CEPLJENJE PROTI OKUŽBAM S HUMANIMI PAPILOMSKIMI VIRUSI

Marjetka Uršič-Vrščaj

UVOD

Persistentna okužba epitelija materničnega vratu z onkogenimi humanimi papilomskimi virusi (HPV) je ključni, čeprav nezadostni dejavnik v karcinogenezi raka materničnega vratu (1). Ugotovitve o vzročni povezavi med okužbo z onkogenimi HPV in rakom materničnega vratu so vodile k raziskavam o profilaktičnih in terapevtskih cepivih. Strokovna skupina pri Mednarodni agenciji za raziskovanje raka (angl. IARC) je na osnovi preverjenih dokazov potrdila, da vsak od 13. onkogenih genotipov HPV lahko povzroča raka materničnega vratu. To so HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 in 66 (2). Nekatere novejše raziskave kažejo na zelo verjetno karcinogenetsko delovanje še vsaj pet genotipov HPV: HPV 26, 53, 68, 73 in 82. Onkogeni HPV, predvsem genotip HPV 16 in nekaj manj genotip HPV 18, so povezani tudi z nastankom nekaterih ostalih rakov, kot so rak zunanjega spolovila in rak nožnice pri ženskah, rak penisa pri moškem, ter z nastankom raka zadnjika, žrela in grla pri obeh spolih (3).

IMUNSKI ODZIV PROTI HUMANIM PAPILOMSKIM VIRUSOM

Z vidika imunskega odziva je ključno, da okužba s HPV poteka v površinskih epitelijskih celicah materničnega vratu. HPV ne povzročajo propada epitelijskih celic in posledične aktivacije obrambnih mehanizmov, zato praviloma ne izzovejo optimalnega oziroma zadostnega lokalnega imunskega odziva.

Celična imunost

Za lokalno, celično imunost so najpomembnejše dendritične ali Langerhansove celice, ki so v epiteliju in ki po prepoznavanju okuženih celic aktivirajo tvorbo citotoksičnih T-limfocitov. Od aktivnosti citotoksičnih T-limfocitov je odvisno, kako bo okužba potekala: kot akutna in prehodna ter ozdravljiva ali kot trajna, persistentna okužba z vsemi možnimi patološkimi bolezenskimi spremembami, ki se lahko pokažejo šele po mnogih letih (4).

Humoralna imunost

Ovojnico ali kapsido vsakega genotipa HPV sestavljata dve, za vsak genotip specifični virusni beljakovini: velika plaščna beljakovina ali L1 in mala

plaščna beljakovina ali L2. Nevtralizirajoča protitelesa proti virusni beljakovini L1 so zato specifična za vsak posamezni genotip HPV. Nevtralizirajoča protitelesa proti L2 so biološko manj učinkovita, prav tako specifična za vsak posamezni genotip HPV, kažejo pa pomembno lastnost navzkrižne reaktivnosti, kar pomeni, da delujejo nekoliko zaščitno tudi proti nekaterim genetsko sorodnim genotipom HPV.

Ugotovitev, da je v evkariotičnih celicah mogoča tvorba beljakovine L1 določenega genotipa HPV, ki se nato samodejno pretvori v virusom podobne delce (angl. *Virus Like Particles* ali VLP), je bila za raziskave na področju profilaktičnih cepiv ključna. Virusom podobni delci povzročijo pri cepljeni osebi nastanek specifičnih nevtralizirajočih protiteles kot pravi virusi, ker pa ne vsebujejo genetskega materiala virusa, ne morejo povzročiti okužbe (2).

CEPLJENJE

Profilaktično cepljenje

Cepljenje z virusom podobnimi delci proti določenemu genotipu HPV povzroči nastanek nevtralizirajočih protiteles v serumu. Intramuskularna injekcija povzroči visok dvig ravni protiteles v serumu (pomembno drugačna pot kot pri naravni okužbi), brez resnih stranskih učinkov. Tako raziskave faze II kot tudi izsledki že končanih raziskav faze III so pokazali varnost obeh cepiv in velik imunski odziv, ki je nekajkrat večji kot po naravni okužbi. Učinkovitost v preprečevanju hujših predrakavih sprememb ali cervikoepitelijskih sprememb materničnega vratu (CIN 2, 3), ki jih povzročata HPV 16 in 18, je 100-odstotna.

Profilaktični cepivi

Štirivalentno cepivo (Silgard™) vsebuje virusom podobne delce proti genotipom HPV 6 in 11 ter 16 in 18. Evropska agencija za zdravila (EMEA) je septembra leta 2006 odobrila cepivo za preprečevanje hujših predrakavih sprememb (CIN 2, 3) in raka materničnega vratu, za preprečevanje hujših predrakavih sprememb zunanjega spolovila (VIN 2, 3) in za preprečevanje genitalnih bradavic v starosti med 9. in 26. letom (2). Decembra leta 2006 je cepivo dobilo dovoljenje za uporabo tudi v Sloveniji.

Dvovalentno cepivo (Cervarix™) vsebuje virusom podobne delce proti genotipoma HPV 16 in 18. Cepivo je julija leta 2007 odobrila Evropska agencija za zdravila za preprečevanje hujših predrakavih sprememb (CIN 2, 3) in raka materničnega vratu v starosti 10. do 15. leta (2). Oktobra leta 2007 je cepivo dobilo dovoljenje za uporabo tudi v Sloveniji.

