

# Očakávaný vplyv očkovania bivalentnou očkovačnou látkou na incidenciu dysplázií a rakoviny krčka maternice v podmienkach systému zdravotnej starostlivosti na Slovensku

doc. MUDr. Ján Bielik, CSc.<sup>1</sup>, MUDr. Elena Marušáková, MBA<sup>2</sup>, MUDr. Ladislav Masák, CSc.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Fakulta zdravotníctva Trenčianskej Univerzity A. Dubčeka

<sup>2</sup> GlaxoSmithKline Slovakia

<sup>3</sup> Onkologický ústav Svätej Alžbety Bratislava

**Cieľ:** Humánny papilomavírus má dominantný vplyv na vznik dysplázií krčka maternice a možného následného prechodu do karcinómu krčka maternice. Hlavným cieľom práce bolo kvalifikovane odhadnúť potenciál očkovania bivalentnou očkovačnou látkou na incidenciu dysplázií a rakoviny krčka maternice ako aj na mortalitu v dôsledku tohto ochorenia na Slovensku.

**Metódy:** Metódou hodnotenia bolo použitie Markovovho modelu, ktorý striktné vychádzal z epidemiologických údajov, najmä z údajov Národného onkologického registra Slovenskej republiky a Štatistického úradu SR, z údajov zdravotných poisťovní a zo stanovísk panelu členov Slovenskej gynekologicko-pôrodnickej spoločnosti.

**Výsledky:** Výsledky získané modelovaním hovoria, že v prípade zaradenia očkovania proti HPV do očkovacieho kalendára by toto očkovanie malo za následok pokles o minimálne 84 úmrtí žien v sledovanom období. Každé odvrátené úmrtie znamená v priemere 31 ušetrených rokov života. V závislosti od percenta preočkovania kohorty by došlo k poklesu od 26 900 do 131 808 evidovaných prípadov dysplázie, od 1 371 do 6 714 evidovaných prípadov carcinoma in situ a od 1 645 do 8 058 evidovaných prípadov invazívneho karcinómu krčka maternice.

**Záver:** Výsledky analýzy potvrdili, že očkovanie proti humánnemu papiloma vírusu u 12-ročných dievčat má potenciál významne znížiť incidenciu dysplázií a karcinómu krčka maternice ako aj mortalitu z dôvodu karcinómu krčka maternice, pričom uvedená intervencia je aj nákladovo efektívna forma primárnej prevencie. Očkovanie súčasne posilňuje efekt štandardnej sekundárnej prevencie formou pravidelného vekovo ohraničeného skríningu.

**Ľúčové slová:** humánny papilomavírus, prevencia, očkovanie, bivalentná vakcína, dysplázia krčka maternice, karcinóm krčka maternice.

## *Expected effect of vaccination using bivalent vaccine on incidence of cervical dysplasia and cervical cancer in terms of health care system in Slovak Republic.*

**Purpose:** Human papillomavirus is a dominant cause of cervical dysplasia with possible transition to cervical cancer. The main purpose of the study was to make a qualified forecast of the potential of vaccination using a bivalent vaccine on the incidence of cervical dysplasia and cervical cancer as well as disease-related mortality in the Slovak Republic.

**Methods:** The method of evaluation was the use of the Markov model that is strictly based on either epidemiological data from official institutions such as the National Oncology Register of the Slovak Republic, Statistic Office of the Slovak Republic, or the data from health insurance companies and the opinion of the experts' panel of the Society of Gynaecology and Obstetrics.

**Results:** Results obtained by modelling suggest that the introduction of HPV vaccination into the national immunization programme would result in a reduction of at least 84 deaths of women during the monitored period. Every cervical cancer death averted means 31 life years saved on average. Depending on the vaccination coverage in the cohort, HPV vaccination would cause a reduction of registered cervical dysplasia by 26,900 to 131,808 cases, a reduction of registered carcinoma in situ by 1,371 to 6,714 cases, and a decrease of registered invasive cervical carcinoma by 1,645 to 8,058 cases.

**Conclusion:** The results of the analysis confirmed that HPV vaccination in 12-year old girls has the potential to significantly reduce both the incidence of cervical dysplasia and cervical cancer and mortality due to cervical cancer, whereby this form of primary intervention is also cost-effective. Vaccination also enhances the effect of standard secondary prevention realized by age dependant screening.

**Keywords:** human papillomavirus, prevention, vaccination, bivalent vaccine, cervical dysplasia, cervical cancer.

Onkológia (Bratisl.), 2011; roč. 6 (5): 272–277

## Úvod

Etiologickým agensom vzniku rakoviny krčka maternice je ľudský papilomavírus (*human papilloma virus*, ďalej len „HPV“). HPV môže spôsobiť prekancerózy a zhubné nádory krčka maternice, pošvy a vulvy, ale aj v negynekologických oblas-

tiach ako je konečník, penis a v orofaryngeálnej oblasti.

Poznáme asi 40 typov HPV, ktoré môžu infikovať človeka v oblasti pohlavných orgánov. Sú očíslované a rozdeľujeme ich do dvoch skupín: s nízkym a vysokým rizikom vzniku rakoviny. Vírusy s nízkym rizikom

vzniku rakoviny, tzv. neonkogénne typy spôsobujú bradavice v mieste infekcie, teda na krčku maternice a v pošve, na malých i veľkých pyskoch pohlavných orgánov, ďalej na konečníku a v jeho okolí, ale aj v hrdle maternice. Do tejto skupiny patria vírusy s číslom 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81. Vírusy HPV

6 a 11 zapríčiňujú vznik až 90 % bradavíc, ktoré nazývame *condylomata acuminata*.

