתולוגיה צוואר הרחם.

**ד"ר פורר ויקה** - האיגוד הישראלי לראומטולוגיה.

**פרופ' צוקרמן צילה** - החוג להשתלות לשד עצם, האיגוד הישראלי להמטולוגיה ולרפואת עירוים.

**ד"ר רחמימוב רותי** - יו"ר החברה הישראלית להשתלות, חברת האיגוד הישראלי לנפרולוגיה ויתר לחץ דם.

**אושר במועצת האיגוד הישראלי למיילדות וגינקולוגיה ב 28.10.2020**

## תוכן העניינים

4	מטרה
4	מבוא
7	<b>פרק 1 מניעת מחלות הנגרמות על ידי נגיף ה-HPV באנשים החיים עם HIV</b>
7	מבוא
7	עקרונות מניעת מחלות נגיף HPV
8	דיון
9	סיכום והמלצות
10	<b>פרק 2 מניעה של מחלות נגיף הפפילומה במושגלי איברים סולידיים</b>
10	יעילות החיסון נגד HP
10	הנחיות בנוגע לסריקת צוואר רחם למושגלים ולמועמדים להשתלה בישראל
11	חיסונים נגד נגיף HPV
12	<b>פרק 3 חיסון נגד HUMAN PAPILOMA VIRUS (HPV) במושגלי לשד עצם</b>
13	<b>פרק 4 המלצות למתן חיסון ל-HPV וסריקת צוואר הרחם באוכלוסיות של חולים הסובלים ממחלות ראומטיות אוטואימוניות</b>
	שכיחות נגיף הפפילומה האנושי (HPV) Human Papilloma Virus
13	בקרבת מטופלים עם מחלות ראומטיות אוטואימוניות
13	יעילות, אימונוגניות ובטיחות החיסון
13	המלצות
14	האם חיסון ה-HPV גורם למחלות אוטואימוניות?
14	השפעת טיפול אימונוסופרסיבי על שכיחות HPV
	טבלה מס' 1: יעילות, אימונוגניות ובטיחות של החיסון ל-HPV בחולים עם מחלות ראומטיות אוטואימוניות
15	
17	<b>פרק 5 מניעת תחלואה משנית לוורוס הפפילומה בקרב חולים עם מחלות מעי דלקתיות</b>
17	מבוא
17	סקירת ספרות
18	בדיקות סריקה לצוואר הרחם
19	בדיקות סקר לגברים
19	סיכום ההמלצות עבור חולים עם מחלות מעי דלקתיות
21	<b>נספח א' - מידע נוסף על מחלות מעי דלקתיות</b>

## מטרה

מטרת נייר עמדה זה, הינה גיבוש המלצות האיגודים והחברות המטפלים במטופלים עם דיכוי המערכת החיסונית למניעת מחלות עקב נגיף הפפילומה האנושי (Human Papilloma Virus – HPV), על ידי חיסון וביצוע בדיקת סריקה.

לשם כך, התכנסו נציגים של החברה הישראלית לכשל חיסוני נרכש – איידס, האיגוד הישראלי לראומטולוגיה, האיגוד הישראלי לנפרולוגיה ויתר לחץ דם, האיגוד הישראלי לגסטרואנטרולוגיה ומחלות כבד, האיגוד הישראלי לנפרולוגיית ילדים, החברה הישראלית להשתלות, החוג להשתלות לשד עצם (של האיגוד הישראלי להמטולוגיה ולרפואת עירוניים), החברה הישראלית לקולפוסקופיה ומחלות צוואר הרחם והאיגוד הישראלי למיילדות וגינקולוגיה.

ההמלצות גובשו באמצעות מספר מפגשים, והובאו לאישור כל החברות השותפות לנייר עמדה זה. הן מוגשות במסמך זה ומשמשות נייר עמדה רשמי של ההסתדרות הרפואית בישראל.

## מבוא

זיהום בנגיף הפפילומה האנושי Human Papilloma Virus-HPV הוא מהזיהומים השכיחים ביותר באנושות. כ-80% מהאוכלוסייה תידבק ב-HPV<sup>[1]</sup> אך ב-90% מהמקרים הנגיף ייעלם מבלי לגרום למחלה<sup>[2]</sup>. קיימים כ-40 זני HPV הפוגעים באיברי המין והם מחולקים לזנים בסיכון נמוך לסרטן Low Risk HPV (HPV-LR), וזנים בסיכון גבוה High Risk HPV (HPV-HR) לגרום לסרטן. הזנים השכיחים בסיכון נמוך הם HPV 6,11 הגורמים ל-99% ממקרי יבלת חרוטית (Condyloma Acuminata) ו-12 זנים HPV-HR נחשבים אונקוגניים והם זנים 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 ועוד 8 זנים נחשבים כגורמי סרטן פוטנציאליים<sup>[3]</sup>. זני HPV-HR גורמים לכ-95% ממקרי סרטן צוואר הרחם (סצ"ר), כ-80% ממקרי סרטן הרקטום, כ-70% ממקרי סרטן הפה והלוע, כ-50% ממקרי סרטן הערייה (VULVA) כ-50% ממקרי סרטן הנרתיק וכ-50% ממקרי סרטן הפין. נגיף ה-HPV גורם לכ-3% ממקרי הסרטן בעולם המפותח ולכ-5% ממקרי הסרטן בעולם המתפתח. זיהום מתמיד ב-HPV הוא תנאי הכרחי להתפתחות סרטן ומערכת החיסון ובעיקר, cell mediated immunity ממלאת תפקיד הכרחי בהיעלמות הנגיף מהגוף<sup>[4]</sup>. ישנה דעה, שהנגיף נשאר בגוף ברמה נמוכה לא מדידה ובמידה ומערכת החיסון נחלשת עקב

מחלה או גיל, תיתכן התעוררות הנגיף וגילוי מחדש בבדיקות<sup>[5]</sup>.

אוכלוסיית אנשים עם דיכוי מערכת החיסון מצויים בסיכון מוגבר להידבק ולחלות במחלות של נגיף HPV. נשאים של נגיף HIV מצויים בסיכון של פי שניים לתחלואה עקב נגיף הפפילומה, ויכולת לפנות את הנגיף ירודה בחצי. חולות במחלות אוטואימוניות כגון Systemic Lupus Erythematosus, מצויים בסיכון מוגבר של נשאות HPV, סיכון מוגבר לנגעים טרום סרטניים (נט"ס) בצוואר הרחם, אם כי, הסיכון לסרטן צוואר הרחם (סצ"ר) זהה לסיכון באוכלוסייה הכללית בחלק מהמחקרים. בנשים מושתלות כבד, כלייה, לב וריאות הסיכון לנגעים טרום סרטניים הוא פי 3.3 לעומת האוכלוסייה הרגילה, והסיכון לסצ"ר פי 2-25 לעומת האוכלוסייה הכללית<sup>[6]</sup>.

מניעה של סרטן צוואר הרחם מבוססת על חיסון נגד HPV וגילוי מוקדם של נט"ס באמצעות ביצוע משטח מצוואר הרחם לבדיקה ציטולוגית (Pap smear) או בדיקת זני HPV. גם בסרטן הרקטום יש בדיקות ציטולוגיות ובדיקות אנוסקופיה, אבל אין מחקרים מבוססים המוכיחים את יעילות בדיקות אלו במניעת סרטן הרקטום. למחלות האחרות הנגרמות עקב HPV אין שלב טרום סרטני, הניתן לבדיקה ולכן, המניעה נסמכת על כך שהחיסון ימנע את המחלות האלו בעתיד.

מניעה ראשונית, מבוססת על חיסון נגד HPV אשר ימנע את הזיהום בנגיף והתפתחות המחלות השפירות והממאירות של הנגיף. קיימים כיום 3 חיסונים שפועלים נגד הנגיף: CERVARIX חיסון נגד זנים HPV 16,18 וחסון GARDASIL 4 נגד הזנים 6,11,16,18. מחקרים רבים של שני חיסונים אלו מראים מניעה של 99%-90% של הדבקה בנגיף ומניעה נט"ס, כאשר GARDASIL 4 מראה ירידה של כ-90% בהדבקה של יבלות חרוטית בנערות מחוסנות. פורסם מחקר שמראה, שהחיסון גם מגן מסוגי סרטן עקב HPV<sup>[7]</sup>. ביוני 2020 ה-FDA הוסיף מניעה של סרטן של הפה והלוע כאחת ההתוויות למתן חיסון נגד HPV. במחקרים, הוכחה גם חשיבות "חיסון העדר", כאשר חיסון נערות גרם ירידה של כ-90% בהדבקה של נערים למרות שלא חוסנו<sup>[8]</sup>. כיום, יש חיסון GARDASIL 9 נגד זנים 6,11,16,18,31,35,45,52,58 שהראה מניעה של 96.7% מזיהום מזנים אלו, המהווים כ-90% מזנים הגורמים לסצ"ר<sup>[9]</sup>. חיסון זה ניתן כיום, במרבית ארצות העולם לנערים ונערות החל מגיל 9 במטרה למנוע הדבקה בזני HPV שבחיסון. החיסון מאושר לשימוש עד גיל 45 שנה, הן בגברים והן בנשים, ואין הבדל רפואי ביעילות החיסון בין גיל 26 וגיל 45. בגיל מעל 26 שנה תחשיבי

בדיקה לזני HPV מהנוזל בבקבוק. בשנים האחרונות, נכנסה לשימוש בדיקה סריקה של גילוי זני HPV בדיקה שהיא ברגישות של כ-95% ומחקרים קליניים נרחבים באירופה הראו שהיא יעילה ב-70%-60% יותר במניעת סצ"ר לעומת סריקה ציטולוגית<sup>11</sup>.

ההמלצות בישראל של האיגוד הישראלי למיילדות וגיניקולוגיה, נייר עמדה 101 משנת 2019 הן, שבישראל יש צורך בסריקה רוטינית של כל הנשים למניעת סרטן צוואר הרחם באמצעות משטח ציטולוגי מצוואר הרחם מגיל 25 עד גיל 65 בתדירות אחת לשלוש שנים, ולחלופין, ניתן לבצע את הסריקה על ידי בדיקת זני HPV מגיל 25 או מגיל 30 שנה פעם ב-3 או 5 שנים. סל הבריאות מאפשר את הבדיקה בחינם מגיל 25 עד גיל 54.

בבואנו לדון בחיסון של אוכלוסיות עם דיכוי של מערכת החיסון, שלהן סיכוי גדול להידבק בנגיף HPV ולסבול ממחלות טרום סרטניות וסרטניות מועלות שאלות רבות: האם קיימת שכיחות מוגברת של מחלות עקב נגיף HPV וסרטן צוואר הרחם באוכלוסיות אלה? מה היעילות והאימונוגניות של החיסון במטופלים עם דיכוי המערכת החיסונית? מהם הנזקים האפשריים, כולל הופעה של מחלות אוטואימוניות כתוצאה ממתן החיסון בעיקר באוכלוסיות אלה? האם יש צורך במעקב או בבדיקות סריקה שונות מהאוכלוסייה הכללית?

כיוון, שהחיסונים נגד HPV הם יחסית חדשים, יש מחקרים מועטים באוכלוסיות מדוכאות חיסון, ומאחר שהתועלת שבחיסון מתגלית שנים רבות לאחר החיסון, אין מחקרים מספקים על יעילות ארוכת טווח של החיסונים ועל בטיחות החיסונים באוכלוסיות אלו. חלק גדול מהמחקרים בדק רק תגובה אימונית במדוכאי חיסון לאחר מתן חיסון נגד HPV.

עלות-מועילות מראים שמעל גיל זה יחס עלות-מועילות יורד ולכן, מעל גיל 26 מומלץ ייעוץ פרטני למטופלים ומטופלות על התועלת בחיסון בהתאם לגורמי הסיכון, לפעילות המינית שלהם ומחלות הרקע מהם הם סובלים.

במדינת ישראל, כיום חיסון 9 GARDASIL ניתן בשתי מנות הן לבנים והן לבנות במסגרת חיסוני השגרה בבית ספר בגיל 12-13 שנה. עד גיל 18 שנה ניתן לקבל את החיסון חינם בלשכות משרד הבריאות. מגיל 15 ההמלצה היא מתן 3 מנות של החיסון [מנה, מנה לאחר 2 חודשים ומנה לאחר 6 חודשים]. לפי סל הבריאות רק גברים עד גיל 26 המצויים בסיכון מוגבר לחלות במחלות של HPV [גברים המקיימים יחסים עם גברים, נשאי HIV, חולים במחלות המדכאות את מערכת החיסון] זכאים לקבל את החיסון חינם במסגרת קופת החולים שלהם.

