

A HPV vakcináció stratégiai kérdései, a hatékonyság valódi evidenciái

II. rész

A humán papillómavírus (HPV) nagy rizikójú (high risk) oncogen típusai a méhnyak és a hüvelyfali rosszindulatú daganatok kialakulásáért szinte 100%-ban felelősek, de a vulvacarcinoma fiatalabb korban fellépő formája, a végbél- és penisrák, illetve a fej-nyaki daganatok kialakulása is eltérő arányban ezen kórokozók terhére írhatók. Magyarországon a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján az elmúlt tíz évben a méhnyakrák-incidencia és -halálozás tendenciózusan, kb. 30%-kal csökkent. A hüvelyfali malignomák száma változatlan maradt. A szeméremtesti, HPV okozta rákok száma azonban az utóbbi években emelkedést mutat.

A nemi szervi szemölcs (condyloma acuminatum), valamint a gyermek- és fiatal felnőttkorban jelentkező recidiváló respiratoricus papillomatosis (RRP) kialakulásáért egyértelműen a HPV alacsony rizikójú (low risk) 6, 11-es típusa a felelős. Utóbbi prevalenciája 4-6/100.000, azonban az elmúlt években a szülőkorú korosztályban emelkedő incidencia a megfelelő prevenció hiányában a szülés közbeni verticalis fertőzés következtében megbetegedő gyermekek számának emelkedéséhez vezet. A nemi szervi szemölcsben szenvedők száma Magyarországon 40-50 ezerre tehető. Mindezek gyakorlati jelentőségét támasztja alá, hogy az Angliában 2008 óta alkalmazott bivalens vakcina helyett 2012-től a HPV 6-11-es típusai ellen is védelmet biztosító quadrivalens (HPV4) készítményt alkalmazzák a nemzeti oltási programban.

A HPV okozta rossz- és jóindulatú elváltozások epidemiológiai jelentőségét mutatja, hogy amíg az EU-ban 2008-ban csak tizenkettő, 2010-ben már 21 országban volt valamilyen formában szervezett, ill. részben, vagy egészben támogatott HPV elleni védőoltás. Románia és Litvánia kivételével, ahol a legmagasabb a méhnyakrák okozta halálozás a kontinensen, az ún. keleti tömb országokban, így hazánkban sincs támogatott HPV elleni védőoltás. Magyarországon így a fiatalok egészségéért felelős házi- és gyermekorvosok, valamint nőgyógyászok felelőssége kettős. A védőoltás propagálásán vagy éppen ellenzésén túl döntésük hosszú távú következményei a választandó készítménytől is függenek.

A HPV elleni quadrivalens (HPV4), illetve bivalens (HPV2) vakcina bevezetése óta eltelt idő lehetővé tette, hogy már ne csak a két készítmény klinikai vizsgálatainak megfigyeléseit vessük össze, hanem populációs szintű felmérések szakmai eredményeit, és az ezzel kapcsolatos gazdasági hatékonysági mutatókat is felhasználhatjuk a döntés meghozatalakor. A hatékonyság, hatástartam, hatásspektrum szempontjait a cikk első részében részletesen elemeztük (1).

A bivalens vakcina (16, 18) az alkalmazási előírata szerint a CIN 2-3+, azaz a méhnyakrák és az azt közvetlenül megelőző állapotok prevenciójára ajánlott. A quadrivalens készítmény (6, 11, 16, 18) alkalmazási előírata szerint a fentiekén kívül a hüvelyfali és vulvárakok megelőzésére is alkalmazható. A HPV4 vakcina alkalmazási előírásában dokumentált továbbá a végbélnyílás daganatokat megelőző hatása is, ami indikációként csak az USA-ban van törzskönyvezve nagy kockázatú populációban. A nemi szervi szemölcsök ellen csak a HPV4 nyújt védelmet, és a lányok / nők oltása mellett a 9-26 éves fiúk / férfiak oltására is alkalmazható. **A hatásspektrum tekintetében tehát a HPV4 az alkalmazási előírat alapján egyértelmű előnnyel rendelkezik.**

