

Költség-hatékonysági megfontolások a méhnyakrák megelőzésében: citológiai szűrés és vakcinációval történő prevenció

Nagy László, MSD Magyarország Kft.

A humán papilloma vírus (HPV) fertőzés világszerte a leggyakoribb vírusos eredetű, szexuális úton terjedő betegség, amely évente az összes daganatos – nagyrészt méhnyakrák – megbetegedés több, mint 6%-ának kialakulásáért felelős.

A dolgozat célja a HPV fertőzés és méhnyakrák összefüggésén keresztül a vírus okozta méhnyakrák megelőzésében egyaránt alkalmazható primer és szekunder prevenció adta lehetőségek költséghatékonyságának bemutatása. A primer prevencióban legkézenfekvőbb megoldás a vírus L1, L2 felszíni fehérjéi ellen kialakított vakcinával történő prevenció, míg a szekunder prevencióban a prekancerózus állapotok citológiai szűrése, és az azonosított elváltozások sebészi megoldása az alkalmazott eljárás.

A dolgozat rávilágít arra, hogy a mindennapi gyakorlatban esély van olyan költséghatékony védőoltás bevezetésére, ami – a tanulmány 2 éves megfigyelését alapul véve – várhatóan több mint 90%-os hatékonyságú a HPV 6., 11., 16. és 18. típusai ellen. Ezáltal lehetővé válna, hogy 45%-kal csökkenjen az összes alacsony fokozatú cervikális intraepiteliális neopláziás (CIN 1-es) eset előfordulása, több mint 60%-kal csökkenjen az összes CIN 2/3 in situ méhnyakrák eset előfordulása, valamint 80%-kal csökkenjen a genitális szemölcsök előfordulása. A költséghatékonyságot alapvetően befolyásolja a vakcinációs korosztályok megfelelő kiválasztása (lehetőleg a szexuális aktivitás megkezdése előtt) és a vakcinációban nem részesült nők „utánoltásának” megoldása.

A jövőben tehát alapvető kihívása lesz mind az orvosszakmának, mind a finanszírozónak, hogy az eddig alkalmazott populációs szűrés mellett megtalálja a vakcináció pontos helyét a méhnyakrák-prevenció folyamatában.

BEVEZETÉS

A brit rákkutató intézet (Cancer Research UK) tanulmánya szerint világszerte több mint 1,8 millió olyan rákos megbetegedést diagnosztizálnak évente, amelyek kialakulása valamilyen vírushoz köthető. A különféle vírusfertőzésekkel kapcsolatba hozható ráktípusok – például méhnyakrák, gyomorrák, májrák, a nyirokcsomókban kialakuló daganatok vagy a leukémia egyes esetei – az összes új rákos megbetegedésnek kb. 18%-t teszik ki [1].

A humán papilloma vírus (HPV) fertőzés világszerte a leggyakoribb vírusos eredetű, szexuális úton terjedő beteg-

ség; a világon évente 550 ezer méhnyak- és egyéb rák kialakulásáért felelős, ami az összes daganatos megbetegedések 6,1%-a [2]. Mostanáig több mint 100 alfaját különböztették meg, melyek egy része a bőrt, másik része a nyálkahártyákat betegíti meg [3]. Ez utóbbiakhoz tartozó mintegy 60 HPV-típus fertőzheti meg a méhnyak, a szájüreg, a garat, a gége, a nyelöcső, a végbélnyílás környéki régió vagy a hímvessző hámját, és ugyan nem egyforma gyakorisággal, de rákot okozhat [4].

A szűrés alapvető fontossággal bír a vírus okozta daganatok kifejlődésének megakadályozásában. A megelőző oltóanyagokkal kapcsolatos kutatásokat két nagy vakcinagyártó, a Merck Sharp and Dohme (MSD) és a Glaxo-SmithKline (GSK) indított el még a 90-es években; a vakcinák engedélyezése a vizsgálatok lezárulásával a közeli jövőben várható. A Fázis II. vizsgálatok eredményei alapján kijelenthető, hogy mindkét vakcina védelemet biztosít a magas rizikójú, a méhnyakrákot okozó 16-18 HPV-típusok okozta fertőzés ellen, míg az MSD vakcinája esetében a védelem kiterjed az alacsony rizikójú 6-11 típusok okozta megbetegedések ellen is [5, 6].

HPV FERTŐZÉS

A HPV fertőzés és a méhnyakrák közötti oksági összefüggést, a HPV karcinogén szerepét az Egészségügyi Világszervezet (WHO) része, a Nemzetközi Daganatkutatói Ügynökség (IARC) már 1995-ben hivatalosan elismerte, amit 2005-ben ismételtén megerősített [7, 8]. A humán papilloma vírusok közül körülbelül 35 különböző típus hozható kapcsolatba valamilyen genitális betegség kialakulásával. A HPV-típusokat daganatkeltő képességüket figyelembe véve szokták alacsony és magas rizikó csoportokra osztani (1. táblázat) [9].

	HPV típus	Manifesztáció
magas rizikójú	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 73, 82	LSIL / CIN I. HSIL / CIN II. & CIN III. Méhnyakrák Egyéb anogenitális daganatok Fejnyak daganatok
alacsony rizikójú	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 74, 61, 62, 69, 70, 71, 72, 77, 83, 84, 86, 87	LSIL / CIN I. Genitális szemölcs, condyloma acuminatum Recurrent Respiratorikus Papillomatózis (RRP)

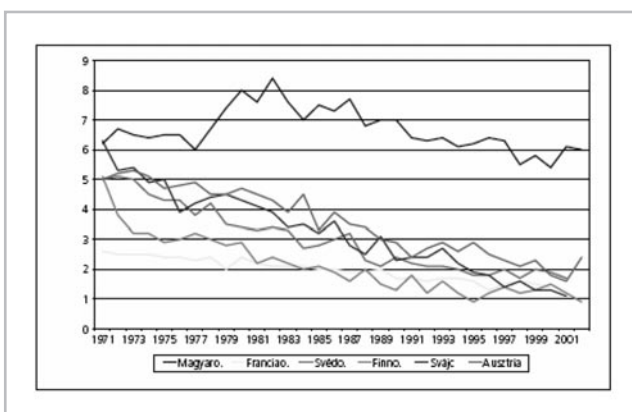
1. táblázat

A HPV vírusok rizikó csoportok szerinti besorolása
(A táblázatban szereplő számok az egyes HPV-típusokat jelölik)