Vírusy s vysokým rizikom vzniku rakoviny spôsobujú najskôr predrakovinové stavy a neskôr rakovinu v uvedených oblastiach ako u predchádzajúcej skupiny. Do tejto skupiny patria vírusy s číslom 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 66, 68, 73, 82. Vírusy HPV 16 a 18 nazývame aj vakcinačné, pretože proti nim pôsobia obidve očkovacie látky, pričom zapríčiňujú viac ako 70 % karcinómov krčka maternice. V súčasnosti boli dokázané HPV rizikové skupiny u 99,7 % spinocelulárnych karcinómov a u adenokarcinómov v 90 % – 96 % (3, 24).

Človek sa ľudským papiloma vírusom infikuje kožným kontaktom s infikovanou osobou. Najčastejšie sa tak stane pri pohlavnom styku. K prenosu vírusu však stačí kožný kontakt v oblasti pohlavných orgánov, nemusí dôjsť k dokonanému pohlavnému styku.

## Očkovanie

Primárna prevencia infekcie spôsobenej HPV je na Slovensku dostupná od roku 2007. Na trhu sú dostupné 2 očkovacie látky, bivalentná očkovacia látka a kvadrivalentná očkovacia látka. Bivalentná očkovacia látka obsahuje L1 proteín HPV 16 a 18. Kvadrivalentná obsahuje L1 proteín HPV 6, 11, 16 a 18.

Obidve očkovacie látky produkujú protilátky prakticky u všetkých pacientov (FUTURE II študijná skupina, 2007; 16). Líšia sa v imunitnej odpovedi, dĺžke pretrvávania odpovede ako aj skríženej ochrane proti infekcii spôsobenej inými vysokorizikóvymi HPV.

Očkovanie proti ochoreniam spôsobeným onkogénnymi HPV typmi u 12-ročných dievčat je súčasťou odporúčaného očkovania vo vyhláške Ministerstva zdravotníctva, ktorou sa ustanovujú podrobnosti o prevencii a kontrole prenosných ochorení z mája 2010<sup>1</sup>. Zdravotná poisťovňa uhrádza pre túto vekovú skupinu dievčat 7,49 €, resp. 8,5 €, čo znamená, že rodič dopláca na 1 dávku obsahujúcu aj ihlu 16,43 € pri bivalentnej a 105,14 € pri kvadrivalentnej očkovacej látke<sup>2</sup>. Ostatné vekové skupiny si každú dávku hradia plne sami. Súkromné zdravotné poisťovne ponúkajú každoročne rôzne možnosti zvýšenej úhrady.

Od začiatku očkovania v roku 2007 do konca roka 2010 bolo zaočkovaných viac ako 23 500 dievčat a žien, čo predstavuje asi 1 % celej ženskej populácie staršej ako 12 rokov<sup>1</sup>, resp. približne 2 % ženskej populácie vo veku 12 až 45 rokov. Podľa odhadov odborníkov, vychádzajúceho z reprezentatívneho prieskumu, bolo v bežnom kalendárnom roku na Slovensku očkovaných od 1,1 % do 2,8 % z populácie 12-ročných dievčat, čo je

odporúčaný ideálny vek pre toto očkovanie. V skupine 13-ročných dievčat bol podiel zaočkovaných mierne vyšší, a to v rozsahu 2,1 % až 3,2 %.

## Cieľ

Cieľom tejto analýzy bolo v prvom kroku urobiť čo najpresnejší odhad počtu ochorení spôsobených HPV v genitálnej oblasti v horizonte 40 rokov u dvadsiatich po sebe nasledujúcich kohortách tvorených iba ženskou časťou<sup>3</sup>. Následným cieľom bolo v druhom kroku urobiť výpočet odhadovanej redukcie jednotlivých prípadov týchto ochorení v sledovanej skupine ako aj predpokladanej redukcie mortality.

Tento typ analýzy sa realizuje prostredníctvom modelovania. Väčšina modelov publikovaných v odbornej literatúre sa zameriavala na určenie nákladovej efektívnosti očkovania proti ochoreniam spôsobeným HPV, či už bivalentnou alebo kvadrivalentnou očkovacou látkou. Efekt očkovania bol hodnotený buď pri súbežnom použití skríningu (ako sekundárnej prevencie), alebo len oproti skríningu samotnému (11). Efekt očkovania bivalentnou očkovacou látkou oproti kvadrivalentnej očkovacej látke bol hodnotený v talianskej štúdií publikovanej v roku 2011, ktorá porovnávala hlavne ekonomické dôsledky očkovania (4). Len niekoľko publikácií sleduje predpokladaný dopad očkovania na incidencia a mortalitu karcinómu krčka maternice napr. v Austrálii, Indii, Mali alebo Veľkej Británii (18).

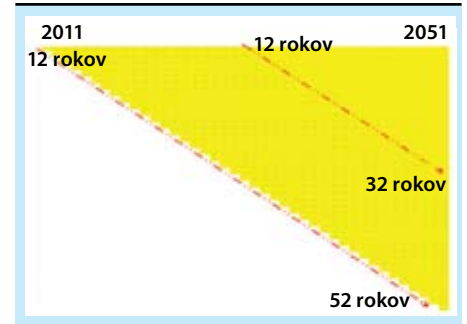
## Metódy

Základným prvkom modelovania bol pohľad zdravotnej poisťovne; t. j. hodnotili sa len tie prípady, ktoré znamenali priame náklady zo strany zdravotnej poisťovne. Výskyt ochorení bol následne prepočítaný na celú slovenskú populáciu dievčat a žien, a to samostatne v každom veku ročníku. Model počítal ako s falošne pozitívnymi, tak aj s falošne negatívnymi prípadmi. Je dôležité upozorniť na skutočnosť, že v modeli boli použité počty prípadov evidované v zdravotnej poisťovni, z ktorých bolo v prípade invazívneho karcinómu krčka maternice histologicky definitívne potvrdených len 17,5 % prípadov. Zmena incidence a mortality bola modelovaná v horizonte 40 rokov v 20 po sebe nasledujúcich kohortách 12-ročných dievčat (obrázok 1).

## Model

Na modelovanie sme použili Excel®, ktorý bol originálne vytvorený špecificky pre túto analýzu. Model mal charakter statického modelu, t. j.