מניעה שניונית, מתבססת על גילוי נט"ס, טיפול בנגעים אלו על מנת למנוע התפתחות סצ"ר. קיימות היום שתי שיטות למניעה שניונית: משטח ציטולוגי מצוואר הרחם (PAP SMEAR) בו נאספים תאים מצוואר הרחם ונבדקים במיקרוסקופ לגילוי נט"ס. בדיקה זאת, למרות רגישות נמוכה של 50%-70% הוכחה כאחד מתבחיני מניעת הסרטן הטובים ביותר, וארצות בהן מבוצעת סריקה מאורגנת של מעל 70% מאוכלוסיית הנשים הצליחו להוריד את התמותה מסצ"ר ב-80%-70%<sup>10</sup>. בישראל אין שינוי בתמותה מסצ"ר ב-60 השנים האחרונות אולי, כיוון שאין סריקה מאורגנת ורק כ-34.7% מהנשים מבצעות את סריקת משטחי צוואר הרחם לפי ההמלצות. משטח ציטולוגי, יכול להילקח על משטח זכוכית או משטח נוזלי (פאפ דק Thin Pap) שהוא רגיש יותר ומאפשר ביצוע

## המלצות:

### סיכום המלצות אשר מוסכמות על כל האיגודים והחברות השותפים לכתיבת נייר עמדה זה:

1. מטופלים הסובלים מדיכוי המערכת החיסונית עצמונית או יאטרוגנית, מצויים בסיכון מוגבר להידבק ולחלות במחלות עקב נגיף HPV.
2. המניעה היעילה ביותר של מחלות HPV, היא על ידי מתן חיסון נגד HPV (מניעה ראשונית והן על ידי ביצוע בדיקות סריקה (מניעה שניונית)).
3. החיסון נגד HPV הוכח כבטוח, אינו גורם לשכיחות יתר של מחלות אוטואימוניות או מחלות כלשהן מעל ההיארעות באוכלוסייה הכללית.
4. החיסון הוכח כמנוע נגעים של יבלת חרוטית, נגעים טרום סרטניים בצוואר הרחם ושפתי הנרתיק ומניעה

- של סרטן צוואר הרחם. החיסון נגד HPV מומלץ למניעה של סרטן פה ולוע.
5. מומלץ, לתת את החיסון לגברים ונשים מוקדם ככל הניתן (אפשרי החל מגיל 9) ועד גיל 26. מעבר לגיל זה יש להמליץ, על החיסון עד גיל 45 לאחר ייעוץ אישי בהתאם לגורמי סיכון.
  6. למטופלים עם דיכוי המערכת החיסונית, יש לתת 3 מנות של חיסון בכל גיל.
  7. מניעה שניונית של סרטן צוואר רחם על ידי משטח ציטולוגי או בדיקת זני HPV מצוואר הרחם, מומלצת בישראל לכל הנשים מגיל 25-65 שנה אחת ל-3 שנים.
  8. לנשים עם דיכוי חיסוני משמעותי מומלץ, שתעבורנה בדיקה כל שנה במשך 3 שנים מגילוי המחלה או הדיכוי החיסוני ובמידה, והבדיקות תקינות אז להמשיך בבדיקות אחת לשלוש שנים.
  9. מומלצת, סריקה לגילוי נגעים אנליים בחולים נשאי HIV ובחולים עם מחלות מעי דלקתיות המערבות את האנוס. הסריקה תבוצע בהתאם לאפשרויות המצויות – בדיקה רקטלית, משטח ציטולוגי אנאלי או רקטוסקופיה.
  10. יש להגביר את המודעות של כל הרופאים המטפלים במדוכאי חיסון לסיכון של מחלות עקב HPV ולחשיבות מניעת מחלות אלו על ידי חיסון וביצוע בדיקות סריקה.

**בהמשך נייר העמדה לכל איגוד/חברה יש נתונים והמלצות ייחודיים לאוכלוסייה בה היא מטפלת.**

## מקורות

1. Health OW. World Health Organization: Human Papillomavirus-Laboratory Manual. Geneva: World Health Organization; 2009.
2. Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr* 1998;132:277–84.
3. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518–27.
4. Farhat S, Nakagawa M, Moscicki AB. Cell-mediated immune responses to human papillomavirus 16 E6 and E7 antigens as measured by interferon gamma enzyme-linked immunospot in women with cleared or persistent human papillomavirus infection. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:508–12.
5. Maglennon GA, Doorbar J. The biology of papillomavirus latency. *Open Virol J* 2012;6:190–7.
6. Anna-Barbara Moscicki, Lisa Flowers, Megan J Huchko & al: Guidelines for Cervical Cancer Screening in Immunosuppressed Women Without HIV Infection: Low Genit Tract Dis, Apr 2019 87-101(2) 23.
7. Tapio Luostarinen, Dan Apter, Joakim Dillner, et al: Vaccination Protects Against Invasive HPV-associated Cancers. *Int J Cancer*, 142 (10), 2186-2187 2018 May 15
8. Tim R H Read, Jane S Hocking, Marcus Y Chen et al: The Near Disappearance of Genital Warts in Young Women 4 Years After Commencing a National Human Papillomavirus (HPV) Vaccination Programme; *Sex Transm Infect* Dec 2011;87(7), 544-77.
9. A 9-valent HPV Vaccine Against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women-Elmar A Joura, Anna R Giuliano, Ole-Erik Iversen, & al Broad Spectrum HPV Vaccine Study: *N Engl J Med*, 372 (8), 711-23 2015 Feb 19.
10. Sandra D Isidean, Eduardo L Franco: Embracing a New Era in Cervical Cancer Screening: *Lancet*, 383 (9916), 493-4 2014 Feb 8.
11. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, et al: International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based Screening for Prevention of Invasive Cervical Cancer: Follow-Up of Four European Randomized Controlled Trials. *Lancet*, 383(9916), 524-32 2014 Feb 8.

# פרק 1

## נייר עמדה בנוגע למניעת מחלות הנגרמות על ידי נגיף ה-HPV באנשים החיים עם HIV

מטעם החברה הישראלית לכשל חיסוני נרכש - איידס

### מבוא

בקרב PLWH יש כ-12 מחקרים (9 מהם בדקו חיסון 4-ולנטי, 1-ביולנטי ו-2 השוואה ביניהם) שכללו ילדים, נשים וגברים. נמצא, כי 3 מנות החיסון גורמות לתגובה אימונית טובה שנמשכת לאורך זמן ורמת בטיחות טובה. לא הייתה השפעה על רמת CD4 או עומס נגיפי של HIV. יש לציין, שבקרב אנשים עם עומס נגיפי מדוכא בזמן מתן החיסון, רמת הנוגדנים הייתה פי 3-1.7 יותר מאנשים עם עומס נגיפי לא מדוכא. החיסון נמצא כיעיל במניעה ראשונית<sup>[6-13]</sup>.

במניעה שניונית (אחרי טיפול בנגעים הנגרמים על ידי HPV), ישנו מידע על יעילות באוכלוסייה כללית גם בקרב נשים (2.5% הישנות אחרי חיסון לעומת 7.2% ללא חיסון)<sup>[14]</sup>, וגם בקרב גברים MSM עם ירידה בכ-50% בהישנות נגעים אנאליים אחרי חיסון עם מעקב של שנתיים<sup>[15]</sup>.

נכון להיום, אין עדיין מחקרים רבים המעידים על יעילות קלינית בקרב PLWH. ישנם מספר מחקרים קליניים, שטרם פורסמו מסקנותיהם. מחקר שהשווה יעילות קלינית (זיהום HPV מתמשך, יבלות ויראליות ו-CIN2+) של חיסון בקרב נשים עם HIV, בהשוואה לקוהורט היסטורי של נשים ללא HIV, הראה היארעות נמוכה יותר של outcome קליני לעומת נשים עם HIV שלא חוסנו, אך גבוהה יותר לעומת נשים ללא HIV שקיבלו חיסון. הגיל הממוצע במחקר זה היה 39<sup>[16]</sup>. מחקר אחר בקרב גברים MSM לא הצליח להראות יעילות קלינית במניעת נגעים אנאליים. יחד עם זאת, מדובר היה בגיל ממוצע של 47 ובכ-31% מאוכלוסיית המחקר היה נגע אנאלי בסיכון מוגבר High Grade Anal Intraepithelial Neoplasia (HGAIN) - טרם קבלת החיסון<sup>[17]</sup>.

### 2. בדיקות סריקה של צוואר הרחם

גילוי מוקדם של זיהום בזני HPV אונקוגניים, וגם נגעים טרום סרטניים וטיפול בהם, יכול למנוע התפתחות ממאירות ותמותה כתוצאה מכך.

בארה"ב ישנו פרוטוקול מסודר של סריקת צוואר הרחם בקרב נשים עם HIV. עד גיל 30 מומלץ, סקר עם PAP בלבד ללא PCR ל-HPV. מומלצת, בדיקת PAP אחת לשנה. במידה, והבדיקות תקינות במשך 3 שנים ניתן לעבור לבדיקה פעם ב-3 שנים.

אנשים החיים עם HIV (PLWH - People living with HIV) נמצאים בסיכון מוגבר להתפתחות תחלואה הקשורה ל-HPV<sup>[1]</sup>. ישנן עדויות לכך, גם בעבודות קליניות וגם עבודות in vitro. כך, למשל, חלבון ה-tat של HIV גורם לביטוי יתר של החלבונים האונקוגניים של HPV (E6, E7), וכמו כן, חלבון gp120 יחד עם tat גורמים לפגיעה בתאי אפיתל ומגבירים את יכולת החדירה של נגיף ה-HPV לתוך התאים הללו<sup>[2]</sup>.

מטה-אנליזה שסקרה 25 מחקרים נפרדים, הראתה היארעות גבוהה פי שתיים של התחלואה הנגרמת על ידי HPV בקרב PLWH, ויכולת לפינוי הנגיף ירודה בחצי לפחות<sup>[3]</sup>.

עבודה קלינית גדולה שבדקה כ-13 קוהורטים בצפון אמריקה וקנדה הראתה incidence rate של ממאירות פי הטבעת בקרב PLWH של כ-131 (ל-100,000) בקרב הומוסקסואלים, 46 בקרב גברים הטרוסקסואליים ו-30 בקרב נשים. לעומת 2 בקרב גברים ללא HIV ו-0 בנשים ללא HIV<sup>[4]</sup>.

גם היארעות ממאירויות ראש צוואר בקרב PLWH עומדת על כ-11.4 ל-100,000 HPV. נכון להיום, הינו גורם סיכון מוביל להתפתחות ממאירות ראש צוואר, אף יותר מעישון או אלכוהול<sup>[5]</sup>.

לאור כך, ישנה חשיבות רבה באסטרטגיות מניעה וטיפול של תחלואה זו בקרב PLWH.

**במניעת HPV ישנן שתי אסטרטגיות למניעה ראשונית: חיסון וסיקור.**

### עקרונות מניעת מחלות נגיף HPV

#### 1. חיסון

החיסון ניתן בשלוש מנות לאנשים עם מערכת חיסונית ירודה כולל גם PLWH [גם מתחת לגיל 15 שנה]. מחקרים רבים בדקו את היעילות והבטיחות של החיסון נגד HPV באוכלוסייה הכללית ומצאו כי החיסון יעיל ובטוח.

מדובר בחיסון מניעתי ולא טיפולי, לכן, מתבגרים הם חלק חשוב בתוכנית החיסון הלאומית, אך גם גברים ונשים שכבר פעילים מינית, ויש להם חשיפות חוזרות. יחד עם זאת, במחקרים באוכלוסייה הכללית החיסון הראה יעילות גם במניעה שניונית (אחרי טיפול בנגעים טרום-סרטניים). מחקרים שבדקו מניעה שניונית בקרב אנשים החיים עם HIV מעטים וחסרים, אך בחלקם, מראים יעילות גם במניעה שניונית, אם כי החיסון יעיל פחות כשמדובר ב-HGAIN בבסיס.

בארץ, החיסון בסל הבריאות לנערים ונערות כחלק מתכנית חיסוני השגרה (בכיתה ח'. עם אפשרות ל-catch up בלשכת הבריאות עד גיל 18. בנוסף, החיסון בסל גם לגברים בסיכון בגילאי 18-26 ולגברים החיים עם HIV). נשים וגברים עד גיל 45 יכולים לקבל את החיסון בקופות, בהשתתפות מופחתת.

ישנם מחקרי cost-effectiveness שבוצעו בארצות הברית ובאירופה שעל בסיסם מסתמכות ההנחיות הקליניות של חיסונים במדינות הללו.

מחקר עלות - מועילות שנערך באירופה הראה ירידה קלה ב-Lifetime Cost ועלייה קלה ב-QUALY כאשר מרחיבים תוכנית חיסונית בקרב PLWH עד גיל 40, על סמך מחקר זה (British HIV Association) BHIVA ו-EACS (European AIDS Clinical Society) ממליצים להרחיב את מתן החיסון נגד HPV עד גיל 45 ל-PLWH<sup>[19]</sup>.