Az alacsony fokozatú dysplasia vagy CIN 1 a cervikális HPV betegség leggyakrabban manifesztálódó formája. A CIN 2/3 vagy magas fokozatú cervikális dysplasia a méhnyakrák közvetlen és szükségszerű előállapota [9]. Összességében, életük során a szexuálisan aktív felnőttek akár 70%-ánál is bekövetkezhet genitális HPV fertőzés egy vagy esetleg több törzssel is [10]. Az új genitális HPV fertőzés gyakoriságát a szexuálisan aktív, 25 évesnél fiatalabb nők körében találták a legmagasabbnak, a későbbi életkorokban az új HPV fertőzések incidenciája gyorsan csökken [11]. Újabb adatok azt mutatják, hogy a 40-es éveikben járó nők esetében a HPV fertőzésnek második gyakorisági csúcsa alakul ki, de ennek megerősítésére és magyarázatára további epidemiológiai tanulmányok szükségesek [12].

HPV FERTŐZÉS ÉS A MÉHNYAKRÁK ÖSSZEFÜGGÉSE

Világviszonylatban egy év alatt mintegy 500 ezer nő betegszik meg és közel 300 ezer nő hal meg méhnyakrák következtében [13]. A Nemzeti Rákregiszter adatai szerint 2001-ben hazánkban 1240 új méhnyakrák-megbetegedés történt és 539 nő halt meg a daganat következtében. Megoszlását tekintve évi 750 körüli „in situ” méhnyakrák (600-650 I. stádiumú és 250-300 II. stádiumú) daganat valamint 300-350 előrehaladottabb méhnyakrák kerül felismerésre. A méhnyakrákok 67%-a „in situ”, illetve I. stádiumú daganatként kerül felismerésre, vagy halad tovább a kórfejlődés során, míg a fennmaradó 33% feltehetően a „kóros hám – in situ – I. stádium” láncolatot járja be a felismerésig, vagy a progresszióig [14, 15]. Az új daganatos betegségek kialakulása nem csökken és az előfordulás csúcsa mintegy 10 évvel a fiatalabb nőpopuláció felé tolódott el [16,17].



1. ábra
A méhnyakrák halálozási rátái Magyarország és néhány kiemelt európai ország viszonylatában [ASR(W), 100 ezer lakosra]

A HPV típusok közül a 16. és a 18. típus okozza a magas fokozatú méhnyak elváltozások (cervikális intraepithelialis neoplasia 2/3 vagy CIN 2/3), valamint a méhnyak- és végbélrák esetek ~70%-át [18]. A HPV 16/18 és a HPV 6/11 okozza összességében a CIN 1 (alacsony fokozatú cerviká-

lis intraepithelialis neoplasia) esetek 50%-át, valamint a HPV 6 és 11 okozza a genitális szemölcsök több, mint 90%-át [19, 20]. Az alacsony kockázatú HPV típusok (mint a 6. és a 11.) közvetlenül nem okoznak rákot, de hozzájárulnak az alacsony fokozatú méhnyak elváltozások (CIN 1) kialakulásához, amelyek viszont megkülönböztethetetlenek a magas kockázatú HPV típusok (16., 18.) által előidézett alacsony fokozatú lézióktól. Amíg sok CIN 1 és kevés CIN 2 lézió regrediál a normális állapotba kezelés nélkül, a magas fokozatú CIN 2/3 léziók nagy többsége a rákos állapotig progrediál, hacsak sebészi úton nem kerülnek eltávolításra [21, 22]. A méhnyakrák a méhnyak HPV betegség legsúlyosabb megnyilvánulási formája. Egyes nők néha magas kockázatú típusokkal fertőződnek meg, de esetükben mégsem alakul ki rosszindulatú elváltozás (2. táblázat) [23, 24].

	Alacsony fokozatú SIL*	Magas fokozatú SIL*	Daganat
Magas rizikójú HPV	56%	83%	90%
Alacsony rizikójú HPV	22%	8%	3%
Nincs HPV	22%	9%	7%

Esetszám: N=1609

2. táblázat
A HP vírusok és a kialakuló hámelváltozások gyakorisága súlyosság szerint
* SIL: squamous intraepithelial lesion

A HPV FERTŐZÉS OKOZTA MÉHNYAKRÁK PRIMER ÉS SZEKUNDER PREVENCIÓJA

A HPV okozta méhnyakrák megelőzésében egyaránt alkalmazhatók a primer és szekunder prevenció adta lehetőségek. A primer prevencióban legkézenfekvőbb megoldás a vírus L1 L2 felszíni fehérjéi ellen kialakított vakcinával történő prevenció, míg a szekunder prevencióban a prekancerózus állapotok citológiai szűrése, és az azonosított elváltozások sebészi megoldása az alkalmazott eljárás. Elméleti lehetőségként felmerül még a kialakult HPV fertőzés eradicációja, de ennek kezelésére nem áll rendelkezésre hatékony farmakoterápia [25]. Fázis I. és II. vizsgálatok zajlanak egy, a vírus E6 E7 fehérjéi ellen kialakított terápiás vakcina kialakításával kapcsolatban is, amit a rákmegelőző állapotokban, valamint előrehaladott daganatos betegségben is vizsgálnak [26].

