

Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a i Medicinskog Fakulteta Sveučilišta u Zagrebu*,
Poliklinika za ginekologiju, opstetriciju, dermatologiju i venerologiju »Ginoderma«, Zagreb**

FARMAKOEKONOMSKA ANALIZA ISPLATIVOSTI CIJEPLJENJA ADOLESCENTICA CERVARIXOM

PHARMACOLOGICAL COST-BENEFIT ANALYSIS OF VACCINATION OF ADOLESCENTS BY CERVARIX

Ante Ćorušić, Magdalena Karadža*, Pavo Planinić*, Lana Škrgatić*,
Dragana Ljubojević-Grgec**, Josip Juras,* Jozo Blajić**

Pregled

Ključne riječi: displazije vrata maternice, profilaksa, cijepljenje

SAŽETAK. Karcinom vrata maternice u svijetu je drugi po učestalosti u žena. U Hrvatskoj je na osmome mjestu zastupljenosti. Ova vrsta karcinoma je bolest mlađih žena. Cervikalne intraepitelijalne neoplazije i karcinom vrata maternice su povezani su s trajnom infekcijom visoko onkogenim sojevima HPV-a. Cijena liječenja bolesti ovisi o njenom stadiju. Cjepivo Cervarix, primijenjeno u još spolno neaktivnih djevojčica i djevojaka, je u multinacionalnim dvostruko slijepim randomiziranim studijama pokazalo svoju visoku učinkovitost u stvaranju cirkulirajućih protutijela u serumu te smanjenju prevalencije HPV infekcije, preinvazivnih lezija i karcinoma vrata maternice. Cjepivo Cervarix također smanjuje prevalenciju trajne infekcije HPV-om u spolno aktivnih žena. Korištenjem matematičkih modela, uz visoku učinkovitost cjepiva od 100%, predviđa se 60–75% smanjenje morbiditeta i mortaliteta od karcinoma vrata maternice. Analizom izravnih troškova liječenja karcinoma vrata maternice i neizravnih troškova te kvalitetom života i usporedbom s cijenom cijepljenja u Hrvatskoj bi se godišnje moglo uštedjeti oko 50 milijuna kuna.

Review

Key words: uterine cervix dysplasias, prophylaxis, vaccination

SUMMARY. Cervical carcinoma is the second most frequent female carcinoma in the world. In Croatia it took the 8th place. Cervical intraepithelial neoplasms and cervical carcinoma are related to permanent infection caused by high oncogenic type of HPV. The cost of treatment and therapy depends on grade of disease. In multinational double blinded randomised studies Cervarix vaccine has demonstrated its high efficiency in production of circulating serum antibodies, and the decrement of prevalence of HPV infection, preinvasive lesions and cervical carcinoma when applied in sexually not active adolescents. Cervarix vaccine also decreases the prevalence of permanent infections caused by HPV in sexually active women. Using mathematical models and considering high vaccine efficiency, it is predicted decrease of morbidity and mortality due to cervical carcinoma by 60–75%. When direct and indirect costs of therapy of cervical carcinoma and life quality were compared to cost of vaccination by Cervarix, it could be saved more than 50 millions of kunas in Croatia annually.

Uvod

Karcinom vrata maternice u svijetu je drugi najčešći karcinom u žena. Godišnje se registrira više od 500 000 novih slučajeva, a 270 000 žena umre od ove bolesti. Najveća incidencija ove bolesti je u nerazvijenim zemljama jugozapadne Afrike, Južne Amerike i jugoistočne Azije. Na ove zemlje otpada oko 80% svih novootkrivenih karcinoma materničnog vrata.¹ U Europi se godišnje otkrije 60 000 novooboljelih žena, a oko 30 000 ih umre od ove bolesti. Najveća pojavnost je u zemljama istočne Europe.^{1–4} Prema podacima IARC (International Agency for Research of Cancer) iz 2004. godine u 27 zemalja Europske Unije (EU) registrirano je 34 300 novooboljelih, a umrlo je 16 300 žena. Zemlje stare članice EU-a prije proširenja 2005. godine imaju nižu pojavnost ove bolesti zahvaljujući organiziranim programima probira koji se provode zadnjih trideset godina. U tim zemljama karcinom vrata maternice je po pojavnosti tek

na desetom mjestu od svih malignoma u tijelu žene. Najveći mortalitet od ove bolesti je u Rumunjskoj s 13,7 /100 000, a najniži u Finskoj 1,1 /100 000. S izuzetkom Malte svih 11 novih članica EU-a ima veću pojavnost i smrtnost od ove bolesti u odnosu na stare članice.⁴

U Hrvatskoj prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo iz 2008. godine incidencija ove bolesti je 16,8/100 000 žena. Po učestalosti je na osmom mjestu svih karcinoma u žena. Smrtnost od ove bolesti u RH je 5,0/100 000.

Karcinom materničnog vrata je bolest mlađih žena. Najveća pojavnost je u dobi između 35 i 55 godina. U populaciji žena između 25. i 44. godine, karcinom cerviksa je po pojavnosti na drugom mjestu, odmah iza karcinoma dojke. S obzirom na to da se žene danas sve češće odlučuju za reprodukciju nakon tridesete godine života, možemo reći da ova bolest ozbiljno zadire u ljudsku prokreaciju.

Etiopatogeneza raka materničnog vrata

Veliko istraživanje IARC-a iz 1995. godine na uzorku iz 22 zemlje širom svijeta našlo je u 99,7% svih karcinoma vrata maternice genom humanog papiloma virusa (HPV).^{5,6} Kasnije metaanalize IARC-a na uzorku od 13 000 karcinoma vrata maternice otkrile su osam najčešćih visokoonkogenih sojeva HPV-a. To su sojevi 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 i 35. Ovih osam sojeva odgovorno je za oko 90% svih cervikalnih karcinoma. Kasnija istraživanja potvrdila su sojeve 16 i 18 kao odgovorne za 71% karcinoma materničnog vrata porijekla pločastih stanica i za oko 86% adenokarcinoma cerviksa.⁴

Humani papiloma virus je mali DNA virus koji ima cirkularni genom sastavljen od više tisuća parova baza uklopljenih u ikozedralnu kapsidu građenu od dvije bjelančevine L₁ i L₂.^{7–9}

Karcinogeneza raka materničnog vrata

Infekcija HPV-om je danas najčešća spolno prenosiva bolest. Mnoge studije koristeći HPV-DNA testiranje u asimptomatskih žena pokazuju da je prevalencija HPV infekcije u općoj populaciji žena između 2% i 44%.¹¹ Ova velika razlika u prevalenciji objašnjava se različitim istraživanim populacijskim skupinama, ali i molekularnom osjetljivošću različitih metoda detekcije DNA-HPV-a. Mnoge epidemiološke studije pokazuju da je prevalencija HPV infekcije najviša u skupini spolno aktivnih žena mlađih od 25 godina i da naglo opada s dobi. U oko 90% slučajeva infekcija HPV-om prolazi spontano. Za razvoj preinvazivnih lezija vrata maternice tzv. CIN-a (cervikalna intraepitelijalna neoplazija) i potom karcinoma potrebna je trajna infekcija visoko onkogenim sojem HPV-a. Još nema konsenzusa o tome što je »trajna infekcija HPV-om«. Novija istraživanja pokazuju da žena koja je pozitivna na infekciju visoko onkogenim sojem u dva navrata nakon 6 i 12 mjeseci ima sklonost razvoju prekanceroznih lezija (CIN) i raka materničnog vrata.^{10–12}