מחקר שנערך בארצות הברית הראה תועלת בהרחבת החיסון נגד HPV עד גיל 26 לשני המינים ללא קשר לנטייה מינית או סטטוס HIV. המחקר לא הראה תועלת בהרחבת החיסון מעל גיל 26. יש לציין, שהמחקר נעשה על האוכלוסייה הכללית ולא בקרב PLWH<sup>[20]</sup>.

ההמלצה למתן חיסון בגיל מעל 27 צריכה להיות פרטנית. לאור היעדר תוכניות סריקה מסודרות ויעילות לגילוי מוקדם של הנגעים האנאליים ונגעי ראש צוואר, השכיחות ההולכת וגוברת של ממאירות הקשורה ל-HPV באתרים הללו, ושכיחות גבוהה מאוד של עישון בקרב PLWH, יש לשקול לחסן עד גיל 45 בקרב אוכלוסייה זאת. לאחרונה, חיסון 9 GARDASIL אושר על ידי ה-FDA באנשים בגילאי 9-45 למניעת ממאירויות ראש צוואר הנגרמות על ידי נגיף ה-HPV.

פרט לכן, יש צורך להטמיע תוכניות סריקה לנגעים אנאליים בדומה לפרוטוקולים הרווחים במרכזים בארצות הברית ובאירופה, כאשר צפוי כי הנתונים לגבי יעילותם ילכו ויגדלו עם הזמן.

מעל גיל 30, ניתן לבצע מעקב עם PAP בלבד או PAP עם PCR ל-HPV. במידה ו-PAP תקין עם PCR שלילי יש לחזור על הבדיקה כעבור 3 שנים. במידה ו-PAP תקין אך PCR ל-HPV חיובי לא לזני 16,18 יש לחזור על הבדיקה כעבור שנה. במידה, ונמצאו זנים 16 או 18 יש להפנות לקולפוסקופיה. אם המעקב נעשה עם PAP בלבד יש לבצעו אחת לשנה.

### סריקה של נגעים אנאליים מורכבת יותר. ישנן שלוש שיטות ידועות:

- **Direct Ano-Rectal Examination (DARE)** - בדיקה שמשלבת הסתכלות לאזור האנאלי ובדיקה רקטלית. בדיקה זו, אינה מגלה נגעים טרום-סרטניים ויעילה רק במקרה שישנו נגע גדול מ-3 מ"מ. את הבדיקה הזו יש לבצע אחת לשנה בקרב נשים וגברים עם HIV.
- **ציטולוגיה אנאלית** - ידוע, על רגישות של עד 81% בקרב אנשים עם HIV ו-50% באנשים ללא HIV והקורלציה עם רמת הדיספלזיה אינה גבוהה. יחד עם זאת, יכולה להוות אינדיקציה להמשיך ל-High resolution anoscopy (HRA).
- **HRA** כעת, הינה בדיקת gold standard לגילוי נגעים אנאליים טרום סרטניים וסרטניים. מדובר, בבדיקה פולשנית ויקרה ואין מספיק צוותים מיומנים לביצוע הבדיקה.

שאלה נוספת שאינה ברורה לחלוטין היא את מי ומתי יש להפנות לבדיקת סיקור לנגעים אנאליים, כיוון שאין מחקרי RCT שבדקו משמעות סיקור במניעת נגעים טרום סרטניים. יחד עם זאת, היארעות של ממאירות אנאלית גבוהה יותר בקרב PLWH עם תמותה תוך 5 שנים אחרי אבחנה שמגיעה ל-31%<sup>[18]</sup>.

ישנם פרוטוקולים מארצות הברית המציעים לבצע DARE אחת לשנה.

יש להתחיל סיקור החל מגיל 25 ולבצע סיקור בקרב כל הגברים והנשים עם HIV. פרט ל-DARE אחת לשנה מומלץ, לבצע ציטולוגיה אנאלית ובהתאם לתוצאות להמשיך לביצוע HRA.

סריקה לממאירות ראש צוואר - כעת, לא קיים אלגוריתם לסריקה של ממאירויות הללו.

## דיון

אנשים החיים עם HIV נמצאים בסיכון מוגבר לתחלואה הנגרמת על ידי נגיף ה-HPV. חיסון HPV שניתן באמצעות 3 מנות הינו יעיל ובטוח גם בקרב אוכלוסייה זאת.



## המלצות:

1. הרחבת החיסון מומלצת עד גיל 26 לשני המינים ללא קשר לנטייה מינית או סטטוס HIV.
2. גברים ונשים החיים עם HIV זקוקים ל-3 מנות חיסון עד גיל 45 שנה.
3. בקרב אנשים החיים עם HIV וגם בקרב MSM ללא HIV בגילאי 27-45 יש להמליץ, על מתן חיסון נגד HPV. לאור תחלואה משמעותית הקשורה ב-HPV בקרב האוכלוסיות הללו ועבודות שמראות שישנן רכישות חדשות של נגיפי HPV בגילאים מאוחרים, יש לנקוט בגישה מתירנית לגבי חיסון בגילאים הללו. ניתן להיוועץ במומחה HIV סביב ההחלטה לחיסון באנשים בקבוצת גיל זו.
4. אין צורך בביצוע בדיקת סיקור לנגעי HPV לפני החלטה על חיסון, אך יש לקחת בחשבון שבמטופלים עם נגעים high grade יעילות החיסון עלולה להיות פחותה.
5. ישנה חשיבות רבה לבדיקות הסקר. קיים פרוטוקול מסודר לסריקת צוואר הרחם בקרב נשים ויש צורך, להגביר את המודעות בקרב רופאי HIV להפניית נשים לבדיקות מסודרות.
6. בישראל, אין אלגוריתם מסודר לסריקה של הנגעים האנאליים בגברים ובנשים. על בסיס הנתונים הקיימים יש לבצע בדיקת DARE (הסתכלות ובדיקה רקטלית ע"י הרופא המטפל) אחת לשנה ולבצע ציטולוגיה אנאלית אחת לשנה. מכיוון, שבישראל לא קיים שירות של בדיקת ציטולוגיה אנאלית, ישנה חשיבות בהקמת שירות זה במרכזי האיידס וקופות החולים. החלטה לגבי הפניה ל-HRA בהתאם לממצאי בדיקות הללו וקליניקה (כאבים, הפרשה, דימום וכו').
7. יש לעודד הפסקת עישון בקרב נשים וגברים החיים עם HIV.

## מקורות

1. Mark Schiffman et al. Human Papilloma Virus and Cervical Cancer, *Lancet* 2007; 307:890-907.
2. SM Tugizov et al. HIV-associated disruption of mucosal epithelium facilitates paracellular penetration by human papillomavirus, *Virology* 2013;446:378-388.
3. KJ Looker et al. Evidence of synergistic relationships between HIV and Human Papillomavirus (HPV): systematic reviews and meta-analyses of longitudinal studies of HPV acquisition and clearance. *Journal of International AIDS Society* 2018;21(6): e25110.
4. Michael J Silverberg et al. Risk of Anal Cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America, *CID* 2012;54(7):1026-1034.
5. Ebenezer Tumban A Current Update on Human Papillomavirus Associated Head and Neck Cancers, October 2019.
6. MJ Levin et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-infected children 7-12 years old. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2010;55(2),197.
7. Jessica A. Kahn et al. Immunogenicity and Safety of the Human Papillomavirus 6,11,16,18 Vaccine in HIV-infected Young Women. *CID*,2013;57(5), p.735-744.
8. Erna Milunka Kojic et al. Immunogenicity and Safety of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV-infected Women. *CID*,2014;59(1), p.127-135.
9. Lynette Denny et al. Safety and immunogenicity of the HPV 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa: A partially blind randomized placebo-controlled study. *Vaccine*, 2013;31(48), p.5745-5753.
10. Deborah M. Money et al. HIV viral suppression results in higher antibody responses in HIV-positive women vaccinated with the quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Vaccine*, 2016;34(40), p.4799-4806.
11. T Wilkin et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-infected men. *The Journal of Infectious Diseases*, 2010;202:1246-1253.
12. Vania Giacomet et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-infected and HIV-negative adolescents and young adults, *Vaccine* 2014;32:5657-5661.
13. Elizabeth McClymont et al. The Efficacy of The Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Girls and Women Living with Human Immunodeficiency Virus, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2017;217(6),728.
14. Woo Dae Kang et al. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecologic Oncology*, 2013; 130(2), p.264-268.
15. Kristin A. Swedish et al. Prevention of Recurrent High-Grade Anal Neoplasia With Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccination of Men Who Have Sex With Men: A Nonconcurrent Cohort Study. *CID*, 2012;54(7), p.891-898.
16. Timothy J Wilkin et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults Aged 27 years and Older: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5298, *CID* 2018.
17. Ashish A Deshmukh et al. Adjuvant HPV vaccination for anal cancer prevention in HIV-positive men who have sex with men: the time is now. *Vaccine*, 2017;35:5102-5109.
18. Signe W Worm et al. Non-AIDS defining cancers in the D:A:D Study - time trends and predictors of survival: a cohort study. *BMC Infectious Diseases*; 13(1):471.
19. Ashish A Deshmukh et al. Long-term outcomes of adding HPV vaccine to the anal intraepithelial neoplasia treatment regimen in HIV-positive men who have sex with men. *CID*, 2015;61(10), 1527-1535.
20. Jean-Francois Laprise et al. Effectiveness and Cost-effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Through Age 45 in United States. *Annals of Internal Medicine*, 2019.

## פרק 2

### מניעה של מחלות נגיף הפפילומה במושתלי איברים סולידיים

**מטעם החברה הישראלית להשתלות, האיגוד הישראלי לנפרולוגיה ויתר לחץ דם, והאיגוד הישראלי לנפרולוגית ילדים**

הפפילומה ל-SCC של העור לא הוכח<sup>[8]</sup>, אבל HPV DNA מסוגים שונים נמצא ב-84% מ-SCC במושתלים, יחסית ל-27.2% בלא מושתלים<sup>[9]</sup>, ו-HPV DNA מקבוצת הסיכון הגבוהה נמצא ב-46% של SCC במושתלי כלייה לעומת 23.5% בלא מדוכאי חיסון<sup>[10]</sup>. גם השכיחות הגבוהה יותר של גידולי ראש צוואר ובעיקר, של הלשון והשקדים במושתלים ייתכן וקשורה לנשאות של וירוס הפפילומה במושתלים<sup>[10]</sup>.

#### יעילות החיסון נגד HPV

יעילות החיסון נגד HPV נבדקה במועמדים להשתלה ובמושתלים: חיסון 4 ולנטי ל-47 מושתלי איברים שונים היה יעיל ב-52%-68% כלפי זנים שונים. אימונוגניות מופחתת נמצאה במתחסנים פחות משנה לאחר ההשתלה, מושתלי ריאות ואלו עם רמת טקרולימוס גבוהה<sup>[11]</sup>. 100% יעילות התחסנות נמצאה ב-14 מתבגרים מושתלי כלייה שקיבלו את החיסון<sup>[12]</sup>.

בעבודה נוספת שבדקה את יעילותו של החיסון הארבע ולנטי נמצא שיעור אימונוגניות של 100% במועמדים להשתלה ו-72%-63% במושתלים<sup>[13]</sup>.

#### הנחיות בנוגע לסריקת צוואר רחם למושתלים ולמועמדים להשתלה בישראל

ההנחיות מבוססות ברובן, על פי ההנחיות למושתלי איברים של American Society of Transplantation Infectious Diseases<sup>[14]</sup>:

1. בדיקת PAP או בדיקת נשאות ל-HPV לכל המועמדות להשתלה, וכל חצי שנה לאחר ההשתלה במשך שנה או לאחר מתן טיפול באמצעות ATG כל חצי שנה למשך פרק זמן של שנה אחת. אם הבדיקה אינה תקינה, יש להמשיך לקולפוסקופיה וביופסיה של כל נגע חשוד. אם נמצאו בבדיקות נשאות של HPV מזנים מסוכנים יש להמשיך בבדיקות PAP כל חצי שנה. אם הבדיקה תקינה יש להמשיך לסקור פעם בשנה.
2. יש להקפיד על בדיקה של הנרתיק, שפתי הנרתיק ואזור אנלי, וביצוע ביופסיה לכל נגע גניטלי חשוד.
3. כל הנשים עם יבלות באיברי המין צריכות לעבור בדיקה על ידי ספקולום ומשטח מצוואר הרחם.