**Obrázok 1.** Modelový vývoj kohort.



nebol v ňom zapracovaný pokles počtu ochorení v dôsledku nárastu počtu očkovaných dievčat a nebral do úvahy kolektívnu imunitu.

## Klinické údaje

Infekciu HPV je zasiahnutých viac ako 60 – 80 % žien, pričom najviac infikovaných žien je vo veku okolo 25 rokov. Skutočnosť, že žena je infikovaná HPV, neznamená ochorenie. Pre takmer 90 % infikovaných žien ide len o prechodný stav, pretože sa infekcie zbavia do dvoch rokov bez toho, aby o tom, že boli infikované vedeli a najmä bez spôsobenia akýchkoľvek chorobných zmien (12)

Na Slovensku je incidencia aj mortalita na karcinóm krčka maternice stále vysoká. Každý rok diagnostikujeme okolo 600 karcinómov a 200 až 220 žien na toto ochorenie ročne zomiera. Za posledných 20 rokov sa podľa údajov Národného onkologického registra Slovenskej republiky (ďalej len „NOR“) táto situácia nemení (obrázok 2).

Na Slovensku je incidencia karcinómu krčka maternice okolo 19/100 000 žien a mortalita 6/100 000 žien. V severných krajinách Európy, Anglicku, USA a Kanade, teda v krajinách s dobre organizovaným skríningom rakoviny krčka maternice je incidencia karcinómu krčka maternice 5 – 7/100 000 žien (20).

Aj v prípade kvalitného skríningu sa u niektorých žien diagnostikuje invazívny karcinóm s možným vyústením do úmrtia pacientky. Preto sa stále hľadajú nové vyšetrovacie metódy na skvalitnenie skríningu. Stále častejšie sa však stretávame aj s tzv. rýchlymi karcinómami, u ktorých je krátky interval medzi prekancerózami a invazívnym karcinómom. Problém je i s diagnostikou adenokarcinómov, ktoré často unikajú odhaleniu v skríningu. Prípady zlyhávania sekundárneho skríningu sú dôvodom pre vyvíjanie primárnej prevencie, ktorou je očkovanie.

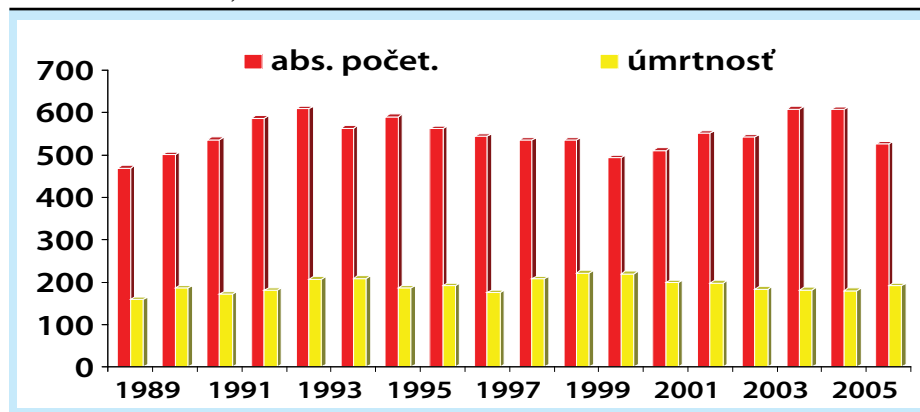
Perzistencia onkogénnymi HPV je dnes považovaná za nutnú podmienku vzniku väčšiny karcinómov krčka maternice. Karcinóm krčka maternice sa

1 Vyhláška MZ SR č. 273/2010, ktorou sa mení a dopĺňa vyhláška MZ SR č. 585/2008 Z. z. v platnom znení uvádza v bode č. 4: § 9 sa dopĺňa odsekom 8, ktorý znie: „(8) Ak lekár rozhodne o potrebe očkovania proti infekciám, ktoré sú spôsobené onkogénnymi humánnymi papilomavírusmi, očkujú sa dievčatá v 13. roku života.“

2 Opatrenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky z 20. septembra 2011 č. OPL0311-S09056-OL-2011, ktorým sa vydáva Zoznam liečiv a liekov plne uhrádzaných alebo čiastočne uhrádzaných na základe verejného zdravotného poistenia k 1.10.2011.

3 Kohorta – skupina jedincov, resp. populácia tvorená jedincami narodená v tom istom roku.

**Obrazok 2.** Incidencia a mortalita pacientok s karcinómom krčka maternice na Slovensku v rokoch 1989 až 2006 v absolútnych číslach (NOR, 1978 – 2006).



**Tabuľka 1.** Vstupné počty 12 ročných dievčat v SR pre roky 1999 – 2018.

Počty dievčat na vstupe do modelu vo veku 0 – 11 rokov, 8 ročníkov dopočítaných			
Ročník narodenia	Počet	Ročník narodenia	Počet
1999	27 250	2009	29 569
2000	26 406	2010	29 762
2001	24 578	2011	28 317
2002	24 649	2012	28 948
2003	25 040	2013	29 699
2004	25 965	2014	30 449
2005	26 342	2015	29 070
2006	26 122	2016	29 229
2007	26 464	2017	29 387
2008	27 947	2018	29 546

vyvíja cez tri stupne prekanceróz, ktoré nazývame ľahkou, stredne ťažkou a ťažkou dyspláziou. Tieto prekancerózy môžeme diagnostikovať cytologickým aj histologickým vyšetrením. Vývoj od infikovania vysoko rizikových typom HPV po vznik invazívneho karcinómu trvá viac ako 10 rokov (17). Existujú však aj prípady s veľmi rýchlym priebehom.

Ľahká prekanceróza označovaná aj ako CIN I sa najčastejšie vyskytuje u mladých žien pod 25 rokov a vo viac ako 90 % regreduje spontánne. To je dôvod, prečo sa nelieči, ale cytologicky a kolposkopicky sleduje v 6 mesačných intervaloch (13).