HPV se odlično prilagođava epitelnim stanicama sluznice anogenitalne regije i pri tome izbjegava imunostni mehanizam domaćina. Naime, HPV infekcija je intraepitelijalna i karakterizirana slabim ili nikakvim otpuštanjem proinflatornih citokina koji su vrlo važni za aktivaciju lokalnih makrofaga (Langerhansove dendritičke stanice ili 'Antigen Presenting Cells'). Osim toga HPV, uostalom kao i većina DNA virusa, uzrokuje »downregulation« IFN-alpha gena i tako onemogućuje sintezu interferona alpha₁ koji inače ima snažan antivirni i antiproliferacijski učinak. Prema tome HPV ima mehanizme bijega urođenoj imunosti i onemogućuje stjecanje imuniteta. To objašnjava činjenicu da žene koje su imale prolaznu infekciju HPV-om nisu imune na kasniju reinfekciju istim sojem virusa. Važno je istaknuti da kod infekcije HPV-om nema viremije pa se ne mogu stvoriti cirkulirajuća (blokirajuća) antitijela koja bi spriječila novu infekciju. Upravo je ova spoznaja omogućila stvaranje cijepljenja protiv nekih sojeva HPV-a.¹³

Trajna infekcija HPV-om uzrokuje stalnu aktivnost E₆ i E₇ regija virusnog genoma. Ove regije kodiraju bjelančevine koje razgrađuju produkte tumor supresor gena (p53 i RB), vrlo važne u kontroli staničnog rasta. Stoga se tijekom trajne HPV infekcije povećava genska nestabilnost stanice, akumuliraju onkogene mutacije, što na koncu rezultira gubitkom kontrole staničnog rasta i razvojem karcinoma.^{14–18} Trajna infekcija sojevima HPV-a visokog onkogenog rizika uzrokuje displastične promjene na epitelnim stanicama koje mogu biti blage (LSIL – low grade Squamous Intraepithelial Lesions) ili teške (HSIL – high grade Squamous Intraepithelial Lesions). Pretpostavka je da od trajne infekcije HPV-om do invazivnog karcinoma vrata maternice prođe 7–10 godina.

Farmakodinamika vakcinacije

Imunološki mehanizam kojim »Cervarix« štiti od infekcije HPV sojem 16 i 18 je razjašnjen zahvaljujući brojnim serološkim studijama. Ključ zaštite od infekcije HPV-om 16 i 18 je stvaranje cirkulirajućih protutijela (IgG) u serumu. Razina cirkulirajućih protutijela u procijepljenih žena za genotip 16, trinaest puta je veća nego u žena s naturalnom HPV infekcijom tog soja virusa. Za HPV 18 razina antitijela je 11 puta veća u procijepljenih žena u odnosu na prirodnu infekciju tim sojem virusa. Cirkulirajuća antitijela vežu se za virusnu kapsidu i onemogućuju vezanje virusa za keratinocite (matične stanice – stem cells) smještene uz bazalnu membranu. Žene cijepljene Cervarixom, osim značajno veće razine cirkulirajućih protutijela, imaju i veću razinu sekretornih imunoglobulina (IgG₃ i IgA) u cervikovaginalnom iscjeku.^{19,20}

Učinkovitost cjepljenja višestruko je provjeravana serološkim i kliničkim studijama. Dvostruko slijepa randomizirana i kontrolirana studija HPV 001 faze IIB provedena u SAD-u, Kanadi i Brazilu, uključila je 1113 žena životne dobi između 15 i 25 godina. Nasumično su odabrane i primile tri doze cjepljenja ili kontrole (placebo – aluminijev hidroksid) u razmaku 0, 1 i 6 mjeseci. Žene su imale normalnu citologiju vrata maternice i bile su seronegativne na HPV 16 i 18. Također, DNA analizom obriska cerviksa bile su negativne na ostalih 14 visoko onkogenih sojeva. Od 1113 žena u studiji HPV 001 njih 776 je praćeno u studiji HPV 007 i EFU (Extended Follow Up) kroz 6,4 godine. U više od 98% ispitanica izmjerena je nekoliko puta veća razina serumskih imunoglobulina protiv virusnih sojeva 16 i 18. Učinkovitost cjepljenja (Vaccine Efficacy – VE) mjerena je kroz incidentnu infekciju –97%, CI= 87–100. Cjepivo apsolutno štiti od preinvazivnih lezija vrata maternice: CIN I poz. 100%, CI= 51–100; CIN II poz. 100%; CI= 52–100). Cjepivo je efikasno u 72% slučajeva: CI=21–92, protiv CIN2 poz. lezija neovisno o HPV statusu (infekcija drugim onkogenim sojevima HPV).^{21,22}

Studija 008 je dvostruko slijepa, randomizirana i kontrolirana studija učinkovitosti Cervarixa, provedena je na 18 644 žene u dobi od 15–25 godina u 14 zemalja iz

Europe, Sjeverne i Južne Amerike i Azije. U studiji je rabljen isti raspored cijepljena i ista doza Cervarixa, samo je kao kontrola (placebo) korišteno licencirano cjepivo tvrtke GSK protiv Hepatitisa A (Havrix). Ova studija je najveća studija istraživanja učinkovitosti cjepiva protiv preinvasivnih i invazivnih lezija materničnog vrata. Nazvana je i PATRICIA prema engl. (Papilloma-virus TRAl against Canacer In young Adults). U studiji su uključene žene, neovisno o njihovom prijašnjem nalogu i statusu HPV infekcije, uključujući i žene s HPV infekcijom i žene s abnormalnim PAPA obriscima. Rezultati studije nakon 5,5 godina praćenja pokazuju 100% učinkovitost cjepiva za CIN1 i CIN2 poz. lezije uzrokovane virusima 16 i 18.^{23,24} Cjepivom inducirani geometrijski srednji titar antitijela za VLP 16 i 18 najviši je oko 190 dana po trećoj dozi cjepiva. Titar antitijela potom opada do osamnaestog mjeseca po cijepljenju i ostaje isti do 6,4 godina praćenja. U ovom promatranom vremenu prosječna serumska razina antitijela protiv virusa soja 16 i 18 bila je najmanje 11 puta veća od razine antitijela stvorenih nakon prirodne infekcije ovim sojevima HPV-a.

Dvostruko slijepe, randomizirane, kontrolirane studije HPV 012 i HPV 013 provedene su u Europi, Aziji i Latinskoj Americi na 2 840 adolescentica u životnoj dobi od 10–14 godina. U svih ispitanica nakon treće doze cjepiva došlo je do serokonverzije na sojeve 16 i 18 u sedmom mjesecu nakon prve doze cjepiva. Srednji geometrijski titrovi antitijela bili su najmanje dvostruko veći nego u žena u dobi od 15–25 godina starosti.