מושתלי איברים סולידיים, מטופלים בתרופות המדכאות את המערכת החיסונית התאית וההומורלית. חוסר יכולת של המערכת החיסונית להתמודד עם הדבקה מנגיף הפפילומה מביא לזיהום קבוע ולשכיחות גבוהה של ממאירות שקשורה לנגיף זה במושתלי איברים<sup>[1]</sup>. על פי פרסום של רישום הסרטן במושתלים של סינסינטי, שבה נאספו נתונים עד שנת 1985 נמצא, כי ההיארעות של ממאירות אנוגניטלית במושתלי כלייה היא פי 100 יחסית לאוכלוסייה הכללית: 6% בנשים ו-1% בגברים<sup>[2]</sup>. בעבודה שסקרה 1024 מושתלות כלייה מהולנד במשך 40 שנה נמצאה ממאירות אנוגניטלית ב-16% (1.6%) מהמושתלות וב-91.7% מהגידולים, נמצא נגיף הפפילומה מאחד מהזנים מקבוצת הסיכון הגבוהה, כש-54% מסוג HPV-16<sup>[3]</sup>. ברישום הסרטן ההולנדי נעשה חישוב, שמצא שלמושתלות יש פי 5 קרצינומה של צוואר הרחם, פי 41 קרצינומה של הוולווה ופי 122 קרצינומה של האנוס בהשוואה לאוכלוסייה הכללית.

נשאות של וירוס הפפילומה הינה גבוהה במושתלי איברים: 18% ממושתלות כבד שנסקרו ב-3 השבועות הראשונים לאחר ההשתלה נמצאו נשאות של פפילומה<sup>[4]</sup>, ובעבודה אחרת, נמצא שכ-15% ממושתלות איברים שנסקרו 6 חודשים לפני ההשתלה ונמצאו כולן עם בדיקת PAP שלילית, פיתחו נשאות לוורוס הפפילומה בבדיקה שנעשתה 6 חודשים לאחר ההשתלה<sup>[5]</sup> ו-7% פיתחו נגעים טרום סרטיניים (CIN), מה שיכול להצביע על ראקטיבציה של הוורוס לאחר ההשתלה או הדבקה חדשה.

היארעות יבלות באיברי המין (קונדילומה אקומינטה) המהווה גורם סיכון לממאירות אנוגניטלית, נמצאה פי 3.41 במושתלים יחסית לאוכלוסייה מותאמת לא מושתלת<sup>[6]</sup>. ההבדל היחסי בהיארעות היה גדול יותר בנשים יחסית לגברים עד גיל 40, כשההיארעות הגבוהה ביותר הייתה בנשים בנות >19 ו-19-39 בעת ההשתלה בהן 15% ו-20% פיתחו יבלות באיברי המין 15 שנה לאחר ההשתלה.

גידולי עור שאינם מלנומה מסוג SCC שכיחים פי 65-250 יותר במושתלי איברים, יחסית לאוכלוסייה הכללית כשהם מתאפיינים בהופעה בגיל צעיר יותר, באגרסיביות יתר ובהתפשטות לבלוטות לימפה<sup>[7]</sup>. גורמי הסיכון לגידולים הללו הם מולטיפקטוריאליים והקשר בין וירוס

2. מומלץ, חיסון של מושתלים בגילאים 9-45 עם 3 מנות של חיסון ה-GARDASIL 9 (החל לפחות 6 חודשים לאחר ההשתלה, כדי להגדיל את סיכויי ההתחסנות).

3. במסגרת סל הבריאות החיסון ניתן לגברים עד גיל 26 בלבד בכפוף לאישור המבטח.

4. לנשים וגברים עד גיל 45 שנה החיסון יסובסד במסגרת ביטוחים משלימים של קופות החולים (או ברכישה פרטית).

4. לנשים וגברים עם יבלות פרי אנליות או עם היסטוריה של יחסי מין אנליים מומלצת, בדיקה ציטולוגית של האנוס פעם בשנה ואם היא חיובית להתקדם לאנוסקופיה ברזולוציה גבוהה.

5. מומלץ, למועמדים להשתלה ולמושתלים שימוש בקונדום כדי להקטין את הסיכון בהדבקה של פפילומה וכן, של מחלות נוספות העוברות ביחסי מין (בדגש, על שימוש בקונדום בזמן נגעים פעילים).

## חיסונים נגד נגיף HPV

1. מומלץ, חיסון של כל המועמדים להשתלה בגילאים 9-45 עם 3 מנות של חיסון ה-GARDASIL 9.

## מקורות

- Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9581):59-67.
- Penn I. Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients. Analysis of 65 cases. *Cancer*. 1986;58(3):611-6.
- Meeuwis KA, Melchers WJ, Bouten H, van de Kerkhof PC, Hinten F, Quint WG, et al. Anogenital malignancies in women after renal transplantation over 40 years in a single center. *Transplantation*. 2012;93(9):914-22.
- Grat M, Grat K, Holowko W, Malejczyk M, Walter de Walthoffen S, Lewandowski Z, et al. Initial prevalence of anal human papilloma virus infection in liver transplant recipients. *Transpl Int*. 2014;27(8):816-23.
- Paternoster DM, Cester M, Resente C, Pascoli I, Nanhornque K, Marchini F, et al. Human papilloma virus infection and cervical intraepithelial neoplasia in transplanted patients. *Transplant Proc*. 2008;40(6):1877-80.
- Larsen HK, Thomsen LT, Haedersdal M, Dehlendorff C, Schwartz Sorensen S, Kjaer SK. Risk of genital warts in renal transplant recipients-A registry-based, prospective cohort study. *Am J Transplant*. 2019;19(1):156-65.
- Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1681-91.
- Ho WL, Murphy GM. Update on the pathogenesis of post-transplant skin cancer in renal transplant recipients. *Br J Dermatol*. 2008;158(2):217-24.
- Harwood CA, Suretheran T, McGregor JM, Spink PJ, Leigh IM, Breuer J, et al. Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J Med Virol*. 2000;61(3):289-97.
- Reuschenbach M, Tran T, Faulstich F, Hartschuh W, Vinokurova S, Kloor M, et al. High-risk human papillomavirus in non-melanoma skin lesions from renal allograft recipients and immunocompetent patients. *Br J Cancer*. 2011;104(8):1334-41.
- Kumar D, Unger ER, Panicker G, Medvedev P, Wilson L, Humar A. Immunogenicity of quadrivalent human papillomavirus vaccine in organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2013;13(9):2411-7.
- Gomez-Lobo V, Whyte T, Kaufman S, Torres C, Moudgil A. Immunogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2014;18(3):310-5.
- Nelson DR, Neu AM, Abraham A, Amaral S, Batsky D, Fadrowski JJ. Immunogenicity of Human Papillomavirus Recombinant Vaccine in Children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(5):776-84.
- Chin-Hong PV, Reid GE. Human papillomavirus infection in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13590.

## פרק 3

### חיסון נגד HUMAN PAPILOMA VIRUS (HPV) במושתלי לשד עצם

#### מטעם החוג להשתלות לשד עצם של האיגוד הישראלי להמטולוגיה ולרפואת עירוניים

לציין גם ש-SCC של ראש-צוואר ושל העור, גם הם בין הגידולים השכיחים ביותר לאחר השתלה אלוגנאית גם, הם קשורים ל-HPV.

ה-CDC ממליץ, להכליל את חיסון ה-HPV למושתלים, החל משנה לאחר השתלה. מומלץ חיסון של 3 מנות עד גיל 45. ACIP: Recommended child and adolescent immunization schedule by medical condition, United States (2020). עיקר הסיכון הוא לנשים עם GVHD כרוני המקבלות טיפול אימונוסופרסיבי מעבר ל-6 חודשים. מעבר לגיל 45 החיסון לא מאושר.

בנוסף, היות והחיסון מגן מפני הדבקות עתידיות, ולא מהדבקה קיימת, מומלץ, על מעקב תכוף יותר מהרגיל (הרגיל זה 3 שנים) וביצוע של HPV-PCR כדי לזהות נשים בסיכון גבוה. החשיבות הגדולה היא לאתר מצב של SHEDING של HPV. החיסון לא מונע את זה בנשים שכבר קיימו יחסי מין בעבר. לפיכך, חשוב לשלוח HPV-PCR ממשטח מצוואר הרחם פעם בשלוש שנים בנשים שמקיימות יחסים מונוגמיים ופעם בשנה בנשים שמקיימות יחסים פוליגמיים.

לגבי גברים לאחר השתלת לשד עצם אלוגנאית: לאור היארעות גבוהה של SCC משני לרהאקטיבציה של HPV לאחר השתלה, גם לגברים עד גיל 45 יש אינדיקציה ברורה לחיסון.

חולים לאחר השתלת לשד עצם אלוגנאית, חשופים בשכיחות גבוהה בהרבה מאוכלוסייה התואמת בגיל להיארעות סרטן סולידי שניוני. הסיכון יכול להגיע עד 11.5%<sup>[1]</sup>. במחקר רב משתתפים הסיכון להתפתחות squamous cell carcinoma (SCC) בחולים עם Graft versus host disease (GvHD) כרוני היה פי 5 מאשר באוכלוסייה הכללית<sup>[2]</sup>. כמו כן, 7% מאירועי התמותה המאוחרת משניים להיארעות סרטן שניוני<sup>[3]</sup>. ההאקטיבציה של HPV יכולה להביא ל-SCC עפ"י חלק מהמחקרים עד כ-70% של ביופסיות ראש צוואר ועור עם עדות ל-SCC היו חיוביות ל-HPV DNA - ובמטה-אנליזה גדולה תוארו HPV חיובי ב-SCC אורופרינגיאלית ב-35.6% ביופסיות חיוביות, ברובם HPV1.

שכיחות סרטן צוואר הרחם cervical SCC הינה השנייה בגובהה לאחר השתלה אלוגנאית. על פי עבודות שונות עד פי 13 בהשוואה לאוכלוסייה הבריאה. השכיחות גבוהה בעיקר בנשים < גיל 34 ובאלה הסובלות מ-GVHD כרוני ולכן, מקבלות טיפול מדכא חיסון לתקופה ארוכה.

הסיכון המדווח ל-genital HPV באוכלוסייה הכללית נע בין 20%-46%. רהאקטיבציה של HPV לטנטי מוכרת היטב במדוכאי חיסון. הקשר בין HPV להיארעות של סרטן צוואר הרחם ידוע ומוכח היטב. כאשר ב-70% מהמקרים מדובר בזנים 16 ו-18. יש

#### המלצות:

1. חיסון נשים וגברים שנה לאחר השתלה מגיל 9 שנים עד גיל 45 שנה באמצעות 3 מנות של חיסון GARDASIL 9.
2. ביצוע סריקה של צוואר הרחם, משטח ציטולוגי או בדיקת זני HPV לאחר השתלה, כל שנה במשך 3 שנים ובמידה, והבדיקות תקינות לעבור לבדיקה פעם ב-3 שנים.

**מקורות**

1. Kolb HJ, Socie G, Duell T, et al. Malignant neoplasms in long-term survivors of bone marrow transplantation. Late Effects Working Party of the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Late Effect Project. *Ann Intern Med.* 1999 Nov 16;131(10):738-44.
2. Rizzo JD, Curtis RE, Socie G, et al. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2009;113:1175-83.
3. Bhatia S, Francisco L, Carter A, et al. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2007;110:3784 – 92.
4. Savani BN, Stratton P, Shenoy A, et al. Increased risk of cervical dysplasia in long-term survivors of allogeneic stem cell transplantation-implications for screening and HPV vaccination. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1072.
5. Savani BN. Can routine posttransplant HPV Vaccination prevent commonly occurring epithelial cancers after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Cancer Res* 2009;15(7) 2219-2211.
6. Tedeschi SK. Time to consider HPV vaccination after allogeneic stem cell transplantation. *BBMT* 2010 :16;1033-1036.

## פרק 4

### המלצות למתן חיסון ל-HPV וסריקת צוואר הרחם באוכלוסיות של חולים הסובלים ממחלות ראומטיות אוטואימוניות

מטעם האיגוד הישראלי הראומטולוגי

#### שכיחות נגיף הפפילומה האנושי Human Papilloma Virus (HPV) בקרב מטופלים עם מחלות ראומטיות אוטואימוניות

נוגדנים ל-HPV והגנה בפני גידולי צוואר הרחם<sup>[7]</sup>.  
עד כה, לא פורסמו מחקרים אשר בדקו את היעילות (מניעת מחלה) של חיסון ה-HPV באוכלוסיית החולים הראומטיים.

יחד עם זאת, פורסמו מחקרים אשר בדקו את האימונוגניות של החיסון הקוודריולנטי (HPV סוג 6,11,16 ו-18) במטופלים עם ארתריטיס של הגיל הצעיר (juvenile idiopathic arthritis - JIA ו-SLE<sup>[8-13]</sup> נמצא, כי שיעור המטופלים אשר פיתחו נוגדנים נגד אנטיגנים של HPV הכלולים בחיסון היה גבוה מאד, ודומה לנצפה באוכלוסייה הכללית. יחד עם זאת, שני מחקרים בחולי SLE ו-JIA אשר בדקו את רמת הנוגדנים אחרי 5 שנים הראו ירידה בכייל הנוגדנים נגד HPV 16. שיעור תופעות הלוואי נמצא דומה.

