

Vakcíny proti lidským papilomavirům (WHO consultation on human papillomavirus vaccines)

Weekly epidemiological record, Vol. 80, 2005, č. 35, s. 299-302

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Úvodem

Karcinom děložního čípku (cervical cancer, dále jen CC) je v rozvojových zemích nejčastější příčinou úmrtí žen na rakovinu. Odhaduje se, že ročně vzniká ve světě asi 500 000 nových případů CC a každý rok zemře na CC zhruba 239 000 žen; z toho 80% případů je v rozvojových zemích. Více než 99 % případů CC souvisí s infekcí genitálu lidským papilomavirem (human papillomavirus, dále jen HPV), který je na světě nejčastějším původcem virové infekce lidského reprodukčního traktu, postihující asi 660 milionů osob.

Je známo více než 100 genotypů HPV, jejichž genom byl podrobně prozkoumán (sekvenován). Jsou přesvědčivé důkazy o karcinogenitě typů 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 a 66. Tyto „vysoce rizikové“ typy mohou vyvolávat karcinomy anogenitálního traktu. Typ CC se skvamózními buňkami nejčastěji vyvolávají genotypy 16 a 18. Společně jsou původci 73,5 % CC v Asii, asi 65 % CC v Africe, Střední a Jižní Americe, a 71,5 % CC v Evropě a USA. Další genotypy HPV, často izolované při CC, jsou typy 31, 33, 45, 52 a 58. Jejich relativní podíl na vzniku CC se v jednotlivých oblastech liší.

Nejvyšší incidence nákazy HPV je u mládeže a žen mladších 25-ti let. I když infekce HPV obvykle spontánně pomine, může mít za následek prekancerózní změny na děložním čípku. Neléčené změny mohou během 20-30 let přerůst do CC. Průmyslové státy výrazně snížily úmrtnost na CC díky skrínigovým cytologickým programům, umožňujícím včasné zjištění a léčbu prekancerózních změn. Tyto programy jsou nákladné a proto jen těžko proveditelné v ekonomicky slabších státech.

Vakcíny proti nákaze HPV mohou být praktičtější a ekonomičtější cestou ke snižování incidence CC. SZO v očekávání, že v nejbližších 2-3 letech budou licencovány vakcíny proti HPV, svolala na 14.-15. dubna 2005 poradu k projednání dosavadních poznatků a k naplánování studií k posouzení účinnosti, přijatelnosti a k ekonomii využívání těchto vakcín, k objasnění výskytu HPV a CC a k úvaze o případném začlenění očkování proti HPV mezi ostatní očkování a programy k ochraně veřejného zdraví.

Kandidátní vakcíny

HPV vakcíny jsou založeny na rekombinovaných, viru podobných částicích bez DNK, vzniklých syntézou hlavních kapsidových L1 proteinů. V současnosti probíhá na pracovištích v Severní a Jižní Americe, v Evropě a Asii, třetí fáze velké klinické studie dvou kandidátních vakcín. Cílem studií je stanovit u žen ve věku 15-25 let stupeň postvakcinační ochrany před středně až vysoce rizikovými prekancerózními lézemi cervixu. Obě vakcíny obsahují typy 16 a 18, jedna ještě navíc typy 6 a 11, které vyvolávají bradavice na genitálu mužů i žen. Dávky vakcín se podávají podle schématu 0, 1 a 6 měsíců, nebo 0, 2 a 6 měsíců. U žen, které se dosud neinfikovaly rizikovými typy HPV, by tyto vakcíny mohly předejít asi 70 % případům CC na světě. Dosud nelze říci do jaké míry ochrání před CC ženy, které již prožily infekci těmito typy HPV, ale nejspíše se v budoucnu zjistí jejich účinek. Bude také posuzována možnost zkřížené ochrany proti jiným, příbuzným typům HPV. Ve velkých terénních studiích bude sledována také imunogenita a ochrana před nákazou HPV a prekurzory CC u žen ve věku 24 – 45 let. Další studie se připravují i u mladších věkových skupin počínaje 9. rokem výše.

V roce 2006 poskytne nejméně jeden výrobce výsledky hodnocení účinnosti HPV vakcín u žen ve věku 15-25 let. Vakcíny mohou být schváleny k očkování této věkové skupiny, případně, pokud další studie prokážou jejich imunogenitu u mladších, či starších osob, mohou být vybrány k očkování ženy od devíti let věku. Jedna z vakcín může být schválena také k očkování mužů. V podstatě však je hlavním posláním očkování proti HPV prevence CC.

Veřejně zdravotnická hlediska

V závěru jsou uvedeny některé závažné otázky, které je třeba odpovědět před zavedením vakcinace proti HPV. Již probíhající, či připravované studie, poskytnou odpovědi na většinu těchto otázek. Zatím není známá cena vakcíny a předem je nutno zvážit náklady spojené s očkováním. Je také nutné uvážit předání technologie výroby vakcín novým výrobcům.

Musí být vypracovány pokyny podle nichž se jednotlivé státy rozhodnou, zda začlení očkování proti HPV do národních očkovacích programů, jakou zvolí strategii rozdělování vakcíny, zda zařadí očkování proti HPV do komplexního programu kontroly CC a určí metody k monitorování a k hodnocení programu očkování proti HPV. Toto očkování bude dalším článkem strategie zaměřené na snížení nemocnosti a úmrtnosti na CC, nemusí však zcela nahradit skrínig a časnou terapii.