U kliničkoj studiji HPV 014 faze III cijepljeno je 666 žena iz Poljske i Njemačke u dobi od 15–55 godina. Sve su primile tri doze Cervarixa prema uobičajenoj shemi 0, 1 i 6 mjeseci. Sudionice studije bile su podijeljene ovisno o starosnoj dobi na skupinu od 15–25 godina, na 26 do 35, na 36 do 45 i na skupinu od 46 do 55 godina života. Žene u dobi 26–55 godina imale su nižu razinu antitijela na antigene HPV 16 i 18 u odnosu na žene u dobi od 15–25 godina života. Međutim nakon 18 mjeseci praćenja pokazano je da cijepljene žene u dobi iznad 25 godina imaju devet puta veću prosječnu razinu protutijela nego žene iste dobi koje su prethodno bile prirodno inficirane HPV-om 16 i 18.^{24–26}

Novije studije pokazuju da cjepivo Cervarix ima dobru križnu reakciju na HPV sojeve 31,33 i 45. Naime,

sojevi HPV 31, 33 i 45 su genetski slični sojevima 16 i 18. Ova križna zaštita pokazuje da bi cijepljenjem Cervarixom oko 84% žena bilo zaštićeno od preinvasivnih i invazivnih lezija materničnog vrata.²⁷ Očekivana maksimalna redukcija karcinoma materničnog vrata zorno je prikazana *tablicom 1*.

Indikacije za vakcinaciju. Cervarix je namjenjen za prevenciju cervikalne intraepitelijalne neoplazije visokog stupnja (CIN II i CIN III) i karcinoma materničnog vrata uzročno povezanih s trajnom infekcijom HPV sojeva 16 i 18. Indikacija se temelji na dokazanoj zaštitnoj učinkovitosti u žena životne dobi 15–25 godina, te na imunogenosti cjepiva u djevojčica i žena u dobi od 10–25 godina života.

Doziranje. Cjepivo Cervarix se primjenjuje intramuskularno u deltoidni mišić kroz tri odvojene doze od 0,5 ml cjepiva prema sljedećem rasporedu: prva doza odabranog datuma, druga doza mjesec dana nakon prve i treća doza šest mjeseci nakon prve. Ne preporuča se cijepljenje djevojčica mlađih od 10 godina zbog nedostatka podataka o imunogenosti u ovoj dobnoj skupini djevojčica. Do sada nije zabilježeno predoziranje Cervarixom.

Nuspojave i interakcije. Podatci o sigurnosnom profilu i nuspojavama Cervarixa temelje se na kliničkim studijama u kojima je oko 30 000 žena cijepljeno s oko 90 000 doza Cervarixa. Zabilježene su sljedeće blage nuspojave navedene po učestalosti:

- bol i nelagoda na mjestu uboda,
- crvenilo na mjestu uboda,
- otok na mjestu uboda,
- bol u mišićima,
- glavobolja i umor,
- bol u zglobovima,
- gastrointestinalni simptomi (mučnina, povraćanje, bol u trbuhu),
- omaglica,
- infekcije gornjih dišnih puteva (kašalj i curenje nosa).

Prve tri navedene nuspojave su karakteristične za sva cjepiva. Ostale spomenute nuspojave su relativno rijetke i javljaju se u 10–12 slučajeva na 1 000 doza. Nema poda-

Tablica 1. Očekivana maksimalna redukcija karcinoma materničnog vrata
Table 1. Expected maximal reduction of the uterine cervix cancer

Tip HPV-a	Predviđeni postotak (%) karcinoma vrata maternice po histološkom tipu / Expected percent of cervical cancer in relation to histologic type		Cervarix vakcinacija / Cervarix Vaccination	
	Karcinom skvamoznih stanica / Squamous cell cancer	Adenokarcinom cerviksa / Adenocarcinoma of cervix	Karcinom skvamoznih stanica / Squamous cell cancer	Adenokarcinom cerviksa / Adenocarcinoma of cervix
16	61.6	47.8	61.6	47.8
18	8.2	29.0	8.2	29.0
31	4.5	1.2	3.6	0.9
33	4.3	1.1	2.0	0.5
45	5.5	12.3	4.2	9.3
Ukupna maksimalna redukcija karcinoma cijepljenjem Total maximal reduction of cancer by vaccination			79.5%	87.6%

taka o istovremenoj primjeni Cervarixa s drugim cjepivima. U kliničkim istraživanjima učinkovitosti oko 60% ispitanica koje su cijepljene Cervarixom koristilo je hormonsku oralnu kontracepciju. Nema podataka koji bi pokazivali da hormonska oralna kontracepcija utječe na učinkovitost Cervarixa. U žena koje boluju od imunodeficientnih bolesti ili u žena koje primaju imunosupresivnu terapiju ne može se očekivati odgovarajući imunološki odgovor.

Kontraindikacije.

- preosjetljivost na aktivnu supstanciju ili bilo koji drugi sastojak cjepiva,
- preosjetljivosti nakon prethodne primjene Cervarixa,
- primjenu Cervarixa treba odgoditi u žena koje imaju akutnu upalnu febrilnu bolest,
- primjenu Cervarixa treba odgoditi u žena koje akutno boluju od proljeva i
- povraćanje.

Trudnoća. U klinička istraživanja uključeno je 1737 trudnica. Cervarixom ih je cijepljeno 870. U obje skupine trudnica nije nađena razlika u broju specifičnih ishoda trudnoća (spontani pobačaj, prijevremeni porod, anomalije djeteta). Ovi podatci nisu dostatni da bi se Cervarix primjenio tijekom trudnoće. Cijepljenje stoga treba odgoditi do završetka trudnoće.

Dojenje. Ne preporuča se cijepljenje tijekom laktacije.

Rasprava

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je HPV 2007. godine proglasila biološkim karcinogenom. Godinu dana poslije Nobelovu nagradu za medicinu dobio je dr. Harald zur Hausen za otkriće povezanosti između onkogenih sojeva HPV-a i karcinoma materničnog vrata.

Prevalencija HPV infekcije prema različitim istraživanjima je od 2% do 44%. Ovako velike razlike u prevalenciji odraz su različite osjetljivosti molekularnih metoda detekcije virusnog genoma. Međutim, oko 60% žena tijekom života razvije, doduše nizak titar antitijela na HPV što pokazuje izloženost opće populacije žena HPV infekciji. Genitalna infekcija HPV-om je bez simptoma i spontano prolazi u 90% inficiranih žena. U 10% žena infekcija je trajna i uzrokuje preinvasivne lezije i karcinom materničnog vrata.