Stredne ťažký (CIN II) a ťažký (CIN III) predrakovinový stav a *carcinoma in situ* dnes americkí patológovia združili pod jednu diagnózu HG SIL lézia. Nie je to šťastné riešenie, pretože to klinikom sťažuje rozhodovanie o liečebnej stratégii. Zo štúdií, ale aj z vlastnej praxe vieme, že stredne ťažký predrakovinový stav (CIN II) tiež spontánne regreduje, a to vo vysokom percente. Čím je žena mladšia, tým častejšie môžeme regresiu očakávať. Preto u mladých žien, ktoré ešte nerodili, alebo ešte plánujú rodiť, neindikujeme konizáciu, ale ich sledujeme cytologicky a kolposkopicky v 6 mesačných intervaloch (28).

U žien s ťažkým predrakovinovým stavom sa indikuje konizácia. Aj keď vieme, že aj CIN III môže

regredovať, nemôžeme u ženy pripustiť vznik invazívneho karcinómu (15). Z dôvodu rozdielného prístupu pri riešení pacientok s CIN II a CIN III žiadame patológov, aby pri diagnóze HG SIL uvádzali, či ide o CIN II, alebo CIN III – *ca in situ*.

Konizácia nie je technicky náročným operačným výkonom. Pre pacientku je však veľmi psychicky stresujúcim výkonom. V súčasnosti veľký počet konizácií, ktoré sa často vykonávajú aj zbytočne, zatažuje financovanie zdravotníctva. Závažnejší dopad vykonanej konizácie u mladých žien je v tom, že je u nich zvýšené riziko predčasného pôrodu (1). V Českej republike jedno predčasne narodené dieťa v 24. – 26. týždni gravidity reprezentuje priame náklady priemerne 2 300 000 korún (19). K tomu samozrejme musíme prirátavať zvýšenú starostlivosť rodičov o predčasne narodené dieťa, ktoré môže mať zdravotné problémy celý život. To zakladá opäť zvýšené náklady na jeho zdravotnú starostlivosť. Celoplošným očkovaním sa preto dosiahne zníženie nákladov aj znížením počtu vykonaných konizácií. Podľa dostupných údajov v populácii žien, ktorá nebola infikovaná HPV znížila kvadrivalentná očkovacia látka nutnosť konečných postupov cervikálnej liečby o 41,9 % a bivalentná

očkovacia látka o 70,2 % (Súhrn charakteristických vlastností lieku). Rovnako odpadnú aj náklady na starostlivosť o predčasne narodené deti matkám, u ktorých sa v minulosti vykonala konizácia.

Liečba invazívneho karcinómu je rozdielna podľa toho, či ide o včasný – malý karcinóm, alebo o pokročilý karcinóm. U včasných štádií, ktoré nazývame aj mikroinvazívne karcinómy, je možné realizovať fertilitu zachovávajúcu liečbu. Táto liečba spočíva v odstránení nádoru amputáciou cervixu, alebo trachelektómiou a systematickou panvou lymfadenektómiou, obvyčajne laparoskopickou cestou. U žien s včasnými štádiami karcinómu je liečbou voľby radikálna hysterektómia so systematickou panvou lymfadenektómiou. U mladých žien bez predpokladu pooperačnej rádioterapie na oblasť malej panvy sa ponechávajú vaječníky. U starších žien sa vykonáva aj adnexektómia. Pacientky s pokročilým karcinómom sa liečia konkomitantnou rádiochemoterapiou. Počas rádioterapie, trvajúcej asi 5 týždňov, sa jedenkrát týždenne podáva platinový derivát.

## Parametre a vstupy modelu

### Vstupné kohorty

V modeli sme pracovali s počtom dievčat (žien) v jednotlivých kohortách, ktoré sa na Slovensku narodili v rokoch 1999 až 2010 ([www.statistics.sk](http://www.statistics.sk)) (tabuľka 1). Počty dievčat v ďalších ročníkoch narodených v rokoch 2011 až 2018 sme dopočítali na základe prognózy zo Štatistického úradu Slovenskej republiky.

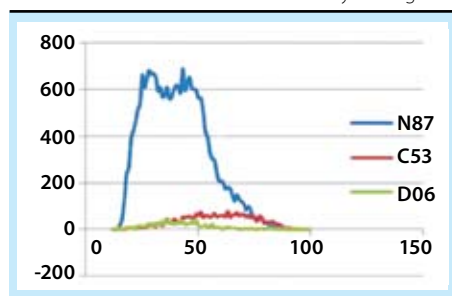
### Incidenca a mortalita

Celkovú incidenciu a mortalitu pre SR sme v modeli odvodili na základe údajov Všeobecnej zdravotnej poisťovne, a. s. Vstupnými údajmi boli všetky novodiagnostikované prípady z roku 2004, a to s nasledovnými diagnózami (podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb MKCH-10):

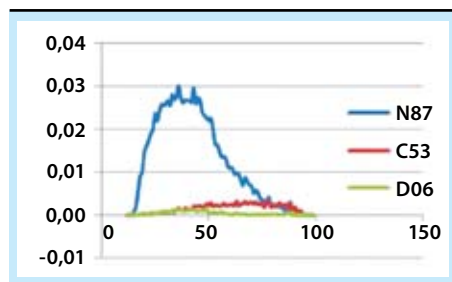
- N87 (Dysplázia krčka maternice),
- D06 (Karcinómy *in situ* krčka maternice) a
- C53 (Invazívny karcinóm krčka maternice),

V roku 2004 bolo vo VŠZP novoevidovaných celkom 38 580 diagnóz dysplázií, 1 321 diagnóz karcinómov *in situ* a 3 489 diagnóz invazívnych karcinómov krčka maternice. Diagnózy v tomto kontexte znamenajú uvedenie aspoň jednej tejto diagnózy podľa MKCH10 pri vykazovaní lekárskeho výkonu pre zdravotnú poisťovňu. Maximum počtu takto evidovaných dysplázií sa pozoroval medzi 20. a 55. rokom, a to v priemere v rozsahu 600 prípadov ročne v každom roku v tejto vekovej kategórii. Maximum počtu takto evidovaných karcinómov *in situ* sa pozoroval medzi 27. a 50. rokom, a to

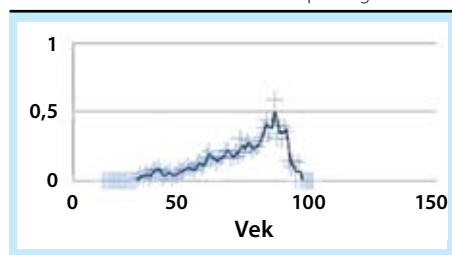
**Obrázok 3.** Absolútne dáta sledovaných diagnóz.