#### המלצות למתן חיסון נגד HPV באוכלוסיות הסובלות ממחלות ראומטיות אוטואימוניות

ההמלצות של ה-American College of Rheumatology (ACR) לטיפול ב-RA, כוללות המלצה לחיסון נגד HPV לפני או תוך כדי טיפול בתרופות המשנות את מהלך המחלה (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs) (DMARDs), סינתטיים או ביולוגיים<sup>[14]</sup>. איגוד ה-EULAR (European League Against Rheumatism) ממליץ, לחסן נגד HPV בהתאם למקובל באוכלוסייה הכללית עם דגש מיוחד לחולי SLE, לאור השכיחות הגבוהה של HPV באוכלוסייה זו<sup>[15]</sup>.

המלצות, לגבי סריקת צוואר הרחם באוכלוסיות הסובלות ממחלות ראומטיות אוטואימוניות.

מספר מחקרים הראו שמטופלים עם דלקת מפרקים שגרונתית (RA), או עם SLE אינם עוברים בדיקות סריקה מספקות<sup>[16-17]</sup>. נתונים מקוהורט היסטורי של 1335 חולי RA הראו כי המטופלים לא עברו בדיקות סקירה כגון: ממוגרפיה או PAP Smear על פי ההמלצות המקובלות<sup>[16]</sup>.

אין היום הנחיות ספציפיות לסריקת צוואר הרחם באוכלוסיות הראומטיות. ההמלצות בארה"ב לאוכלוסייה הכללית כוללות תחילת הסריקה בגיל 21 עם PAP Smear, כל 3 שנים עד גיל 30, החל מגיל 30, ניתן לרווח את הסריקה

נתונים לגבי שכיחות נגיף הפפילומה הגניטלי בקרב חולים עם מחלות ראומטיות, מתבססים בעיקר על מחקרים בקרב חולות עם זאבת אדמונית (Systemic Lupus Erythematosus)<sup>[1]</sup>, אשר בוצעו בעיקר באמריקה הלטינית ובאסיה. בהשוואה לאוכלוסייה הכללית של הנשים, שכיחות HPV גניטלי גבוהה יותר בקרב חולות SLE כ-30%-12%. לפי מטה-אנליזה המתבססת על 10 מחקרים בקרב חולות, HPV pooled prevalence SLE הינו 26% (95% CI 16%-38%) ורווח בר סמך (ratio) כ-1.6 (95% CI 0.7-3.4) בהשוואה לאוכלוסיית הנשים הכללית<sup>[1]</sup>. שכיחות של זני HPV בעלי סיכון גבוה לטרומם ממאירות הייתה דומה לשכיחות הכללית של HPV: pooled prevalence של 21% (95% CI 15%-28%), (pooled prevalence ratio) כ-1.2 (95% CI 0.5-3.1). בנוגע להשלכות של HPV בקרב חולות SLE, דווחה שכיחות מוגברת של Squamous Intraepithelial Lesions (SIL) עם שכיחות של כ-7.7 (95% CI 1.1-54.3) ושל סרטן צוואר הרחם<sup>[1-5]</sup>, יחד עם זאת, במספר מחקרים שכיחות של סרטן צוואר הרחם בקרב חולות SLE נמצאה דומה לזו באוכלוסיית נשים כללית<sup>[2]</sup>. גורמי סיכון להתפתחות של נגיף הפפילומה בחולי SLE כוללים את מחלת ה-SLE עצמה<sup>[2]</sup>, בנוסף, לגורמי סיכון קלאסיים ל-HPV: ריבוי פרטנרים, גיל צעיר בתחילת קיום יחסי מין, רקע קודם של מחלות מין<sup>[1]</sup>. לעומת SLE, לא נמצאה שכיחות מוגברת של HPV בקרב חולות דלקת מפרקים שגרונתית (Rheumatoid arthritis) RA או סקלרודרמה<sup>[6]</sup>.

#### יעילות, אימונוגניות ובטיחות החיסון

נתונים לגבי יעילות החיסון נובעים ממחקרים אשר בוצעו באוכלוסייה הכללית, אשר מראים יכולת הפחתה של 66% בגדולי צוואר הרחם האינטרה-אפיתיליאליים דרגה III במעקב שבין 4.5 ל-10 שנים<sup>[7]</sup>. אין מידע בדוק, לגבי הקורלציה בין

700,000 מחוסנות בדנמרק ושבידה<sup>[28]</sup>. לאור זאת, הדעה הרווחת היום היא שברמת האוכלוסייה, אין החיסון ל-HPV מהווה גורם סיכון משמעותי להתפתחות של תופעות לוואי אוטואימוניות, ו-SLE בפרט.

## השפעת טיפול אימונוסופרסיבי על שכיחות HPV

קיימת מחלוקת לגבי השפעה של טיפולים אימונוסופרסיביים על התפתחות של HPV ונגעים טרום סרטניים בקרב חולות עם מחלות ראומטיות<sup>[29]</sup>.

מחקרים אשר דיווחו על שכיחות מוגברת של SIL בקרב חולות SLE (ללא התייחסות ישירה לשכיחות של HPV), מצאו כי טיפול אימונוסופרסיבי (למעט hydroxychloroquine) היה גורם סיכון ל-SLE<sup>[4-5]</sup>. מחקר רישום לאומי שוודי עם מעקב של 13 שנים, דיווח על סיכון מוגבר לפתח דיספלזיה צווארית CIN hazard ratio (HR 1.36, 1.01 to 1.82) וסרטן צוואר הרחם (HR 2.10, 1.04 to 4.23) בקרב מטופלות בטיפול ביולוגי בבולמי TNF, לעומת מטופלות ללא חשיפה לטיפול ביולוגי<sup>[30,31]</sup>. שני מחקרים בקרב חולי RA עם רקע של נגעים טרום סרטניים או carcinoma in-situ בצוואר הרחם אשר קיבלו טיפול בבולמי TNF לא פיתחו סרטן צוואר הרחם לאורך המעקב<sup>[32,33]</sup>. נתונים מעודדים ממאגר דני (DANBIO) הכולל חולים עם RA, דלקת מפרקים פסוריאטית ודלקת חוליות מקשחת דיווח כי חשיפה לטיפולים ביולוגיים לא גרמה לעלייה בשכיחות של דיספלזיה צווארית או סרטן צוואר הרחם בקרב נשים שנחשפו לטיפולים אלן<sup>[34]</sup>.

לסיכום, המידע האפידמיולוגי בנוגע לתחלואה ב-HPV בקרב חולים עם מחלות ראומטיות, מתבסס בעיקר על מחקרים שנערכו בקרב חולות SLE, המדגימים שכיחות מוגברת של HPV גניטלי, כולל זנים בעלי סיכון גבוה ודיספלזיה של צוואר הרחם בהשוואה לאוכלוסייה הכללית. לפיכך, ישנה חשיבות רבה למניעת זיהום HPV על ידי חיסון ובדיקות סריקה לגילוי מוקדם של HPV ודיספלזיה צווארית בקרב נשים עם מחלות אוטואימוניות, עם דגש על חולות SLE. החיסון ל-HPV מייצר אימונוגניות גבוהה בקרב חולות SLE בדומה לאוכלוסייה הכללית ונחשב כבטוח על סמך מסד נתונים מאוכלוסיות גדולות.

לפעם ב-5 שנים אם PAP Smear ו-HPV מבוצעות בזמנית<sup>[18]</sup>.

לגבי חולי HIV, ההמלצה הינה להתחיל את תהליך הסריקה החל מגיל 21 או מתחילת קיום יחסי מין, לבצע בדיקת סריקה מידי שנה במשך 3 שנים ואם הבדיקה שלילית לרווח את הסריקה לפעם ב-3 שנים<sup>[18]</sup>. לאחרונה, פורסמו המלצות ה-EULAR לבריאות האישה אשר ממליצות ביצוע של בדיקת פרוקסידיזה-אנטי פרוקסידיזה מידי שנה עבור חולי SLE מדוכאי חיסון באופן משמעותי, או בהתאם לאוכלוסייה הכללית בחולים עם דרגת סיכון נמוכה<sup>[19]</sup>. פאנל מומחים לסקירת סרטן צוואר הרחם בנשים מדוכאות חיסון ממליץ, לאמץ את ההמלצות הנהוגות עבור חולות HIV לכל חולות SLE, בעוד שיש לנהוג על פי ההמלצות באוכלוסייה הכללית עבור חולות RA<sup>[20]</sup>. לצפוי בביקורת בריאים, ללא עלייה בשיעור ההתלקחות (טבלה 1).

## האם חיסון ה-HPV גורם למחלות אוטואימוניות?

החלקיק הויראלי של חיסון ה-HPV הינו מאד אימונוגני ועל כן, גורם לגירוי משמעותי של תאי B. עקב כך, הועלתה שאלה לגבי היכולת של החיסון לגרום לתופעות אוטואימוניות. בשנים 2012-2013, פורסמו סדרות קטנות אשר דווחו על התפתחות SLE ימים או שבועות ספורים אחרי קבלת חיסון ל-HPV. בחלק מן המטופלות, היה רקע אישי או משפחתי של מחלה אוטואימונית<sup>[21,22]</sup>. כמו כן, נטען, כי זיהום ב-HPV עלול להוות גורם סיכון להתפתחות של SLE. מחקר מסין אשר כלל למעלה מ-43,000 מתוך האוכלוסייה הכללית חיוביים ל-HPV, הראה IRR של 1.52 לפתח SLE לעומת ביקורות בריאים<sup>[23]</sup>. מאידך גיסא, קיימות עדויות רבות השוללות את הקשר האפשרי בין חיסון ל-HPV לבין התפתחות של מחלות אוטואימוניות. ה-(VAERS Vaccine adverse event reporting system) האמריקאי קיבל 12,424 דווחים וולונטריים על תופעות לוואי אחרי חיסון ל-HPV בין השנים 2006 ל-2008. מתוכם, היו 51 מקרים של מחלות אוטואימוניות, המעמידות את הסיכון ל-0.2\100,000 מנות HPV 424<sup>[24]</sup>. בסקירה סיסטמטית של 13 מחקרים מבוקרים, 2 מחקרים דווחו על תופעות אוטואימוניות לאחר החיסון<sup>[25-27]</sup> יחד עם זאת, שיעור ההתפתחות של התופעות האוטואימוניות היה דומה בין החיסון לביקורות<sup>[25]</sup>. מחקרים אחרים דווחו על שיעור נמוך בהרבה של תופעות אוטואימוניות אחרי החיסון עם מספר של 8 מקרים ל-600,000 מחוסנים בארצות הברית, 5 מקרים בין 5.8 מיליון נערות בצרפת ו-23 מקרים בקרב



## המלצות האיגוד הישראלי לראומטולוגיה

1. מומלץ לחסן נגד HPV בקרב חולות עם מחלות ראומטיות אוטואימוניות בהתאם להמלצות עבור האוכלוסייה הכללית.

2. יש לעודד, חיסון נגד HPV בחולות צעירות עם SLE.

3. יש לעודד, ביצוע בדיקות סריקה מצוואר הרחם לאוכלוסיית הנשים עם מחלות ראומטיות.