Karcinom vrata maternice značajno opterećuje sustav javnog zdravstva. Zadnjih desetljeća u zemljama EU-a provode se organizirani programi probira kako bi se pojavnost bolesti smanjila. Nacionalni programi probira do sada se provode u devet zemalja EU-a s različitim uspjehom. Naime ključ uspjeha organiziranih programa probira je visok odziv ciljane populacije što u mnogim zemljama nije slučaj. Stoga mnoge zemlje uvode i nacionalne programe cijepljenja protiv HPV-a 16 i 18, kako bi smanjile pojavnost preinvasivnih lezija i karcinoma

materničnog vrata. Dvostruko slijepa randomizirana studija 008 provedena u Sjevernoj i Južnoj Americi, Europi i Aziji, u koju je bilo uključeno 18 644 žena u dobi između 15 i 25 godina, pokazala je 100% zaštitno djelovanje Cervarixa za CIN poz. lezije uzrokovane virusima soja 16 i 18 kroz 6,4 godine praćenja. Sigurnost cjepiva provjerena je dvostruko slijepom, randomiziranim kliničkom studijom, u kojoj je sudjelovalo 26 130 žena u dobi 15–25 godina. Cjepivom Cervarix cijepljeno je 13 075 žena, dok je druga skupina od 13 055 žena cijepljena cjepivom protiv virusa Hepatitisa A.

U skupini žena cijepljenih Cervarixom bilo je 2346 trudnica, a u skupini žena cijepljenih Havrixom bile su 2364 trudnice. Nije bilo razlike u specifičnom ishodu trudnoća (spontani pobačaj, prijevremeni porod, malformacije ploda) između ove dvije skupine ispitanica. Pojavnost nepoželjnog ishoda trudnoće u obje skupine ne razlikuje se od nepoželjnog ishoda trudnoće u općoj populaciji žena iste dobi.

S obzirom da je sigurnost i učinkovitost Cervarixa provjerena na velikom broju kliničkih studija, cjepivo je registrirano gotovo u svim državama svijeta. Do sada je distribuirano 16 milijuna doza cjepiva.^{24–28} SZO je 2007. godine usvojila rezoluciju o kontroli cervikalnog karcinoma u kojoj se sugerira da je uz organizirane programe probira primarna prevencija cijepljenjem poželjna opcija, kako bi se pojavnost i smrtnost od ove bolesti značajno smanjili. Trenutačna **klinička praksa u Europi** je sljedeća:²⁹

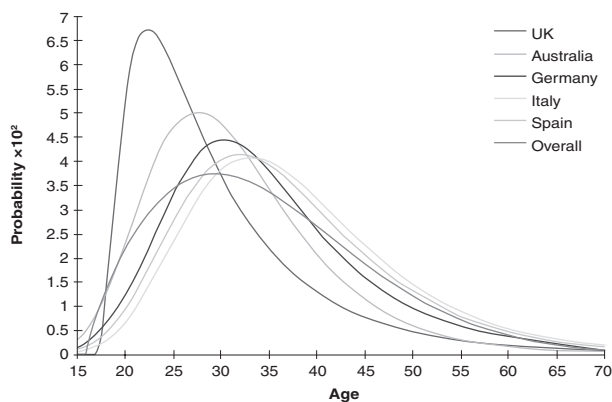
- cijepljenje *cijele kohorte djevojčica* od 12 godina u okviru školskog programa cijepljenja (Velika Britanija, Norveška). Troškove cijepljenja snosi država.
- *Pozivno cijepljenje djevojčica* u dobi 12–13 godina. (Švedska, Danska, Njemačka, Španjolska, Portugal, Italija, Grčka). Troškove cijepljenja snosi država.
- *Pozivno cijepljenje djevojčica* u dobi 12–13 godina (Francuska, Belgija, Luxemburg). Država participira u 40–50% troškova cijepljenja.
- *Oportunističko (osobni izbor) cijepljenja* provodi se u svim ostalim Europskim zemljama uključujući i Hrvatsku. Troškove cijepljenja snose korisnici ili lokalna zajednica (gradovi, općine, županije).
- *Cijepljenje odraslih žena* («catch up») je individualno i troškove plaćaju korisnice.

Farmakoekonomska analiza

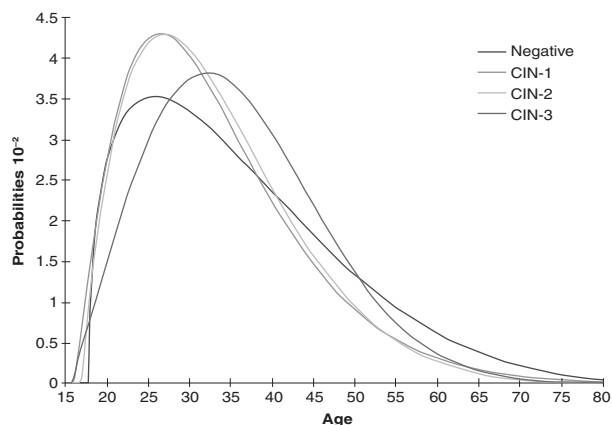
Sadašnja situacija pobola od raka vrata maternice u Hrvatskoj

Prema podatcima HZJZ-a iz 2007. godine u Republici Hrvatskoj je registrirano 387 karcinoma vrata maternice, a 114 žena je umrlo od ove bolesti.³⁰ Pojavnost je 16,8 /100 000 žena. Uočava se trend porasta pojavnosti zadnjih nekoliko godina. Dok je situacija s karcinomom cerviksa koliko toliko jasna, o broju preinvasivnih lezija

možemo samo nagađati. Prema podacima HZJZ-a iz 2009. godine bilo je 2086 hospitalizacija zbog preinvazivnih lezija vrata maternice. Broj operativnih ablacijskih postupaka izveden u privatnim ambulanzama i poliklinikama nije poznat, ali se prema nekim modelima i literaturnim podacima može procjenjivati. Naime, u zemljama s organiziranim programom probira na jedan invazivni karcinom materničnog vrata otkrije se 7–12 preinvazivnih lezija.³¹ Stoga možemo pretpostaviti da je broj CIN-ova u RH negdje oko 4000 godišnje. Pacijentice s CIN lezijama u prosjeku su oko 10–12 godina mlađe od žena s invazivnim karcinomom materničnog vrata. U RH do sada nije provedeno istraživanje o dobnoj strukturi žena s CIN lezijama. Stoga se možemo pozvati na navode iz literature u kojima je prikazana dobna distribucija CIN lezija za neke zemlje EU-a (*slika 1a*)³¹ te raspodjela CIN lezija (*slika 1b*). Uobičajena klinička praksa u Republici Hrvatskoj je uzimanje cervikovaginalnog obriska (PAPA test), što je dovoljno specifičan, dovoljno osjetljiv, lako izvodljiv, lako ponovljiv i jeftin postupak. Loša strana je što ima visoki postotak (20–40%) lažno negativnih rezultata. Procjenjujemo da je oportunističkim programom probira u RH obuhvaćeno svega 35–40% ženske populacije. Bolje rezultate u prevenciji i kontroli cervikalnog karcinoma imaju zem-



Slika 1a. Dobna distribucija CIN lezija za neke zemlje EU-a
Figure 1a. Age distribution of the CIN lesions in some EU countries



Slika 1b. Dobna distribucija CIN-1, -2 i -3. lezija.
Figure 1b. Age distribution of the lesions CIN-1, -2, and -3.

lje koje su uvele organizirane programe probira, ali to u Hrvatskoj nije slučaj.^{31–33} Prošle godine u Hrvatskoj je uzeto 470 000 PAPA obrisaka. To ne znači da je toliki broj žena i bio u probiru, jer se PAPA obrisak u postojećem oportunističkom probiru vrlo često nepotrebno ponavlja.