**Obrázok 4.** Relatívne riziko vzniku diagnóz N87, D06 a C53.



**Obrázok 5.** Relatívne riziko úmrtia pri diagnóze C53.



v priemere v rozsahu 37 prípadov ročne v každom roku v tejto vekovej kategórii. Maximum počtu takto evidovaných invazívneho karcinómu krčka maternice sa pozoroval medzi 45. a 72. rokom, a to v priemere v rozsahu 76 prípadov ročne v každom roku v tejto vekovej kategórii (obrázok 3).

Výsledky výpočtu incidencie a úmrtnosti boli v súlade s údajmi NOR pre karcinóm krčka maternice, ktoré boli korelované s údajmi ŠÚ SR o vekovo a rodovo špecifickej všeobecnej úmrtnosti. Vstupné diagnózy neznamenali ich úplné potvrdenie pri ďalšom diagnostickom procese. Len 17,5 % evidovaných prípadov karcinómu krčka maternice bolo histologicky potvrdených a hlásených do NOR, pričom poisťovňa evidovala v roku 2005 až 33 % z prípadov invazívneho karcinómu krčka maternice novoevidovaných v roku 2004.

### Relatívne riziko vzniku N87, D06 a C53

Relatívne riziko vzniku všetkých sledovaných diagnóz súvisiace s vekom (priradené ku každému roku života od 12 rokov do 100) je graficky spracované (obrázok 4). Maximálne riziko vzniku dysplázie sa vyskytovalo medzi 20. až 40. rokom, pričom v priemere v počte 25 prípadov na 1 000 žien. Maximálne riziko vzniku karcinómu in situ sa vyskytovalo medzi 35. až 50. rokom, pričom v priemere

**Tabuľka 2.** Účinnosť bivalentnej očkovacej látky použitá v modeli prepočítaná na podklade uvedených zdrojov.

Účinnosť očkovacej látky z pohľadu TVC naivnej kohorty*	
<b>CIN 1</b>	
HPV-16/18 distribúcia	23.2 % (WHO)
Účinnosť pri HPV-16/18	98 % (Paavonen, 2009) (Harper, 2004)
Skrížená ochrana	40.1 % (WHO)
Účinnosť pri skríženej ochrane	48 % (Skinner, 2009)
<b>Spolu pri CIN1</b>	<b>41.9 %</b>
<b>CIN 2/3</b>	
HPV-16/18 distribúcia	38.4 % (WHO)
Účinnosť pri HPV-16/18	98 % (Paavonen, 2009) (Harper, 2004)
Skrížená ochrana	37.7 % (WHO)
Účinnosť pri skríženej ochrane	68 % (Skinner, 2009)
<b>Spolu pri CIN2/3</b>	<b>63.4 %</b>
<b>Karcinóm krčka maternice</b>	
HPV-16/18 distribúcia	62.1 % (WHO)
Účinnosť pri HPV-16/18	98 % (Paavonen, 2009) (Harper, 2004)
Skrížená ochrana	24.9 % (WHO)
Účinnosť pri skríženej ochrane	68 % (Skinner, 2009)
<b>Spolu pri karcinóme</b>	<b>77.9 %</b>
*TVC Naivná kohorta – skupina, ktorá je podobná vlastnosťami dievčatám pred sexuálnym debutom (v minulosti sa nestretli s infekciou HPV, pri vstupe do štúdie mali normálny cytologický nález a boli negatívne na všetky onkogénne typy HPV a dostali minimálne jednu dávku očkovacej látky)	

**Tabuľka 3.** Počet zabránených prípadov pri zaočikovaní 20 % dievčat z 20 kohort.

Dysplázia	Karcinóm krčka maternice in situ	Invazívny karcinóm krčka maternice	Počet úmrtí
26 900	1 371	1 645	18

v počte 2 prípadov na 1 000 žien. Maximálne riziko vzniku invazívneho karcinómu krčka maternice sa vyskytovalo po dosiahnutí 45. roku, v priemere v počte 6 prípadov na 1 000 žien (obrázok 4).

### Relatívne riziko úmrtia pri invazívnom karcinóme krčka maternice

Riziko úmrtia pri diagnostikovanom C53 stúpa s vekom, pričom maximum výskytu dosahuje vo vekovej kategórii 80-ročných žien, kde pravdepodobnosť úmrtia dosahuje cca 40 – 50 %. Do 50. roku života je pravdepodobnosť úmrtia maximálne 10 % (obrázok 5).

### Účinnosť očkovacej látky

V modeli sme použili účinnosť bivalentnej očkovacej látky z dostupných zdrojov a klinických štúdií. Na prevenciu vzniku dysplázií sme použili údaje o prevencii vzniku CIN1, na prevenciu vzniku karcinómu in situ sme použili údaje o prevencii vzniku CIN 2/3 a na prevenciu vzniku invazívneho karcinómu krčka maternice sme použili údaje o prevencii vzniku karcinómu (tabuľka 2).