SZŰRÉS

A méhnyakrák prevencióstratégiája a nők rutinszerű szűrése, a betegség-progresszió megszakítása a megfelelő időben végzett méhnyak citológiai vizsgálat és sebészi beavatkozás révén. Rendellenes vizsgálati eredmény esetén kolposzkópia, valamint szövetmintavétel történik. CIN 2/3 vagy a perzisztáló CIN 1 léziók esetén sürgősen széles excíziót végeznek. A rutinszerű szűrés 75%-kal csökkentette a méhnyakrák incidenciáját a fejlett világban. Az invazív méh-

nyakrák kialakulásának, illetve a halálozási gyakoriság csökkentésének az esélye csak 80% feletti rendszeres (legalább 3 évenkénti) részvétel esetén reális. A szűrés 1981 óta megkülönböztetett támogatást élvez, a magyar egészségügy kiemelt programjaként [27]. Fontossága kétségtelen, a részvételi arány az utóbbi években sajnálatos módon csökkent. A tömegszűrés jellegének a fenntartása indokolt, mivel a 0. stádiumban felfedezett méhnyakrák túlélési aránya a kezelés után 100% [27].

A SZŰRÉS KÖLTSÉGHATÉKONYSÁGA

A szűrés költséghatékonysága számos tényezőtől függ, melyeket a következőkben részletesen megvizsgálunk.

Szűrési stratégia

- Szűrés típusa

A szűrés széleskörű fajtája a tömegszűrés, amely a népesség nagy csoportjait érinti. A célzott szűrés már szűkítettbb változat, egyes korcsoportokat, örökletes jellegű elváltozásokat, foglalkozási tényezőket stb. „céloz meg”, így költségigénye is kevesebb, főleg a „nagyobb kockázatú” egyéneket szólítja részvételre. A nemzetközi adatok alapján a „spontán” szűrés költséghatékonysága a legkedvezőtlenebb [28].

- Kiválasztott korcsoportok

A szervezett szűrésben belül a leginkább költséghatékony a legnagyobb rizikónak kitett relatíve kisebb korosztály a lehető legkritikábban történő szűrése. A korosztály kibővítése és a szűrés gyakoriságának növelése növeli a költségeket, mellyel a megmentett életévek számának növekedése nem tart lépést. Ennek oka egyrészt az, hogy a költségek legnagyobb részét magának a szűrésnek, mint beavatkozásnak a költségei teszik ki, másrészt az egyre gyakoribb szűrések egyre kevesebb új esetet fedeznek fel, valamint hogy a méhnyakrák viszonylag lassan, legalább 10 éves időintervallumban alakul ki. Az egyes korosztályok szűrésének költséghatékonyságát vizsgálva egy megmentett életév a legkevesebbe a 30-39 éves korosztály egyszeri szűrése kapcsán kerül, majd az egyre idősebb korosztályok felé haladva folyamatosan nő ez az összeg. A jelenség magyarázata kettős, egyrészt minél fiatalabb egy korosztály, annál nagyobb a várható élettartama, azaz több életévnyereséget eredményez egy időben azonosított elváltozás gyógyítása, másrészt a méhnyakrák incidenciája ebben a 30-39 éves korcsoportban relatíve magas. A megmentett életévek száma a 40-49 éves korosztálynál a legalacsonyabb majd egyre nő, amely valószínűleg a méhnyakrák-incidencia növekedésének következménye. Ugyanakkor a megmentett életévek költségét tekintve a legkevesebb költséghatékony a szűrés az idősebb korosztályában, mely olyan etikai kérdéseket vet fel, melyre igazán jó válasszal nem rendelkezünk [28, 29, 30].

- A szűrés frekvenciája

Az egyes stratégiák összehasonlításából adódik, hogy az egyszeri szűrésnél költséghatékonyabb az ötvenkénti szűrés, amikor a költségek ugyan magasabbak (több szűrés), de a megmentett életévek száma olyan mértékben nő, mely ellensúlyozza a költségnövekedést. A ennél gyakoribb szűrés esetén a költségek növekedésével a megmentett életévek számának növekedése nem tart – ellensúlyozó mértékben – lépést. Így a háromévenkénti szűrés esetén egy megmentett életév költsége az ötvenkénti szűrés esetében tapasztalttnak csaknem a másfélszerese, az évenkénti szűrés esetén, annak majdnem ötszöröse [30, 27].

Szűrésre alkalmazott eljárás, módszer specificitása, szenzitivitása

A szűrés kiválasztott metodológiájában egyaránt szerepel a citológiai mintavétel és citológiai vizsgálat, a kolposzkópia valamint a HPV fertőzés PCR (polymerase chain reaction vagy polimeráz láncreakció) módszerrel történő detektálása [31]. Az amerikai nőgyógyászati társaság ajánlása a három módszer együttes alkalmazását javasolja, míg az európai ajánlások a szűrést elsődlegesen a méhnyak citológiai vizsgálatára és a kolposzkópiai vizsgálatra alapozzák, melynek szenzitivitása és költségei is alacsonyabbak [32, 33]. Egy 2005-ben elvégzett az Egyesült Királyságra, Hollandiára, Franciaországra és Olaszországra kiterjedő költséghatékonysági tanulmány, a HPV kimutatás hozzáadását az eddig alkalmazott szűrési eljárásokhoz mind a négy országban költséghatékonyan találta. Feltétlenül javasolt a HPV teszt elvégzése HPV fertőzés, ASCUS illetve konizáció után [34]. A Papanicolau kenet vizsgálatának számos komoly korlátja van. A vizsgálatának kumulatív érzékenysége csak 75%-os, az összes prekancerózus és rákos lézió azonosítása nem feltétlenül biztosított. Hasonlóképpen alacsony a vizsgálat specificitása, amely hamis pozitív vagy bizonytalanul értelmezhető eredményekhez vezethet, mely tisztázása nagyszámú és költséges orvosi eljárást és megismételt vizsgálatot igényel [35]. Ha konizáció után citológiai atipia és HPV fertőzés nem mutatható ki (kettős negativitás), akkor a beteg gyógyultnak számít és 7-10 évig nem betegszik meg méhnyakrákban. Ha azonban konizáció után citológiai atipia nélkül HPV mutatható ki (az esetek 40%-a), akkor a CIN kialakulásának valószínűsége 43 hónap után 50% [36, 9].

