

Az emberi papillomavírus elleni oltás (HPV-oltás): orvostörténeti esemény

BŐSZE PÉTER DR.

Fővárosi Szent István Kórház Nőgyógyászati Osztály, Budapest

BEVEZETÉS A védőoltás ötlete egy angol falusi orvostól, Edward Jennertől származik, aki a halálos himlőjárvány idején a fertőzéstől úgy védett meg valakit, hogy ártalmatlan tehénvírussal megfertőzte. Tanulmányairól 1876-ban számolt be. A vakcináció elnevezés is tőle ered: a latin vacca (tehén), illetve a tehénhimlő latin nevéből (vaccinia). A vakcináció magyarul védőoltást jelent, a vakcinálás pedig a védőoltás adását, beoltást, oltóanyaggal (vaccina) végzett aktív immunizációt, védetté tevést.

A betegségeket kivédő oltások tehát több mint egy évszázaddal ezelőtt kezdődtek, és fejlődtek tudományosan megalapozott, nemzetközi szabványok szerint megfogalmazott napi gyakorlattá. A fejlett vagy fejlődő országokban senki nem nő fel védőoltások nélkül, aminek köszönhetően világszerte okozó, emberek százazreit pusztító betegségek tűntek el többé-kevésbé teljesen. Különböző baktériumok, vírusok ellen fejlesztettek ki oltóanyagokat, s gátolták meg az ilyen baktérium- és vírusfertőzéseket.

A rák elleni védőoltás elképzelése William Coley (1890-es évek) nevéhez fűződik. Coley rákbetegeket baktériumok kivonataival (Coley-savó) kezelt azzal az elgondolással, hogy az efféle kivonatokkal rákellenes aktív immunizálást lehet kiváltani. Azóta a rákellenes védőoltás nagy utat tett meg, és számos rosszindulatú daganattal szemben kísérleteztek védőoltással. A legigéretesebbnek a májsejtes rák (hepatocelluláris carcinoma) megelőzése tűnt: a védőoltással ugyanis a májsejtes rák kialakulásáért felelős, hepatitis-B-vírus okozta, idült májgyulladás megelőzhető. A rák elleni védőoltás valóssá azonban akkor vált, amikor tisztázódott, hogy bizonyos rákok kialakulását daganatkeltő vírusok okozzák, legalábbis indítják el. A daganatkeltő vírusok fertőzése molekuláris, majd sejtváltozások sorozatát váltja ki, amelyből végül, de nem törvényszerűen, rák keletkezhet. A leginkább tanulmányozott és ismert a humán papillomavírus (HPV) és a méhnyakrák összefüggése (1).

Levelezési cím:

Prof. dr. Bősze Péter
Fővárosi Szent István Kórház Nőgyógyászati Osztály
1096 Budapest, Nagyvárad tér 1.
Telefon: 275-2172 Távmasoló: 398-0288
E-posta: bosze@eagc.eu

Nem is csoda így, hogy az első daganatelleni védőoltást éppen a méhnyakrákkal szemben fejlesztették ki.

A HPV-oltások kétfélek: a HPV-fertőzést meggátoló, ún. védőoltások (prophylactic vaccines) és a gyógyító oltások (therapeutic vaccines). A védőoltásokat a fertőzés előtt kell adni, míg a gyógyító oltásokkal a már kialakult fertőzést/betegséget kezeljük.

A védőoltásokkal a szervezetet immunizáljuk, azért, hogy, amikor a baktérium/vírus bejut a szervezetbe, a kórokozókkal szemben ellenanyagot képezzen (humoralis immunválasz), és azokat elpusztítsa. Az immunizálás olyan antigén beadása, amellyel szemben fajlagos – a vírusokat semlegesítő – antitestek (virus-neutralising antibodies) képződnek. Az oltóanyag tehát valamilyen antigénből és vivőanyagból áll. Ehhez gyakorta adalékot (adjuvánst) is tesznek, amely valamilyen módon segíti az oltást, például javítja a felszívódást, fokozza az antigén hatását vagy az ellenanyag képződését, az esetleges mellékhatásokat tompítja, tartósít stb.

A gyógyító oltásokkal sejtes immunválaszt váltunk ki a már kialakult rákelőző elváltozás (praecancerosis) vagy a rákbetegség gyógyítása céljából.

A HPV-védőoltást két cég már kifejlesztette, ezeket több országban hivatalos nyilvántartásba vették, másokban a hivatalos eljárások még folyamatban vannak. A GlaxoSmithKlein (GSK) két támadáspontú (HPV16 és HPV18), míg a Merck & Co. Inc. négy támadáspontú (HPV6/11/16/18) védőoltást állított elő. A védőoltásokkal ellentétben, a gyógyító HPV-oltások még gyermekcipőben járnak, gyakorlati alkalmazásuk a jövő ígérete.

A HPV-VÉDŐOLTÁS A védőoltások hatásosságát általában annak alapján ítéljük meg, hogy az adott betegség a beoltottnál kialakul-e, és ha igen, milyen gyakran. Ezt az elvet a HPV-védőoltásoknál nem alkalmazhatjuk: nemcsak, mert etikátlan lenne, de azért sem, mert a méhnyakrák – és a HPV-vel összefüggő egyéb rákféleségek – kialakulása jól követhető, az előállapotok felfedezhetők, gyógyíthatók, ekként a méhnyakrák stb. kivédhető. A hatásosságot tehát más ún. célpontok (endpoints), elváltozások kialakulása szerint mérhetjük. Ilyen lehet maga a HPV-

fertőződés, az ún. megmaradó (persistens) HPV-fertőzés, a CIN (cervicalis intraepithelialis neoplasia), különösen a súlyos CIN (CIN2-3) és az AIS (adenocarcinoma in situ). A súlyos CIN és az AIS közvetlen rákelőző elváltozások, amelyeket mindig kezelünk. Megállapodás szerint a szövettani vizsgálattal igazolt súlyos rákelőző állapotok előfordulási arányát – rendre a nagy-kockázatú HPV-DNS kimutatásával egyidejűleg – értékeljük a védőoltás hatékonyságának megállapítására. De hasznos tájékoztató a HPV-fertőzések, főleg a tartós HPV-fertőzések gyakorisága is.

A HPV-fertőződés és a megmaradó HPV-fertőzés kivédéséhez az oltással immunizált személyekben a HPV-t semlegesítő ellenanyagoknak – amelyek javarészt IgG1-molekulák – a nemi szervek nyálkahártyában is jelen kell lenniük, méghozzá jelentős mennyiségben. A szérumban keringő ellenanyagok a nemi érintkezéssel közvetlenül a nemi szervek nyálkahártyáját, hámsejtjeit fertőző vírusokat ugyanis nem képesek számottevően semlegesíteni. A női nemi szervek nyálkahártyáiba az ellenanyag-molekulák a szérumból jutnak át, többé-kevésbé mennyiségarányosan, vagyis a szérumban lévő ellenanyag szintjéből következtethetünk a nemi szervek nyálkahártyáiban lévő ellenanyag mennyiségére.

A HPV-k a sejten kívül csak a fertőződéskor és a fertőzött sejtek szétesésekor vannak. A védőoltás hatására keletkező fajlagos ellenanyagok csak ezeket a HPV-eket támadhatják meg, a sejten belül lévő vírusokat nem.

A HPV-VÉDŐOLTÁS ÖSSZETEVŐI Mindegyik HPV-védőoltás három alkotórészből áll: az antigénből, az antigént vivő anyagból és az ún. adalékanyagból vagy anyagokból (adjuvánsokból). Az antigén és vivőanyaga összeépült, az adalék különálló, az oltóanyaghoz kevert alkotóelem.

AZ ANTIGÉN Állatkísérletek sorozatával a HPV-fehérjék mindegyikével külön-külön és változó együttadásban kísérleteztek. Ezeket kísérletes emberi vizsgálatok követték és csakhamar egyértelművé vált, hogy a gyakorlatban a védőoltások számára az L1- és bizonyos fokig az L2-burokfehérjék (capsid proteins) a legalkalmasabb antigének (epitopok): mindkettővel az emberi szervezetben tetemes mennyiségű – a HPV-ot megsemmisítő – ellenanyag képződése váltható ki a szérumban és a hüvelyváladékban is (2). A védőoltásokba az L1-fehérjét építették be, amelyik a leginkább megőrződött vírusfehérje, ugyanakkor változó, egyes vírusokra jellegzetes részeket is tartalmaz, így fajlagos immunizálásra kitűnően alkalmazható. Az L1-fehérjék ellenanyag képződését csak akkor képesek kiváltani, ha eredeti szerkezetük megtartott.

A VIVŐANYAG A különböző oltások a vivőanyagok sokaságát (rekombináns vakcinavírusok, DNS/adenovírusok, vírusszerű részecskék stb.) hasznosítják. A HPV-védőoltásra az ún. vírusszerű részecskéket (virus-like particles, VLPs) választották. Ezek a HPV-szerű részecskék elégitették ki leginkább elvárásainkat,

bizonyultak a legbiztonságosabbnak. A vírusszerű részecskék megfelelnek az eredeti vírus alkati és szerkezeti sajátosságainak, csupán DNS-ük nincs (DNA-free virus-like particles), ezért a részecskék nem életképesek, nem fertőznek. Elektronmikroszkóppal is bizonyítható, hogy a vírusszerű részecskék az eredeti vírussal teljesen azonosak.

