

Lepiej zapobiegać, niż leczyć

Leszek Borysiewicz

Medical Research Council,
Londyn, Wielka Brytania

Prevention is better than cure
Clinical Medicine 2009,
Vol 9,6:572-83

Tłum. dr n. med. Krzysztof Kurek

Program koordynowany
przez dr. hab. med.
Leszka Szenborna,
Katedra i Klinika Pediatrii
i Chorób Infekcyjnych,
AM Wrocław,
akredytowany przez
Polskie Towarzystwo
Lekarskie

Program realizowany
dzięki grantowi
edukacyjnemu firmy

sanofi pasteur
The vaccines division of sanofi-aventis Group

Historia walki z chorobami zakaźnymi odzwierciedla stan naszej wiedzy na temat natury zakażeń i mechanizmów oporności gospodarza oraz dostępność narzędzi i metod, za których pośrednictwem możemy dokonać interwencji. W tle działań naukowo-medycznych są odkrycia dokonywane całkowicie przypadkowo, społeczna świadomość problemu, interwencje o zasięgu populacyjnym i ich społeczna akceptowalność, często poddawana próbie przez niejednoznaczne decyzje i brak zdecydowania ze strony ustawodawców.

Opowieść o dwóch szczepionkach

W 1796 r. w wiosce Berkley w hrabstwie Gloucestershire przeprowadzono nietuzinkowy eksperyment kliniczny. Opowieść o tym zdarzeniu była wielokrotnie powtarzana i nieraz ubarwiana, dlatego warto wrócić do oryginalnych zapisków sporządzonych przez Jennera:^{1,2}

Chcąc dokładniej przesledzić postępowanie infekcji, wybrałem zdrowego chłopca w wieku około 8 lat w celu zaszczepienia go krowianką. Substancję pobrałem z owrzodzonej zmiany na dłoni mleczarki zaraziłonej wcześniej podczas pracy przy krowach, a następnie podałem ją 14 maja 1796 r. w ramię chłopca, wykonując dwa powierzchowne nacięcia o długości około 3/4 cala każde. Dziewiątego dnia po zaszczepieniu chłopiec był wyraźnie niedysponowany i cierpiał z powodu bezsennej nocy, ale kolejnego dnia czuł się już bardzo dobrze.

Możemy jedynie wyobrazić sobie, jakie wrażenie na Jennerze wywarł taki przebieg zdarzeń. Badacz poczynił jednak kolejne kroki w kierunku zakończenia eksperymentu:

Pierwszego lipca tego samego roku chłopiec został zaszczepiony substancją pobraną przedtem bezpośrednio z jednej z krost powstałych w przebiegu zakażenia ospą prawdziwą. Na obu ramionach chłopca wykonano nakłucia i nacięcia, w które następnie dokładnie wtarto substancję. Nie wystąpiły żadne objawy choroby.

Pomińmy kwestię, czy chłopiec biorący udział w eksperymencie wyraził na to świadomą zgodę, jaka była opinia jego rodziców i czy badacz uzyskał zgodę komisji etycznej. Zarówno wówczas, jak i współcześnie kwestią dyskusyjną pozostało, jak dobrym badaczem był Jenner.³ W swoim traktacie naukowym opisał wygląd krost na wymionach krów w przebiegu krowianki i przenoszenie się ich na osoby zajmujące się dojeniem. Opisał uogólniony proces chorobowy u ludzi będący następstwem owej ekspozycji. Postulował również przenoszenie się choroby z koni na krowy, co oczywiście okazało się obserwacją błędną.³ Jenner zaobserwował kilka przypadków skutecznej ochrony przez ospą prawdziwą po ekspozycji na materiał znajdujący się w zmianach skórnych zwierząt chorych na krowiankę lub poronne postaci ospy prawdziwej u eksponowanych na wirusa krowianki, a następnie wykorzystał zawartość zmian skórnych do eksperymentalnego zaszczepienia Jamesa Phippsa (opisanego wcześniej 8-letniego chłopca).