טבלה מס' 1: יעילות, אימונוגניות ובטיחות של החיסון ל-HPV בחולים עם מחלות ראומטיות אוטואימוניות

First author [ref.]	Year	Study design	No. cases	Efficacy	Immunogenicity	Safety	Influence IS on efficacy/ immunogenicity	Level of evidence		
								Eff.	Imm	Saf.
Dhar [10] and [11] Qhpv	2017, 2018	Cohort	34 SLE	-	100% seroconversion for HPV16 and HPV18, both in seropositive and seronegative SLE	No SLE flares	-	-	2b	4
Mok [9] and [12] Qhpv	2013, 2018	Cohort	50 SLE vacc. - 35 low GC - 24 MMF - 2 CsA - 5 TAC 50 SLE DC 50 HC	-	Seroconversion similar in SLE and HC After 5 yrs lower GMT for HPV 16 in SLE	AE in SLE similar as in HC Flares similar in vaccinated and control SLE	Lower GMT and seroconversion while on MMF and GC	-	2b/4	4
Esposito [8] Bhpv	2014	Cohort	21 JIA 21 HC	-	100% seroconversion in JIA and HC Lower GMT HPV16 in JIA	AE in JIA similar as in HC No increase in JADAS-27	-	-	2b	4
Soybilgic [13] Qhpv	2013	Cohort	27 jSLE	-	All but 1 patient seropositive for 4 HPV types	2 flares No increase in SLEDAI	-	-	4	4

## מקורות

1. Furer V, Rondaan C, Heijstek M, et al. Incidence and prevalence of vaccine preventable infections in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD): a systemic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for vaccination in adult patients with AIIRD. *RMD Open*. 2019;5(2):e001041.
2. Santana IU, Gomes Ado N, Lyrio LD, Rios Grassi MF, Santiago MB. Systemic lupus erythematosus, human papillomavirus infection, cervical pre-malignant and malignant lesions: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2011;30(5):665-672.
3. Zard E, Arnaud L, Mathian A, et al. Increased risk of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of the literature. *Autoimmun Rev*. 2014;13(7):730-735.
4. Kim SC, Glynn RJ, Giovannucci E, et al. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(7):1360-1367.
5. Wadstrom H, Arkema EV, Sjowall C, Askling J, Simard JF. Cervical neoplasia in systemic lupus erythematosus: a nationwide study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2017;56(4):613-619.
6. Waisberg MG, Ribeiro AC, Candido WM, et al. Human papillomavirus and chlamydia trachomatis infections in rheumatoid arthritis under anti-TNF therapy: an observational study. *Rheumatol Int*. 2015;35(3):459-463.
7. Lehtinen M, Lagheden C, Luostarinen T, et al. Ten-year follow-up of human papillomavirus vaccine efficacy against the most stringent cervical neoplasia end-point-registry-based follow-up of three cohorts from randomized trials. *BMJ Open*. 2017;7(8):e015867.
8. Esposito S, Corona F, Barzon L, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of a bivalent human papillomavirus vaccine in adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13(11):1387-1393.
9. Mok CC, Ho LY, To CH. Long-term immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in systemic lupus erythematosus. *Vaccine*. 2018;36(23):3301-3307.
10. Dhar JP, Essenmacher L, Dhar R, Magee A, Ager J, Sokol RJ. The safety and immunogenicity of Quadrivalent HPV (qHPV) vaccine in systemic lupus erythematosus. *Vaccine*. 2017;35(20):2642-2646.
11. Dhar JP, Essenmacher L, Dhar R, Magee A, Ager J, Sokol RJ. The effect of history of abnormal pap smear or preceding HPV infection on the humoral immune response to Quadrivalent Human Papilloma virus (qHPV) vaccine in women with systemic lupus erythematosus. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(9):2318-2322.
12. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(5):659-664.
13. Soybilgic A, Onel KB, Utset T, Alexander K, Wagner-Weiner L. Safety and immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine in female Systemic Lupus Erythematosus patients aged 12 to 26 years. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013;11:29.
14. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2016;68(1):1-26.
15. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(1):39-52.
16. MacLean CH, Louie R, Leake B, et al. Quality of care for patients with rheumatoid arthritis. *JAMA*. 2000;284(8):984-992.
17. Kiefe CI, Funkhouser E, Fouad MN, May DS. Chronic disease as a barrier to breast and cervical cancer screening. *J Gen Intern Med*. 1998;13(6):357-365.
18. Practice Bulletin No. 157: Cervical Cancer Screening and Prevention. *Obstet Gynecol*. 2016;127(1):e1-e20.
19. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(3):476-485.
20. Moscicki AB, Flowers L, Huchko MJ, et al. Guidelines for Cervical Cancer Screening in Immunosuppressed Women Without HIV Infection. *J Low Genit Tract Dis*. 2019; 23(2):87-101.
21. Gatto M, Agmon-Levin N, Soriano A, et al. Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2013;32(9):1301-1307.
22. Soldevilla HF, Briones SF, Navarra SV. Systemic lupus erythematosus following HPV immunization or infection? *Lupus*. 2012;21(2):158-161.
23. Shi LH, Huang JY, Liu YZ, Chiou JY, Wu R, Wei JC. Risk of systemic lupus erythematosus in patients with human papillomavirus infection: a population-based retrospective cohort study. *Lupus*. 2018;27(14):2279-2283.

24. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA*. 2009;302(7):750-757.
25. Macki M, Dabaja AA. Literature review of vaccine-related adverse events reported from HPV vaccination in randomized controlled trials. *Basic Clin Androl*. 2016;26:16.
26. Sow PS, Watson-Jones D, Kiviat N, et al. Safety and immunogenicity of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: a randomized trial in 10-25-year-old HIV-Seronegative African girls and young women. *J Infect Dis*. 2013;207(11):1753-1763.
27. Ngan HY, Cheung AN, Tam KF, et al. Human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: immunogenicity and safety in healthy Chinese women from Hong Kong. *Hong Kong Med J*. 2010;16(3):171-179.
28. Macartney KK, Chiu C, Georgousakis M, Brotherton JM. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Drug Saf*. 2013;36(6):393-412.
29. Feldman CH, Liu J, Feldman S, Solomon DH, Kim SC. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic lupus erythematosus receiving immunosuppressive drugs. *Lupus*. 2017;26(7):682-689.
30. Wadstrom H, Frisell T, Sparen P, Askling J, group As. Do RA or TNF inhibitors increase the risk of cervical neoplasia or of recurrence of previous neoplasia? A nationwide study from Sweden. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(7):1272-1278.
31. Singh JA. Cervical cancer risk with the use of tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: to worry or not to worry? *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(7):1265-1267.
32. Mercer LK, Low AS, Galloway JB, et al. Anti-TNF therapy in women with rheumatoid arthritis with a history of carcinoma in situ of the cervix. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(1):143-144.
33. Cordtz R, Mellemkjaer L, Grintborg B, et al. Risk of virus-associated cancer in female arthritis patients treated with biological DMARDs-a cohort study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2016;55(6):1017-1022.

## פרק 5

### מניעת תחלואה משנית לוירוס הפפילומה בקרב חולים עם מחלות מעי דלקתיות

מטעם האיגוד הישראלי לגסטרואנטרולוגיה ומחלות כבד

#### מבוא

מחלת קרוהן ומחלת קוליטיס כיבית, הינן דלקות מעי אוטואימוניות אשר לעתים קרובות, מחייבות טיפול ממושך בתכשירים מדכאי חיסון<sup>[1]</sup>. ככלל, הדיכוי החיסוני כרוך בסיכון לזיהומים<sup>[2]</sup> ולגידולים<sup>[3]</sup>. בסקירה זו, נתייחס לתחלואה משנית לזיהום בוירוס הפפילומה האנושית, תוך התמקדות במספר נושאים מרכזיים:

1. שיעור ההדבקות בוירוס הפפילומה האנושית בקרב חולים וחולות במחלות מעי דלקתיות
2. סיכון לתחלואת צוואר הרחם:
  - א. סיכון להתפתחות נגעים טרום סרטניים
  - ב. סיכון להתפתחות סרטן צוואר הרחם
  3. סיכון לתחלואה אנלית
  4. יעילות החיסון בקרב מטופלים מדוכאי חיסון
  5. ניהול תחלואה משנית לוירוס במטופלות בתרופות ציטוטוקסיות.

לנייר עמדה זה מצורף נספח המפרט מידע על מחלות מעי דלקתיות ומחלות נגיף הפפילומה האנושי.

#### סקירת ספרות

##### שיעור הידבקות בוירוס הפפילומה בקרב חולים וחולות במחלות מעי דלקתיות:

שיעור ההידבקות בוירוס הפפילומה בקרב חולים וחולות עם מחלות מעי דלקתיות לא נבדק ביסודיות. מחקר רצנטי, הדגים שיעור נשאות מוגבר של וירוס פפילומה מסוג 16,18 בקרב חולות עם מחלת מעי דלקתית (75% מחלת קרוהן) בהשוואה לביקורות מותאמות (7.3% מול 0.3%)<sup>[4]</sup>.

##### הסיכון להתפתחות נגעים טרום סרטניים בצוואר הרחם בקרב חולות עם מחלות מעי דלקתיות:

בעוד שחלק מהמחקרים שבדקו את הסיכון להתפתחות נגעים טרום סרטניים בצוואר הרחם בקרב חולות עם

מחלות מעי דלקתיות הדגימו סיכון מוגבר, במחקרים אחרים השיעור לא נמצא שונה באופן משמעותי מזה שבאוכלוסייה הכללית<sup>[5-12]</sup>.

##### הסיכון להתפתחות סרטן צוואר הרחם בקרב חולות עם מחלות מעי דלקתיות:

שמונה מחקרים אשר בדקו את שיעור סרטן צוואר הרחם בקרב חולות עם מחלות מעי דלקתיות הקיפו במשותף אוכלוסייה של 77,116 חולות מחלות מעי, מתוכן נמצאו 995 מקרי סרטן (ובכלל זה, גם דיספלסיה מתקדמת). מטה-אנליזה של הממצאים מצאה שיעור מוגבר קלות של סרטן, יחסית לשיעור באוכלוסייה הכללית  $OR=1.34$ , 95% CI 1.23-1.46<sup>[13]</sup>. מחקר עוקבה המסתמך על מרשם האוכלוסין בדנמרק וכולל 341,758 חולות במחלות אוטואימוניות שונות, מצא קשר בין טיפול באזתיופריין לסרטן צוואר הרחם, בעיקר, בחשיפה ממושכת (מעל 5 שנים) ולמינונים גבוהים  $HR=2.2$  95% CI=1.2-3.5<sup>[14]</sup>.

יש לציין, שמרבית המידע נאסף לפני עידן התרופות הביולוגיות, ומידת השפעת הטיפולים החדשים על שיעור סרטן צוואר הרחם טרם נסקרה בהרחבה.

**לסיכום:** ספרות בנושא הקשר האפשרי בין מחלות מעי דלקתיות וטיפולים ציטוטוקסיים, לבין הסיכון להתפתחות נגעים בצוואר הרחם משנית לוירוס הפפילומה, חלוקה ואינה חד משמעית. יחד עם זאת, הנתונים מצביעים על קשר בין נטילה ממושכת של תיפורינים במינונים גבוהים לבין סיכון לסרטן צוואר הרחם בקרב חולות במחלות מעי דלקתיות ומחלות אוטואימוניות נוספות; זאת, בדומה לסיכון הידוע ללימפומות ולשאתות עור ממאירות בקרב חולים המטופלים בתרופות אלה<sup>[3]</sup>.

##### הסיכון לתחלואה אנלית המשנית לוירוס הפפילומה האנושית:

נכון להיום, מחלת קרוהן פריאנלית, אינה נחשבת כהתוויה לבדיקות סקר תקופתיות לדיספלסיה אנלית. מחלת קרוהן פריאנלית פוגעת בשלמות האפיתל האנלי, חושפת את שכבת האפיתל הבזאלי, ובכך, עלולה באופן תיאורטי

## בדיקות סריקה לצוואר הרחם

באוכלוסיית הנשים הכללית, קיימת המלצה לביצוע בדיקת משטח ציטולוגי מצוואר הרחם (משטח PAP) או בדיקת נשאות (HPV DNA test) החל מגיל 25 ועד גיל 65, אחת לשלוש שנים. ניתן להפסיק את הסקר בגיל 65 במידה ושתי הבדיקות האחרונות היו תקינות.

איגודים מקצועיים לגסטרואנטרולוגיה ולמחלות מעי דלקתיות, בארה"ב ובאיחוד האירופאי, ממליצים על בדיקות סקר תקופות יותר - אחת לשנה, במיוחד, במטופלות בתרופות ציטוטוקסיות<sup>[22,23,25]</sup>. עם זאת, לאור השיעור הנמוך יחסית של התחלואה בישראל, ניתן להסתפק בהדגשת חשיבות ביצוע בדיקות סקר צוואר הרחם אחת ל-3 שנים. בנשים עם חשיפה ממושכת לתכשירים ציטוטוקסיים ניתן לשקול ביצוע בדיקה אחת לשנה בדומה להמלצות האמריקניות והאירופאיות.

## התאמת הטיפול התרופתי בנוכחות הדבקה בוירוס הפפילומה:

הזיהום אינו מהווה הוראת נגד לטיפול בתרופות ציטוטוקסיות<sup>[25]</sup>. בחולים עם נגעים נרחבים, הפסקת הטיפול ציטוטוקסי יכולה לסייע בהקטנתם; יש לשקול, חומרת הנגעים כנגד הסיכון להתלקחות מחלת המעי<sup>[25]</sup>.

## היענות אוכלוסיית המטופלות עם מחלות מעי דלקתיות לבדיקות סקר וחיסון:

רק כ-10% מן החולות במחלות מעי דלקתיות מדווחות על השלמת החיסון<sup>[26,27]</sup>. רק 30% מן הנשאלות מבצעות בדיקות סקר<sup>[27,28]</sup>.

## בדיקות סקר לגברים:

בדיקות סקר אנליות, אינן נכללות בהתוויה לאוכלוסייה הכללית, אך מתבצעות באוכלוסיית בסיכון, דוגמת חולי HIV. אוכלוסיית חולים וחולות עם מחלת קרוהן פריאנלית אינה נכללת בשלב זה בקבוצות הסיכון, זאת על אף שהסיכון לשאת אנלית מוערך בחלק מהמחקרים בכ-0.2 ל-1000 שנות מחלה<sup>[29]</sup>.

להגביר סיכון להדבקה<sup>[15]</sup>. בנוסף, פעילות דלקתית באזור עשוייה לעודד התפתחות דיספלזיה<sup>[16]</sup> ואף קרצינומה קשקשית<sup>[17]</sup>.