A HPV-szerű részecskét a burokfehérjék – a fő burokfehérje (L1, major capsid protein) vagy mindkét (L1 és L2) burokfehérje – fokozott képzésével állították elő (3). Erre akkor nyílt lehetőség, amikor tisztázódott, hogy bizonyos vivőanyagok (vektorok), mint a rekombináns baculovírus vagy gomba által kódolt L1-fehérjék az eredeti szerkezetüknek megfelelően, vagyis vírusszerűen rendeződnek. Jóformán már a legelső vizsgálatoknál beigazolódott, hogy az efféle HPV-szerű részecskékkel a szervezet nagymennyiségű HPV-t semlegesítő ellenanyag képzésére sarkallható, akkor is, ha az adalékanyagot nem adjuk hozzá (4). A papillomavírusok szigorúan fajlagosak: csak egy-egy fajta élőlényt fertőznek, ezért a HPV-oltások kidolgozásában az állatkísérleteket legfeljebb az alapelv és részleteinek további feltárására végezhetjük. Az állatkísérletek hosszú sora meggyőzte a kutatókat a HPV-részecskék biztonságáról, hatékonyságáról (5).

Mindkét kifejlesztett védőoltás (GSK, MSD) nagytisztaságú L1-fehérjéből álló HPV-szerű részecske.

ADALÉKANYAGOK Az oltásokhoz, az immunválasz serkentésére alumínium-hidroxidot szoktak adni. Az alumínium-hidroxidot a GSK és az MSD HPV-védőoltása is tartalmazza. Az MSD védőoltása egy továbbfejlesztett alumínium-szulfátot is tartalmazó amorf alumínium-hidroxi-foszfát-szulfát adjuváns. A GSK-védőoltáshoz még egy kiegészítő adalékot (3-deacylated monophosphoryl lipid A, AS04) is adtak. Korábban kimutatták, hogy ez a vegyület a hepatitis-B-oltásoknál is lényegesen fokozta a védőoltás immunizáló képességét (6). Az AS04, szemben az alumínium-hidroxiddal, az ún. proinflammator, vagyis a gyulladás előtti citokinek képződését is kiváltja; ezek a citokinek a természetes immunitásban fontosak (7). Az AS04 tehát nemcsak vivőanyag, hanem immunserkentő is.

IMMUNOLÓGIAI VONATKOZÁSOK A védőoltás hatékonysága két tényezőtől alapszik: az ellenanyagok képződésén és az ún. immunemlékezeten (immunológiai memória, immun memory). Az utóbbi a tartós immunvédekezés záloga. Lényege az emlékező immunsejtek megmaradása, amelyek állandóan képeznek bizonyos mennyiségű fajlagos ellenanyagot, és a következő fertőzéskor – az antigénre emlékezve – hatványozottan fokozzák a fajlagos ellenanyagok képződését. Ennek eredménye a kórokozók hathatósabb elpusztítása, a betegség kialakulásának megakadályozása.

Fertőző betegségekben az immunrendszer mindig képez ellenanyagot és antigénnel serkentett emlékező immunsejteket, ám ezek többsége elpusztul, csupán néhány marad meg, válik hosz-

szú életű emlékező sejtje (memory cells). Az immunemlékezőt a B- és T-limfociták felelősek: az antigént bemutató sejtek (APC) – leginkább a nyirokcsomókban – kapcsolatba lépnek és serkentik a segítő T-sejteket (Th, T-helper). A működő (aktív) Th-sejt a B-sejtekkel kerül kölcsönhatásba, beindítja azokat és elősegíti, hogy plazmasejtje alakuljanak. A B-sejteknek csupán hányada válik emlékező immunsejtje, B-sejtje (effektor sejt, memory B cells). Az emlékező immunsejtek, vagyis a B-sejtek keletkezését B-sejtes immunválasznak (B cells immune response) nevezzük. A B-sejtek tulajdonsága: a folyamatos ellenanyagképzés és az ellenanyagképzés robbanásszerű fokozódása és felgyorsulása, amikor a fajlagos antigénjükkal ismét találkoznak (újabb fertőződés, anamnestic response). A kialakult B-sejtek ismételt fertőződéskor már közvetlenül érintkeznek az antigénnel, és azokkal szemben sokkal érzékenyebbek is; az antigént bemutató sejtekre és a Th-sejtekre tehát már nincs szükség. Ez a magyarázata, hogy ismételt fertőzéskor a B-sejtek nagyon gyorsan és hatványozottan képeznek ellenanyagot (8).

Az immunválasz folyamán keletkezett B-sejtek zöme elpusztul, a sejthalál (apoptosis) áldozata lesz, tartósan csak azok maradhatnak meg, amelyekben a sejthalált gátló gének hatása érvényesül a sejthalált serkentőkkel szemben (9). Lényeges, hogy a B-sejteken a $\beta 1$ -, $\beta 2$ - és $\beta 7$ -integrinek kifejeződnek, amelyek segítségével átjutnak az érfalon, és a szervezet bármely részébe hamar eljutnak (9).

A B-sejtek létrejöttét és formáját az antigén mennyisége, jellege és hatástartama határozza meg, az immunemlékezet ekként antigénfüggő. Csak a vízben oldódó fehérje-antigének képesek a TH-sejtekkel kapcsolódni.

Az elmondottakból következik, hogy bármely védőoltás csak akkor lehet eredményes és időtálló, ha az oltóanyag antigénje tartós immunemlékezet és ellenanyag-képződés létrehozására alkalmas.

Az ellenanyag szintje a szérumban az oltáskor rendre megemelkedik, idővel azonban csökken, és szokásosan alacsonyabb szinten állandósul. Hosszú évek multával előfordul, hogy a szérumban már nem is mutatható ki ellenanyag. A HPV-oltásnál tisztázatlan az a legkisebb ellenanyag-szint, amely még véd, illetőleg, hogy az ellenanyag-negatív (szeronegatív) egyéneknél miként érvényesül a védőhatás. Feltételezhető, hogy a szérumban mégis csak van ellenanyag, de a vizsgáló módszerrel nem mutatható ki. (8)

Összegezve: mivel a HPV-k kizárólag helyileg a hámszövetben telepednek meg és okoznak idült fertőzést anélkül, hogy a hámszövetet elpusztítanák, a vírusok nem jutnak a keringésbe. A vírusrészecskék a hámszövetből kiszabadulva helyileg szóródnak, ekként elkerülik a nyirokutakat is, kijátszva a szervezet immunvédekezését, amihez még hozzájön, hogy a vírusellenes citokinválaszt is kivédik. Ez teszi lehetővé számukra, hogy „észrevétlenül” hosszú ideig megmaradjanak, ami súlyos

betegségek kialakulásának kockázatával jár. A védőoltással tulajdonképpen megkerüljük a HPV-k „immunrendszert megtévesztő” életformáját. Az L1-fehérje vírusrészecskéket izomba adjuk, ahol a dendritikus sejtek azokat felveszik, s a nyirokcsomókba szállítják. A nyirokcsomókban a fentiekben leírt immunfolyamatok mennek végbe, s a szervezet immunvédekezése (semlegesítő ellenanyagok képződése, immunemlékezet) kialakul.

KLINIKAI VIZSGÁLATOK Az ún. első szakasz (fázis-1) vizsgálatok egyértelműen bizonyították, hogy a HPV-L1-oltóanyaggal az emberek egyöntetűen immunizálhatók: az oltóanyag biztonságos, az oltások nem megerhelők, jól elviselhetők, a szervezetben HPV-L1 elleni antitestek képződnek és kerülnek a savóba (seroconversio), méghozzá jóval nagyobb mennyiségben, mint a természetes HPV-fertőzéseknél (10-11). A sokkal kifejezettebb ellenanyag-képződés oka a HPV-fertőzések természetében rejlik: a vírusok az alapsejtekbe, a laphám basalis és összejtjeibe jutnak be, azok működését lényegesen nem befolyásolják, ezért a sejtekben „elbújhatnak az immunrendszer elől”, az immunsejtek szinte „nem veszik észre” őket. A szétesett sejtekből kiszabaduló vírusok azonnal újabb sejtekbe hatolnak, a keringésbe nem kerülnek. A vírusok tehát az immunsejtekkel csak helyileg, a hámszövetnél kerülnek kapcsolatba. Ennek ellenére a szervezetben a HPV-fertőzéseknél is kialakul immunválasz, de ez jóval visszafogottabb (12).

A bevezető vizsgálatok tisztázták azt is, hogy megfelelő immunizáláshoz 20-100 μg VLP-L1- oltóanyagot kell adni, hat hónap alatt, három részletben (0, 1 és 6 hónap, illetve ill. 0, 2 és 6 hónap).