### Kalibrácia modelu

Kalibrácia modelu znamená zosúladienie údajov o mortalite pri C53 zo Všeobecnej zdravotnej

poisťovne s údajmi z Národného onkologického registra. Táto pravdepodobnosť úmrtia z dôvodu invazívneho karcinómu krčka maternice bola manuálne kalibrovaná pre každý rok života sledovanej populácie vo vzťahu k údajom NOR SR (obrázok 2).

### Modelovanie

Na modelovanie, ktorým sme sa snažili kvalifikovane odhadnúť vplyv očkovania bivalentnou očkovacou látkou na prevenciu vzniku N87, D06 a C53 sme použili model využívajúci aplikáciu programu Microsoft Excel \* verzia 2007.

### Analýza senzitivity

Analýza senzitivity (citlivosti) potvrdzuje správnosť dosiahnutých výsledkov zmenou tých vstupných parametrov, ktoré majú najvyššiu mieru neistoty, pričom interval takto dosiahnutých výsledkov by mal vo viac ako 50 % dosahovať požadovanú mieru.

Analýza citlivosti v tejto štúdii testovala dopad pri zmene podielu očkovanej populácie v troch polohách: 20 %, 50 % a 98 %. Analýza citlivosti potvrdila pozitívny vplyv očkovania už pri 20 % podieli zaočkovanosti v populácii 12-ročných dievčat v 20 po sebe nasledujúcich kohortách počas 40 rokov (tabuľka 3).

**Tabuľka 4.** Pokles počtu prípadov súvisiacich s infekciou onkogénnymi typmi HPV v genitálnej oblasti pri 20 %, 50 % a 98 % preočkovaní.

	N87	D06	C53	Úmrtie pre C53	Počet získaných rokov
0 %	320 997	10 805	10 555	110	0
20 %	294 097	9 434	8 910	92	538 rokov
50 %	253 748	7 379	6 443	67	1344 rokov
98 %	189 189	4 091	2 497	26	2635 rokov

**Tabuľka 5.** Výpočet priamych nákladov na očkovaciu látku, nákladov na 1 odvrátený prípad a nákladov na 1 LYG.

	Priame náklady na očkovaciu látku počas 20 rokov	Náklady na 1 odvrátený prípad	Náklady na 1 LYG
20 %	22 739 245 €	707.02 €	42 266.2 €
50 %	56 848 112 €	707.05 €	42 297.7 €
98 %	111 422 299 €	707.07 €	42 285.5 €

**Tabuľka 6.** Situácia v očkovaní proti HPV (Dorleans, 2010).

Štát	Očkovanie	Popis očkovania (pohlavie – M/Ž; vek; preočkovanosť v kohorte)
Rakúsko	Áno	Muži a ženy v odporúčaní, bez úhrady
Belgicko	Áno	Ž; 12 – 18;
Bulharsko	Nie	individuálne očkovanie
Cyprus	Nie	individuálne očkovanie
ČR	Nie	individuálne očkovanie
Dánsko	Áno	Ž; 12r; 58 % (2010)
Estónsko	Nie	individuálne očkovanie
Fínsko	Nie	individuálne očkovanie
Francúzsko	Áno	Ž; 14r; 24 % (2008)
Nemecko	Áno	Ž; 12 – 17 r;
Grécko	Áno	Ž; 12 – 15 r;
Maďarsko	Nie	individuálne očkovanie (avšak v kohortách 12 – 18 r. dievčat 20 % preočkovanosť)
Írsko	Áno	Ž; 12 – 13 r;
Taliansko	Áno	Ž; 11 r;
Lotyšsko	Áno	Ž; 12 r
Litva	Nie	individuálne očkovanie
Luxembursko	Áno	Ž; 12 r; 17 % (2009)
Malta	Nie	individuálne očkovanie
Holandsko	Áno	Ž; 12 r; 52 % (2010)
Poľsko	Nie	individuálne očkovanie
Portugalsko	Áno	Ž; 13 r; 81 % (2009)
Rumunsko	Áno	Ž; 12 r;
Slovensko	Áno	Ž; 13 r; 8 % úhrada; očkovanie v kohorte menej ako 1 % (2010)
Slovinsko	Áno	Ž; 11 – 12 r;
Španielsko	Áno	Ž; 11 – 14 r;
Švédsko	Áno	Ž; 10 – 12 r;
UK	Áno	Ž; 12 r a catch up do 25 r; 80 % (2009)

## Výsledky

Modelovaním sme primárne získali výsledky týkajúce sa poklesu incidencie N87, D06 a C53, ako aj poklesu mortality pri C53. Na podklade týchto výsledkov sme sekundárne získali výsledky týkajúce sa poklesu počtu konizácií, ako aj výsledky zobrazujúce počet zachránených rokov života. Dosiahnuté výsledky potvrdili pozitívny vplyv očkovania na všetky sledované primárne i sekundárne parametre.

Modelované poklesy počtu prípadov súvisiacich s infekciou onkogénnymi typmi HPV v genitálnej oblasti (N87, D06, C53) ukázali 3 scenáre, ktoré boli súčasťou analýzy citlivosti. V ideálnom prípade, ak by bolo očkovanie proti HPV súčasťou očkovacieho kalendára (čím by preočkovanosť v kohorte dosiahla až 98 %) by znamenalo pokles počtu úmrtí od roku 2011 do roku 2052 o 84 úmrtí, čo zároveň znamená

v priemere 31 ušetrených rokov života pre každú ženu, ktorej život bude zachránený.

V závislosti od percenta preočkovania kohorty by došlo k poklesu od 26 900 do 131 808 prípadov dysplázie, od 1 371 do 6 714 prípadov D06 a od 1 645 do 8 058 prípadov invazívneho karcinómu krčka maternice.

## Diskusia

Najpočetnejšou nozologickou jednotkou pri infekcii onkogénnymi HPV je dysplázia. V prípade dysplázie 3 – 5 % prípadov pretrváva v takej forme, ktorú je potrebné liečiť operačným zákrokom (konizáciou). Následne je samotná konizácia spojená s dôsledkami, ktoré významnou mierou ovplyvňujú kvalitu života od rizika predčasného ukončenia tehotenstva až po riziko neschopnosti donosiť plod.