Infrastruktúra

A szűrendő korosztályon és a szűrési gyakoriságon kívül vizsgálatot igényel a szűrés szervezeti rendje is. A hatékony szűrési struktúra kialakítása magas költségekkel jár, melynek fenntartása is relatíve sokba kerül (fix költségek) [37]. A szűrés egyedi költségei (változó költségek) Magyarországon – más országokkal összehasonlítva – relatíve alacsonyak, főként az egészségügyi dolgozók alacsony bérszínvona miatt.

A beteg-együttműködés

Nem megfelelő az a magyarországi gyakorlat, hogy a veszélyeztetett korú nőlakosság 25-30%-a évente, további 20-30%-a alkalmanként, illetve néhány százaléka évente többszörösen is átesik citológiai vizsgálaton, ezzel szemben mintegy 30%-uk soha (MSD Nordic Survey.) Az átszűrtség 1999-ben 14,5%, 2000-ben 16,2%, 2001-ben 15,6% volt, míg az 1999-2001 évekre számított 3 éves átszűrtség 35,7%-nak adódott [38]. Magyarországon a szervezett szűrés hatékonysága alacsony, az Országos Szűrési Nyilvántartás adatai szerint 2003. október 1. és 2004. szeptember 30. között a körülbelül 3 millió érintett nő közül mintegy félmillió személynek küldtek meghívólevelet, a részvételi arány országosan és mindösszesen 2,83% volt. A betegek hiányos együttműködése jelentősen rontja a szűrési program költséghatékonyágát [39].

A szűrés nem előzi meg a HPV fertőzést, annak korai következményeit, és azok költségeit sem

A szűrés nem előzi meg a HPV fertőzést, és csak azon betegeket szűri ki, akiknél már méhnyak elváltozások alakultak ki. Így az alacsony fokozatú és a magas fokozatú cervikális diszpláziával kapcsolatos morbiditás terhei továbbiakban is terheli az egészségügy kiadásait [40].

Szövődmények

A széles excisio és/vagy a méhnyakon végzett többszöri sebészeti beavatkozás következtében „inkompetens méhnyak” alakulhat ki, amely problémássá teheti a terhesség normális időtartamú kihordását [16].

Magyarországon – a legtöbb európai országhoz hasonlóan – a 25-65 év közötti nők egyszeri negatív szűrővizsgálata után 3 évenként megismételt, citológiai vizsgálatot is alkalmazó nőgyógyászati szűrővizsgálat javasolt. Boncz és munkatársai adatai szerint egy megmentett életév várható költsége a mai szűrési szabályokkal számolva sikeres szűrési program esetén 0,7 millió Ft/életév (2.513 USD), míg kevésbé sikeres program esetén 1,5 millió Ft/életév (5.134 USD) között változik [38].

VAKCINÁCIÓ

A hatékony rákellenes védőoltások kifejlesztésének esélyei jelenleg a méhnyakrák esetében a leginkább biztatóak, amelyet az esetek döntő részében – több mint 70%-ban – a humán papillómavírus 16, 18 típusa okozza [9]. Fázis III. vizsgálatok adatai eddig csak az MSD vakcinájával kapcsolatban jelentek meg. A vakcina megakadályozza nemcsak a méhnyakrákkal összefüggésbe hozható 16-18 típusok, hanem a genitális szemölcsöket leggyakrabban okozó 6-11 típusok átvitelét is.

A vakcinációval végzett méhnyakrák prevenció költséghatékonyasága

A vakcinációval végzett méhnyakrák prevenció költséghatékonyasága, a citológiai szűréshez hasonlóan, számos tényezőtől függ.

A vakcina által lefedett HPV törzsek

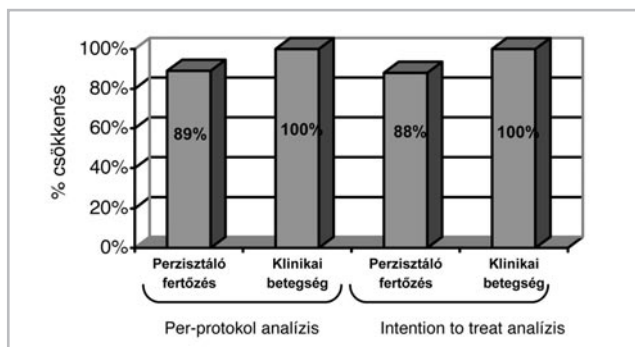
Tekintetbe véve a HPV 16-18 típusok a világ országaiban történő megoszlását, a védőoltásokkal a méhnyakrákos megbetegedéseknek akár 70%-át is meg lehet előzni. A diagnosztizált méhnyakrák esetek és a végbélrákok mintegy 70%-áért a HPV 16. és 18. típus, valamint a genitális szemölcsök több mint 90%-ért a HPV 6. és 11. típus a felelős [9].

Vakcina hatékonysága, védettség a magas rizikójú 16-18 HPV típusú fertőzés okozta CIN II-III. és méhnyak daganatok ellen