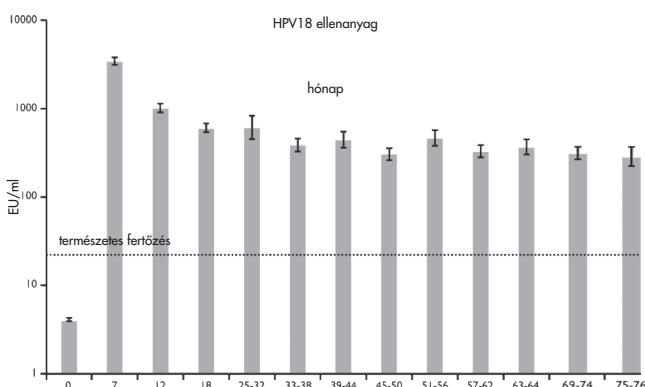
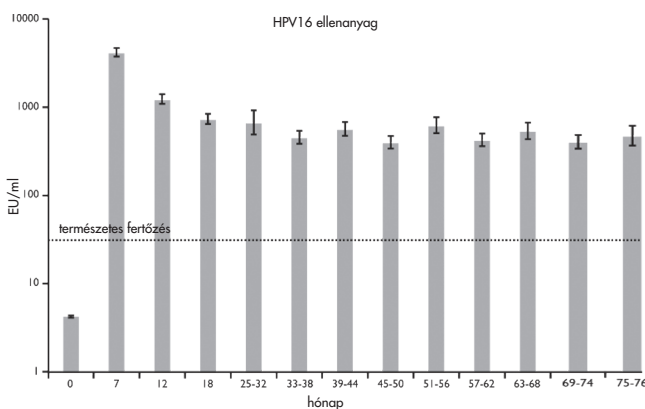
Kautsky és munkatársai (13) már 2002-ben véletlenbeválasztásos, kettősvak, álgógyszerrel (placebóval) ellenőrzött, HPV16-L1-vizsgálatról (egy támadáspontú oltás) számoltak be. A kísérletben 2392 önként vállalkozó, HPV16-negatív, 16-23 éves nő vett részt. A HPV16-fertőzés és CIN keletkezése is csak az ellenőrző – oltást nem kapott nők – csoportjában alakult ki: az oltás tehát 100%-os biztonsággal kivédte a HPV16-fertőzést. Az oltások nagymérvű immunogenitását, biztonságát ebben a sorozatban is megerősítették. A kísérletben résztvevőket még évekig ellenőrizték, és megállapították, hogy a HPV16-fertőzéssel szembeni védelem legalább három és fél évig tart. Az ellenanyag-szint 7-18 hónap alatt folyamatosan csökkent, de utána, az ellenőrzés 30-48 hónapjában állandósult (14).

A KÉT TÁMADÁSPONTÚ (GSK) HPV-OLTÁSSAL VÉGZETT VIZSGÁLATOK A két támadáspontú HPV-L1-oltások első véletlenbeválasztásos, ellenőrzött, kettősvak, sokközpontos tanulmánya az oltás hatékonyságát (efficacy study) vizsgálta (15). A felmérésbe 1113 önként vállalkozó, 15-25 éves nőt vontak be, és megállapították, hogy az oltás biztonságos és könnyen elviselhető volt, a megmaradó HPV-fertőzéseket 95,1%-ban, a HPV16/18-fertőzéssel összefüggő kóros sejtváltozásokat 92,9%-ban védte ki. Ez a vizsgálat azt is igazolta, hogy az AS04-et tartalmazó oltás

sokkal jobban immunizál, és hatásosabb is, mint a csak az antigént, illetve az antigént és az alumínium-hidroxidot tartalmazók.

A szerzők az ebben a vizsgálatban résztvevők többségét (776 nőt) az ún. követéses vizsgálatba vonták be (16). A 4-5 éves követési idő alatt tett jelentősebb megfigyeléseik a következők voltak:

- Az ellenanyag-pozitivitás a nők 98%-ában megmaradt, a szérumban az ellenanyag szint több mint százharmincszor nagyobb volt, mint az összehasonlító csoportban (1. ábra), az értékek a HPV16/18-cal fertőzöttekhez viszonyítva 14-17-szer voltak nagyobbak. A HPV-vel szembeni ellenanyag szérumszintjének változását sem a kezdeti – az oltás adásakor lévő – ellenanyag szint, sem a HPV-DNS jelenléte nem befolyásolta.
- Az átmeneti HPV16/18-fertőzéseket 96,9%-ban, a hat hónapig megmaradókat 94,3, a 12 hónapig tartókat 100%-ban védte ki, és 100%-os védelmet biztosított a HPV okozta sejt- (ASCUS, LSIL stb.) és szövettani elváltozásokkal (CIN stb.) szemben is.
- Meglepő volt, hogy a védőoltás a HPV45-, és HPV31-fertőzéseket is 94, illetve 55%-ban meggátolta (keresztvédelem, cross protection).



1. ábra A HPV-ellenanyag szérumszintjének alakulása a két támadáspontú HPV-L1-oltást követő 4-5 év alatt (16). Az eredeti közleményből engedéllyel átvéve. Látható, hogy az ellenanyag szintet a harmadik oltás után egy hónappal (7. hónap) a legmagasabb, ezután valamelyest csökken, de többé-kevésbé változatlan marad még az ötödik évben is. A különbség a kezelt és nem kezelt csoportok között a százharmincszoros is meghaladja.

Bizonyos mértékű keresztvédelemet a törzsfajlásban egymáshoz közeli HPV-k között a HPV-fertőzéseknel is megfigyeltek (17).

Az ASO4-et tartalmazó oltóanyagok lényegesen kifejezettebb ellenanyag-képződést kiváltó hatását *Giannini és munkatársai* (7) is megállapították. A szerzők nemcsak az ellenanyagok szérumszintjét találták jóval nagyobbaknak a csak alumínium-hidroxid adalékot tartalmazó oltásokkal összehasonlítva, hanem az ún. memória B-sejtek képződését is. Az évekig megmaradó, jelentős ellenanyag-termeléshez a hosszú életű plazmasejtek mellett a memória B-sejtek is nélkülözhetetlenek. Megállapították, hogy a HPV-L1-védőoltás sokféle citokin képződését is beindítja (18), amelyek közül a CD4+ T-sejtek által termelt IFN γ , TNF α és IL10 segíti, indítja a memória B-sejtek keletkezését. Az immunemlékezés, vagyis a memória B-sejtek szerepe akkor is fontos, amikor az ellenanyag szintek már visszaestek, hiszen, ha a szervezet a fajlagos antigénnel ismételt kapcsolatba kerül, az immunválaszt a memória B-sejtek azonnal beindítják.

A HPV-ellenanyag képződését két-két korcsoport (10-14 és 15-25, illetve 15-25 és 26-55 évesek) összehasonlításában is tanulmányozták (19). Ellenanyag mindenkinél jelentős mennyiségben képződött, ám a 10-14 éveseknél legalább kétszer annyi, mint a másik csoportban. Az életkor előrehaladásával tehát az ellenanyag termelődése mérséklődik, de még mindig jelentős.

A védőoltást mindegyik tanulmányban biztonságosnak találták, súlyos mellékhatást nem figyeltek meg. Leggyakrabban a beadás helyén, az első oltásnál fordultak elő kellemetlenségek (fájdalom, duzzanat, elszíneződés), amelyek 2-4 nap alatt elmúltak. A második, harmadik oltásnál általában már nem alakultak ki. Általános tünetek (viszketés, kiütés, gyengeség, fejfájás, hőemelkedés-láz) ritkák voltak, legtöbbször kezelés nélkül, egy-két nap alatt elmúltak.

Csaknem 19 000, 15-25 éves lányt felölölő, véletlen beválasztásos, harmadik szakasz vizsgálat egyértelműen igazolta az oltás a CIN2+ elváltozásokat megelőző hatását (20). Legutóbb, már a hat évet meghaladó megfigyelésekről adtak hírt (21). A szerzők a fentieket 6,4 követési időre vonatkoztatva is mindenben megerősítették, beleértve a magas ellenanyag szintet és a keresztvédelmet a HPV45 és -31-ig is.

Összegezve: a két támadáspontú HPV-védőoltás a 25 év alatti lányknál hathatósan immunizál, jelentős, közel 100%-os védelmet nyújtott a HPV16/18-fertőzésekkel, a megmaradó fertőzésekkel, a következményes rákelőző állapotokkal és rákokkal szemben. A védelem legalább 6-7 évig, de feltehetően tovább is fennáll, amiben minden bizonnyal az ASO4-adalékanyag is szerepe van, hiszen az ASO4-et tartalmazó oltások hatására, nagy mennyiségben keletkező HPV16 és/vagy HPV18 elleni antitestek az elsődleges védekezésben és a vírusszám csökkentésében is kulcsfontosságúak. Ehhez járul még a memória B-sejtek képződésének nagyarányú növelése is. Az oltás utáni

tényleges védettség időtartamát csak a további évek, évtizedek vizsgálatai deríthetik ki. A két támadáspontú védőoltás hathatósan gátolta a HPV45- (88%) és HPV31- (54%) fertőzéseket és azok következményeit, öt év után is. Ez azért is jelentős, mert a HPV45 és 31 a harmadik-negyedik leggyakoribb daganatkelte HPV: a HPV16/18/31/45 együtt a méhnyakrákok több mint 80%-át okozza. Újabban keresztvédelmet a HPV52-vel szemben is megfigyeltek. A két támadáspontú HPV-védőoltás biztonságos, mellékhatások jelentéktelenek, és nem is gyakoriak.