הספרות בנושא מצומצמת ואינה חד משמעית. מחקר אחד בדק בשנת 2018 שיעור נשאות אנלית של וירוס הפפילומה האנושית בקרב 469 מטופלים, שהגיעו לבדיקת קולונוסקופיה, מתוכם 70 חולי קרוהן<sup>[18]</sup>. שיעור הנשאות בכלל הקבוצה עמד על 34% (43% מהנשים, 24% מהגברים), 18% מתוכם - זנים וירולנטיים. בקרב חולי קרוהן, שיעור הנשאות של זנים וירולנטיים היה כמעט כפול בהשוואה לכלל הקבוצה (30% לעומת 18%) ושיעור הנשאות בקרב חולי קרוהן המטופלים בתכשירים מדכאי חיסון היה מוגבר פי 5.

במחקר נוסף, שיעור הנשאות בקרב 46 חולים במחלות מעי דלקתיות (67% מחלת קרוהן) אשר הגיעו לקולונוסקופיה שגרתית עמד על 90% (ב-60% נמצאו זנים וירולנטיים) וב-60% מהנבדקים, נמצאה גם דיספלסיה אנלית<sup>[19]</sup>. במחקר זה, לא נמצא קשר בין שיעור נשאות או תחלואה מוגברת, לבין חשיפה לתכשירים מדכאי חיסון.

**לסיכום:** מחלת קרוהן פריאנלית, מהווה גורם סיכון לנשאות ווירוס הפפילומה, לנגעים טרום-סרטניים ואף לקרצינומה. תיתכן גם תרומה של טיפולים ציטוטוקסיים לסיכון זה. נושא בדיקות סקר תקופתיות לדיספלסיה אנלית למטופלים עם מחלת קרוהן פריאנלית יחייב מחקר מקומי.

## מידת יעילות והבטיחות של החיסון באוכלוסיית חולים עם מחלות מעי דלקתיות והמלצות לחיסון:

חיסון לוויורוס הפפילומה האנושי, נבדק באוכלוסיית חולים עם מחלות מעי דלקתיות ונמצא בטוח ויעיל, לרבות, במטופלים מדוכאי חיסון<sup>[20]</sup>. מתן החיסון נתמך על ידי האיגודים המקצועיים לגסטרואנטרולוגיה ולמחלות מעי דלקתיות בארה"ב ובקרב האיחוד האירופאי<sup>[21-25]</sup>. במטופלים מדוכאי חיסון, בדומה לאוכלוסיות מדוכאי חיסון אחרות, יש לבצע חיסון שמורכב מ-3 מנות חיסון עוקבות. בקרב נערים ונערות המאובחנים עם מחלות מעי דלקתיות, יש להתחיל במתן החיסון בגילאים 9-12, בדומה, לאוכלוסייה הכללית. בחולים (גברים ונשים) אשר לא חוסנו בנערוּתם, יש להשלים את מתן החיסון עד גיל 26. לאור האפשרות לסיכון מוגבר לתחלואה בשל הטיפול מדכאי החיסון מומלץ, שנשים עם מחלות מעי דלקתיות וגברים עם מחלת קרוהן פריאנלית אשר טרם חוסנו, ישלימו קבלת החיסון עד גיל 45, בדומה לקבוצות סיכון אחרות.

## סיכום ההמלצות עבור חולים עם מחלות מעי דלקתיות

1. יש מקום להעלאת מודעות בקרב המטופלים, הגסטרואנטרולוגים ורופאי המשפחה המטפלים לגבי חשיבות ההפנייה לחיסון ולבדיקות סקר תקופתיות כנדרש.
2. יש מקום, להעלאת המודעות לחשיבות צמצום גורמי סיכון אחרים (הפסקת עישון, קיום יחסי מין מוגנים).
3. יש להמליץ, על שלוש מנות חיסון - לבנים ולבנות בגיל 13-14 (כיתה ח').
4. יש לתת את החיסון לכל המטופלים, גברים ונשים, עד גיל 26.
5. יש להמליץ, לנשים בכלל, ולגברים עם מחלת קרוהן פריאנלית לקבל את החיסון עד גיל 45.
6. יש להקפיד, על בדיקת סקירה לצוואר הרחם מגיל 25 (או קודם לכן, אם פעילה מינית ומטופלת בתכשירים מדכאי חיסון) - Pap smear and HPV PCR אחת לשלוש שנים. בנשים, עם חשיפה ממושכת לתכשירים ציטוטוקסיים ניתן לשקול בדיקה אחת לשנה.
7. במחלת קרוהן פריאנלית פיסטולרית- יש לגלות ערנות בנוגע לתסמינים חדשים באזור האנלי, וניתן לשקול, בדיקות סקר תקופתיות אנליות.
8. זיהום בווירוס הפפילומה, אינו מהווה הוראת נגד לטיפול מדכא חיסון. יחד עם זאת, לאור הנתונים הקיימים, ניתן לשקול הפסקת הטיפול בתיופורינים ובחירה בטיפול חלופי במטופלים עם תחלואה משנית לוורוס הפפילומה.

**מצורף נספח א' ובו פירוט על מחלות ראומטיות ו-HPV.**

## מקורות

1. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohn's Colitis*. 2020. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz180.
2. Ali T, Yun L, Shapiro D, Madhoun MF, Bronze M. Viral infections in patients with inflammatory bowel disease on immunosuppressants. *Am J Med Sci*. 2012. doi:10.1097/MAJ.0b013e31821ff728.
3. Annese V, Beaugerie L, Egan L, et al. European evidence-based consensus: Inflammatory bowel disease and malignancies. *J Crohn's Colitis*. 2015. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv141.
4. Li M, Yang QF, Cao Q, et al. High-risk human papilloma virus infection and cervical neoplasm in female inflammatory bowel disease patients: A cross-sectional study. *Gastroenterol Rep*. 2019. doi:10.1093/gastro/goy053.
5. Marehbian J, Arrighi HM, Hass S, Tian H, Sandborn WJ. Adverse events associated with common therapy regimens for moderate-to-severe crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2009. doi:10.1038/ajg.2009.322.
6. Rungoe C, Simonsen J, Riis L, Frisch M, Langholz E, Jess T. Inflammatory Bowel Disease and Cervical Neoplasia: A Population-Based Nationwide Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015. doi:10.1016/j.cgh.2014.07.036.
7. Bhatia J, Bratcher JM, Korelitz B, et al. Abnormalities of uterine cervix in women with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2006. doi:10.3748/wjg.v12.i38.6167.
8. Kane S, Khatibi B, Reddy D. Higher incidence of abnormal Pap smears in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2008. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01582.x.
9. Hutfless S, Fireman B, Kane S, Herrinton LJ. Screening differences and risk of cervical cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03766.x.
10. Lees CW, Critchley J, Chee N, et al. Lack of association between cervical dysplasia and IBD: A large case-control study. *Inflamm Bowel Dis*. 2009. doi:10.1002/ibd.20959.
11. Singh H, Demers AA, Nugent Z, Mahmud SM, Kliewer E V., Bernstein CN. Risk of Cervical Abnormalities in Women With Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Nested Case-Control Study. *Gastroenterology*. 2009. doi:10.1053/j.gastro.2008.10.021.
12. Kim SC, Glynn RJ, Giovannucci E, et al. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: A population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204993.
13. Allegretti JR, Barnes EL, Cameron A. Are patients with inflammatory bowel disease on chronic immunosuppressive therapy at increased risk of cervical high-grade dysplasia/cancer? A meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015. doi:10.1097/MIB.0000000000000338.
14. Dugué PA, Rebolj M, Hallas J, Garred P, Lynge E. Risk of cervical cancer in women with autoimmune diseases, in relation with their use of immunosuppressants and screening: Population-based cohort study. *Int J Cancer*. 2015. doi:10.1002/ijc.29209.
15. Frisch M, Glimelius B, Van Den Brule AJC, et al. Benign anal lesions, inflammatory bowel disease and risk for high-risk human papillomavirus-positive and -negative anal carcinoma. *Br J Cancer*. 1998. doi:10.1038/bjc.1998.719.
16. Shah SB, Pickham D, Araya H, et al. Prevalence of Anal Dysplasia in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015. doi:10.1016/j.cgh.2015.05.031.
17. Slessor AAP, Bhangu A, Bower M, Goldin R, Tekkis PP. A systematic review of anal squamous cell carcinoma in inflammatory bowel disease. *Surg Oncol*. 2013. doi:10.1016/j.suronc.2013.08.002.
18. Vuitton L, Jacquin E, Parmentier AL, et al. High Prevalence of Anal Canal High-Risk Human Papillomavirus Infection in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018. doi:10.1016/j.cgh.2018.03.008.
19. Cranston RD, Althouse AD, Van Griensven F, et al. Prevalence of anal human papillomavirus vaccine types in the Bangkok men who have sex with men cohort study. In: *Sexually Transmitted Diseases*. ; 2015. doi:10.1097/OLQ.0000000000000372.
20. Jacobson DL, Bousvaros A, Ashworth L, et al. Immunogenicity and tolerability to human papillomavirus-like particle vaccine in girls and young women with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013. doi:10.1097/MIB.0b013e318281341b.
21. Annese V, Beaugerie L, Egan L, et al. European evidence-based consensus: Inflammatory bowel disease and malignancies. *J Crohn's Colitis*. 2015. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv141.
22. Farraye FA, Melmed GY, Lichtenstein GR, Kane S V. ACG Clinical Guideline: Preventive Care in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2017. doi:10.1038/ajg.2016.537.

23. Magro F, Peyrin-Biroulet L, Sokol H, et al. Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: Results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III). *J Crohn's Colitis*. 2014. doi:10.1016/j.crohns.2013.04.006.
24. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Human Papillomavirus Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Reports*. 2014.
25. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2014. doi:10.1016/j.crohns.2013.12.013.
26. Malhi G, Rumman A, Thanabalan R, et al. Vaccination in inflammatory bowel disease patients: Attitudes, Knowledge, and Uptake. *J Crohn's Colitis*. 2015. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv064.
27. Waszczuk E, Waszczuk K, Bohdanowicz-Pawlak A, Florjański J. Women with inflammatory bowel diseases have a suboptimal cervical cancer screening rate and are not aware of the recommended human papilloma virus vaccine. *Gynecol Endocrinol*. 2018. doi:10.1080/09513590.2017.1416466.
28. Long MD, Porter CQ, Sandler RS, Kappelman MD. Suboptimal Rates of Cervical Testing Among Women With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009. doi:10.1016/j.cgh.2008.10.007.
29. Wisniewski A, Fléjou JF, Siproudhis L, Abramowitz L, Svrcek M, Beaugerie L. Anal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease: Classification Proposal, Epidemiology, Carcinogenesis, and Risk Management Perspectives. *J Crohn's Colitis*. 2017. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx035.



## נספח א' - מידע נוסף על מחלות מעי דלקתיות

### מחלות מעי דלקתיות

1-9 שנים, לפני האבחנה של קוליטיס כיבית בהשוואה לנשים ללא קוליטיס כיבית [OR 2.78 CI 2.1-3.6], או למחלת קרוהן [OR 1.85 CI 1.08-3.15. 3].

המידע הקיים ברשותנו כיום, לא מאפשר להסיק מסקנה חד משמעית באשר לשאלה האם ממ"ד וחשיפה לטיפול תרופתי מדכא חיסון מגבירות את הסיכון לתחלואה משנית לווירוס הפפילומה. מספר המחקרים העוסק בנושא מצומצם. מרבית המחקרים, בודקים את הסיכון להתפתחות נגעים טרום סרטניים בצוואר הרחם ורק אחד עוסק בסיכון לסרטן. מסקנות המחקרים אינן אחידות. בעוד שמרבית המחקרים מדגימים סיכון מוגבר לנגעים טרום סרטניים בצוואר הרחם בקרב חולות עם ממ"ד, אחרים אינם מדגימים סיכון שכזה [רפרנסים 5-12 ברשימת המקורות של פרק 5].

