

Klinika za ginekologiju i porodništvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,
Opća bolnica »Sveti Duh«

CIJEPLJENJE KAO PRIMARNA PREVENCIJA INFEKCIJE HUMANIM PAPILOMAVIRUSOM

VACCINATION AS PRIMARY PREVENTION OF THE HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION

Ratko Matijević

Pregled

Ključne riječi: humani papiloma virus (HPV), cijepljenje, imunizacija, rak vrata maternice

SAŽETAK. Problem infekcije humanim papiloma virusom (HPV) kroz njezinu rasprostranjenost, načine prenošenja te potencijalne dugoročne posljedice – karcinom cerviksa, poznat je već godinama. Sekundarna prevencija karcinoma cerviksa kroz programe probira citološkom analizom po Papanicolaou, uspjela je u velikom dijelu svijeta smanjiti posljedice perzistirajuće HPV infekcije. Međutim, unatoč napretku u metodama probira i liječenja preinvazivnih oblika i dalje se javlja veliki broj novootkrivenih slučajeva karcinoma cerviksa svih stadija. Dosadašnje metode liječenja HPV infekcije nisu se pokazale učinkovitima te bi moguće rješenje smanjenja učestalosti karcinoma bilo u primarnoj prevenciji. Primarnom prevencijom, odnosno HPV imunizacijom, za očekivati je smanjenje učestalosti i posljedica HPV infekcije. Sa ciljem toga dvije su farmaceutske kompanije razvile profilaktičko cjepivo kao oblik imunizacije protiv HPV infekcije nekim od tipova virusa. Jedno od njih dostupno je u Europi, Americi i brojnim drugim zemljama. U ovome pregledu, prikazani su do sada objavljeni rezultati oba cjepiva s posebnim osvrtom na registrirano, kvadrivalentno cjepivo (tipovi 6, 11, 16 i 18). Cjepivo svojom učinkovitošću od 90% za perzistirajuću infekciju te učinkovitošću od 100% u prevenciji posljedice HPV infekcija na ciljane organe anogenitalne regije, u periodu od 5 godina, daje ohrabrujuće rezultate za rutinsku primjenu u općoj populaciji.

Review

Key words: human papilloma virus (HPV), vaccination, immunization, cervical cancer

SUMMARY. Human papilloma virus (HPV) infection is well defined and well known problem all around the world, mostly through its easy spreadness, acquisition and potential long term effects related to cervical cancer. Secondary prevention of cervical cancer is defined through routine cytology screening programmes, but despite all efforts, there are several thousands of cervical cancer new cases diagnosed annually worldwide. The relationship between cervical cancer and HPV infection is already well known. Presently available methods for HPV treatment are not satisfactory and the possible solution is in primary prevention. Primary prevention or immunization against HPV infection may reduce the incidence and consequences of HPV infection on the long terms. Today, two pharmaceutical companies developed prophylactic HPV vaccine. One of them is already readily available in USA, EU and numerous other countries. In this review, we present the results of their clinical efficacy with the point on already registered and available quadrivalent prophylactic HPV vaccine (types 6, 11, 16 and 18). With more than 90% effectiveness in the preventing persistent infection and 100% effectiveness in the prevention of HPV related genital disease over the 5 years period of time, it gives a promising results for the use in general population.

Uvod

Povezanost infekcije humanim papilomavirusom (HPV) i karcinoma cerviksa poznata je već godinama. Dosadašnji naponi u prevenciji bolesti sastojali su se od razumnog spolnog ponašanja, sekundarne prevencije putem probira citološkom analizom po Papanicolaou, te liječenjem dijagnosticiranih promjena različitim metodama. Nažalost, osim mehaničkih abrazivnih metoda liječenja posljedica HPV infekcije, drugi postupci nisu se pokazali dovoljno učinkovitim. Posljednjih godinu dana sve su češći ohrabrujući podatci o profilaktičkom cjepivu protiv HPV infekcije, s obećavajućim rezultatima tog oblika primarne prevencije, kako perzistirajuće HPV infekcije tako i njezinih posljedica. U ovome pregledu predočene su neke do sada poznate činjenice o HPV infekciji, njenim posljedicama i imunizaciji.