Preinvazivne lezije vrata maternice i karcinom materničnog vrata su u svijetu, pa tako i u RH javnozdravstveni problem. Različite zemlje ovom problemu pristupaju različito, sukladno svojim materijalnim mogućnostima i organiziranosti zdravstvene službe. U RH sekundarnu prevenciju (rano otkrivanje CIN-a i karcinoma materničnog vrata) provodimo tzv. oportunističkim programom probira. Metoda probira je konvencionalni PAPA obrisak. Oportunističkim programom probira obuhvaćene su žene koje samoinicijativno dolaze na ginekološki pregled, tj. onda kada one smatraju da je to potrebno.

Klinički postupnik (algoritam) u žena s abnormalnim PAPA obriskom

Abnormalni PAPA obrisci prema klasifikaciji iz Bethesda³³ se dijele na:

- LSIL (Low Squamous Intraepithelial Lesion) ili CIN I,
- HSIL (High Squamous Intraepithelial Lesion) ili CIN II i CIN III,
- ASCUS (Abnormal Squamous Cell of Ununderstanding Significance – abnormalne stanice pločastog epitela neodređenog značenja),
- Carcinoma planocellulare (karcinom pločastih stanica),
- AGC (Abnormal Glandular Cell, abnormalne stanice žljezdanog epitela),
- Adenocarcinoma (karcinom žljezdanih stanica).

Svaki abnormalni PAPA obrisak zahtijeva detaljnu kliničku obradu koja uključuje:

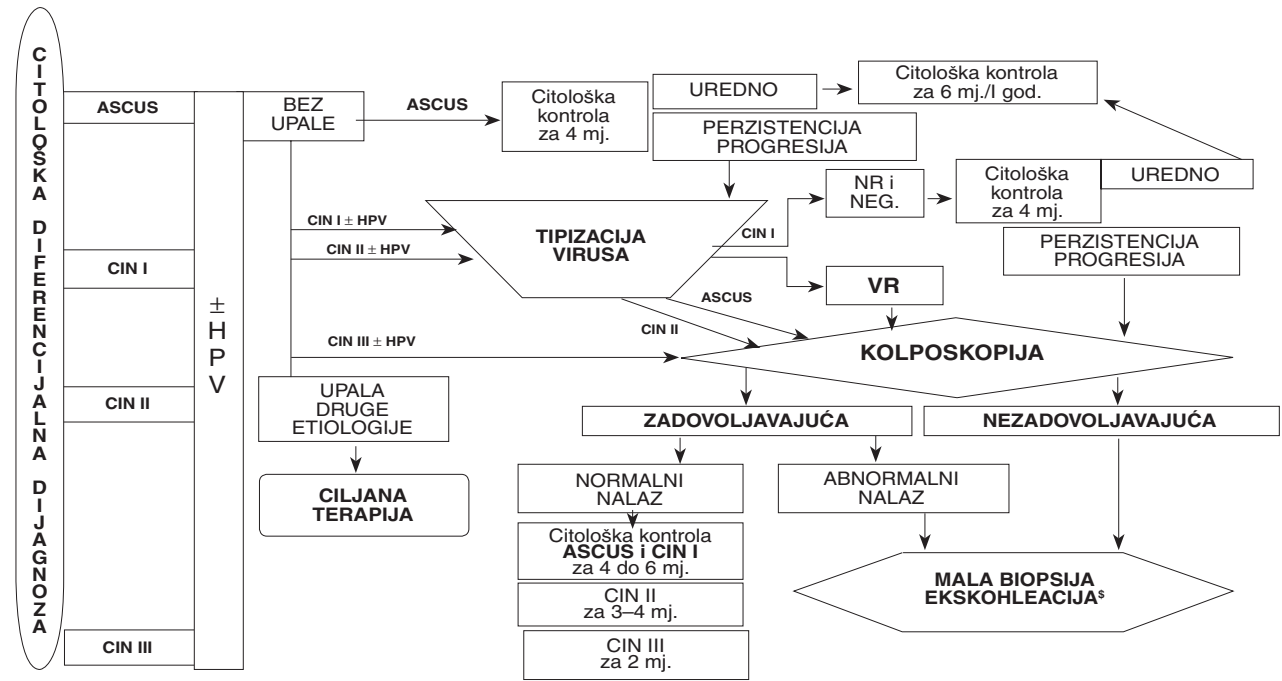
- kolposkopiju,
- genotipizaciju HPV-a,
- biopsiju,
- ablacijsku kirurgiju (konizacija, LLETZ),
- histerektomiju.

Klinički postupnik u liječenju preinvazivnih lezija vrata maternice prikazan je shemama.³⁴ Ako je prethodni PAPA nalaz bio CIN III; LLETZ ili neka od lokalno destruktivnih metoda; – postupnik za CIN I; – postupnik za CIN II; – postupnik za CIN III; ° – neka od ekscizijskih metoda.

Postupnik je prihvaćen od:

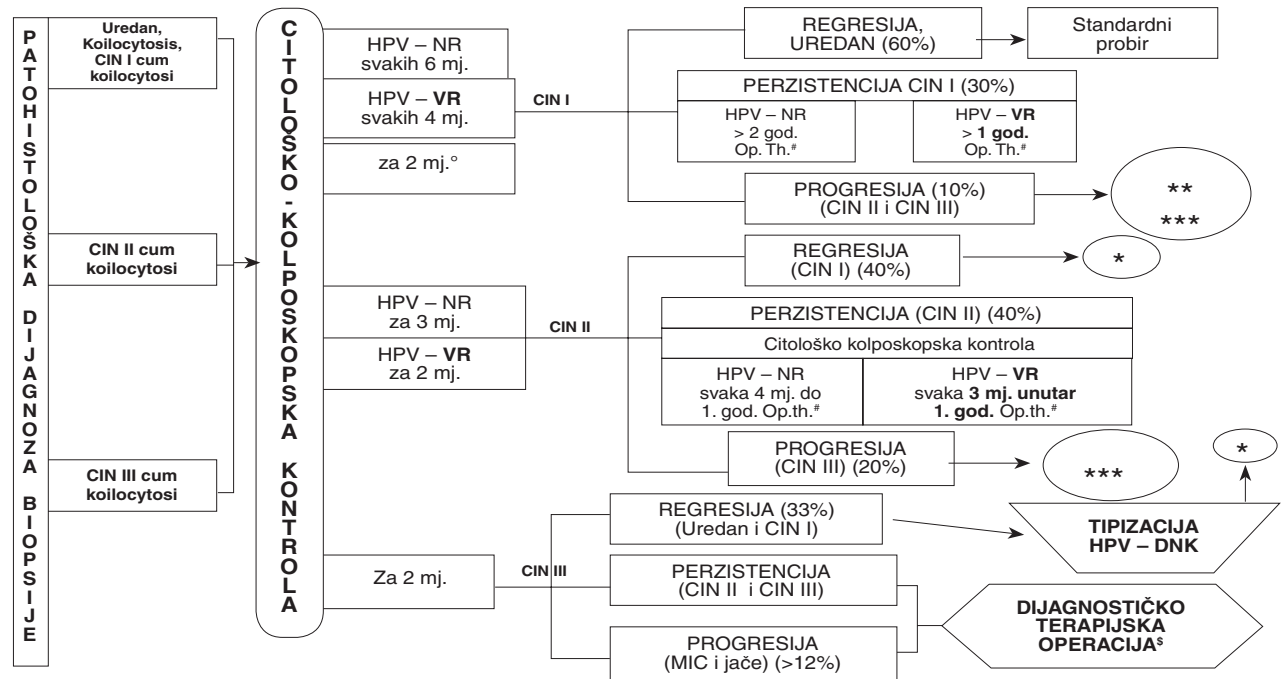
- Hrvatskog ginekološkog onkološkog društva,
- Hrvatskog društva za kolposkopiju i bolesti vrata maternice HLZ-a,
- Hrvatskog društva ginekologa i opstetričara HLZ-a