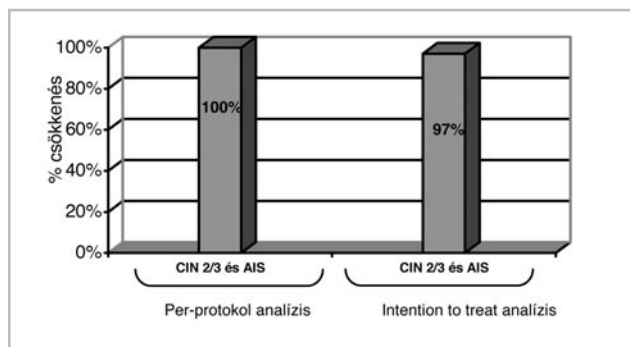
Az előzetes klinikai eredmények alapján 2007-ben a quadrivalens 6-os, 11-es, 16-os és 18-as típusú genitális papillomavírus, rekombináns vakcina, a Merck & Co., Inc. kísérleti vakcinája (GARDASIL) egy új, III. fázisú vizsgálatban 100 százalékban hatékonyan bizonyult a 16-os és 18-as típusú HPV-vel összefüggő súlyos méhnyak elváltozás és az in-situ méhnyakrák (CIN 2/3 és AIS) megelőzésében [41, 42]. A quadrivalens vírusszerű részecskéket (VLP, virus-like particles) tartalmazó vakcina (a négy leggyakoribb típus – HPV-6, -11, -16, -18) alkalmazásával végzett két éves kettős vak placebo kontrolált FUTURE II tanulmányban 12 167 fő, 16 és 23 év közötti nő vett részt. A résztvevők védőoltására három alkalommal került sor: a besorolás napján (1. nap), majd ezt követően 2 hónappal és 6 hónappal. A tanulmány a 16-os és 18-as HPV típusokkal kapcsolatos CIN 2/3-ként (cervikális intraepitheliális neoplasia) ismert cervikális rákmegelőző állapot és az in-situ rák előfordulási gyakoriságát vizsgálta. A CIN 2 a méhnyak közepesen súlyos elváltozása, a CIN 3 pedig egyaránt jelent súlyos elváltozást, illetve CIS-t (carcinoma in situ), amely az invazív lap-hámsejtes méhnyakrák közvetlen előfutára. Az AIS a méhnyak korai adenocarcinomája.

A vizsgálat elsődleges elemzése során azt vizsgálták, hogy milyen gyakorisággal fordul elő a CIN 2/3 és az AIS azoknál a nőknél, akik 3 adag quadrivalens-vakcinát kaptak, a vizsgálati szabályokat többé-kevésbé betartották, továbbá a 7. hónap során nem alakult ki 16-os és/vagy 18-as típusú HPV-fertőzés. Az elemzés az oltási protokoll befejezése után 30 nappal kezdődött, az utánkövetés időtartama átlagosan 17 hónap volt. Ebben a csoportban a GARDASIL 100 százalékban hatékonyan mutatkozott a 16-os és 18-as típusú HPV-vel összefüggő súlyos előrákos cervikális állapotok és az in-situ rák (CIN 2/3 és AIS) megelőzésében ($p < 0,001$). Egyetlen CIN 2/3 vagy AIS eset sem fordult elő fel abban a csoportban, amelyet beoltottak ($n=5301$), ezzel szemben a placeboval kezelt kontrollcsoportnál 21 ilyen esetről számoltak be ($n=5258$).

Fázis II. vizsgálat eredménye



Fázis III. vizsgálat eredménye



2. ábra
Klinikai vizsgálatok eredményei bizonyították az oltóanyag hatásosságát a HPV fertőzések és klinikai manifesztációjuk gyakoriságának csökkenésében

A másodlagos elemzésben a nők nagyobb csoportjánál értékelte a CIN 2/3 és az AIS előfordulási gyakoriságát; az értékelés az első adag oltóanyag vagy placebo beadását követő 30. napon vette kezdetét. Az elemzés azon nők vizsgálatán alapszik, akik az elsődleges elemzésben is szerepeltek, valamint akik az oltási időszak alatt 16-os és/vagy 18-as típusú HPV-vel fertőződtek meg, vagy akik a vizsgálati szabályokat nem tartották be (pl. kihagyták a protokoll ellenőrző vizsgálatokat). Ebben a csoportban a GARDASIL 97 százalékkal (n=5736) csökkentette a 16-os és 18-as típusú HPV-vel összefüggő súlyos cervikális rákmegelőző állapotok, az in-situ rák (CIN 2/3 és AIS) kialakulásának veszélyét. Az oltóanyaggal kezelt nők körében mindössze egy, míg a placebóval kezelt kontrollcsoportban 36 (n=5766) ilyen eset fordult elő.

A vizsgálatban való részvételét senki sem szakította meg oltóanyag által okozott súlyos mellékhatás miatt, mindazonáltal mellékhatások valamivel gyakrabban fordultak elő a GARDASIL-lal beoltott, mint a placebóval kezelt csoportban. A Fázis III. vizsgálat eredményei megerősítették a Fázis II. eredményeit, ahol a vakcináció hatására szignifikánsan (90%-kal) csökkent a kombinált végpont a perzisztáló HPV fertőzés és a klinikai betegség (CIN, CIS és condyloma) kialakulása (2. ábra) [5].

Védettség az alacsony rizikójú HPV fertőzés okozta CIN I. és condylomák kialakulásában

A quadrivalens vakcina a méhnyakrák megelőzése mellett – mivel a vakcina a 6-os és 11-es HPV típus fertőzése elleni védelmet is biztosítja – gátolja az alacsony rizikójú HPV fertőzés okozta CIN I. és condylomák kialakulását is. Kutatási eredmények szerint az USA-ban a szexuálisan aktív felnőttek kb. 1-2%-a esetében mutatható ki genitális szemölcs [43]. A genitális szemölcs a HPV betegség leggyakrabban észlelhető megjelenési formája, a szemölcsök több mint 90%-ért a HPV 6. és 11. típus a felelős [40]. Bár ritkán malignusak, a genitális szemölcsök súlyos fizikai és pszichés károsodások okozói lehetnek. A genitális szemölcsök

kezelésére podofillint vagy imiquimodot, elektrokauterizációt, ill. krioterápiát alkalmaznak, amelyek drágák, gyakran korlátozott hatékonyságúak és fájdalmasak lehetnek [44, 45]. Hasonlóképpen fontos, hogy az alacsony rizikójú HPV fertőzések okozzák az alacsony fokozatú SIL mintegy 20%-át, ami szintén jelentős egészségügyi erőforrást vesz igénybe [46, 47]. Az alacsony-rizikójú HPV-típusok (pl. 6-os és 11-es) rákká alakulásának a kockázata elhanyagolható, azonban a fertőzés állandósulhat [21]. Összességében a HPV fertőzések zöme az első 24 hónap során spontán elmúlik [22]. Ritka esetben a 6-os és a 11-es típusok szülés közbeni átvitele az újszülötteknél visszatérő légzőszervi papillomatózist (RRP), vagyis olyan jóindulatú légzőszervi elváltozást eredményezhet, amely rekedtséget és esetenként nehézlégzést okoz [48].