A NÉGY TÁMADÁSPONTÚ (HPV6, -11, -16, -18) (GARDASIL, SILGARD) HPV-OLTÁSSAL VÉGZETT VIZSGÁLATOK Ez a védőoltás a HPV16/18-cal összefüggő rákelőző elváltozások mellett a nemi szervi hegyes függőlyökkel és a gyermekek ún. gégeszemölcsösségével (laringealis papillomatosis) szemben kíván védelmet nyújtani. A négy támadáspontú HPV-védőoltással végzett második szakasz vizsgálatról először *Villa és munkatársai* (22) számoltak be 2005-ben. 1158, 16-23 éves nőt vontak be a felmérésbe, amely két részből állt: az elsőnek célja az oltóanyag alkalmazandó mennyiségének meghatározása, a második pedig már hatástanulmány volt. Az oltottak között 90%-kal csökkent a megmaradó HPV-fertőzés és a CIN előfordulása. A vizsgálatban az oltóanyagot különböző mennyiségben adták, és megállapították, hogy a választott legalacsonyabb mennyiség is hatásos volt. Azt is bizonyították, hogy az immunválasz mind a négyféle HPV-fajtával szemben kifejlődött. Az ellenanyag-képződés jelentősen meghaladta az ellenőrző csoportban és a HPV-fertőzöttekben mért értékeket.

Siddiqui és Perry (23) vizsgálataiban a Gardasil teljesen megátolta a HPV16/18-cal összefüggő elváltozások (CIN2/3, VIN2/3 és VaIN2/3) kialakulását; a különbség az összehasonlító csoporthoz viszonyítva 100% volt. A HPV-ellenanyag képződése hét hónappal az oltás beadása után a 9-15 és 16-26 éves korcsoportokban hozzávetőlegesen egyforma volt, de a 12 évnél fiatalabbnál kifejezettebb, mint a 12 évesnél idősebbeknél. Az ún. emlékeztető válasz, a beoltottak ismételt – 5 évvel későbbi – oltására keletkezett ellenanyag-termelés gyorsan bekövetkezett és kifejezett volt.

Ezeknek a vizsgálatoknak a későbbi – 5 éves követés utáni – eredményeiről *Villa és munkatársai* (24) adtak hírt: az oltás 95,8%-ban védte ki a megmaradó HPV-fertőzést, a CIN-t és a jóindulatú nemi szervi HPV-betegségeket. Már egyetlen oltás is 100%-kal hatásosabb volt, az összehasonlító (placebo) csoporttal szemben. Az ellenanyag szérumszintje öt év alatt is legalább olyan, többnyire azonban magasabb volt, mint a HPV-fertőzötteknél. Az öt évet felölölő megfigyeléseik alapján a szerzők javasolják a serdülőkorúak oltását.

A négy támadáspontú védőoltások négy nagy tanulmányának (mintegy 20 500, 16-26 éves nő) adatait a Future II Study Group elemezte (25). Az összegezés megerősítette, hogy a HPV-oltás számottevően csökkenti a méhnyak, HPV16/18-fertőzéssel összefüggő rákelőző állapotait és a méhnyakrákot is. Azoknál a lányoknál, akik HPV-vel még nem fertőződtek, az

oltás 98%-ban védte ki a HPV16/18 okozta súlyos CIN és AIS kialakulását az első három évben, míg a védőoltás előtt már fertőzötteknél ez az arány 44% volt (26).

Keresztvédelemi vizsgálatról eddig csak az ICAAC kongresszuson számoltak be: a négy támadáspontú védőoltás tíz más HPV-fajta (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 és 59) által okozott CIN2/3- és AIS-elváltozásokat is 30-40%-kal mérsékelte. Ezek a HPV-fajták a méhnyakrákok 20%-áért felelősek (27).

A négy támadáspontú oltásnak a súlyos szeméremtest- és hüvelyelváltozásokat kivédő hatását tanulmányozó három, véletlenbeválasztásos tanulmány vizsgálati eredményeit is összegezték (28). Együttesen 18 174, 16-23 éves nő, átlagosan 3 évig követett megfigyelése alatt bizonyíthaták, hogy a Gardasil 97-100%-ban megakadályozta a HPV16/18-fertőzéssel összefüggő VIN2-3-at és VaIN2-3-at is a HPV-negatív vizsgálati csoportban; a HPV-vel már korábban fertőzöttek között a védőhatás 71%-os volt.

Olsson és munkatársai (8) az immunválaszt tanulmányozták és a következőket állapították meg:

- a négy támadáspontú oltás után képződött ellenanyag a hatvanhónapos megfigyelési idő alatt kimutatható volt, a hetedik hónapot követően csökkent, majd a 24. hónapban állandósult alacsonyabb szinten. Úgy vélik, hogy az nem meglepő, hiszen a beadott antigén lebontásával az ellenanyag képződés ingere is csökken, végül teljesen megszűnik, és csak a B-sejtek által állandóan képzett ellenanyag mennyisége marad meg.
- 54 hónappal a befejező injekció után adott emlékeztető oltás jelentős ellenanyag-képződéshez vezetett, utalva arra, hogy az oltás tartós immunemlékezetet váltott ki.
- Az oltás a HPV-negatív, de ellenanyagot tartalmazó nőknél (korábban fertőzöttek) is fokozta az ellenanyag képződését.
- Megjegyzik, hogy az oltás nem azonos az újrafertőződéssel – az antigénbevitel módja más (fertőzéskor a hámsejtekkel találkozik az antigén szemben az izomba adott oltással).

Összegezve: A négy támadáspontú HPV-védőoltás hathatósan (99%-ban) visszaszorítja a HPV16/18-cal összefüggő CIN2-3-at és az in situ mirigyrákot (25), továbbá gátolja a hüvely és szeméremtest rákelőző elváltozásainak kialakulását, különösen azoknál, akik még HPV-vel nem fertőződtek. Megelőzi a HPV16/18-fertőzéseket és véd a HPV6/11-fertőzésekkel és a következményes elváltozásokkal (hegyesfüggőly, gégeszemölcsösség stb.) szemben is (29). A védőoltás biztonságos, különösebb mellékhatásáról nem számoltak be, leggyakoribb, hogy az oltás helyén bőrpirosodás keletkezik.

GYAKORLATI MEGGONDOLÁSOK, GYAKORI KÉRDÉSEK A HPV-védőoltás hathatósan véd a méhnyak-, szeméremtest-, hüvely-, végbél-, hímvesztő- és a száj-garatüregi rákok többségével szemben. Ennek jelentősége felbecsülhetetlen, joggal mondhatjuk tehát, hogy a védőoltás kifejlesztése korunk egyik legnagyobb vívmá-

nya. A négy támadáspontú oltás ezen kívül a hegyesfüggölyök 80%-ával szemben és a ritka gégeszemölcsösség ellen is védelmet nyújt.

A HPV-védőoltás hatására az oltásra fajlagos HPV-ellenanyag képződése lényegesen, akár több mint százszorosán is meghaladja a HPV-fertőzést követő ellenanyag-képződés mértékét, és sokkal tovább tart: a szérumban az ellenanyagok még legalább öt évvel az oltás után is kimutathatók. Ismételt HPV-fertőződéskor az ellenanyag szint újra jelentősen megemelkedik, igazolva az immunemlékezet kialakulását és az oltás tartós védőhatását. Ezek a HPV-t fajlagosan semlegesítő ellenanyagok, a HPV-fertőzés kialakulásától és a megmaradó – a rákképződéshez elengedhetetlenül szükséges – HPV-fertőzésektől is megóvják a beoltottakat. A megmaradó fertőzések hatásos kivédéséhez azonban bizonyos mértékű sejtközvetített immunválasz kiváltása is minden bizonnyal szükséges. Az oltás már az első adag beadását követően is véd, mivel a semlegesítő ellenanyagok azonnal és jelentős mennyiségben képződnek, aminek a három részlet beadása alatti (hat hónap) esetleges HPV-fertőzések kivédése szempontjából gyakorlati jelentőségű.

Lényeges kérdés az ún. keresztvédelem, amely a jövő kutatásainak egyik meghatározó tárgya. Az eddigi megfigyelések a két támadáspontú oltás a HPV45- és HPV31-fertőzésekkel szembeni védő hatását igazolták, de a HPV52-vel szembeni hatásról is vannak adatok. A négy támadáspontú HPV-oltás keresztvédelméről 2007-ben az ICAAC kongresszuson számoltak be poszterként és az alkalmazási előíratába is bekerült: tíz másik HPV-fajttal szembeni keresztvédelmet figyeltek meg (27).

Sarkalatos szempont a védőhatás időtartama, amelyet pontosan nem tudunk. Ismeretes, hogy a védőoltások időtartama változó: a hepatitis-B elleni oltás például még 20 év múlva is véd, ugyanakkor a DTP-oltásnál már 5-10 év után emlékeztető oltást kell adni. A HPV-védőoltásra vonatkozó tanulmányok még csak öt éves megfigyelési időre terjednek ki: ezen időszak alatt a védettséget megbízhatónak tartják (30). Felderítetlen, hogy az oltást követő HPV-fertőzés fokozza-e a védettséget, tartható-e „természetes emlékeztető oltásnak”. Az a megfigyelés, miszerint a HPV-fertőzés után az ellenanyagok még tíz év multával is kimutathatók, nagyon is erősíti ennek lehetőségét. Az emlékeztető oltás kérdése sem tisztázott, erre a beoltottak további követése adhat választ.