Genitalna infekcija humanim papiloma virusom (HPV) u žena

Genitalna infekcija humanim papiloma virusom (HPV) najčešća je spolno prenosiva bolest (SPB) u Sjedinjenim Američkim Državama.¹ Kako se naša zemlja trendovima SPB ne razlikuje bitnije od razvijenih zemalja zapada, za vjerovati je da unatoč nedostatku jasnih pokazatelja i podataka ni u nas situacija nije znakovito različita.² HPV je DNA virus od kojega je do sada poznato i posve genotipizirano više od 100 tipova. Oko 30 do 40 od njih specifični su za anogenitalnu regiju. Što se njihova malignog potencijala tiče, dijele se u dvije skupine. Prva je skupina HPV niskog rizika koja uključuje tipove 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 62, 72, 73, i 81, dok je druga skupina HPV visoka rizika koja uključuje tipove 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 59, 68 i 82. Na uzorku od

2118 žena s HPV infekcijom promatrana je učestalost tipova. Najučestaliji je tip 16 (50%), slijedi tip 18 (17.8%), zatim 58 (16.3%), te 33,52,39,45 i 31 s učestalosti ispod 10%.³ U nas, što se tiče same infekcije najčešći je tip 16 (15.9%), pa slijede 31 (8.7%), 6/11 (7.1%), 33 (4.5%), 18 (3.8%), 52 (2.3%), 45 (1.2%) te 58 (1.1%).² HPV infekcija vrlo je bitna jer je u općoj populaciji široko rasprostranjena. Smatra se da je rizik infekcije kod spolno aktivnih muškaraca i žena tijekom njihova života oko 50%.⁴ Sljedeći problem povezan s HPV infekcijom je činjenica da se ona pretežito širi u populaciji mladih žena. Podatci govore o više od 20% novoinficiranih žena studentske populacije već 12 mjeseci nakon stupanja u spolne odnose, neovisno o broju spolnih partnera.⁵ Faktori rizika za HPV infekciju uključuju mlađu životnu dob (ispod 25 godina), broj spolnih partnera žene, raniju dob stupanja u spolne odnose (prije 16. godine) te broj prethodnih spolnih partnera muškarca s kojim je žena stupila u spolne odnose.⁶

Rizici genitalne HPV infekcije u žena

Većina HPV genitalnih infekcija su prolazne i asimptomatske te ne ostavljaju posljedica ni kod žena niti kod muškaraca. Međutim, perzistirajuća HPV infekcija, koja se definira kao ona koja traje dvije godine i više, smatra se vodećim uzročnikom karcinoma cerviksa.⁷ Oko 70% žena tijekom godine dana nakon HPV infekcije postaje HPV DNA negativna bez bilo kakvih terapijskih mjera, dok se taj postotak tijekom dvije godine podiže iznad 90%.⁸ To odgovara prirodnom tijeku HPV infekcije i pridruženih bolesti cerviksa, jer se za period samoizlječenja obično uzima razdoblje od jedne do dvije godine. Perzistirajuća infekcija dovodi do progresije prema malignoj promjeni cerviksa tek nakon 8 do 15 godina. Od tipova HPV-a u etiologiji karcinoma cerviksa najznačajniji je tip 16.⁷ Do samoizlječenja dolazi najčešće zbog porasta imunosti organizma, ali nažalost dokazano je da virus može opstati u neotkrivenom stadiju godinama i reaktivirati se kasnije. To je razlog zbog kojega se »nova« HPV infekcija može otkriti u žena koje su u stabilnoj monogamnoj vezi tijekom brojnih godina.¹

Brojni su čimbenici rizika koji pogoduju progresiji perzistentne HPV infekcije. Iz toga proizlazi važnost sekundarne prevencije, odnosno probira za rano otkrivanje promjena koje u konačnici mogu dovesti do karcinoma cerviksa. Jasno je dokazano da je najvažniji dodatni faktor rizika za oboljenje od karcinoma cerviksa nesudjelovanje žena u programima probira i/ili nepostojanje organiziranih programa probira. Po podacima iz literature, polovica žena kod kojih je dijagnosticiran karcinom cerviksa nikada nisu bile obuhvaćene probirom ili nisu imale probir unutar četiri godine prije postavljanja dijagnoze.⁹ Ostali čimbenici rizika su klasični i opisani u brojnim udžbenicima. Uključuju dugotrajnu uporabu oralnih kontraceptiva, infekcije, pušenje, spolno ponašanje, paritet i slično. Međutim, vrlo važno je napo-

menuti da programom probira odnosno sekundarnom prevencijom, vrlo rijetko biva da žena, koja u istim programima redovito sudjeluje, razvije karcinom cerviksa čak i ako je HPV pozitivna; brojne su preinvazivne lezije koje se tom sekundarnom prevencijom mogu prepoznati i adekvatno liječiti.