A kemény végpontú, azaz betegségkimenetelű vizsgálatok alapján a 16 és 18-as típus okozta elváltozások megelőzésében a két készítmény hasonló hatékonyságot mutat. A HPV génstruktúrájából adódóan az egymással nagymértékben azonos felépítésű vírusok (pl. 16-tal rokon 31 és 33, illetve 18-cal rokon 45) ellen keresztvédetség jöhet létre, azaz bár a 16-18-asnál kisebb mértékben, de védetség állhat fenn a 31, 33, 45, illetve más oncogén típusok ellen is. Ennek mértékét a két vakcina között egy gyenge végpontú (ellenanyag-szint-mérés), 2011-ben közölt tanulmányban Einstein hasonlónak találta.(2) A keresztvédetség alá eső HPV-típusok relatíve kis prevalenciája (a 16/18-as típusok nagy gyakoriságához képest), de főként az ellenük mérhető, lényegesen gyengébb protektív hatás (a 16/18-as típusokra gyakorolt, közel 100%-os hatáshoz képest) miatt a vakcinán kívüli típusokból adódó előny töredéke a 16/18-as megbetegedések megelőzéséből származó előnynek. (6) A két készítmény összes HPV-típus elleni százalékos hatékonysági eredményeinek indirekt összehasonlításakor figyelembe kell vennünk továbbá, hogy azok nem azonos HPV-prevalenciájú populációkban születtek.(3-5) Az összes HPV-típus ellen nagyobb *relatív* százalékos hatást mutató bivalens vakcina klinikai vizsgálatait főként alacsonyabb HPV-prevalenciájú területeken végezték, míg a quadrivalens vakcinát többnyire magas HPV-prevalenciájú országok pácienseinek bevonásával vizsgálták. A 16/18 elleni oltásokkal ki nem védhető típusokkal fennálló méhnyakrákok gyakorisága tehát nem változik az oltott és az oltatlan csoportban, ezért minél nagyobb ezek háttérprevalenciája, annál jobban „felhígítja” a kivédhető típusok okozta méhnyakrákok csökkenésében mutatkozó *abszolút* vakcinahatást, mely mindkét vakcina esetében megközelítőleg azonos mértékű, azaz a megelőzhető méhnyakrákok száma közel azonos.(3-6) Ugyanazt a vakcinát egy nagyobb össz-HPV-prevalenciájú populációban vizsgálva kisebb relatív %-os csökkenést fogunk tapasztalni, mert a meg nem előzhető HPV-típusok jobban felhígítják a megelőzhető fertőzésekre gyakorolt hatást. Azaz mindkét vakcina esetén biztonsággal elmondható, hogy a HPV-naív, fiatal korosztályban az alkalmazási előírásban szereplő 16, 18-as típusok által okozott CIN3+ elváltozások megelőzésében közel 100%-os hatékonyságúak, és hosszú távon megőrzik preventív képességüket. A non-vaccine típusokkal szembeni védelem azonban lényegesen kisebb, típusonként nagyon eltérő, és időtartama is rövidebb, mint a 16, 18-as típusokkal szembeni védetség. Az összes HPV típusal szembeni prevenció pedig félrevezető adat lehet a klinikai vizsgálatokban nem járatos szakembereknek is, mert ezek közel 70%-a mögött kizárólag a 16, 18-as típusok által okozott megbetegedések kivédése áll, mivel a vizsgált laesiókban HPV 16 és 18 koinfekció volt kimutatható a non-vaccine HPV típusok mellett.(3) Minél fiatalabb korcsoportot vizsgálunk (15-17, 18-20, 21-25 év) annál nagyobb ugyanis a 16, 18-as típusok aránya.

A 12-13 éves lányok oltásával mindkét vakcina esetén igen nagy hatékonyságot érhetünk el a CIN3+ méhnyaklaesiókkal szemben, a quadrivalens vakcina ezenkívül az utóbbi években exponenciálisan emelkedő számú nemi szervi szemölcsök, valamint a HPV 16 és 18 okozta vulva- és vaginarákok ellen is gyakorlatilag teljes védelmet nyújt, ami a „Mivel vakcináljunk?” kérdés eldöntésében cardinális tényező.

A felhasznált irodalom jegyzéke

- 1.Mészáros Gy. A HPV-vakcináció stratégiai kérdései, a hatékonyság valódi evidenciái. Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző szemle 2012;14(1):9-10.
- 2.Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, et al.: Comparison of the immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and the HPV-6/11/16/18 vaccine for oncogenic non-vaccine types HPV-31 and HPV-45 in healthy women aged 18-45 years. Hum Vaccin. 2011;7(12):1359-73.
- 3.M-Lehtinen, J.Paavonen, C. M. Wheeler, et al: Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. Lancet Oncol 2012;13: 89–99.

4. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM et al. Lancet Oncol 2012;13:89-99.
<http://download.thelancet.com/mmc/journals/lanonc/PIIS1470204511702868/mmc1.pdf?id=e16241398b8eb460:-573c09ac:13543a82358:6501328282336235>. Supplement tables 1-3; supplement figures 1-3.
Accessed February 3, 2012.
5. Munoz N et al. The Impact of Human Papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 Vaccine on All HPV-Associated Genital Diseases in Young Women. J Natl Cancer Inst. 2010;102:325-339.
6. Jit M, Chapman R, Hughes O, Choi YH. Comparing bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines: economic evaluation based on transmission model. BMJ. 2011 Sep 27;343:d5775.

A közlemény megjelenését az MSD tette lehetővé. A közleményben közölt információk a szerző véleményét tükrözik, amely eltérhet az MSD álláspontjától. A megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.