A klinikai vizsgálatok célpontja rendre a súlyos CIN és az AIS kivédésének aránya. A méhnyakrák kivédésének arányát egyetlen tanulmány sem választhatja vizsgálat tárgyának, magától értetődő erkölcsi okok miatt. A súlyos CIN csoportba a szerzők a CIN2-t is beleveszik (CIN2+), jöllehet a CIN2 elváltozások jelentős hányada nem rákelőző állapot. Ez óhatatlan hibaforrás, amelyet az eredmények gyakorlati megítélésénél tartunk szem előtt. Nem elhanyagolható hibalehetőség a vizsgálat időtartama, a követési idő hossza sem. Általános a hároméves követési idő, abból kiindulva, hogy a súlyos CIN a HPV-fertőzéstől számított 24 hóna-

pon belül már kialakul (14, 31). Minden bizonnyal a CIN3, CIS esetek bizonyos hányada lassabban, hosszabb idő alatt jön létre.

Gyakorta feltett kérdések, megfontolások:

- Ha a HPV16-tal és a HPV18-cal összefüggő rákoktól az oltás megóv, vajon helyükbe lépnek-e a más HPV-típusokkal kapcsolatos rosszindulatú daganatok? A válasz többértű: a) valószínűleg számuk nem emelkedik, de, ha csökkentjük a HPV16/18-cal összefüggő rákok számát, viszonyítottan nagyobb arányban találkozhatunk velük; b) a keresztvédelemre utaló megfigyelések viszont azt bizonyítják, hogy a védőoltás más HPV-fajták okozta rákok kialakulását is visszaszorítja.
- Sok a fehér folt a várandósok HPV-oltásával kapcsolatban. Tervezett vizsgálatokat érthetően nem végeznek, csupán a véletlenül beoltott állapotosok megfigyeléseire támaszkodhatunk. Gyakoribb vetélésről, fejlődési rendellenességekről nem adtak hírt (16, 24), az esetszám azonban nagyon kicsi bármiféle megalapozott következtetés levonására. Jelenleg nem javasolják az állapotosok oltását, a megkezdett oltásozotatot inkább a szülés utánra halasszuk, és az eredeti sorrend szerint folytassuk. Gyermekegyesek oltása nem ellenjavalt, jöllehet kellő adat még nem áll rendelkezésre. Nem tudjuk, hogy antigén vagy az ellenanyag átjut-e az anyatejbe.
- Kiket oltunk? Melyik korosztálynál a leghatásosabb az oltás, hány éves korig érdemes még oltást adni? Egyértelmű, hogy a fiatalok, a HPV-vel még nem fertőzöttek oltása a leghatásosabb. Ezt egyrészt az eddigi megfigyelések, másrészt az támasztja alá, hogy a serdülőkor előttiekben az ellenanyag-képződés nagyobb, mint a serdülésen már túl lévőkben. A nemzetközi ajánlások a 12 éves lányok oltását javasolják, kilenc évnél fiatalabbakat nem. Elviekben a legcélszerűbb az lenne, ha a gyermekek a szokványos gyermekoltásokkal egyidejűleg, a HPV-oltást is megkapnák. Ezzel elejét vehetnénk a nemi élet kezdetéhez kötött oltási nehézségeknek, no meg a szülők fenntartásainak is. Az egészen fiatal kislányok védőoltásával még nincs elegendő megfigyelés; ezért nem ajánlják részükre a HPV-oltást. A szülők hozzáállását a 12-13 éves lányok beoltásához különböző népfajoknál mérték fel: a megkérdezettek általánosságban helyeslik az oltást. Fenntartásokat csupán a 11 évesnél fiatalabb lányoknak a nemi érintkezéssel terjedő betegségekkel (HPV-fertőzés) kapcsolatos felvilágosításáról, az oltás céljának elmagyarázásáról fogalmaztak meg. Aggályt a beoltottak esetleges szabadabb párkapcsolatáról – mondván, hogy a „veszélyes” HPV-vel szemben védettek – szintén említettek, de hamar el is vetették.
- A HPV16/18-cal korábban fertőzöttek, a 25-35 évnél idősebbek oltása, a felvetett kételyek (sokkal ritkább a HPV-fertőzés, mint a fiataloknál) ellenére is célszerű, mindenképp a HPV-fertőzések szakaszos jellege és gyakorisága miatt, az újrafertőződés kivédése végett. A középkorúak fertőződési aránya országoként változhat, de a fokozottabb szabadelviség miatt növekedésével számolhatunk; ebben az életkorban nem ritka a válás, a társváltás. Mivel a HPV-fertőzés nem vált ki olyan mérvű immunitást, amely az újabb fertőzést

megakadályozná, a védőoltás a korábban már fertőzötteknél is nagyon hatásos lehet, már csak azért is, mert az immunválasz az életkorral csökken, a megmaradó HPV-fertőzések viszont – nyilván a csökkenő immunvédekezés miatt – gyakoribbak. További klinikai megfigyelések, vizsgálatok elengedhetlenül kívánatosak.

- Ne adjunk oltást lázas betegeknél, az oltóanyaggal szemben érzékenyeknek és vérérvadást okozó szövődményekkel, ha a vérzés veszélye fennáll. Akik néhány hónapon belül babát szeretnének, jobb, ha az oltást csak a szülés után kezdik.
- Szabad-e, célszerű-e védőoltást adni a HPV-fertőzés alatt? Ha nem HPV16 és -18 együtt okozza a fertőzést, minden további nélkül. Az együttes fertőzés nagyon ritka, s a fennálló HPV16 és -18-fertőzés alatti oltás értékéről nem sokat tudunk, nyilván a fertőzést és a következményes elváltozásokat már nem védi ki, de a fertőzés tartóssá válását, a megmaradó HPV-fertőzést elméletileg meggátolhatja. Szórványos megfigyelések alátámasztják ezt a feltevést, de további célzott vizsgálatok ebből a szempontból is nélkülözhetetlenek.
- Adhatunk-e védőoltást CIN-ben, AIS-ben szenvedőknek? Semmi nem indokolja, hogy meglévő rákelőző állapot (például kóros sejtkenet) miatt ne adjunk védőoltást. Egy-egy szakmai ajánlásban ugyan megfogalmaztak ilyeneket, ám a megfigyelések inkább az oltás előnyére utaltak, mintsem káros következményekre.
- Az is kérdés, hogy oltassuk-e a fiúkat is? Vajmi kevés adat áll rendelkezésünkre, a rózsahimlő (rubeola) oltással szerzett tapasztalatok szerint azonban nagyon is célszerű a fiúk beoltása is. A rózsahimlő is túlnyomórészt lányokat fertőz, ennek ellenére a betegséget csak a fiúk egyidejű beoltásával sikerült visszaszorítani. A HPV a férfiakat is fertőzi, következtetésül a HPV-fertőzés elviekben is csak a fiúk-lányok beoltásával mérsékelhető. A férfi-férfi kapcsolatban veszélyeztetettek végbélrákja is csak a férfiak oltásával előzhető meg.
- Nagyon valószínű, hogy a HPV16/18-vedőoltás nem alkalmazható ugyanolyan eredményesen a világ minden táján, csak azokban az országokban, ahol ezek a leggyakoribb rákeltető HPV-fertőzések. Japánban, Kínában például a HPV52 és 58 a leggyakrabban előforduló nagykockázatú HPV-fertőzés (32).
- Hatásos-e a HPV-oltás HIV-ben szenvedőknél? A kérdésre a választ széles körben vizsgálják, nem tudni, hogy az immunizált egyének milyen mértékben immunizálhatók, ha egyáltalán. A kérdés jelentős, mert a fejlődő világban sokan mindkét vírussal fertőzöttek.
- Az oltás úgymond költséghatékonyságát – lévén, hogy az eddigi megfigyelési időszak viszonylag rövid (5 év) – matematikai modellekkel igyekeztek kiszámítani, amiből arra következtettek, hogy a HPV-vedőoltás nagyon is gazdaságos; a befektetett pénz feltétlenül megtérül (33). Az efféle számítások óhatatlanul hibalehetőséget hordoznak, valós képet csak tényleges adatokkal alkothatunk, sok-sok év múlva. Hozzátehetném, hogy szükségesek-e egyáltalán az ilyen számítások az oltás bevezetéséhez, alkalmazásához, hiszen ez szakmai és nem gazdasági kérdés. Az orvoslás nem üzleti

vállalkozás, hanem esküvel megpecsételt elkötelezettség a betegek legjobb kezelésére, az egészség megőrzésére. A fejlődő országokban, ahol rákszűrést nem végeznek, a védőoltás szinte „mentőövnek” számít.