Ovaj postupnik je sukladan nakon protoka vremena jednim dijelom i Europskom postupniku za osiguranje kvalitete u organiziranom probiru raka materničnog



Legenda: ASCUS atipične pločaste stanice neodređenog značenja; CIN cervikalna intraepitelna neoplazija; HPV humani papiloma virus; NEG nalaz tipizacije HPV DNK negativan; NR-HPV DNK niskog onkogenog rizika; VR-HPV DNK visokog onkogenog rizika; § pri nezadovoljavajućoj kolposkopiji i nevidljivoj leziji svakako učiniti ekskohleaciju endocerviksa

Slika 2. Dijagnostički postupnik kod intraepitelnih promjena pločastog epitela vrata maternice.
Figure 2. Diagnostic procedure at intraepithelial changes of squamous epithelium of uterine cervix.

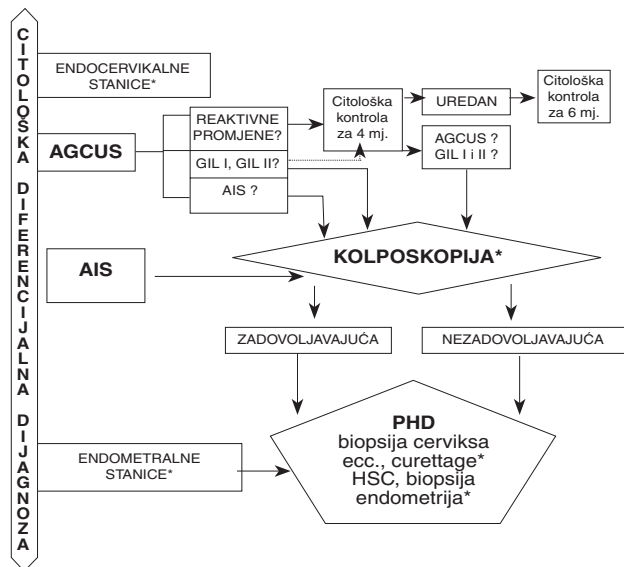


Legenda: ° ako je prethodni PAPA nalaz bio CIN III (when previous PAPA was CIN III); # LETZ ili neka od lokalno destruktivnih metoda (LETZ or one of local destructive methods); § neka od ekscizijskih metoda (one of excision methods); * postupnik za CIN I (guideline for CIN I); ** postupnik za CIN II (guideline for CIN II); *** postupnik za CIN III (guideline for CIN III)

Slika 3. Terapijski postupnik kod intraepitelnih promjena pločastog epitela vrata maternice.
Figure 3. Therapeutic procedure at intraepithelial changes of squamous epithelium of uterine cervix.

vrata te mu predstoji potpuno usklađivanje, što je i obveza Hrvatskog društva za kolposkopiju i bolesti vrata maternice HLZ-a.³⁵ Postupnik zahtijeva dobru organizaciju zdravstvene službe i dobru educiranost citoskri-

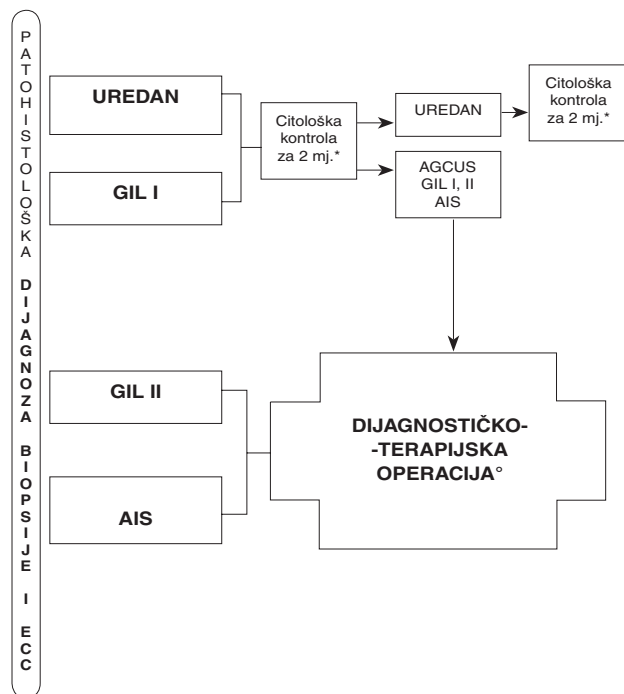
nera, citologa, patologa i ginekologa. Zahtjevan je i skup. Cjenik usluga HZZO-a vezanih za dijagnostičko-terapijske postupke preinvazivnih lezija cerviksa prikazan je tablicom 2.³⁶



AGCUS: atipične stanice žljezdanog epitela neodređenog značenja; HPV: humani papiloma virus (human papilloma virus); GIL: žljezdana intraepitelna lezija; AIS: adenokarcinoma in situ; * kolposkopija uz uporabu endocervikalnog spekuluma; ecc: endocervikalna ekskolekcija; * frakcionirana kiretaža u žena starijih od 35 godina ili pri nalazu abnormalnih endometrijalnih stanica; HSC: histeroskopija s biopsijom cerviksa.

Slika 4. Dijagnostičko-terapijski postupnik kod glandularnih intraepitelnih promjena vrata maternice.

Figure 4. Diagnostic-therapeutic procedure at glandular intraepithelial changes of uterine cervix.



PHD: patohistološka dijagnoza; GIL: žljezdana intraepitelna lezija; AIS: adenokarcinoma in situ; GIL II: uzeti endocervikalni obrisak citobrushom (pick up endocervical smear with); * klasična konizacija; AGCUS: atipične žljezdanostanice neodređenog značenja.

Slika 5. Dijagnostičko-terapijski postupnik kod glandularnih intraepitelnih promjena vrata maternice.

Figure 5. Diagnostic-therapeutic procedure at glandular intraepithelial changes of uterine cervix.