Potenciális védettség egyéb daganatok ellen

Egy multicentrikus vizsgálat szerint a cervicalis adenocarcinomák mintegy 81%-ában mutatható ki HPV fertőzés, túlnyomó részben 16 és 18 típus (82%) [49]. A HPV a nők vulvaris és a vaginalis carcinoma kockázatát is fokozza, a daganatok ~50-50%-ában mutatható ki a HPV fertőzés. Ugyanazon HPV típusok, amelyek nők esetében méhnyakrákot okoznak, férfiaknál végbél- és peniscarcinomához vezetnek [9]. Az elmúlt 25 évben az USA-ban a férfiak körében a végbélrák gyakorisága 2,3-szeresére emelkedett [9].

Az utóbbi években kiderült, hogy fej-nyaki daganatok előfordulásának jelentős növekedésében a közismert környezeti ártalmakon (egészségtelen életmód, dohányzás, túlzott alkoholfogyasztás) kívül biológiai tényezők is szerepet játszhatnak. A gége-, garat- és szájüregi rákok mintegy 50%-ának háttérében vírusfertőzés áll [50].

Vakcinációs stratégia, korcsoportok kiválasztása

A prevenció stratégia alapvető szempontja, hogy mely kiválasztott korcsoportban kezdődik meg a tömeges vak-

cináció, lehetőség szerint még a veszélyeztetés kialakulása előtt. Mivel a HPV fertőzés elsődlegesen nemi úton terjed, a vakcinációt a nemi élet elkezdése előtt célszerű megtenni. A másik alapvető kérdés, hogy lányokat és a fiúkat egyaránt vakcinálják-e, vagy csak a lányokat, akiknél kialakulhat a fertőzés legsúlyosabb következménye, a méhnyak daganat, vagy mindkettőt, mivel a fiúk vakcinálása a fertőzés továbbterjedésének megakadályozása szempontjából egyenlő fontossággal bír a lányokéval. A fenti kérdések eldöntésére olyan dinamikus populációs modell kidolgozása szükséges, mely egyaránt szimulálni képes a fertőzés teljes populációban történő terjedését, figyelembe veszi a „herd” immunitás kérdését, a méhnyakrák pathogenezis folyamatát, valamint modellálni képes a daganatos megbetegedés lefolyását. Az első e témában, módszertannal foglalkozó publikációk csak 2005-ben jelentek meg, így a fenti szakmai kérdések még eldöntésre várnak [51]. Hasonlóképpen felmerül, hogy javasolt, vagy érdemes-e a már a közvetlen fertőzésnek már kitett, esetleg már fertőződött populációt is vakcinálni (catch up). Mivel számos HPV törzs okozhat fertőzést, még egy igazolt HPV fertőzés után is megfontolandó a vakcina alkalmazása, mivel a védettséget biztosít azon típusokkal szemben melyeket a vakcina tartalmaz. Tara és Saunders munkája alapján, akik Markov modell alkalmazásával vizsgálták több kiválasztott korcsoportban egy hipotetikus 95%-os hatékonyságú HPV 16-18 elleni vakcina költséghatékonyságát, azt találták, hogy a 12 éves korcsoportban 70%-os átoltottság mellett a vakcináció költséghatékonysága mintegy kétszerese a 24-éves korcsoport vakcinációjának [24].

Booster adásának szükségessége

Az emlékeztető oltás szükségessége nem ismeretes. Amikor a vakcina forgalomba kerül, már legalább 4 éves adatok állnak rendelkezésünkre. Mindazonáltal a vakcina sokkal hosszabb időn át nyújthat védettséget. Mint minden vakcina esetében, csak több év elmúltával lehet erre választ kapni. Az eredményekhez azonban hozzá kell tenni, hogy a kétéves vizsgálatsorozat sikerességének megerősítéséhez elengedhetetlen a kísérletekbe bevont nők további vizsgálata, annak érdekében, hogy kiderüljön, mennyi időre ad védettséget a vakcina.

A férfiak HPV-fertőzése, a visszafertőzés veszélye

A HPV-vírussal a férfiak egy részének nemi szerve is fertőzött, de esetükben ez általában nem okoz látható tüneteket és nem alakít ki betegséget [52]. A nőknél azonban – szövettani okok miatt – a vírus sokkal könnyebben hatol be a méhnyak felszínét borító hámszövet legalsó sejtrétegébe, ami szükséges számára ahhoz, hogy hosszú távon is életben maradjon és szaporodjon [44]. Nagyon fontos tudni azonban, hogy a férfiak részéről fennáll-e a visszafertőzés veszélye, azaz egy vírushordozó férfi újra megfertőzheti a betegségéből kigyógyult partnerét – akár hüvelyi, akár orális szexről van szó. Ezért javasolt, hogy az a férfi, akinek

partnerét méhnyakrákkal vagy rákmegelőző állapottal kezeltek, végeztessen el egy olyan vizsgálatot, amelynek során megállapítják, hogy ő maga fertőzött-e a HPV-vírussal.

Saunders és Tara modellezése alapján, 75%-os általános, élethosszig tartó hipotetikus vakcinációs védettséget prognosztizálva, és az USA epidemiológiai adatait figyelembe véve (ahol a HPV prevalencia 14-17%; magas rizikójú HPV fertőzés aránya 59%; méhnyakrák standardizált mortalitása 2,7/100 000; 2 éves citológiai átszűrtség 70%), 250 tizenkét éves leánygyermek beoltása eredményezné egy méhnyakrák kialakulásának megelőzését [24] (3. táblázat). Ez az érték jobb, mint a mumps, rubeola vagy perthussis elleni vakcináció által elért egészségnyereség [24].