Problem pojavnosti karcinoma cerviksa nikako nije za podcijeniti. Po procjenama Američke udruge za karcinom (American Cancer Society) u 2007. godini u Sjedinjenim Američkim Državama bit će dijagnosticirano oko 11 150 novih slučajeva karcinoma cerviksa, dok će učestalost novih slučajeva preinvazivnih stadija bolesti odnosno karcinoma in situ biti i četiri puta veća. O ozbiljnosti problema govori i činjenica da će u istoj državi tijekom 2007. godine umrijeti od karcinoma cerviksa oko 3670 žena.¹⁰ Podatci govore o više od 300 novootkrivenih slučajeva karcinoma cerviksa godišnje u Republici Hrvatskoj, s oko 100 smrtnih slučajeva povezanih s istom bolesti. Nažalost, programi probira odnosno sekundarne prevencije su i dalje poprilično nedostatni u većem dijelu svijeta. Karcinom cerviksa je prije nekoliko desetljeća bio najučestaliji karcinom u žena. Sekundarna prevencija kroz metode citološkog probira unazad 40 godina, zajedno s metodama liječenja displazija i preinvazivnih lezija, rezultirala je bitnijim smanjenjem mortaliteta i morbiditeta povezanog s karcinomom cerviksa.¹¹

Preporuke probira Američke udruge za karcinom te Američkog društva ginekologa i opstetričara (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) nisu se bitnije mijenjale unazad nekoliko godina. One savjetuju početak sekundarne prevencije tijekom prve tri godine od stupanja u spolne odnose ili nakon 21 godine starosti. Probir se vrši klasičnim citološkim obriskom po Papanicolaou koji se ponavlja svake 2–3 godine u žena starijih od 30 godine ako su nalazi prethodnih uzoraka uredni. HPV testiranje se preporuča svake 3 godine, opet ako su prethodni HPV i citološki nalazi uredni.^{10,12} Najveći problem sekundarne prevencije je nesudjelovanje svih žena u programima probira i/ili nepostojanje probira. Kao primjer navodi se Finska gdje je učestalost novih slučajeva karcinoma cerviksa do unazad nekoliko godina bila 6.2/100 000, uz mortalitet od 3.0/100 000 žena godišnje; po novim podacima opisuje se broj novodijagnosticiranih slučajeva od 4 a mortalitet od 1 na 100 000 žena godišnje.¹³ Međutim, 93% žena populacije uključeno je u probir koji se radi jednom u 5 godina ukoliko su prethodni nalazi uredni. Suprotno tome, u Njemačkoj učestalost novih slučajeva je 14.7/100 000 s mortalitetom od 7.1/100 000, ali samo je oko 50% žena uključeno u probir koji se provodi svake godine.¹⁴ Drugi, manji problem neidealne učinkovitosti sekundarne prevencije na smanjenje mortaliteta i morbiditeta povezanog s karcinomom cerviksa je u njegovoj osjetljivosti (30–67%) te specifičnosti (86–100%).¹⁵ Međutim to je zanemariv utjecaj u odnosu na gore navedeni postotak žena uključenih u programe prevencije.

Profilaksa – primarna prevencija

Profilaktička cjepiva predstavljaju mogućnost primarne prevencije HPV infekcije te, što je daleko bitnije, većine njezinih posljedica. Trenutačno postoje dva cjepiva za primarnu prevenciju HPV infekcije: bivalentno koje djeluje na HPV tipove 16 i 18, kao dva najznačajnija HPV tipa, koji se povezuju s oko 70% slučajeva karcinoma cerviksa; te kvadrivalentno cjepivo, koje uz dva gore navedena tipa virusa svoju imunu profilaksu proširuje s tipovima 6 i 11 kao uzročnicima više od 90% kondiloma genitalne regije. Kako je ovo drugo, kvadrivalentno cjepivo (za tipove 6, 11, 16 i 18) prošlo sve faze kliničkih ispitivanja, 8. lipnja 2006. godine dobilo odobrenje Američke uprave za hranu i lijekove (FDA – Food and Drug Administration) te preporuku Centra za kontrolu bolesti (CDC – Center for Disease Control) i 20. rujna 2006. godine konačno odobrenje Europske unije (EU), većina daljnje rasprave bit će ograničena na to cjepivo jer postoji više dostupnih rezultata u literaturi.