- Szükséges-e a beoltottakat rendszeresen szűrni? A kérdésre a válasz egyértelműen igen, részben mert az oltás előtti rejtett fertőzöttségből, illetve más – a védőoltással nem semlegesített – HPV okozta fertőzésből kialakulhat súlyos elváltozás. A védőoltás hatásának időtartamát sem ismerjük pontosan, így előfordulhat, hogy évekkal az oltás után a HPV16/18 újra fertőzhet. Amíg elegendő tapasztalattal a védőoltással nem lesz, addig a szokásos szűrési gyakorlaton nem szabad változtatni. Az évek múlásával nyilván módosítjuk majd a szűrési előírásainkat, ám jelenlegi ismereteink ehhez még nem elegendők. A védőoltást nem azért adjuk, hogy ne kelljen szűrésre járni.
- A HPV-vedőoltások súlyos mellékhatásáról vajmi ritkán számoltak be, alkalmanként túlérzékenység fordult elő. Egyéb általános tünetként hőemelkedés, láz keletkezhet, de a leggyakoribb, hogy az oltás beadásának helyén átmeneti bőrpír, duzzanat, esetleg vizenyő támad, amelyhez esetleg bevérzés is társulhat. Az oltóanyag fertőzőképes vírust nem tartalmaz, következtetésül az oltás nem okozhat HPV-betegséget.
- A beoltandók megfelelő tájékoztatása és beleegyező nyilatkozatuk elengedhetetlen. A szokás „megfelelő tájékoztatás után beleegyező nyilatkozat” szükségességéről minden ország maga dönt. Célszerű a beoltottak nyilvántartása, ám adataik bizalmasak. Az oltás ténye az orvosi titoktartás része.

A HPV-vedőoltást kapottak a szokványos szűrési elvek szerint kell szűrni, a védőoltás a szűrési gyakorlatán jelenleg még nem változtat.

TEENDŐK, NEMZETI VÉDŐOLTÁSI ELŐÍRÁNYZATOK A HPV-vedőoltással kapcsolatos legfontosabb teendő az orvosok és a társadalom megfelelő tájékoztatása. A sajtó és a közcsatornák szerepe lényeges, ám fontos szempont az iskolások tájékoztatása, akár a tanrend részeként is. Adatokat szerezhetünk azokból az országokból, amelyek már nemzeti tervként bevezették, de legalább is engedélyezték, javasolták a védőoltást.

- A Gardasil az FDA (US Food and Drug Administration) az Egyesült Államokban 2006-ban engedélyezte a 9-26 éves lányok, asszonyok részére, az EMEA Európában pedig a 9-15 éves lányok, fiúk és 16-26 éves nők részére.
- Ma már mindkét oltás a világ fejlett országainak zömében hivatalosan elfogadott, engedélyezett, de számos fejlődő ország is bevezette, alkalmazza a védőoltást.
- Ausztráliában 2007 óta a 12-26 éves lányoknak az állam fizeti a védőoltást. Három módszer szerint oltanak: a 12 éves lányokat folyamatosan oltják; a 13-18 évesek elmaradt oltását két éven belül kívánják pótolni; a 19-26 évesek oltását az ellátó gyakorló orvosok kezébe adták, előírászat szerint ezt is 2009 végén szeretnék lezárni. A négy támadáspontú védőoltást választották. A nemzeti terv kezdeti három évé-

ben a fiukat, férfiakat nem oltják, és remélik, hogy ez alatt a 12–26 éves lányoknak legalább 80%-a megkapja a védőoltást. Tapasztalataikról már beszámoltak: számításaik szerint a HPV-fertőzések és a HPV-betegségek gyakorisága Ausztráliában jelentősen csökkenni fog, például a méhnyakrákoké 48%-kal. Megállapították, hogy a védőoltási terv kifizető. A kezdeti időre nemzeti nyilvántartást vezettek be.

- Az Egyesült Királyság a két támadáspontú oltást (Cervarix) választotta nemzeti védőoltási előirányzataihoz. Az oltásokat ez év szeptemberében kezdték el, a 12-13 éves lányokat oltják. Ausztráliához hasonlóan úgy tervezik, hogy 2-3 éven belül a 14-18 évesek is megkapják az oltást „utólag”. Az Egyesült Királyságban évente 3000 méhnyakrákot kórisméznek, a betegek egyharmada a betegség áldozata lesz. Jelenleg ez a világ legnagyobb nemzeti védőoltási előirányzata.
- Hollandia 2009-től szintén a két támadáspontú oltást vezeti be: a 12 éves lányokat fogják oltani (350 000 lány) és felzárkóztató oltástervet is indítanak a 13-16 éves lányok részére. Hollandiában évente hétszáz nő betegszik meg méhnyakrákban, és kétszáz bele is hal. Náluk az emlőrákot követően ez a leggyakoribb halált okozó daganat. Ehhez még a kezelés és a méhnyakrák előállapotaival kapcsolatos szenvedések, lelki-teszt megterhelések is társulnak. A nemzeti védőoltási tervtől mindezek lényeges csökkenést várják.

Hazai vonatkozások:

Szakmai állásfoglalást már hazánkban is megfogalmaztak: a Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium egyetértésben a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégiummal a méhnyakrákkal kapcsolatos szakmai utmutatót jelentetett meg. Az ajánlásban megállapítják, hogy a védőoltás a házasesetlet még nem élt (a HPV-vel nem fertőződött) lányoknál a leghatékonyabb, de minden nemi életet élő nő részére fontos.

Az egészségügy szervezőinek felelőssége óriási: tudatosulni kell bennük, hogy a védőoltással hazánkban is százezrek élete menthető meg, nem beszélve a rákbetegség és előállapotaival összefüggő szenvedésekről, kezelésekről stb. A jótékony hatás az oltást követően csak évek múlva várható, és, jóllehet az oltás drága, a költségek hosszú távon biztosan megtérülnek. Ám óriási a gyógyszercegek felelőssége is: ha a túlzott nyereség helyett az emberi szempontokat jobban előtérbe helyezik, az oltóanyag árát csökkenthetik.

A GYÓGYÍTÓ HPV-OLTÁS A gyógyító oltások célja a HPV-fertőzés és a HPV-betegségek orvoslása, a nemi szervi növedékektől (például hegyesfüggőly) a rákbetegségekig. A kezelés lényege minden esetben a HPV-vel fertőzött sejt elpusztítása. Erre, a csupán ellenanyag-képződést kiváltó oltás (védőoltás) nem alkalmas, sejtes immunválasz, a sejtölő T-sejtek beindítása szükséges.

Nagyon sokféle gyógyító HPV-oltással kísérleteztek, és végeznek kezdeti (első és második szakasz) klinikai vizsgálatokat is. A fontosabb gyógyító HPV-oltásokat az 1. táblázat foglalja

össze. A oltások alapvetően antigénjükben különböznek, támadáspontjuk a rákelőző állapotok, rákok kezelésénél csaknem mindig a vírus E6- és E7-fehérjéje. A gyógyító HPV-oltások irodalma meglehetősen bőséges, ezért ebben az összefoglalóban a részletek ismertetésére nem, pusztán néhány összegező értékelésre vállalkozhatok.

A peptidalapú oltásokkal meglehetősen sok vizsgálatot végeztek, többnyire méhnyakrákos (kezdeti, előrehaladott stádiumú, végső állapotban lévő stb.) betegeknél változó sikerrel: egyesek biztató eredményekről számoltak be, mások lényeges változást legfeljebb hébe-hóba észleltek. Egyértelmű következtetések még nem vonhatók le, legfeljebb, hogy az oltást a betegek jól elviselték. További vizsgálatok szükségesek.

A fehérjealapú oltások hatását a CIN, a méhnyak-, a hüvely- és a szeméremtestrákok kezelésében is nagyon sokan vizsgálták. Az elváltozások részleges visszafejlődése rendre bekövetkezett, alkalmanként teljes gyógyulás is előfordult, a vírusfertőzés szinte mindig teljesen megszűnt (34). Ezeknek az oltásoknak sem volt lényeges mellékhatása. Vizsgálatokat jelenleg is folytatnak világszerte.

A chimaeraalapú, a vírus- és baktériumhordozókra, a daganatsejtekre alapozott oltásokkal még az állatkísérletek folynak, de elvéve már egy-egy ún. „bepépülő”, kivételesen első szakasz vizsgálatról is beszámoltak. Hasonlóan kísérleti szinten tartanak a gyógyító oltások más formái is.

A legerősebb immunválasz (CD8+ T-sejt és CD4+ T-sejt immunfolyamatok) az E6- vagy E6 és E7 fehérjékkel (peptidekkel) ellátott dendritikus sejteket tartalmazó oltásokkal váltható ki.

REJTETT ÉS JÓINDULATÚ HPV-FERTŐZÉSEK A HPV-DNS vizsgálatával a rejtett – szöveti elváltozásokat még nem okozó – HPV-fertőzések is kimutathatók. Pozitív eredmény félelmet, aggodalmat kelthet. Gyakran szembesülünk ezzel a HPV-szűrésnél, de a szövettanászok a sejtkenetek vizsgálatánál is gyakorta jelzik a HPV-fertőzés lehetőségét. A HPV-re jellemző sejtelváltozásokat a kolposzkóppal is felfedezhetjük, jóval a CIN kialakulása előtt. Gyógyszeres vagy más kezelési lehetőségünk nincs, az érintetteket folyamatosan ellenőrizzük. A jövőben remélhetőleg a gyógyító HPV-oltásokkal kezelhetjük őket. Mivel a kezdeti fertőzéseknél az E6-E7 fehérjék még nem fejeződnek ki, az ilyen oltásoknál az E1-E2 fehérje antigének alkalmazása célszerű.