Tablica 2. Cjenik HZZO-a
Table 2. Price-list of Croatia Institute of Health Assurance

Usluga / Service	Cijena / Cost
PAPA test	43,43 kn
Kolposkopija / Colposcopy	70,00 kn
LBC	203,00 kn
Genotipizacija HPV-a / HPV genotyping	300,00 kn
Biopsija / Biopsy	700,00 kn
Konizacija / Conisation – LLETZ	3 245,00 kn
Histerektomija / Hysterectomy	12 511,00 kn

Tablica 3. Godišnji troškovi vezani za preinvazivne lezije.
Table 3. Annual expenses connected to preinvasive lesions.

HPV testiranje / testing	7 050 000 kn
Kolposkopija / Colposcopy	850 000 kn
Biopsija – Biopsy / ECC	3 850 000 kn
Konizacija – Conisation / LLETZ	8 112 000 kn
Ukupno / Total	19 862 000 kn

Tablica 4. Cijena liječenja žena oboljelih od raka vrata maternice u Republici Hrvatskoj

Table 4. Expenses of the treatment of women diseased of the cervical cancer in the Republic of Croatia.

Broj novooboljelih Number of new diseased	Cijena liječenja Cost of treatment
Rani stadiji bolesti – N=200 × 75 000 kn	15 000 000 kn
Early grades of disease – N=200 × 75 000 kn	
Kasni stadiji bolesti – N=200 × 150 000 kn	30 000 000 kn
Late grades of disease – N=200 × 150 000 kn	
Ukupno / Total N=400	45 000 000 kn

Troškovi oportunističkog programa probira u RH

PAPA obrisci

Godišnje 470 000 PAPA obrisaka × 43,43 kn = 20 412 100 kn. Prema podacima iz literature broj abnormalnih PAPA obrisaka u općoj populaciji žena kreće se od 5–7,5%. Za ovu kalkulaciju uzeli smo najniži postotak od 5%,³⁷ 470 000 PAPA obrisaka godišnje = 23 500 abnormalnih obrisaka.

Genotipizacija HPV-a

23 500 × 300 kn = 7 050 000 kn

23 500 ≈ 50% negativnih na onkogene HPV = 11 750

Kolposkopija

11 750 × 70 kn = 850 000 kn. Uz pretpostavku da je polovica kolposkopskih nalaza uredna 5 500 žena zahtijeva daljnju obradu.

Biopsija i ECC (ekskolekcija)

5 500 × 700 kn = 3 850 000 kn, uz pretpostavku da polovica žena zahtijeva daljnje liječenje.

Konizacija / LLETZ

≈ 2 500 × 3 245 kn = 8 112 000 kn

Troškovi liječenja karcinoma materničnog vrata

U Hrvatskoj godišnje očekujemo oko 400 karcinoma materničnog vrata. Prognoza bolesti ovisi o stadiju u kojem je bolest otkrivena. Međunarodna federacija ginekologa i opstetričara (FIGO) bolest je prema stupnju proširenosti podijelila na četiri stadija (I–IV). Stadij je sinonim za prognozu. I cijena liječenja ovisi o stadiju bolesti. Prema navodima iz literature polovina oboljelih javi se u tzv. »ranom« stadiju bolesti (stadij I-IIA), a druga polovina u »kasnom« stadiju bolesti (IIB-IVB). Cijenu liječenja cervikalnog karcinoma teško je izračunati jer je liječenje kombinirano (kirurško liječenje, kemoterapija, zračenje), dugotrajno, uzrokuje komorbiditet i vrlo često invaliditet. Cijena liječenja ovisi i o GDP-u države. Tako primjerice u zemljama EU-a prosječna cijena liječenja se kreće od 7 000 eura u Rumunjskoj do 37 000 eura u Velikoj Britaniji.²⁹

Preslikavajući ovu situaciju na Hrvatsku, cijenu liječenja cervikalnog karcinoma prikazali smo tablicom, uz napomenu da se radi o našoj projekciji troškova, vezanih uz liječenje, bolovanja, komorbiditet i invaliditet, o projekciji temeljenoj na iskustvima drugih država EU-a uzimajući u obzir GDP Republike Hrvatske.

Osobna kalkulacija troškova liječenja temeljena na usporedbi GDP-a Hrvatske, Rumunjske i Velike Britanije

Prema našim istraživanjima 52% bolesnica otkrije se u ranom stadiju bolesti (stadij I-IIA)³⁸ Ukupan zbroj troškova oportunističkog programa probira, dijagnostike i liječenja preinvasivnih lezija i karcinoma vrata maternice prikazan je *tablicom 5*.

Tijekom zadnjih nekoliko godina u svijetu su provedena brojna istraživanja i »cost-benefit« analize o isplativosti cijepljenja Cervarixom. U istraživanjima su rabljeni različiti matematički modeli. Istraživanja su prove-

Tablica 5. Ukupan zbroj troškova oportunističkog programa probira, dijagnostike i liječenja preinvasivnih lezija i karcinoma vrata maternice.

Table 5. Sum total of expenses of an opportunistic program of screening, diagnostics and treatment of preinvasive lesions of the uterine cervix cancer.

Oportunistički probir / Opportunistic screening	20 412 000 kn
Preinvasivne lezije / Preinvasive lesions	19 862 000 kn
Karcinom cerviksa / Cervical cancer	45 000 000 kn
Ukupni troškovi / Total cost	85 000 000 kn

Tablica 6. Očekivano smanjenje troškova oportunističkog programa probira, dijagnostike i liječenja preinvasivnih lezija i karcinoma vrata maternice.

Table 6. Expected decrease of expenses of an opportunistic program of screening, diagnostics and treatment of preinvasive lesions of the uterine cervix cancer.

Oportunistički probir / Opportunistic screening	5 103 000 – 8 573 000 kn
Preinvasivne lezije / Preinvasive lesions	9 931 000 – 13 903 000 kn
Karcinom cerviksa / Cancer of the cervix	27 000 000 – 33 750 000 kn
Ukupni troškovi / Total costs	42 034 000 – 56 226 000 kn

dena u Kanadi, Velikoj Britaniji, Italiji i Tajvanu. Cijena cijepljena kroz matematičke modele uspoređivana je u odnosu na: izravne troškove liječenja karcinoma cerviksa, neizravne troškove (manjak radne produktivnosti, izgubljeni radni dani, invaliditnost itd), na sačuvane godine života i na kvalitetu života. Pretpostavka ovih modela je 100% procijepljenost kohorte djevojčica od 12 godina. Uz visoku učinkovitost cjepljenja od 100%, CI = 87–100 za CIN2 poz. lezije uzrokovane virusima sojeva 16 i 18, matematički modeli predviđaju 60–75% smanjenje morbiditeta i mortaliteta od karcinoma materničnog vrata. Modeli predviđaju smanjenje abnormalnih PAPA obrisaka za 25–42% te smanjenje dijagnostičkih i terapijskih postupaka preinvasivnih lezija vrata maternice za 50–70%.^{39–41}

Sukladno spomenutom, cijepljenjem Cervarixom kohorte djevojčica životne dobi 12 godina, u budućnosti možemo očekivati smanjenje troškova kako je prikazano *tablicom 6*.

Zaključak

Cjepivo Cervarix ima potencijal smanjiti prevalenciju HPV infekcije, incidenciju preinvasivnih lezija materničnog vrata i cervikalnog karcinoma ukoliko se primijeni u djevojčica i djevojaka prije stupanja u spolne snošaje.