Bivalentno cjepivo (za tipove 16 i 18) također je završilo sve potrebite faze ispitivanja, ali u trenutku pisanja ovog teksta još nije dobilo registraciju ni u EU niti u SAD, no ona se očekuje u skorijem vremenu. Njegova klinička učinkovitost dokazana je na nekoliko studija.¹⁶ Pokazalo je visoki stupanj zaštite od HPV tipa 16 i 18 te 45, koji je genetski povezan s tipom 18, te tipa 31 koji je povezan s tipom 16.¹⁷ U ovome istraživanju procijenjena je učinkovitost bivalentnog cjepiva (tip 16 i 18) u cilju prevencije perzistentne HPV infekcije. Tijekom istraživanja seropozitivnost je ostvarena u više od 98% (n=393) ispitanica koje su imunizirane tim bivalentnim cjepivom. U konačnici autori potvrđuju visoku imunogenost i sigurnost bivalentnog cjepiva za perzistentnu HPV 16 i 18 infekciju te pridružene lezije cerviksa. Za sada nema podataka o zaštiti od infekcije uzrokovane drugim tipovima HPV-a ni utjecaju na tipom uvjetovane HPV specifične cervikalne displazije (16,18). U drugom od dva navedena istraživanja bivalentnog cjepiva ukupno je randomizirano 1113 ispitanica životne dobi između 15 i 25 godina u skupine od kojih je jedna dobivala cjepivo (tip 16 i 18) te druga koja je dobivala placebo. U analizi rezultata učinkovitost u svezi incidentne infekcije bila je 91.6%, a perzistirajuće infekcije 100%. Učinkovitost u svezi citoloških abnormalnosti cerviksa povezanih s HPV tipom 16 i 18 bila je 92,9%.¹⁸

Kvadrivalentno cjepivo predstavlja rekombinantno cjepivo (ne sadrži živući virus), daje se tijekom 6 mjeseci injekcijom na dan 0, nakon 2 mjeseca te konačno nakon 6 mjeseci. Način djelovanja cjepiva je putem L1 proteina. L1 proteini se inače nalaze na kapsuli ili kapsidi virusa. Kvadrivalentno cjepivo sadrži pročišćene L1 proteine za 4 tipa virusa. Načinjeno je od kvasnica koje su dobile DNA gen kako bi mogle producirati L1 proteine. Oni su uključeni u takozvane VLP (eng. virus like particles) koji svojom strukturom izgledaju kao HPV kako bi ih organizam lakše prepoznao. Dodatna tvar koja ubrzava reakciju a nalazi se u cjepivu je aluminij. Nakon injiciranja cjepiva, imunološki mehanizam organizma po-

činje proizvoditi antitijela protiv ciljanih L1 proteina, koji se nalaze na HPV-u te nakon ekspozicije dolazi do razaranja virusa.¹⁹ U dizajniranju istraživanja koja su promatrala učinkovitost cjepiva definirani su primarni ciljevi koji uključuju: smanjenje učestalosti cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN), vaginalne intraepitelne neoplazije (VaIN), vulvarne intraepitelne neoplazije (VIN) te smanjenje učestalosti anogenitalnih bradavica – kondiloma. To su vrlo dobro odabrani ciljevi jer težište nije postavljeno na samu HPV infekciju zbog dobro poznatog i ranije opisanog prirodnog tijeka bolesti i mogućnosti samoizlječenja; kao cilj istraživanja nije uzet ni karcinom cerviksa (ili drugih organa koji su povezani s HPV infekcijom) što bi uz sekundarnu prevenciju i potencijalne metode liječenja bilo neetično.

Važno je napomenuti da dosadašnji rezultati učinkovitosti kvadrivalentnog cjepiva ne govore u prilog zaštite imunizacijom žena koje su primile cjepivo, ali su već bile inficirane jednim od četiri tipa HPV-a za koje se provodi imunizacija. To govori u prilog potrebe imunizacije žena prije moguće ekspozicije, odnosno prije stupanje u spolne odnose, kako govore i preporuke Centra za kontrolu bolesti (CDC) u SAD. Također, rezultati ne govore o učinkovitosti kvadrivalentnog cjepiva za infekciju tipovima HPV-a koji nisu uključeni u cjepivo. Unatoč porastu titra antitijela nakon imunizacije za tipove HPV-a koji nisu uključeni u cjepivo, taj porast titra ne znači da postoji protektivna uloga za perzistirajuću infekciju i njezine posljedice te se sekundarna prevencija putem citološke analize odnosno Papa testa mora nastaviti unatoč koristima koje se od imunizacije očekuju.

U istraživanju objavljenom 2005. godine²⁰ 277 mladih žena prosječne životne dobi od 20 godina randomizirano je u istraživanu skupinu koja je dobila kvadrivalentno cjepivo te kontrolnu skupinu žena iste životne dobi koje su dobile placebo (n=257). Protokol istraživanja sastojao se od dva dijela. Prvi je bio sekvencijalna procjena sigurnosti uporabe kvadrivalentnog profilaktičkog cjepiva, dok je drugi dio bio dvostruko slijepa procjena njegove učinkovitosti. Samo istraživanje predstavljalo je II. fazu kliničkog ispitivanja uporabe novog lijeka. Ukupno je 1158 ispitanica uključeno u Brazilu, Europi i SAD, a ciljna populacija bile su zdrave osobe, koje u trenutnu uključivanja nisu bile trudne, bez anamnestičkog podatka o pozitivnom nalazu cervikalne citologije Papa testom te koje su imale manje od 4 partnera u svom dosadašnjem spolnom životu. Ukoliko su uključene žene prije stupanja u spolne odnose, morale su biti starije od 18 godina, a razlog njihova dolaska bila je konzultacija u svezi izbora metode kontracepcije jer su planirale stupiti u spolne odnose. Ispitanice koje su u anamnezi imale HPV infekciju nisu isključivane iz inicijalne randomizacije.