Pri súčasne cene lacnejšej očkovacej látky, s predpokladom 1 % medziročného poklesu ceny a 100 % adierencie k 3-dávkovej očkovacej schéme boli vypočítané náklady z verejného zdravotného poistenia na 1 akýkoľvek odvrátený prípad ochorenia súvisiaceho s infekciou spôsobenou onkogénnym typom HPV v genitálnej oblasti. Zároveň boli vypočítané náklady na 1 ušetrený rok života (Life Year Gained, ďalej len „LYG“) (tabuľka 5).

Očkovanie proti HPV je druhým očkovaním v histórii medicíny (prvým bolo očkovanie proti vírusovej hepatitíde B), ktoré je schopné zabrániť vzniku rakovinového ochorenia. Význam tohto očkovania dokazuje aj to, že z 27 štátov Európskej Únie je v 14 štátoch očkovanie dievčat zaradené do národných imunizačných programov, a to s plnou úhradou (7). V 2 štátoch (Španielsko, Taliansko) je toto očkovanie implementované v regionálnych imunizačných programoch (obrázok 6).

Vo Fínsku bol zavedený organizovaný skrining v 60-tych rokoch 20-teho storočia, ktorý znamenal až 80 % pokles v incidencii a mortality pri C53. Napriek tomuto výraznému zníženiu však postupne dochádza k ich pomalému nárastu (26). V súčasnosti prebieha prehodnocovanie možnosti zaradenia tohto očkovania a jeho úhrady vo Fínsku. Podobný proces prebieha v súčasnosti aj na Malte.

Prístup zvolený v tejto analýze je štandardným prístupom, ktorý sa používa v rozhodovacích procesoch. Je súčasťou analýzy, ktorú si zvyčajne vypracuje platca (zdravotná poisťovňa alebo štát) v tom ktorom štáte pred tým, ako sa rozhodne o zaradení očkovania do systému úhrady z verejného zdravotného poistenia.

## Limity práce

Princípom modelovania je, že sa snaží čo najvernejšie vystihnúť predpokladanú budúcu realitu na základe určitých minulých a súčasných údajov

a faktorov. Z uvedeného dôvodu základnými limitáciami práce je použitá incidencia a mortalita na podklade retrospektívneho sledovania výskytu N87, D06 a C53 v populácii v roku 2004 a ich aproximácia do budúcnosti. Vzhľadom k pomerne stabilnej incidencii C53 sledovanej Národným onkologickým registrom SR od roku 1978, nepovažujeme nami aproximovanú incidencia a mortalitu za parametre, ktoré by mali významným spôsobom ovplyvniť dosiahnuté výsledky modelu.

## Záver

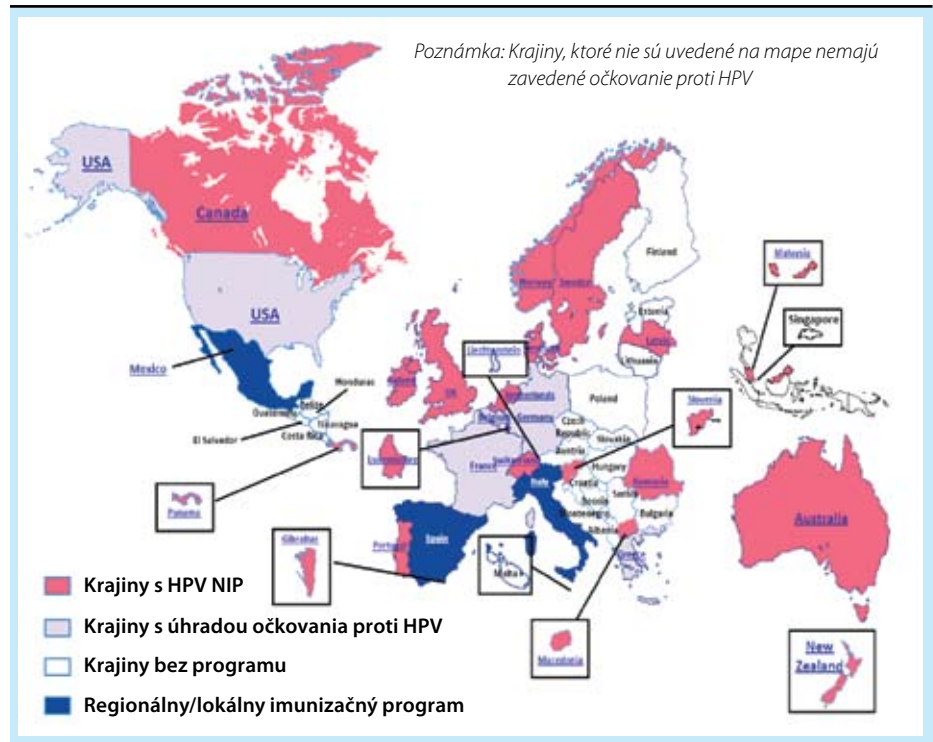
Karcinóm krčka maternice je trvalou hrozbou pre zdravie i život ženskej populácie na Slovensku. Napriek celonárodnému skriningovému programu sa incidencia ale najmä mortalitu nepodarilo podstatne ovplyvniť. Očkovanie proti HPV sa javí ako nástroj, ktorý v spoľu s uvedeným skriningovým programom môže výrazným spôsobom znížiť výskyt tohto karcinómu. V kontexte doteraz dokázaného klinického efektu zaradenia očkovania do potenciálnej úhrady z prostriedkov verejného zdravotného poistenia sa z pohľadu počtu zachránených rokov života javí ako najvhodnejšia stratégia stanovenie takej úhrady, ktorá zabezpečí čo najvyššiu preočkovanosť v každej kohorte, nakoľko vtedy sa dosiahne aj najlepší klinický efekt. Najvyššia – 98 % preočkovanosť predpokladá zachránenie 31 rokov každej žene s odvráteným onkologickým ochorením krčka maternice ktoré by pre ňu znamenalo smrť.