A hegyesfüggőly és más növedékek kezelését is megkísérelték HPV-oltásokkal, többnyire eredménytelenül. Az eddigi megfigyelések következtetések levonására azonban még nem alkalmasak. Antigénként a HPV6/11 fehérjéi jönnek szóba.

ÖSSZEZÉS A gyógyító oltások gyakorlati bevezetésétől még messze vagyunk, talán egy-két évtizednyire. Az oltások biztonságosak, az immunválasz kiváltására alkalmasak, de a daganatot (elváltozást) pusztító hatásuk nem megfelelő: a daganatok

(elváltozások) nem vagy csak részben fejlődtek vissza, illetve változatlanul tovább növekedtek. Az oltottak körében azonban a daganat teljes visszafejlődését is megfigyelték, nem is egyszer, többféle oltás hatására is. Ez is a daganatok sokfélétségével magyarázható, és arra utal, hogy a kiváltandó sejtes immunitás lehetőleg célzott, a kezelendő daganatnak megfelelő legyen. A kórjóslati, az oltások hatékonyságát előjelező tényezők megismerése, azonosítása a jövő egyik lényeges feladata; a kezelésre alkalmas betegek csak ezek ismeretében választhatók ki.

Sokat kell még megtudnunk a daganatsejtek immunitásáról, hogy hatásos oltást készítsünk. *DaSilva és munkatársai* (5) szerint a gyógyító HPV-oltások kifejlesztésben a leglényegesebb, hogy képesek legyünk a HPV-fehérjét/ket az antigént bemutató sejtek cytosoljába juttatni, ami elindítja az ún. class I folyamatokat és CD8+ T-sejtes immunválaszt gerjeszt. Egyidejűleg azonban a CD4+ segítő T-sejtes immunfolyamatok hathatós beindítása is szükséges.

Elméletileg a gyógyító oltások hatékonyságának bizonyos fokig gátat szabhat, hogy a szervezet immunrendszerét a ráksejtek – alkalmasint a sugár- és a gyógyszeres kezelés is – visszafogja.

Az eddigi tapasztalatok szerint azonban a kezelések immungátló hatása könnyen leküzdhető. Jól ismert, hogy a ráksejtek változékonyak, nem állandók, genetikailag kiegyensúlyozatlanok, aminek következtében képesek arra, hogy gyorsan kifejlesztenek védekező, az immunfelügyeletet kijátszó folyamatokat. Vélhetőleg, az utóbbi is gátolhatja a gyógyító oltások hatását. CIN2/3-nál hasonló immunfolyamatok valószínűleg még nem fejlődtek ki, de a részletek vajmi kevésbé tisztáztak.

Azt sem tudjuk, hogy a gyógyító oltásokat önálló vagy kiegészítő kezelésként alkalmazzuk. A visszamaradt daganatsejtek elpusztítása HPV-oltással az egyik reménykeltő lehetőség.

A gyógyító oltásokat a HPV-fertőzött sejtek kiirtására is sokan vizsgálták, olyan betegeknek is, akiknél még szöveti elváltozások nem alakultak ki (klinikailag nem észlelhető HPV-fertőzés). Az eredmények biztatók, a kezelt betegek számottevő része HPV-negatívvá vált, jöllehet elváltozásaik, daganataik általában nem fejlődtek vissza.

Nem tisztázott, hogy az immunizálásnak melyik formáját (az oltóanyagot izomba vagy a nyálkahártyákra adjuk stb.) válasszuk.

1. táblázat. A gyógyító HPV-oltások gyakoribb fajtái (sok közülük védőoltásként is alkalmazható a választott antigéntől függően)

| | |
|--|--|
| Peptidalapú oltások | Bizonyos, elsősorban módosított peptidek (immunogén peptidek) képesek az MHC-rendszerhez kötődni, a T-sejt jelfogókat (receptorokat) beindítani, s így a saját fajlagos antigéneikkel szembeni sejtes immunfolyamatokat kiváltani. A bevitt peptidek az antigén-bemutató sejtek felszínén lévő peptidekkel kicserélődnek. A peptidek csak az MHC-n keresztül hatnak az immunrendszerre, MHC-függők. |
| Fehérjealapú oltások | A fehérjék a peptidekhez hasonlóan hatnak, a teljes fehérjék azonban mindegyik MHC-haplotípus számára több antigén meghatározót (epitopot) tartalmaznak, mint a peptidek. Így olyan MHC-khez is kötődhetnek, amelyek az adott peptidet nem képesek megkötni. Hátrányuk, hogy a fehérjék hamar szétessenek, ezért tartósító adalékanyagokat adnak hozzá, és többszöri ismétlés is szükséges. A fehérjealapú oltásokra tisztított vírusfehérjéket, általában az E6-E7 fehérjéket alkalmaznak, amelyek ellenanyag képződését, T-sejt és sejtölő T-sejt immunválaszt váltanak ki. Az antigént bemutató sejtek (dendritikus sejtek, macrophagok) felveszik, majd kisebb peptid egységekre bontják a fehérjéket. Ezekkel a peptideket adják át az újonnan képződött MHC (class I és II) molekuláknak. |
| Chimeraalapú oltások | Különböző, egymásnak idegen fehérjék vagy peptidek (vírusfehérjék és más fehérjék/peptidek) vegyítésével készített oltások. Egyes oltások fehérje elegyében a burokfehérjék is megtalálhatók, és így védőoltások is. A vegyített fehérjéket vírusos részecskék hordozzák. |
| Vírusos részecskékre alapozott oltások | Hasonló elven működnek, mint a védőoltások, azoktól csak a vírusos részecskékbe épített antigénekben különböznek. A daganatok pusztítására itt is elsősorban az E6-, E7-antigéneket alkalmaznak. A vírusos részecskék képesek a fertőzött sejtek cytosoljába kerülni, ahol az általuk hozott fehérjék az MHC class I folyamaton keresztül fejtik ki immunserkentő hatásukat. |
| DNS-alapú oltások | Az oltóanyag a csupasz (általában módosított) DNS-t tartalmazza, juttatja a célsejtekhez. A DNS bekerül a cél- és az antigént bemutató sejtekbe, s bennük a fehérjéket (antigének) folyamatosan kódolja, képezi. Ezenél tehát nem az antigént visszük a szervezetbe, hogy immunválaszt váltunk ki, hanem az antigént kódoló DNS-t, amely kizárólagosan a sejtekben állítja elő az antigént, indítja el az immunfolyamatokat. Az antigén-bemutató sejtek a képződött fehérjéket (antigéneket) a szokásos módon felajánlják az MHC-molekuláknak. A DNS-oltások egyszerűek, biztonságosak, tartós hatásúak és – különösen a plazmid-DNS-t tartalmazók – könnyen alakíthatók, elméletileg egy-egy daganat szerint is. |
| Vírusvektor-alapú oltások | Bizonyos mértékig kicserélt génállományú – átkelesztett (recombinans) –, élő vírusokkal végzett oltás. Ezek a vírusok hordozzák a kívánt antigéneket, például E6-E7 módosított fehérjéket stb. Előnyük: az élő vírusokkal a célsejtek könnyen elérhetők. Veszélyük: a vírus a szervezet ép sejtjeibe is bejuthat. A különböző oltásoknál hordozónak elterjedten a vaccinia és az adenovírusokat alkalmaznak. |
| Baktériumvektor-alapú oltások | A vírusos oltásokkal azonos elvek szerint hatnak, a hordozók (vektorok) azonban tömptített fertőzőképességű baktériumok. Jellegzetes, hogy a hordozók immunizáló képessége ugyanolyan, mint a kórokozó baktériumoké, ennek megfelelően kifejezetten sarkallják az immunrendszert. HPV-oltásoknál salmonella, streptococcus és mycobacterium fajtákkal kísérleteztek. |
| Sejtalapú oltások | Két formája ismert: a dendritikus és a daganatsejtekre alapozott oltások. A dendritikus sejtek meghatározó antigént bemutató sejtek, jelentős sejtes immunválaszt kiváltására képesek. Ezekkel a sejtekkel – a szükséges antigén beépítésével – kifejezett daganatellenes immunfolyamatok indíthatók be. A daganatsejtekkel végzett oltásokhoz a beteg daganatának sejtjeit alkalmazzák. A sejteket genetikailag megváltoztatják – például, amelyek hathatós, az adott daganatnak megfelelő immunválaszt gerjesztenek – és ezeket juttatják vissza a szervezetbe. |

A nyálkahártyák közvetlen immunizálását is megfelelőnek, sőt hatékonyabbnak találták (35).

További vizsgálatok elengedhetetlenek, s nemcsak az előrehaladott daganatos betegeknek, hanem sokkal inkább a kezdeti daganatoknál vagy rákelőző állapotoknál.