U protokolu istraživanja cijepljenje je provedeno na nulti dan te nakon 2 i 6 mjeseci. Nakon svakog cijepljenja pratilo se se eventualne neposredne nuspojave tijekom 30 minuta i mjerena je tjelesna temperatura svake večeri pet dana. Nuspojave su prijavljivane do 14 dana

od cijepljenja. Protokol praćenja sastojao se od ginekološkog pregleda ispitanica prvog dana, te nakon 7, 12, 24 i 36 mjeseci. Na svakom je pregledu uzet citološki obrisak po Papanicolaou, i obrisci za PCR analizu sa ciljem detekcije HPV-a. Kod svake suspektne lezije koja je bila uočena u anogenitalnoj regiji učinjena je i biopsija.

Cilj istraživanja bila je provjera učinkovitosti kvadrivalentnog cjepiva u smislu primarne prevencije HPV infekcije kroz prije definirane primarne ciljeve. To su bili perzistirajuća HPV infekcija tipovima 6, 11, 16 i 18 i bolest cerviksa te genitalne regije povezana s HPV infekcijom. Perzistirajuća infekcija je definirana kao ona dijagnosticirana PCR-om minimalno 7 mjeseci nakon imunizacije na najmanje dva uzorka u razmaku od četiri mjeseca ili više. Dijagnoza perzistirajuće infekcije je također postavljena ako je patolog na citološkom ili histološkom uzorku potvrdio promjene povezane s HPV-om. HPV pridružena bolest cerviksa definirana je kao cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN 1–3), ali tek ako je otkrivena 7 mjeseci nakon imunizacije. Slični su kriteriji korišteni za vaginalnu i vulvarnu intraepitelnu neoplaziju (VaIN i VIN). Praćena je i pojavnost kondiloma anogenitalne regije te u konačnici karcinoma cerviksa, vulve i vagine povezanog s jednim od četiri tipa virusa za koje je provedena imunizacija. Po završetku istraživanja sve ispitanice imale su kolposkopski pregled te biopsiju svih suspektih lezija ukoliko su bile uočene.

Statistička analiza promatrana je na dva načina. Prvi je bio analiza po protokolu dok je drugi bio modificirana, takozvana analiza namjere liječenja (engl. »intention to treat«). U obje analize ispitanice randomizirane na prvom pregledu nisu ni jednom od dostupnih metoda imale dijagnosticiranu HPV infekciju jednim od četiri tipa HPV-a uključena u cjepivo. Razlike u analizama bile su sljedeće: u prvoj analizi (po protokolu), isključene su sve ispitanice koje su postale seropozitivne na HPV tijekom procesa imunizacije, zatim koje se nisu striktno pridržavale protokola te one koje nisu dobile sve tri doze cjepiva. U drugoj, modificiranoj analizi »namjere liječenja« uključene su i one ispitanice koje su za vrijeme perioda imunizacije bile inficirane HPV-om, one koje se nisu pridržavale protokola te koje su dobile

barem jednu dozu cjepiva. Tako je druga modificirana analiza možda zbog svojih »mana« ipak sličnija situaciji kojom se susrećemo u stvarnom životu.

Konačni broj ispitanica kod kojih je uspoređivana učinkovitost cjepiva dobiven je na sljedeći način. Od ukupnog broja od 1158 ispitanica II. faze kliničkog istraživanja, 552 su uključene u III. fazu te svrstane u dvije grupe: 277 je dobilo cjepivo (ispitivana skupina), a 275 placebo (kontrolna skupina). U ispitivanoj skupini, 38 ispitanica se nije pridržavalo protokola (jedna nije dobila cjepivo, 12 je »izgubljeno« tijekom praćenja, 3 su zatrudnjele, 19 je odlučilo prestati sudjelovati te još 3 su isključene zbog drugih razloga). Slična je situacija bila i u kontrolnoj (placebo) skupini gdje se 33 ispitanice nisu pridržavale protokola zbog gotovo identičnih razloga. Ukupno je ispitivanje završeno u 239 ispitanica istraživane skupine i 242 ispitanice kontrolne skupine. Po završetku praćenja nije uočena statistički značajna razlika između istraživane i kontrolne skupine u dobi, etničkom porijeklu, broju spolnih partnera ni u životnoj dobi kod stupanja u spolne odnose. Iz toga se može zaključiti da je randomizacija uspješno provedena te da ne postoji bias koji bi mogao utjecati na rezultate.