Jenner kilkakrotnie powtórzył to doświadczenie, zanim jego wyniki ujrzały światło dzienne w publikacji „Badanie przyczyn i następstw ospy krowiej (*Variola vaccinae*), choroby występującej w niektórych zachodnich hrabstwach Anglii, w szczególności w Gloucestershire, znanej jako krowianka” („An inquiry into the causes and

effects of the variolae vaccinae, a disease discovered in some of the western counties of England, particularly Gloucestershire, and known by the name of the cow pox”) [staje się więc jasne, skąd w języku angielskim słowo *vaccination* oznaczające szczepienie – przyp. red.]. Nie była to pierwsza próba opublikowania wyników tych doświadczeń. Wcześniej Jenner wysłał rękopis do czasopisma „Philosophical Transaction of Royal Society”. Był zażenowany odmową publikacji, motywowaną tym, że „przedstawione dowody są niewystarczające, żeby uzasadnić profilaktyczną skuteczność szczepienia krowianką”.⁴

Ważne jest uświadomienie sobie okoliczności, w jakich przeprowadzony został eksperyment. Od zarania dziejów ospa prawdziwa [*Variola vera*, zwana też czarną ospą – przyp. red.] była przekleństwem ludzkości. Prawdopodobnie wywodzi się ona z Bliskiego Wschodu, a pierwsze zapiski na jej temat pochodzą z Bagdadu. Nie można wykluczyć, że dotknęła Ramzesa V, władcę starożytnego Egiptu.⁵ Epidemie tej choroby były zjawiskiem dobrze znanym i budziła ona największy, po dżumie, strach. Z poszlak wynika, że umieralność związana z ospą we wczesnym okresie jej występowania była stosunkowo niska, i sugeruje się, że znacznie wzrosła dopiero z powodu industrializacji i urbanizacji u schyłku XVIII w.,² kiedy to na ospę prawdziwą umierał co szósty-siódmy zakażony.⁵ W 1796 r. w Londynie zarejestrowano 3500 zgonów z powodu ospy prawdziwej. Stosowane metody leczenia przynosiły więcej szkody niż korzyści.⁶ Zaobserwowano, że kontakt z zakażonym może skutkować łagodniejszym przebiegiem choroby, co legło u podstaw koncepcji wariolizacji [metoda prewencyjnego zakażenia ospą prawdziwą (*Variola vera*) zdrowych ludzi, która rozpowszechniła się w XV w. Polegała na przenoszeniu wydzielin ropnej lekko chorych za pomocą igły na osoby zdrowe – przyp. red.], promowanej przez Lady Mary Wortley Montagu w trakcie epidemii z 1721 r. Metoda została opisana i przebadana (na więźniach z Newgate, którym obiecano złagodzenie kary w zamian za udział w eksperymencie) przez dr. Johna Woodwarda. W 1728 r. stwierdzono, że wariolizacja przynosi różne efekty, może prowadzić do rozsiewu choroby, a śmiertelność w przebiegu ospy po jej zastosowaniu wynosi 2-3%.^{2,4}

Zagadnieniem budzącym szczególne zainteresowanie wydaje się to, w jaki sposób szczepienia wprowadzone przez Jennera zyskały powszechną akceptację pomimo ewidentnie niesprzyjających okoliczności, jakie towarzyszyły ich wprowadzeniu. Początkowo szczepienia były przez wiele lat krytykowane i wyśmiewane. Zmiana nadeszła dość nagle i bez wątplenia miała związek z łaskawą oceną przez rodzinę królewską. Szybkie uświadomienie sobie znaczenia szczepień jako metody zapobiegania chorobom przełożyło się na uhonorowanie Jennera. W Wielkiej Brytanii nagrodzono go w dwójnasób. Po pierwsze, powołano do życia działające pod auspicjami króla towarzystwo Royal Jennerian Society, którego zadaniem było bezpłatne szczepienie biedoty. Królewskie wsparcie finansowe miało niemały udział w łącznej sumie 10 tys. funtów przyznanych Jennerowi przez niższą izbę parlamentu brytyjskiego (Izbę Gmin) w formie, którą dziś moglibyśmy nazwać grantem naukowym. Nagroda była z pewnością dużą pociechą dla badacza,

który po serii eksperymentów był doszczętnie splukany.⁴ Poza tym w 1806 r. Royal College of Physicians (RCP) zostało poproszone o zaopiniowanie nowatorstwa i wartości szczepień. Po przeprowadzeniu postępowania dowodowego potwierdzono przydatność metody, a Jennera wynagrodzono kolejnym grantem, tym razem w wysokości 20 tys. funtów. Parlament zobowiązał Royal College of Physicians do zorganizowania i nadzorowania dystrybucji szczepień. Realizacja tego zalecenia trwała do 1861 r. Ostatecznie jednak Jenner był rozczarowany kontaktem z RCP, po tym jak w 1814 r. złożył podanie o przyjęcie w poczet członków i został poinformowany, że pomimo międzynarodowego uznania jego podanie nie zostanie rozpatrzone pozytywnie bez złożenia oficjalnego egzaminu, który wiązał się z koniecznością udzielenia pisemnych wypowiedzi w łacinie i grece. Jenner zdecydował, że 7. dekada życia nie jest dobrym momentem do podjęcia dodatkowych studiów językowych.⁴