	10 éves boost	Élethosszig tartó védettség
Kimenet	NNT	NNT
HPV	9	7
SIL	18	12
Méhnyakrák	600	250
Méhnyakrák – daganat halál	1,484	643

3. táblázat
Saunders és Tara elemzésének eredményei 10 évig illetve élethosszig tartó vakcinációs védettséget feltételezve

Tekintettel arra, hogy a magyarországi epidemiológiai adatok az említett amerikai mutatóknál lényegesen rosszabbak (a HPV prevalenciája: 17-25% [53, 54]; a magas rizikójú HPV fertőzés aránya 80% [53, 54]; a méhnyakrák standardizált mortalitása 6,1/100 000 [14]; a 2 éves citológiai átszűrtség 30% [38], durva becslések szerint is körülbelül 130 gyermeket beoltása eredményezhetné egy méhnyakrákos esetet megelőzését.

DISZKUSSZIÓ

Összegzőként megállapíthatjuk, hogy a mindennapi gyakorlatban esély van olyan védőoltás bevezetésére, ami – legalábbis a tanulmány 2 éves megfigyelését alapul véve – várhatóan több mint 90%-os hatékonyságú a HPV 6., 11., 16. és 18. típus ellen, amelynek következtében: 45%-kal csökkenne az összes CIN 1 eset előfordulása, több mint 60%-kal csökkenne az összes CIN 2/3 eset előfordulása, valamint 80%-kal csökkenne a genitális szemölcsök incidenciája. Társadalmi érdek és jövőbeni kihívás mind az orvosszakmánknak, mind a finanszírozónak, hogy megtalálják a vakcináció pontos helyét a méhnyakrák prevenció folyamatában [55], melyhez a gyermekorvosok, családorvosok, nőgyógyászok és más társszakmák teljes összefogására is szükség van. Az előzetes eredmények alapján a vakcináció minden nőnek javasolható, és bevezetése a 12 éves korcsoportban, a szexuális élet megkezdése előtt biztosítja a legnagyobb költséghatékonyságot [56]. Tekintettel a klinikai vizsgálatok biztató eredményeire, érdemes lenne az egészségügy döntéshozóinak komplex módon újragondolni és kidolgozni a HPV vakcináció és szűrés költséghatékony stratégiáját.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Cancer Research UK Web site. Hozzáférhető: <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/causes/infectiousagents/>
- [2] World Health Organisation; 2001. Hozzáférhető: <http://www.who.int/vaccines/en/hpvrd/shtml>.
- [3] Stevens LM, Lynn C, Glass RM. Papillomavirus. JAMA. May 8, 2002. 287(18):2452.
- [4] Centers for Disease Control and Prevention. CDC Fact Sheet. Genital HPV Infection. Content Reviewed: May 2004. Technical Update: December 2, 2004. Centers for Disease Control Web site. Hozzáférhető: <http://www.cdc.gov/std/HPV/hpv.pdf>. Accessed January 2005
- [5] Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al: Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005 May;6(5):271-8.
- [6] Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al.: Vaccine Study group. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet.* 2006 Apr 15;367(9518): 1247-55.
- [7] IACC Working Group. IARC Monographs on the Evaluation Of Carcinogenic Risk to Humans: Human Papillomaviruses. Lyon, France: International Research, on Cancer;1995:64
- [8] Coglianò V, Baan R, Straif K, et al, WHO International Agency for Research on Cancer. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol.* 2005 Apr;6(4):204
- [9] Frazer IH, Cox JT, Mayeaux EJ Jr, et al.: Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Feb;25(2 Suppl):S65-81, quiz S82
- [10] Centers for Disease Control and Prevention. CDC Fact Sheet. Genital HPV Infection. Content Reviewed: May 2004. Technical Update: December 2, 2004. Centers for Disease Control Web site. Available at: <http://www.cdc.gov/std/HPV/hpv.pdf>. Accessed January 2005
- [11] Koutsky L.: Epidemiology of Genital Human Papillomavirus Infection. *Am J Med* 1997;102:3-8
- [12] Grainge MJ, Seth R, Guo L, et al.: Cervical human papillomavirus screening among older women. *Emerg Infect Dis.* 2005 Nov;11(11):1680-5.
- [13] World Health Organization. State of the art new vaccines research and development: Initiative for Vaccine Research. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003:1-74.
- [14] Ottó Sz, Kásler M.: A hazai és nemzetközi daganatos halálzási és megbetegedési mutatók alakulása. *Magy Onkol.* 2005;49(2):99-101, 103-7.
- [15] Ottó Sz.: Epidemiologic reasons for screening programs in the national health service. *Orv Hetil.* 2003 Nov 30;144(48):2347-51.
- [16] Szantho A, Demeter A, Papp Z.: Management of cervical cancer patients in Hungary. *Orv Hetil.* 1994 May 29; 135(22):1179-82.
- [17] Szantho A, Demeter A, Papp Z.: Management of cervical cancer patients in Hungary. (Detection)] *Orv Hetil.* 1994 Apr 24;135(17):899-902
- [18] Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al.: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:518-527
- [19] Human Papilloma viruses and Cancer: Questions and Answers. Cancer Facts. National Cancer Institute Date reviewed: 12/01/2004. Available at http://cis.nci.nih.gov/fact/3_20.htm. Accessed January 2005.
- [20] International Journal of STD & AIDS 2001, European Guidelines for the management of anogenital warts, G. von Krogh
- [21] Pinto AP, Crum CP.: Natural history of cervical neoplasia: Defining progression and its consequence. *Clin Obstet Gynecol.* 2000;43:352-362.
- [22] Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD.: Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998;338:423-428.
- [23] Bonnez W. Papillomavirus. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FJ, eds. *Clinical Virology.* 2nd ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2002:569-612.
- [24] Sanders GD, Taira AV.: Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis.* 2003 Jan;9(1):37-48.
- [25] Papillomavirus: Clinical Virology, Churchill Livingstone: 2002:557-596, D. Richman, R. Whitley & F. Hayden.
- [26] Kim SW, Yang JS.: Human papillomavirus type 16 e5 protein as a therapeutic target. *Yonsei Med J.* 2006 Feb 28;47(1):1-14.
- [27] Országos Tisztiorvosi Hivatal Méhnyakszűrési Munkacsoport. Lakossági méhnyakszűrés az „Egészség Évtizede” program keretében: törekvések a nőgyógyászati rákszűrés korszerűsítésére Magyarországon. *Orv Hetil.* 2004 Jan 4;145(1):35-40
- [28] Muszbek N, Koncz T, V Hajdu P, Adany R.: Economic evaluation of population-based mass screening for the early detection of cancer: a systematic review. *Magy Onkol.* 2002;46(2):119-29.
- [29] O'Meara, Anne T.: Present standards for cervical cancer screening. *Current Opinion in Oncology.* 14(5):505-511, September 2002.
- [30] Koopmanschap MA, Lubbe KT, van Oortmarsen GJ, et al.: Economic aspects of cervical cancer screening. *Soc Sci Med* 30:1081-1087, 1990
- [31] Centers for Disease Control and Prevention. Highlights in Minority Health, January 2005. Last updated January 2005. Available at <http://www.cdc.gov/omh/Highlights/2005/HJan05.htm>. Accessed June 2005.