U analizi rezultata 30 mjeseci od završena cijepljenja (3 godine od uključanja u istraživanje), 4 od 276 ispitanice u ispitivanoj skupini imale su perzistentnu infekciju u usporedbi s 36 ispitanica od 275 u kontrolnoj skupini. Učinkovitost cjepiva bila je 90%. U ispitivanoj skupini nije uočen ni jedan slučaj bolesti genitalne regije koja bi bila povezana s HPV tipovima 6, 11, 16 i 18, dok je 6 takvih slučajeva bilo u kontrolnoj skupini, što daje učinkovitost cjepiva od 100%. Preciznije, u kontrolnoj skupini (n=273) pojavila su se 3 slučaja CIN-a te 3 slučaja vidljivih genitalnih lezija.

U modificiranoj analizi »namjere liječenja«, 6 od 276 ispitanica u ispitivanoj skupini imalo je perzistentnu HPV infekciju, ali bez ijednog slučaja bolesti koja je povezana s jednim od 4 tipa virusa uključenih u kvadrivalentno cjepivo, dok je u kontrolnoj skupini uočeno 48 slučajeva infekcije te 4 slučaja vidljivih genitalnih lezija i 7 slučajeva CIN-a (tablica 1.). Činjenica da su se svi slučajevi vidljivih genitalnih lezija i CIN-a javili u kontrolnoj skupini govori u prilog prednosti cjepiva za konačne definirane ciljeve.

Jedan od najnovijih objavljenih radova datira iz prosinca 2006. godine.²¹ Detaljnija analiza rada upućuje da su korišteni isti rezultati i isti uzorak kao u radu objavljenom u Lancet Oncology, ali s produljenim praćenjem od 5 godina.²⁰ U skupini placeba ukupno su analizirane 233 ispitanice od kojih je u analizi po protokolu 46 imalo HPV infekciju ili pridruženu bolest, i to 3 slučaja CIN 1–3 te tri slučaja kondiloma. U ispitivanoj skupini koja je dobila cjepivo, kod 235 analiziranih ispitanica, uočena su samo dva slučaja infekcije bez dijagnosticiranih slučajeva CIN 1–3 i bez kondiloma. Po tome učinkovitost cjepiva u sprječavanju HPV infekcije bila je 95.6% dok je učinkovitost u sprječavanju posljedica infekcije u obliku CIN 1–3 i kondiloma bila 100%.

Tablica 1. Rezultati istraživanja učinkovitosti kvadrivalentnog cjepiva¹⁸
Table 1. Results of the investigation of efficacy of the quadrivalent vaccine¹⁸

	HPV 6, 11, 16 i 18 vaccine n=277	Placebo n=275
Perzistentna infekcija Persistent infection	4	36
HPV 6, 11, 16 i 18 povezana bolest – associated disease	0	6
CIN	0	3
Modificirana – modified »intention to treat« analiza		
Perzistentna infekcija Persistent infection	6	48
CIN	0	7

U modificiranoj analizi, dakle kod ispitanica ispitivane skupine koje se nisu pridržavale protokola ili koje nisu dobile sve tri doze cjepiva, te bile eksponirane HPV tijekom imunizacije, uočena su 4 slučaja infekcije u usporedbi s 58 u skupini koja je dobivala placebo što daje učinkovitost cjepiva od 93.5%. Što se tiče posljedica infekcije koje su promatrane kroz pojavnost CIN 1–3 i kondiloma, nije zabilježen ni jedan slučaj u skupini koja je dobivala cjepivo, dok je u placebo skupini uočeno 7 slučajeva CIN 1–3 te 4 slučaja kondiloma, što govori u prilog 100% učinkovitosti cjepiva.

Promatrajući pojavnost pojedinih tipova virusa u placebo skupini, 22 slučaja infekcije bilo je tipom 6, četiri tipom 11, 34 tipom 16 te 12 tipom 18. U imuniziranoj skupini nije zabilježena ni jedna infekcija tipovima 6 i 11, dok je tip 16 bio prisutan u tri uzorka, a tip 18 u jednom uzorku. Po tome, učinkovitost kvadrivalentnog cjepiva za infekciju tipovima 6 i 11 je 100% dok je učinkovitost za tipove 16 i 18 91.6%. Cjepivom inducirani titrovi anti HPV bili su i dalje iznad onih koji su dobiveni stečenom infekcijom, što u konačnici znači da je protektivna uloga kvadrivalentnog cjepiva potvrđena na 5 godina.