MEGBESZÉLÉS A HPV-védőoltás orvostörténeti esemény, a jövő egyik legjelentősebb fegyvere a rák elleni küzdelemben, s messzemenően nem csak a nemi szervi rákokkal szemben. A HPV-védőoltás az oltásokkal szembeni három alapkövetelménynek maradék nélkül eleget tesz: biztonságos, megfelelő immunválaszt vált ki és a betegséggel szemben véd.

A fiatalok beoltása felettébb kívánatos, de a középkorúak oltása is tanácsos, az asszonyok veszélyeztetettsége egész életükben fennáll. Legfontosabb teendőnk a megfelelő felvilágosítás orvosok, szakemberek és nem szakemberek között egyaránt. Az oltással szerzett tapasztalatainkat, megfigyeléseinket feltétlenül adjuk közre: még sok a tisztázatlan kérdés, amelyekre választ csak közösen adhatunk. A népesség védőoltása nem pénzhaszon kérdése – még akkor sem, ha önös érdekű vagy téves eszméjű egészségügyi szervezők, politikusok ekként akarják beállítani –, az emberi szenvedésnek gátat vetni minden nemzet egészségpolitikájának alapvető kötelessége.

A HPV-védőoltást kétféleképpen alkalmazhatjuk: adhatja az orvos egyedenként, de beépíthetjük a népességi egészségvédelmi gyakorlatba is. Átütő sikert, a HPV-rákok széleskörű visszaszorítását, csak az utóbbi esetben várhatunk. Tisztában kell lennünk, hogy a HPV-védőoltás méhnyak- és egyéb rákos betegségeket kivédő hatása leghamarabb 10-15 év távlatában mérhető, a rák képződéséhez ugyanis legalább ennyi idő szükséges. A nemzeti védőoltási terveket támogató nemzetközi erőfeszítések és irányelvek kidolgozása elengedhetetlen.

Kifejlesztés alatt áll a védőoltások ún. második nemzedéke (second generation vaccination), de amíg ezeket forgalomba hozzák, az „első nemzedék” HPV-védőoltásokkal kell megannyi tapasztalatot gyűjtenünk. Az alkalmazható védőoltások fehérjealapúak: az L1-fehérjével váltjuk ki az ellenanyag képződését. Újabb fajta védőoltásként a DNS-alapú oltóanyagot dolgozzák. Ennek lényege: olyan módosított DNS-szakasz bevitel, amely több HPV-fajtára fajlagos L1-fehérjét kódol. Alkalmazásukig még hosszú az út, a legnagyobb nehézséget jelenleg enyhe immunizáló képességük okozza (36).

A gyógyító oltás még várat magára, hosszú évek szükségessé, amíg szokványos kezelés lesz, s minden bizonnyal a védőoltásokkal együtt fogjuk adni.

IRODALOM

1. zur Hausen H, de Villiers EM, Gissmann L. Papillomavirus infection and human genital cancer. *Gynecol Oncol* 1981;12:S124-128.

2. Kowalczyk DW, Wlazlo AP, Shane S, Ertl HCJ. Vaccine regimen for prevention of sexually transmitted infections with human papillomavirus type 16. *Vaccine* 2001;19:3583-90.

3. Kirnbauer R, Bony F, Cheng N, Lowy DR, Schiller JT. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc. Natl Acad Sci USA* 1992; 89:12180-12184.

4. Christensen ND, Hopft R, DiAngelo ST, et al. Assembled baculovirus-expressed human papillomavirus type 11 L1 capsid protein virus-like particles are recognized by neutralizing monoclonal antibodies and include high titers of neutralizing antibodies. *J Gen Virol* 1994;75:2271-2276.

5. Da Silva DM, Eiben GL, Fausch SC, et al. Cervical cancer vaccines: emerging concept and development. *J Cell Pathol* 2001;186:169-182.

6. Boland G, Beran J, Lievens M, et al. Safety and immunogenicity profile of an experimental Hepatitis B vaccine adjuvant with AS04. *Vaccine* 2004;23:316-20.

7. Giannini SL, Hanon E, Mori Ph, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine* 2006;24:5937-49.

8. Olsson S-E, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm CH, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007;25:4930-9.

9. Gergely J, Erdei A. *Immunobiológia. Medicina, Budapest* 2000:243.

10. Evans TG, Bonnez W, Rose EC, et al. A phase I study of recombinant viruslike particle vaccine against human papillomavirus type II in healthy adult volunteers. *J Infect Dis* 2001;183:1485-1493.

11. Harro CD, Pang YY, Roden RB, et al. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:284-292.

12. Stanly M. Immun response to human papillomavirus. *Vaccine* 2006;24S1:16-22.

13. Kautsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A controlled trial of papillomavirus type 16 vaccine. *NEJM* 2002;347:1645-1651.

14. Mao C, Kautsky L, Ault KA, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia. A randomised controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;107:1425.

15. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuid A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1757-65.

16. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, Jenkins D, et al. 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 randomised trial. *Lancet* 2006;367:1247-1255.

17. Combita AL, Bravo MM, Touze A, Orozco O, Coursaget P. Serologic response to human oncogenic papillomavirus types 16, 18, 31, 33, 39, 58 and 59 virus-like particles in Colombian women with invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 2002;97:796-803

18. Pinto LA, Castle PA, Roden RB, Harro CD, Lowy DR, Schiller JT, et al. HPV-16 L1 VLP vaccine elicits a broad-spectrum of cytokine response in whole blood. *Vaccine* 2005;23:3555-64.

19. Dubin G. HPV vaccine Adolescent Study Investigators Network. Enhanced immunogenicity of a candidate human papillomavirus (HPV) 16/18 L1 virus like particle (VLP) vaccine with novel AS04 adjuvant in preteens/adolescents. ICAAC, Washington DC. 2005, abstract LB2-8.

20. Paavonen J, Jenkind D, Bosch XF, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus typ16 and 18 in

young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:2161-70.

21. Harper D, Gall S, Naud P, Quint W, Dubin G, Jenkins D, et al. Sustained immunogenicity and high efficacy against HPV-16/18 related cervical neoplasia: Long-term follow up through 6.4 years in women vaccinated with Cervarix™. *Gynecol Oncol* 2008;109:158-159.

22. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicenter phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271-278.

23. Siddiqui MAA, Perry CM. Human papillomavirus quadrivalent (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil). *Drug* 2006;66:1263-73.

24. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, 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.

25. The Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369:1861-8.

26. A FUTER II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *NEJM* 2007;356:1915-27.

27. Brown D. HPV type 6/11/16/18 vaccine: first analysis of cross-protection against persistent infection, cervical intraepithelial neoplasia (CIN), and adenocarcinoma in situ (AIS) caused by oncogenic HPV types in addition to 16/18. ICAAC poster 2007:3785.

28. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369:1639-702.

29. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Herper DM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *NEJM* 2007;356:1928-43.

30. La Torre G, de Waure C, Chiaradia G, Mannocci A, Ricciardi W. HPV vaccine efficacy in preventing persistent cervical HPV infection: a systemic review and meta-analysis. *Vaccine* 2007;doi:10-1016/j.vaccine.2007.09.027.

31. Woodman CB, Collins S, Winter H, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001;357:1831-6.

32. Miura S, Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Tsunoda H, Yasugi T, et al. Do we need different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? *Int J Cancer* 2006;119:2713-15.

33. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX, Franco E. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Nat Cancer Inst* 2004;96:604-15.

34. Giles M, Garland S. Human papillomavirus infection: An old disease, a new vaccine. *NZ J Obstet Gynecol* 2006;46:180-185.

35. Cornelison TL. Human papillomavirus genotype 16 vaccines for cervical cancer prophylaxis and treatment. *Curr Opin Oncol* 2000;12:466-473.

36. Gasparic M, Rubio I, Thönes N, Gissmann L, Müller M. Prophylactic DNA immunization against multiple papillomavirus types. *Vaccine* 2007;25:4540-4553.

PLAKÁTNYELVMŰVELÉS

Berényi Mihály

Ülök a reumatológiai váró egyik kényelmetlen székén. Böven van időm, báméskodom. Két szemközti ajtón két egyforma plakát. *Amit az aktív D-vitaminról tudni kell.* Kevés szöveg van rajtuk, olvasgatni kezdem a közelebbit. A harmadik sora felébreszt a szellemi tunyaságomból: *Javítja a károsodások javításának hatékonyságát.* Mintha sok lenne két *javítás* egyetlen mondatban. A *Javítja* helyére a *Növeli* igét képzelem. Én sem vagyok tökéletes, azért ülök itt, mit bakafántoskodom. Mégis rám tör a további javítás vágya. Van mit. Noteszomat az ölembe teszem, az elemi hibákból táblázatot készítek.

Hibás

vér-sejtek

ön-károsító hatás

javítja termékenységet

méh-daganatok

Így kellett volna

vérsejtek

önkárosító hatás

javítja a termékenységet

méhdaganatok

Szólítanak. Az még az eszembe jut, hogy mi lett volna, ha a Friedman és munkatársai közleménye alapján tervezett – egyébként jó szándékú – plakátot a nyomdába adás előtt átnézem? Semmi különös. Legfeljebb annyi, hogy ezernyi plakáttal kevesebb rontaná nyelvünket.