- [32] Spitzer M, Apgar BS, Brotzman GL.: Management of histologic abnormalities of the cervix. *Am Fam Physician*. 2006 Jan 1;73(1):105-12.
- [33] Gray W. Cytopathology in Europe: on seeing what the neighbours do. *Cytopathology*. 2005 Aug;16(4):167
- [34] Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ.: Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing in the United Kingdom, The Netherlands, France, and Italy. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Jun 15;97(12):888-95.
- [35] Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Matchar DB.: Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2000 May 16;132(10):810-9.
- [36] Szentirmay Z, Cseh J, Pulay T, Kasler M.: Human papillomavirus and cervical cancer: genetic background of the neoplastic process *Orv Hetil*. 2001 Jul 8;142(27): 1429-36.
- [37] Insinga RP, Glass AG, Rush BB.: Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Jul;191(1):105-13.
- [38] Boncz I., Sebestyén A., Pál M., Sándor J., Ember I.: A méhnyakrák szűrések egészség-gazdaságtani elemzése. *Orvosi Hetilap*, 2003, 144(15): 713-717.
- [39] Goldhaber-Fiebert JD, Denny LE, De Souza M, et al.: The costs of reducing loss to follow-up in South African cervical cancer screening. *Cost Eff Resour Alloc*. 2005 Nov 15;3:11.
- [40] Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH.: Assessing the annual economic burden of preventing and treating anogenital human papillomavirus-related disease in the US: analytic framework and review of the literature. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(11):1107-22.
- [41] Mayor S.: Cervical cancer jab „in a year” *BMJ* 2005;331;864-
- [42] Lowndes C M, Gill ON: Cervical cancer, human papillomavirus, and vaccination. 2005;331; 915-916 *BMJ*,
- [43] International Journal of STD & AIDS 2001, European Guidelines for the management of anogenital warts, G. von Krogh
- [44] Burd EM Human papillomavirus and cervical cancer *Clin Microbiol Rev*. 2003 Jan;16(1):1-17.
- [45] Papillomavirus: *Clinical Virology*, Churchill Livingstone: 2002:557-596, D. Richman, R. Whitley & F. Hayden.
- [46] Liaw KL, et al.: Detection of Human Papillomavirus DNA in Cytologically Normal Women and Subsequent Cervical Squamous Intraepithelial Lesions. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:954-960.
- [47] Chesson HW, et al.: The Estimated Direct Medical Cost of Sexually Transmitted Diseases Among American Youth, 2000. *Perspectives on Sexual and Reproductive Health*. 2004;36:11-19.
- [48] The Recurrent Respiratory Papillomatosis Foundation, What is RRP? Available at <http://www.rppf.org/whatisRRP.html>.
- [49] Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, et al.: International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Mar 1;98(5):303-15
- [50] Szentirmay Z, Polus K, Tamas L, et al.: Human papillomavirus in head and neck cancer: molecular biology and clinicopathological correlations. *Cancer Metastasis Rev*. 2005 Jan;24(1):19-34.
- [51] Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD.: Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis*. 2004 Nov;10(11):1915-23.
- [52] Partridge JM, Koutsky LA.: Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis*. 2006 Jan;6(1):21-31.
- [53] Kornya L, Cseh I, Deak J, Bak M, Fulop V.: The diagnostics and prevalence of genital human papillomavirus (HPV) infection in Hungary. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002 Jan 10;100(2):231-6.
- [54] Sapy T, Szikszay A, Konya J, Borsos A, Hernadi Z.: Prevalence of human papillomavirus infections in our five-year data ,*Orv Hetil*. 2001 Jun 17;142(24):1265-8.
- [55] Shaw AR.: Human papillomavirus vaccines in development: if they're successful in clinical trials, how will they be implemented? *Gynecol Oncol*. 2005 Dec;99(3 Suppl 1):S246-8.
- [56] Zimmerman RK.: Ethical analysis of HPV vaccine policy options. *Vaccine*. 2006 Mar 23

A SZERZŐ BEMUTATÁSA



Dr. Nagy László orvos, egészségügyi közgazdász. Az általános orvosi kar elvégzése után a Pécsi Orvostudományi Egyetem Kórélettani Intézetében a steroid hormon receptorok és steroid hormon indukálta fehérjeszintézis területén végzett kutatásokat. 1998-2001 között mint postdoctoral fellow az Egyesült Államokban Dallasban vég-

zett kutatásokat a steroid hormon szintézis területén a Southwestern Medical School Dallas, Texas, egyetemén.

2002-től az MSD magyarországi képviseletén kezdett dolgozni. Az egészséggazdaság területén posztgraduális képzésben vett részt a Stockholm School of Economics, Centre for Health Economics és az University of York, Centre for Health Economics egyetemeken. Jelenleg az MSD Magyarország Kft. Egészséggazdasági igazgatóhelyettese, felelőségi körébe tartoznak a gyógyszerárak és támogatások, valamint az MSD által végzett egészséggazdasági vizsgálatok magyarországi koordinációja. A Innovatív Gyógyszergyártók Egyesülete Ár és Támogatási csoportjának vezetője.