Trajanje zaštite nakon imunizacije te zaštita od ostalih tipova HPV-a

Dva su rada koja su kroz imune odgovore analizirala trajanje zaštite kvadrivalentnog cjepiva.^{21,22} Prva je analiza rezultata zasnovana na trogodišnjem praćenju unutar kojega je nivo imunosti bio adekvatan za zaštitu bez potrebe za docjepljenjem. Inače, trajanje imunog odgovora odnosno zaštite jedan je od najvažnijih čimbenika u procjeni učinkovitosti cijepljenja. Neka cjepiva su karakterizirana dugotrajnim zaštitnim učinkom dok druga zahtijevaju docjepljenja odnosno takozvane »booster« doze. Po dosadašnjim rezultatima, kvadrivalentno cjepivo bit će karakterizirano dugotrajnom imunosti. Ono je i po svojoj građi slično cjepivu protiv hepatitisa B, koje uz dugotrajnost djelovanja ima takozvani anamnestički odgovor ili brzi porast titra neposredno nakon docjepljenja.²³ Slično je uočeno i kod kvadrivalentnog HPV cjepiva. U ispitanica koje su bile cijepljene imuni odgovor je bio gotovo identičan kao i kod onih koje su imale prirodnu ekspoziciju virusom, što je vrlo rijetko, a ispitanice koje su prije cijepljenja bile eksponirane HPV virusu imale su daleko jači i brži imunološki odgovor no što su to imale one koje nisu bile eksponirane HPV-u.^{22,23} Po dosadašnjim rezultatima praćenja titra antitijela te objavljenim radovima potvrđeno je petogodišnje trajanje imunizacije.^{22,24} Slično tome na edukacijskim sastancima prikazani su rezultati porasta razine imunosti križnom reakcijom titra antitijela za HPV tipove 31, 45, 52 i 58 nakon cijepljenja kvadrivalentnim cjepivom tipa 6, 11, 16 i 18. Ovi rezultati do sada nisu u literaturi objavljeni i ne govore u prilog protektivnog utjecaja kvadrivalentnog cjepiva, promatrajući pridružene bolesti cerviksa, na tipove virusa koji nisu uključeni u cjepivo.²⁴

Provođenje imunizacije te utjecaj na postojeće programe probira za karcinom cerviksa

Uvođenje profilaktičke imunizacije ni na koji način neće značajnije utjecati na dosadašnje programe probira i sekundarne prevencije karcinoma cerviksa. To je vrlo važan podatak koji treba imati na umu kod planiranja programa i kalendara cijepljenja, jer se znatna sredstva nacionalnih osiguravajućih zdravstvenih sustava izdvajaju za programe probira. Primjerice u SAD broj Papanicolaou obrisaka cerviksa je porastao s 50 milijuna u 80-tim godinama prošlog stoljeća na oko 65 milijuna u 2005.²⁵ Unatoč učinkovitosti HPV cjepiva ono neće u potpunosti eradicirati karcinom vrata maternice. Razlog tome su brojni drugi tipovi HPV-a koji i dalje predstavljaju potencijalni rizik.²⁶ Također, koristi za imunizirane žene najvjerojatnije neće biti ukoliko su već ranije dobile HPV infekciju ili ukoliko se striktno nisu pridržavale protokola cijepljenja. Dakle, razumno spolno ponašanje i programi probira imaju i dalje vrlo važno mjesto u dijagnostici i liječenju karcinoma vrata maternice te sve žene unatoč cijepljenju moraju ostati u programima probira.²⁷

Preporuka je provođenja rutinskih programa imunizacije odnosno cijepljenja u dobnoj skupini djevojčica između 10 i 13 godina, kada je velika vjerojatnost da su one HPV negativne. Međutim, u SAD po trenutačnim odobrenjima mogu se ovisno o odluci liječnika cijepiti i žene između 13 i 26 godina, ali i djevojčice dobi od 9–10 godina.^{28,29} To bi u konačnici u populaciji moglo dovesti do porasta razine imunosti koja bi mogla imati utjecaja na smanjenje učestalosti karcinoma cerviksa. Učinkovitost cijepljenja heteroseksualnih muškaraca najvjerojatnije bi bila manja jer oni rijetko obolijevaju od karcinoma koji je povezan s HPV infekcijom.²⁰ Međutim, ne treba zaboraviti učinkovitost cijepljenja u prevenciji HPV infekcije tipovima 6 i 11. U konačnim zaključcima ipak treba biti oprezan te kroz kalendare cijepljenja sagledati sve preporuke i rezultate prije organiziranog programa primarne prevencije.³⁰

Zaključak

HPV infekcija je nedvojbeno jedan od uzroka displazija i invazivnog karcinoma cerviksa. Cijepljenje kao primarna prevencija je vrlo obećavajuće, ali svakako treba nastaviti programe citološkog probira kao sekundarne prevencije i ne zaboraviti da razumno spolno ponašanje smanjuje rizik od svih spolno prenosivih bolesti pa i HPV infekcije te svih njezinih posljedica.