Dlhodobé výsledky vplyvu očkovania je možné len precíznym modelovaním. Modelovanie zmeny incidencie a mortality pri ochoreniach spôsobených onko typmi HPV v genitálnej oblasti pre 20 po sebe nasledujúcich kohort počas 40 rokov ukázalo, že zmeny je možné očakávať veľmi skoro po začatí očkovania. Počty predpokladaných odvrátených prípadov, ktoré vytvárajú finančné nároky na systém verejného zdravotného poistenia, boli najvýraznejšie pri diagnóze N87, ktoré sú zvyčajne diagnostikované pri vyšetrení súvisiacom so skriningom.

## Literatúra

- Arbyn, M. a kol. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: metaanalysis. 2008. *BMJ*, 337, 1284.
- Bosch FX, d. S. a kol. Human papillomavirus and cervical cancer—burden and 7. assessment of causality. 2003. *J Natl Cancer Inst Monogr* (31), 3-3.
- Bosch, F. X. (2002). The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*, 55, 244-265.
- Capri, S. a kol. Cost-consequences evaluation between bivalent and quadrivalent HPV vaccines in Italy: the potential impact of different cross-protection profiles. 2011. *Gynecol Oncol* (121 (3)), 514-521.
- David, M. P., a kol. Long-term persistence of anti-HPV 16/18 antibodies induced by vaccination with the AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: Modeling of sustained antibody responses. 2009. *Gynecologic Oncology* (115), S1-S6.

**Obrázok 6.** Prehľad očkovania proti HPV vo svete (7).



- Descamps, D. a kol. Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04 adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials. *Human Vaccines*. 2009. *Human Vaccines* (5:5), 332-340.
- Dorleans, F. a kol. The current state of introduction of human papillomavirus vaccination into national immunisation schedules in Europe: first results of the VENICE2 2010 survey. Cit. 21. December 2010. Dostupné na Internete: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19730>
- Einstein M a kol. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. 2009. *Human Vaccines* (5:10), 1-15.
- Einstein, M. a kol. Immunogenicity comparison of two prophylactic human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines at month 24. 2010. Eurogin Nice, France.
- Harper, D. a kol. 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. 2004. *Lancet* (364(9447)), 1757-1765.
- Marra, F. a kol. Effectiveness and Cost Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccine. A systematic review. 2009. *Pharmacoeconomics* (27 (2)), 127-147.
- Monsonog, J. a kol. Emerging issues on HPV infections. From science to practice. 2006. Karger, 275.
- Mosicki, A. B. a kol. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. 2004. *Lancet*, 364, 1678-1683.
- NOR. (1978 – 2006). [www.nor-sr.sk](http://www.nor-sr.sk). Cit. 2009. V čase vsutu dostupné na Internete: Národný Onkologický Register Slovenskej republiky.
- Ostor, A. G. a kol. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. 1993. *Int J Gynecol Pathol*, 12, 186-192.
- Paavonen, J. a kol. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. 2009. *Lancet* (374(9686)), 301-314.
- Prendevile, W. a kol. HPV handbook. Tyler & Francis. 2004.
- Regan, D. G. a kol. Modelling the population-level impact of vaccination on the transmission of human papillomavirus type 16 in Australia. 2007. *Sex Health* (4(3)), 147-163.

- Rob, L. a kol. Aktuální možnosti prevence karcinómu děložního hrdla. 2011. *Vakcinologie*, 5, 97-100.
- Ronco, G. a kol. Cervical cancer screening in Europe—Changes over the last 9 years. 2009. *Eur J Cancer*, 45, 2629-2631.
- Schwarz TF. A kol. AS04 Adjuvanted human papillomavirus-16/18 vaccination: recent advances in cervical cancer prevention. 2008. *Expert. Rev. Vaccines* (7 (10)), 1465-1473.
- Schwarz, TF. a kol. Clinical update of the AS04- Adjuvanted Human Papillomavirus-16/18 Cervical Cancer Vaccine, Cervarix. 2009. *Adv Ther*, 26 (11), 983-998.
- Skinner, R. a kol. Skinner R et al. Cross-protection efficacy of Cervarix(tm) against oncogenic HPV types beyond HPV-16/18. 2009. (Abstract n° O-29.01 presented at the 25th International Papillomavirus Conference, May 8-14, Malmö, Sweden).
- Smith, J. S. a kol. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high grade cervical lesions: a metaanalysis update. 2007. *Int J Cancer*, 121, 621-632.
- Szarewski, A. a kol. HPV vaccine: Cervarix. 2010. *Expert Opin. Biol. Ther*, 10 (3), 477-487.
- Torvinen, S. a kol. Cost effectiveness of prophylactic HPV 16/18 vaccination in Finland: results from a modelling exercise. 2010. *Journal of Medical Economics*, 13 (2), 284-294.
- Walboomers, J. M. a kol. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. 1999. *J. Pathol.* (189), 12-19.
- Walker, P. CIN 2: different approaches? 2011. IFCPC kongres. Rio de Janeiro.
- WHO. (Vstup 2011). <http://www.who.int/hpvcentre/statistics/dynamic/ico/DataQuerySelect.cfm>. Cit. 2011. Dostupné na Internete: WHO / ICO. Information centre on HPV and cervical cancer.
- [www.statistics.sk](http://www.statistics.sk). (Vstup 2010 a 2011). Cit. 2011. Dostupné na Internete: Štatistický Úrad Slovenskej republiky; Slovstat.

**doc. MUDr. Ján Bielik, CSc.**

Fakulta zdravotníctva Trenčianskej  
Univerzity A. Dubčeka  
Ul. Študentská 2, 911 50 Trenčín  
[janbielik@post.sk](mailto:janbielik@post.sk)