Terapevtska cepiva

Terapevtska cepiva so namenjena zdravljenju patoloških sprememb, ki jih povzročajo onkogeni HPV, npr. CIN 2, 3. Karcinogenetsko delovanje onkogenih HPV temelji na delovanju virusnih beljakovin E6 in E7. Raziskave terapevtskih cepiv so usmerjene v spodbujanje T-celičnega odziva na te zgodnje karcinogenetske beljakovine. Dosedanje raziskave kažejo, da so tudi ta cepiva varna, različno imunogena, a pogosto brez očitnega kliničnega odziva (5).

POMEMBNEJŠA VPRAŠANJA O CEPLJENJU PROTI OKUŽBAM S HUMANIMI PAPILOMSKIMI VIRUSI

Dokazi o učinkovitosti cepiv

Čeprav je preprečevanje raka materničnega vratu klinično najpomembnejši in končni dokaz o učinkovitosti cepljenja proti okužbi s HPV, pa je glede na splošno sprejeto mnenje treba upoštevati t.i. nadomestne podatke o klinični učinkovitosti. Dejstvo je, da se rak materničnega vratu razvija počasi, preko vmesnih stopenj, praviloma več kot 10 let. Na izsledke raziskav o učinkovitosti cepiv glede zmanjšanja ogroženosti posamezne cepljene ženske z rakom materničnega vratu bi bilo zato potrebno dolgo opazovalno obdobje. Drugi, še pomembnejši razlog pa je, da je glede na sprejeta splošna strokovna priporočila v primeru odkritega stanja CIN 2 ali 3 potrebno takojšnje zdravljenje bolnice. Čakati, da se pri bolnici z odkritim CIN 2 ali 3, razvije rak materničnega vratu, bi bilo zato nestrokovno in tudi nemoralno. Preprečevanje zgolj akutne okužbe z genotipom HPV, ki ga vsebuje cepivo, ni dovolj trden dokaz o učinkovitosti, saj so akutne okužbe s HPV zelo pogoste in le redko preidejo v klinično pomembno bolezen. Po dogovoru skupne strokovnjakov Svetovne zdravstvene organizacije je dokaz učinkovitosti cepiva preprečevanje stanj CIN 2, 3 ali več ali pa preprečevanje persistentne okužbe z genotipom HPV, proti kateremu ščiti cepivo. Persistentna okužba je opredeljena kot okužba z istim genotipom HPV, ugotovljenim vsaj dvakrat ali večkrat v 6 oziroma 12 mesecih (6, 7). Nobenega dvoma pa ni, da bodo najzanesljivejši dokaz o učinkovitosti cepiv šele podatki o zmanjšanju incidence raka materničnega vratu in ostalih rakov, povezanih s HPV, pri cepljenih in necepljenih osebah, ki jih bodo čez leta imeli registri za raka (2).

Raven protiteles kot odziv na cepljenje

Kako dolgotrajno zaščito pred okužbo s HPV zagotavlja cepljenje, ni znano, saj je zaradi opazovano obdobje še prekratko. Specifična protitelesa L1 proti virusom podobnim delcem, ki jih vsebujeta cepivi, dosežejo najvišjo

raven mesec dni po zadnjem odmerku, to je po sedmih mesecih. Raven protiteles nato postopno upada in po 24 mesecih in kasneje doseže enakomerno raven, ki pa je še vedno 2–20-krat višja kot po naravni okužbi. Glede na dosedanje izsledke raziskav o cepivih je učinkovitost obeh cepiv glede zaščite pred spremembami CIN optimalna, ne glede na raven protiteles. Dodatek adjuvanta ASO4 menda bolj pospeši nastajanje specifičnih nevtralizirajočih protiteles in spominskih celic kot adjuvant, ki temelji le na aluminijevi soli. Ali pa bo to zadostovalo tudi za uspešnejšo zaščito, še ni znano (2).

Optimalna starost za cepljenje proti humanim papilomskim virusom

Cepljenje je najbolj učinkovito pri deklicah, ki še niso imele spolnih odnosov in niso prišle v stik s HPV, to je med 12. in 14. letom (8). Nobeno od cepiv ne zdravi že nastale okužbe in je pomembneje manj učinkovito pri starejših, spolno aktivnih in s HPV že okuženih ženskah. Odločajoči dejavnik je okužba z genotipom HPV, proti kateremu cepivo ščiti. V primeru okuženosti z enim od genotipov HPV, proti kateremu ščiti cepivo, lahko pričakujemo zaščito proti drugemu genotipu HPV (ali drugim genotipom HPV v primeru štirivalentnega cepiva), ki ga tudi vsebuje cepivo, vendar pa je učinkovitost cepiva v tem primeru manjša. Glede na izsledke raziskav o cepivih je večina (približno 79 %) žensk, ki so že spolno aktivne, HPV negativnih, zato lahko tudi pri njih pričakujemo optimalno učinkovitost cepljenja. Dobro bi torej bilo, ko bi pri okuženih ugotavljali genotip HPV, vendar pa je za ugotavljanje prebolelosti okužbe pomembna tudi raven protiteles v serumu, kar pa se ne izvaja rutinsko.

Cepljenje moških

Čeprav je okužba s HPV najpogostejša spolno prenosljiva bolezen in se zdi, da bi bilo pomembno cepiti tudi dečke, pa podatkov o klinični učinkovitosti cepljenja proti HPV pri dečkih še nimamo. Znani so podatki o optimalnem porastu protiteles pri dečkih do 15. leta pri cepljenju s štirivalentnim cepivom, vendar pa bodo podatki o preprečevanju kliničnih sprememb, kot so genitalne bradavice, znani šele po letu 2009. Z javnozdravstvenega vidika, upoštevajoč stroške in učinkovitost, cepljenje dečkov ni nujno potrebno, saj že precepljenost deklic vsaj v 80 %, učinkovito zmanjša tveganje za okužbo in prenos med spoloma (9).