Literatura

- Weinstock H, Berman S, Cates W Jr. Sexually transmitted diseases among American youth: Incidence and prevalence estimates 2000. *Perspect Sex Reprod Health* 2004;36:6–10.
- Milutin-Gašparov N, Sabol I, Halec G, Matovina M, Grce M. Retrospective study of the prevalence of high-risk human

papillomaviruses among Croatian population. *Coll Antropol* 2007; 31(suppl. 2):89–96.

3. Lai CH, Huang HJ, Hsueh S, et al. Human papillomavirus genotype in cervical cancer: a population-based study. *Int J Cancer* 2007;120:1999–2006.

4. Koutsky LA. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997;102:3–8.

5. Weiner RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: Incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003;157:218–26.

6. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infection. *J Clin Virol* 2005;32(suppl. 1):S16–24.

7. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. International Agency for Research on Cancer. Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:518–27.

8. Woodman CB, Colins S, Rollason TP, et al. Human papilloma virus type 18 and rapidly progressing cervical intra-epithelial neoplasia. *Lancet* 2003;361:40–3.

9. National Institute of Health. NIH consensus statement Cervical Cancer 1996;14:1–38.

10. American Cancer Society. Detailed Guide: Cervical Cancer. What are the key statistics about cervical cancer? www.cancer.org; 2006.

11. Health and Sexuality. Association of Reproductive Health Professionals 2005:10.

12. ACOG Cervical Cytology Screening. ACOG Practice Bulletin No 45. 2003;102:417–27.

13. Anttila A, Nieminen P. Cervical cancer screening programme in Finland with an example of implementing alternative screening methods. *Coll Antropol* 2007;31(suppl. 2):17–22.

14. Anttila A, Ronco G, Clifford G, et al. Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. *Br J Cancer* 2004;91:935–41.

15. Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, et al. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities. Comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA* 2002;288:1749–57.

16. Bosch X, Harper D. Prevention strategies of cervical cancer in the HPV vaccine era. *Gynecol Oncol* 2006;103:21–4.

17. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. On behalf of the HPV Vaccine Study Group. Sustained efficacy up to 4–5

years of bivalent L1 virus-like-particle vaccine against human Papillomavirus types 16 and 18: follow up from a randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367:1247–55.

18. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. GlaxoSmithKline Vaccine Study Group. Efficacy of a bivalent L1 virus-like-particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364:1757–65.

19. EMEA. European Medicines Agency. European public assessment report (EPAR) Gardasil 2007; www.emea.europa.eu.

20. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16 and 18) virus-like particle vaccine in young women: a randomized double blind placebo controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271–8.

21. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006;95:1459–66.

22. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18. *Vaccine* 2006;24:5571–83.

23. McMahon B, Braden D, Peterson K, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination: results of 15 years follow up. *Ann Intern Med* 2005;142:333–41.

24. Sylvester G. Senior director, Medical Affairs, Merck, at Gardasil speakers forum, Istanbul, Turkey, Oct. 2006 (personal communication).

25. Eltoun IA, Rovertson J. Impact of HPV testing, HPV vaccine development and changing screening frequency on national Pap test volume: projections from the National Health Interview Survey (NHIS). *Cancer* 2007;111:34–40.

26. Tying SK, Arany I, Stanley MA, et al. A randomized, controlled molecular study of condyloma accuminata clearance during treatment with imiquimod. *J Infect Dis* 1998;178:551–5.

27. CDC. Human Papillomavirus: HPV information for clinicians. CDC Press, November 2006.

28. Johnson AM, Mercer CH, Erens B, et al. Sexual behaviour in Britain: partnership, practices and HIV risk behaviours. *Lancet* 2001;358:1835–42.

29. Zimmerman RK. HPV vaccine and its recommendations 2007. *J Fam Pract* 2007;65:51–5.

30. Colgrove J. The ethics and politics of compulsory HPV vaccination. *N Engl J Med* 2006;355:2389–92.

Članak primljen: 8. 03. 2007.; *prihvaćen:* 8. 06. 2007.

Adresa autora: Doc. dr. Ratko Matijević, Klinika za ginekologiju i porodništvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Opća bolnica »Sveti Duh«, Sveti Duh 64, 10 000 Zagreb; E-mail: rmatijev@mef.hr