Hlavní otázky rozhodování o zahájení očkování proti HPV

Otázky:
1. Jaká je závažnost nemocí působených HPV ve státě, nebo v zemích s podobnými demografickými poměry ve stejné oblasti ? Jaký podíl na vzniku těchto nemocí mají typy HPV obsažené ve vakcínách ?
2. Která věková skupina má nejvyšší výskyt infekcí, vyvolávaných typy HPV, obsaženými ve vakcínách ?
3. Jaké jsou znalosti a postoje zdravotníků, veřejnosti, úřadů o rakovině děložního čípku, bradavic na genitálu, o HPV a vakcíně proti HPV ?
4. Které schéma podávání vakcíny zvolit ? Kolik bude zapotřebí podat dávek, jak přesně je nutno dodržet intervaly mezi dávkami a bude třeba přeočkovávat ?
5. Jaké faktory mají vliv na účinnost očkování HPV ? Je možné aplikovat vakcíny HPV současně s jinými vakcínami ?
6. Do jaké míry je zdravotnický systém schopen zajistit aplikaci vakcín HPV ?
7. Jaká je cena a očekávaná účinnost s ohledem na náklady očkování ?
8. Je případně možné očkovat HPV vakcínami při nástupu do školy, nebo již dětem předškolního věku ? Bude nebo nebude zapotřebí revakcinace mladistvých ?

Studie, které již probíhají, nebo zkrátka započnou

Potřebné údaje o výskytu CC a HPV jsou známy již v řadě států, další studie jsou plánovány mezinárodní agenturou pro výzkum rakoviny (IARC) a jinými subjekty zejména v těch oblastech světa, kde zatím takové údaje chybí. Studie budou zaměřeny na odlišnosti věku při primoinfekci HPV v různých oblastech a na výskyt typů HPV, které současné vakcíny proti HPV neobsahují. Získané údaje budou využity k matematickému modelování přenosu nemoci, k vypracování matematického modelu hodnotícího ekonomickou výhodnost vakcinace a ke stanovení optimálního věku pro zahájení vakcinace.

Výrobci vakcín a výzkum vychází z postojů k vakcíně HPV jako předpokladu ke studiím s vakcínou, existujících zatím hlavně v průmyslově vyspělých státech. Je třeba rozšířit výzkum na širší spektrum států s jinými podmínkami a najít způsoby, jak získávat potřebná data.

Výrobci vakcín by měli dlouhodobě sledovat dřívější a současné studie, ověřovat trvání imunitní reakce a připravit studie, které budou sledovat reakci na přeočkování

V Africe i jinde jsou plánovány studie, které by měly poskytnout údaje o vlivu infekce HIV, podvýživy a parazitárních i jiných nálezů na postvakcinační reakci. Již probíhají, nebo jsou připraveny studie, zaměřené na imunogenitu vakcín HPV při současné aplikaci s jinými vakcínami.

Plánují se studie ke zhodnocení příprav na zavedení očkování proti HPV v některých státech a studie ke zjištění proveditelnosti, rozsahu a nákladnosti různých strategických možností aplikace vakcín v různých podmínkách.

Jsou vypracovány matematické modely ke sledování nákladů a účinnosti očkování proti HPV, programů skríningu CC, použitelné v průmyslových zemích. Modely je třeba adaptovat na poměry v rozvojových zemích, proto se získávají další informace o důležitých faktech, nezbytných k úpravě modelů.

V současnosti se neplánují žádné studie o možnosti očkování při nástupu do škol, nebo očkování dětí předškolního věku. Konference však považuje sledování této možnosti za velmi významné.

Originál uložen u překladatele.

Doslov překladatele

V osmdesátých letech minulého století mne požádal tehdejší krajský onkolog, prim. MUDr. Beška, o přednášku pro krajský seminář pracovníků onkologických pracovišť. Zadané téma bylo „Virová etiologie nádorových onemocnění“. Příprava přednášky byla náročná, ještě těžší bylo reagovat na dotazy a připomínky z pléna, protože epidemiolog nebyl tehdy pro většinu starších přítomných žádným odborným partnerem. Byli přesvědčeni, že je to statistik, který sbírá jimi získávaná data a pak je pod svým jménem publikuje. Proto většina s překvapením, někteří se značnou nevolí připustili, že existují nádorová onemocnění vyvolávaná viry. Lituji, že konспект té přednášky se nedochoval. Bylo by i pro mne zajímavé porovnat tehdejší a dnešní znalosti. Hovořil jsem zejména o herpetických virech a jejich podílu na vzniku Burkittova lymfomu (etiologie: EBV), či na vzniku prekancerózních změn cervixu (HSV 2). Lidské papilomaviry byly uváděny jen v souvislosti se vznikem bradavic a jiných nádorů (většinou benigních) kůže. Podezřívala se účast viru hepatitidy typu B na cirhóze a rakovině jater. Jako velká novinka byla brána informace o lidském viru získané imunitní nedostatečnosti (HIV), kterému se také začal přisuzovat podíl na vzniku Kaposiho sarkomu. Bouří nevole vyvolal můj předpoklad, že nádorům virové etiologie by bylo možné předcházet specifickým očkováním. Tento SMS je mým pozdním zadostiučiněním a zcela reálným dokladem, že některé nádory jsou již dnes specificky preventabilní.