### מחלת קרוהן והסיכון לתחלואה משנית לווירוס הפפילומה באנוס

המידע בספרות הרפואית באשר לנושא זה, הינו מצומצם ביותר ומורכב מסדרות קטנות ממרכזים יחידניים, ללא אפשרות להשוואה עם האוכלוסייה הכללית. שיעור נשאות הווירוס על זניו השונים באזור האנוס, בקרב חולים עם מחלות מעי דלקתיות אינו מוגדר בבירור. מאחר שלמערכת החיסון תפקיד משמעותי בשמירה מפני הדבקה בווירוס והתפתחות נגעים טרום סרטניים, ייתכן כי חולים עם מחלות מעי דלקתיות מצויים בסיכון מוגבר לתחלואה משנית לווירוס הפפילומה עקב מחלת המעי עצמה או הטיפול התרופתי והפחתה ב-immunosurveillance. חולים במחלת קרוהן סובלים בשיעור גבוה מדלקת כרונית של האזור הפריאנלי. מעורבות האזור הפרי-אנלי פירושה פעילות דלקתית כרונית באזור התעלה האנלית, אשר עשויה לגרום להיווצרות היצריות אנליות ופיסטולות פרי-אנליות המחופות בתאי אפיתל. פעילות דלקתית כרונית זו, עשויה לעודד התפתחות סרטן פריאנלי מסוג קרצינומה קשקשית ולהתפתחות סרטן במסלולי הפיסטולה (קרצינומה קשקשית ובשכיחות נמוכה יותר אדנוקרצינומה). בנוסף, נמצא כי המחלה הפריאנלית, הגורמת להפרעה בשלמות הרירית, מאפשרת לווירוס הפפילומה גישה אל שכבות האפיתל הבזאלי, גורם שיכול להגביר הסיכון להדבקה ותחלואה תלויית פפילומה בקרב חולים עם מחלת קרוהן<sup>[4]</sup>.

נתונים אלה, מעלים את השאלה האם שילוב גורמי הסיכון - מחלת קרוהן פריאנלית, טיפול מדכא חיסון והדבקה בווירוס

מחלות מעי דלקתיות (ממ"ד) - מחלת קרוהן וקוליטיס כיבית, הינן מחלות הגורמות לפעילות דלקתית מוגברת במערכת העיכול. הרקע למחלות אלה מרובה משתנים ומערב נטייה גנטית וחשיפה לגורמים סביבתיים שונים. משתנים אלה, גורמים להתפתחות תנאים מעודדי דלקת ברירית המעי- עלייה בחדירות המעי, כניסת חיידקים בעלי מאפיינים מעודדי דלקת אל רירית המעי, והפרעה בתפקוד מערכת החיסון של המעי (פגמים במערכת החיסון המולדת ותגובה מוגזמת של מערכת החיסון הנרכשת). התהליך הדלקתי הכרוני, גורם לתסמינים גופניים מרובים, בתוך צינור העיכול ומחוצה לו ומצריך טיפול מדכא חיסון הניתן במרבית החולים, באופן מתמשך. נהוג לחלק את מגוון הטיפולים התרופתיים בממ"ד לטיפולים קונבנציונליים וטיפולים חדשים. הטיפול הקונבנציונלי כולל סטרואידים ואימונומודולטורים - תיופוריינים - אזתיופריין ו-6MP, ומטוטרקסט. הטיפולים החדשים יותר, כוללים תכשירים ביולוגיים כגון נוגדי TNF, נוגדי אינטגרנים ונוגדי ציטוקינים ומולקולות קטנות כגון טופסיטיניב<sup>[1]</sup>. טיפולים תרופתיים אלה משפיעים על החסינות התאית (cell mediated immunity) ובין תופעות הלוואי שלהם, עלייה בשיעור זיהומים וירליים, חיידקיים ופטרייתיים<sup>[2]</sup>.

### מחלות מעי דלקתיות והטיפול בהן כגורם סיכון להדבקה ותחלואה משנית לוירוס הפפילומה

לאחר ההדבקה האנו-גניטלית הראשונית בווירוס הפפילומה, הווירוס נשלט על ידי החסינות התאית. בבואנו לדון בשאלה, האם תחלואה בממ"ד מעלה את הסיכון לתחלואה משנית לווירוס הפפילומה, עלינו להפריד בין השפעת מחלת המעי הדלקתית עצמה - אשר ייתכן, שגורמת לשינויים במערכת החיסון, אשר מעכבים התגברות הגוף על המזהם והתפתחות של זיהום כרוני - לבין השפעת הטיפול מדכא חיסון. כמו כן, עלינו לזכור, כי שיעור התחלואה המשנית לווירוס הפפילומה תלוייה בשיעור השתתפות האוכלוסייה הנבחנת בתוכניות למניעה ולגילוי מוקדם.

נכון להיום, אין מידע משמעותי התומך בכך, שמחלת המעי הדלקתית כשלעצמה, מהווה גורם סיכון לתחלואה משנית לווירוס הפפילומה. עבודה בודדת אשר עסקה בשאלה זו, הייתה מחקר עוקבה לאומי מדנמרק אשר כלל כ-26,000 חולות עם ממ"ד וכ-1,500,000 ביקורות. בעבודה זו - הסיכון לפתח סרטן בצוואר הרחם היה מוגבר

## בדיקות סקר לגברים:

באוכלוסייה הכללית אין הנחייה לביצוע בדיקות סקר לוורוס הפפילומה בגברים, מכיוון שאין עדויות לכך שבדיקות סקר לסרטן האנוס משפרות הישרדות<sup>[5]</sup>. יחד עם זאת, קיימות הנחיות לבדיקות סקר אנליות (בדיקה דיגיטלית/PAP/אנוסקופיה) בקרב חולים עם HIV המוגדרים כקבוצת סיכון.

חולים עם כוליטיס כיבית אינם מצויים בסיכון מוגבר ל-SCC אנלית ולכן, מוסכם, כי אין צורך לבצע בהם בדיקות סקר. הסיכון ל-SCC אנלי (non-fistula related) נמצא מוגבר במידה קלה בחולים במחלת קרוהן - אך הסיכון האבסולוטי נשאר נמוך [0.02 ל-1000 שנות חולה] ולכן, אין המלצה לבדיקות סקר אנליות רוטיניות בחולים במחלת קרוהן ללא מחלה פריאנלית כרונית.

לגבי חולים במחלת קרוהן עם מחלה פריאנלית כרונית - שיעור ההתמרה הממארת הוא 0.2 ל-1000 שנות חולה<sup>[5]</sup>. גם הסיכון להתמרה סרטנית באזורי כיבים אנו-רקטליים והיצריות אנליות אינו זניח. נכון להיום, חולים אלה אינם מוגדרים כקבוצת סיכון המצריכה בדיקת סקר אנלית תקופתית. גם שיטת הסקר האופטימלית, ומרווחי הזמן הרצויים בין בדיקה לבדיקה אינם מוגדרים. נדרש מידע נוסף בנושא.

הפפילומה מזנים וירולטיים - מעלה באופן משולב את הסיכון לסרטן של האנוס. מחקר אמריקני משנת 2015, אשר השווה את שיעור הדיספלסיה האנלית ב-194 חולים במחלות מעי דלקתיות מטופלים ושאינם מטופלים בתכשירים נוגדי חיסון ל-76 ביקורות בריאות, הראה כי נשים עם מחלת קרוהן ארוכת שנים (יותר מ-10) היו מצויות בסיכון מוגבר פי 4.8 להמצאות דיספלסיה אנלית בבדיקת ציטולוגיה בהשוואה לקבוצות האחרות ( $p=0.0038$ )<sup>[5]</sup>. בסקירה שיטתית, אשר כללה 11 מחקרים שפורסמו בין השנים 1940 ל-2005, שכיחות הופעת קרצינומה קשקשית של האנוס הייתה מוגברת בחולים במחלת קרוהן (0.02 ל-1000 שנות חולה) וזוהה לאוכלוסייה הכללית בקרב חולים בקוליטיס כיבית (0.0009 ל-1000 שנות חולה). מעבר לשכיחות המוגברת, בקרב חולים במחלת קרוהן, השאת הופיעה בגיל מוקדם בהרבה מהגיל הממוצע לתחלואה זו באוכלוסייה הכללית (גיל 42 מול 65) ושיעור ההישרדות ללא מחלה לאחר 5 שנים היה נמוך יותר (37% מול מעל 60%)<sup>[6]</sup>. הפרוגנוזה הגרועה של סרטן קשקשי של האנוס בקרב חולים במחלת קרוהן - יכולה לנבוע מאיחור באבחנה (התסמינים מיוחסים למחלה הדלקתית)<sup>[7]</sup> ומקושי באבחנה (נדרשות ביופסיות חוזרות ובדיקות הדמייה חוזרות עד להגעה לאבחנה מוצקה)<sup>[8]</sup>.

## ההמלצות האמריקניות והאירופאיות לבדיקות סקר לצוואר הרחם

המלצות אמריקניות: בדיקת סקר אחת לשנה<sup>[9]</sup>.

בהנחיות האירופאיות משנת 2014 סוכם, כי למרות שהנתונים אינם חד משמעיים, נשים צעירות עם מחלות מעי דלקתיות ובעיקר, אם מטופלות בתכשירים מדכאי חיסון, תעבורנה בדיקת Pap smear פעמיים בשנה הראשונה לאבחנה ובהמשך אחת לשנה<sup>[10,11]</sup>.

## היענות אוכלוסיית המטופלות עם מ"ד לבדיקות סקר וחיסון:

למרות שאלת הסיכון המוגבר והמעקב הרפואי אליו נתונות נשים עם מחלות מעי דלקתיות, קיימות עבודות המראות כי שיעור היענות לתוכניות סקר הינו תת מיטבי. לונג ושותפיה הראו כי רק 70% מהנשים עברו בדיקה ציטולוגית לפחות פעם אחת כל 3 שנים<sup>[12]</sup>. מחקר קנדי מבוסס שאלונים, הראה כי רק 11% מהנשים, דיווחו כי התחסנו כנגד וירוס הפפילומה<sup>[13]</sup>. מחקר עדכני מפולין, אשר סקר כ-150 נשים עם מ"ד בגיל ממוצע של 36 הראה כי רק 10% מהנשים ידעו שהחיסון מומלץ עבורן וכי 30% מהנשים לא עברו בדיקות סקר כלל<sup>[14]</sup>.

## מקורות

1. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz180.
2. Ali T, Yun L, Shapiro D, Madhoun MF, Bronze M. Viral infections in patients with inflammatory bowel disease on immunosuppressants. *Am J Med Sci*. 2012. doi:10.1097/MAJ.0b013e31821ff728.
3. Rungoe C, Simonsen J, Riis L, Frisch M, Langholz E, Jess T. Inflammatory Bowel Disease and Cervical Neoplasia: A Population-Based Nationwide Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015. doi:10.1016/j.cgh.2014.07.036.
4. Frisch M, Glimelius B, Van Den Brule AJC, et al. Benign anal lesions, inflammatory bowel disease and risk for high-risk human papillomavirus-positive and -negative anal carcinoma. *Br J Cancer*. 1998. doi:10.1038/bjc.1998.719.
5. Shah SB, Pickham D, Araya H, et al. Prevalence of Anal Dysplasia in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015. doi:10.1016/j.cgh.2015.05.031.
6. Slesser AAP, Bhangu A, Bower M, Goldin R, Tekkis PP. A systematic review of anal squamous cell carcinoma in inflammatory bowel disease. *Surg Oncol*. 2013. doi:10.1016/j.suronc.2013.08.002.
7. Baars JE, Kuipers EJ, Dijkstra G, et al. Malignant transformation of perianal and enterocutaneous fistulas is rare: Results of 17 years of follow-up from the Netherlands. *Scand J Gastroenterol*. 2011. doi:10.3109/00365521.2010.536251.
8. Devon KM, Brown CJ, Burnstein M, McLeod RS. Cancer of the anus complicating perianal crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2009. doi:10.1007/DCR.0b013e318197d0ad.
9. Farraye FA, Melmed GY, Lichtenstein GR, Kane S V. ACG Clinical Guideline: Preventive Care in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2017. doi:10.1038/ajg.2016.537.
10. Magro F, Peyrin-Biroulet L, Sokol H, et al. Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: Results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III). *J Crohn's Colitis*. 2014. doi:10.1016/j.crohns.2013.04.006.
11. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2014. doi:10.1016/j.crohns.2013.12.013.
12. Long MD, Porter CQ, Sandler RS, Kappelman MD. Suboptimal Rates of Cervical Testing Among Women With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009. doi:10.1016/j.cgh.2008.10.007.
13. Malhi G, Rumman A, Thanabalan R, et al. Vaccination in inflammatory bowel disease patients: Attitudes, Knowledge, and Uptake. *J Crohn's Colitis*. 2015. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv064.
14. Waszczuk E, Waszczuk K, Bohdanowicz-Pawlak A, Florjaski J. Women with inflammatory bowel diseases have a suboptimal cervical cancer screening rate and are not aware of the recommended human papilloma virus vaccine. *Gynecol Endocrinol*. 2018. doi:10.1080/09513590.2017.1416466.
15. Wisniewski A, Fléjou JF, Siproudhis L, Abramowitz L, Svrcek M, Beaugerie L. Anal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease: Classification Proposal, Epidemiology, Carcinogenesis, and Risk Management Perspectives. *J Crohns Colitis*. 2017. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx035.



## האיגוד הישראלי למיילדות וגינקולוגיה

Israel Society of Obstetrics and Gynecology



המכון לאיכות  
ברפואה



ההסתדרות הרפואית בישראל  
המכון לאיכות ברפואה