Cjepivo protiv virusa soja HPV 16 i 18 posebno je isplativo ako se koristi u kombinaciji s programom probira za tu bolest.

Cjepivo Cervarix primjenjeno u spolno aktivnih žena može također smanjiti prevalenciju trajne infekcije HPV sojevima 16 i 18 te tako smanjiti broj preinvasivnih lezija i raka materničnog vrata.

Literatura

1. WHO: Global incidence of cervical cancer, projections for 2025, accessed 15. 08 2009, Available from URL; <http://www.who.int.bulletin/volumes84/2news>.
2. Arbyn M, Raifu AO, Autier P, Ferlay J. Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. *Ann Oncol* 2007;18: 1708–15.
3. Boyle P, Felay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005;16:481–8.
4. Bray F, Loos AH, McCarron P et al. Cancer epidemiology biomarkers. *Prev* 2005;14:677–85.
5. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM, Globocan 2002; Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. In: IARC Cancer Base No 5, ed 2.0. Lyon: IARC Press, 2004.
6. WHO, Burden of Disease Projections accessed 15. 8. 2009. Available from: URL: <http://www.who.int/healthinfo/global-burden-disease/en/index/.html>.
7. Pettifer C, Cervical cancer and human papillomavirus infections in the European Union, In: Guidance for the introduction of HPV vaccines in EU countries. European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm, 2008.
8. Znaor A, Strnad M. Cervical cancer in Croatia: State of the art and possibilities for prevention. *Coll Antropol* 2007;31 (Suppl 2):37–40.

9. Primic-Žakelj M, Repše-Fokter A. Cervical cancer screening: A Slovenian experience. *Coll Antropol* 2007;31(2):23–26.
10. IARC Working Group. Carcinoma risk. *Chem Hum* 1995; 64:60–72.
11. Munoz N, Bosch FX, De Sanjose H et al. IARC Multi-center Cervical Cancer Study Group. *N Engl J Med* 2003; 348:518–27.
12. Munoz N, Castelisague X, De Gonzales AB, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24 (Supl 3):1–10.
13. Knipe DM, Howely PM (eds). *Fundamental virology*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2001.
14. Gjoen K, Olsen AO, Magnus P, Grinde B, Sauer T, Orstavik I. Prevalence of human papillomavirus in cervical scrapes, as analyzed by PCR, in a population-based sample of women with and without cervical dysplasia. *APMIS* 1996; 104(1):68–74.
15. Schelcht NF, Kulaga S, Robitaille J et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 2001;286:3106–14.
16. Maciag PC, Schlecht NF, Souza PS, Rohan TE, Franco EL, Villa LL. Polymorphisms of the human leukocyte antigen DRB1 and DQB1 genes and the natural history of human papillomavirus infection. *J Infect Dis* 2002;186(2):164–72.
17. Wang SS, Hildesheim A. Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:35–40.
18. WHO Comprehensive cervical cancer control; A guide to essential practice. Accessed 15. 08. 2009. Available from URL: http://www.who.int/reproductive_health/publications/cancers/en/index.html.
19. Stanley M. Immune response to human papillomavirus vaccine 2008;24:16–22.
20. Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Prophylactic HPV vaccines: Underlying mechanisms. *Vaccine* 2006;Suppl:S106–13.
21. Pavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheller CM et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus like particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:2161–70.
22. Harper D, Gall S, Naud P et al. HPV 007 Efficacy. Abstract. Sustained immunogenicity and high efficacy HPV 16/18 related cervical neoplasia: Long term follow up through 6,4 years in women vaccinated with Cervarix. Abstract at The Society of Gynecologic Oncologists Annual Meeting (SGO). Tampa, Florida 2008.
23. Harper DM. Impact of vaccination with Cervarix on subsequent HPV-16/18 infection and cervical disease in women 15–25 years of age. *Gyn Oncol* 2008;110:S11–17.
24. Skinner SR, Garland SM, Stanley MA, Pitts M, Quinn MA. Human papillomavirus vaccination for the prevention of cervical neoplasia: is it appropriate to vaccinate women older than 26? *Med J Aust* 2008;188(4):238–42.
25. EMEA. Cervarix summary of product characteristics. Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cervarix/cervarix.htm>. Accessed October 25, 2007.
26. Cuzick J, Castanon A, Sasieni P. Predicted impact of vaccination against human papillomavirus 16/18 on cancer incidence and cervical abnormalities in women aged 20–29 in the UK. *Br J Cancer* 2010;102:933–9.
27. Harper DM. Current prophylactic HPV vaccines and gynecologic premalignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21: 457–64.
28. Wacholder S, Chen BE, Wicox A et al. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus types 16/18 pooled analysis of two randomised controlled trials. Trial registration. Clinical trials NCT00128661 and NCT00122681.
29. ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control): Guidance for the introduction of HPV vaccines in EU countries. Stockholm. 2100.
30. Znaor A. Incidencija raka u Hrvatskoj. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Bilten br 32. Zagreb: 2009.
31. Goldie SJ et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:604–15.
32. Weinstein MC et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Modeling Studies Value Health 2006;9:293.
33. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Cervix Cancer Screening. IARC Lyon: Press, Vol.10; 2005.
34. Ljubojević N, Babić S. Preinvazivne promjene vrata maternice. U: Ćorušić A, Babić D, Šamija M, Šobat H. Ginekološka onkologija. Zagreb: Medicinska naklada 2005:162–81.
35. Jordan J, Martin Hirsch P, Arbyn M, Schenck U, Baldauf JJ et al. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology. Part 2. *Cytopathology* 2009;20(1):5–16.
36. Hrvatski Zavod Zdravstvenog Osiguranja. Dijagnostički i terapijski postupci akutne bolničke zdravstvene zaštite. www.hzzo-net.hr
37. Škopljaneć-Mačina L, Mahovlić V, Ovanin-Rakić A, Barišić A, Rajhvan S et al. Cervix cancer screening in Croatia within the European Cervical cancer prevention week. *Coll Antropol* 2010;34:613–7.
38. Ćorušić A, Barišić D, Plavec A, Planinić P, Škratić L, Vujić G, Herman M. Laparovaginal surgery in cervical cancer. A Croatian experience. *Coll Antropol* 2007;31:147–54.
39. Ferko N, Postma M, Gallivan S, Kruzikas D, Drummond M. Evolution of the health economics of cervical cancer vaccination. *Vaccine* 2008;26:3–15.
40. Debicki D, Ferko N, Demarteau N, Gallivan S, Bauch C et al. Comparison of detailed and succinct cohort modeling approaches in a multi-regional evaluation of cervical cancer vaccination. *Vaccine* 2008;26:F16–28.
41. Demarteau N, Standaert B. Modeling the economic value of cross-and sustained-protection in vaccines against cervical cancer. *J Med Economics* 2010;13:324–38.

Članak primljen: 27. 10. 2010; prihvaćen: 28. 12. 2010.

Adresa autora: Prof. dr. Ante Ćorušić, Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a u Zagrebu, Petrova 13, 10000 Zagreb