Orędownicy szczepień podjęli niezwłocznie starania zmierzające do ich powszechniejszego wykorzystania, przytaczając przykłady problemów, na jakie natrafiają lekarze zlecający szczepienia, oraz zwracając szczególną uwagę na – jak mówił Jenner – uprzedzenia biedoty.⁴ Zwolennicy szczepień upowszechniali przekonania Jennera i korzystali z całego spektrum cytatów z piśmiennictwa, które w poszczególnych miastach Wielkiej Brytanii służyły do zachęcania ludności do współpracy poprzez „zawstydzanie”.

Choć idea szczepień stawała się coraz popularniejsza, jej realizacja natrafiała na znaczące problemy, o czym świadczą zapisy z tamtych czasów:

- Istniały trudności z zapewnieniem dostępności materiału do szczepień. Zapadalność na ospę u bydła była niska, co stwarzało problemy z ciągłością dostaw szczepionek. Próbowano różnych technik podania materiału biologicznego, w tym szczepienia „ramię w ramię” i osuszania osocza (mniej skuteczne). Pierwszą z metod wykorzystano przy transporcie materiału do szczepień drogą morską do Ameryki Północnej w 1803 r. na rozkaz króla Hiszpanii.² Jenner wiedział, jak ważne jest pobranie materiału od krowy lub człowieka wówczas, kiedy zmiana skórna ma postać pęcherzyka, a nie krosty. Mimo to niedostateczna ilość materiału była częstą przyczyną niedostatecznej skuteczności ogólnej, za to rozwoju powikłań skórnych.
- Nie było wystandaryzowanych procedur ani programu szkoleń.
- Nie istniały jednoznaczne kryteria oceny powodzenia szczepień.
- Nie było wiedzy na temat trwałości efektu. Na początku stosowano jedynie pojedynczą dawkę szczepionki, a dawki przypominające na skalę ogólnokrajową wprowadziły jako pierwsze Niemcy.
- Opinia publiczna była sceptyczna wobec koncepcji szczepień.

Praktykę wariolizacji zarzucono w 1840 r., kiedy zdano sobie sprawę z tego, że była ona częściej związana z przeniesieniem infekcji, a nie z ochroną przed nią. Szczepienia zyskały natomiast poparcie wielu środowisk i w 1853 r. stały się obowiązkowe u wszystkich niemowląt poniżej 4. miesiąca życia. Jak skuteczne były szczepienia w tych wczesnych latach? Oceniając to, warto pamiętać, że szczegółowe badania wykazały zmniejszanie się częstości

występowania i ciężkości przebiegu ospy prawdziwej niezależnie od szczepień.⁵ Opinie są różne, choć część dowodów wskazuje na korzystny wpływ szczepień na przebieg choroby, w szczególności w okresach jej epidemii. Największe epidemie miały miejsce w latach 1870-1873, kiedy odnotowano 44 079 zgonów spowodowanych ospą prawdziwą wśród mieszkańców Wielkiej Brytanii (10 tys. w samym Londynie).^{2,5} O ile wysoka umieralność mogłaby być argumentem podważającym skuteczność szczepień,³ o tyle przeczą temu obserwacje poczynione przez ówczesne instytucje rządowe. Wynika z nich, że średnia umieralność w Londynie po wprowadzeniu szczepień wynosiła 148/100 tys. mieszkańców, a w erze przed szczepieniami oceniano ją na 400-500/100 tys.

Wyszczepialność miejscowej populacji oszacowano na 93,6%.² Kolejne dane na temat skuteczności szczepień zawdzięczamy wojnie francusko-pruskiej z 1870 r., toczony w szczytowym momencie europejskiej epidemii ospy prawdziwej. W niemieckiej armii, w której szczepienia były obowiązkowe, zanotowano wówczas 4835 przypadków choroby i 278 zgonów. Wśród niezaszczepionych francuskich jeńców zarejestrowano 14 178 przypadków ospy i 1963 zgony. Obserwacja ta została skomentowana w 1885 r. przez Richarda Quaina podczas wykładu z cyklu Harveian Oration – „Historia i postęp medycyny”⁷ jako „fakty mające wartość morza argumentów”. A fakty przytoczone przez Quaina były następujące:

- Od 1874 r. nie zarejestrowano ani jednego przypadku zgonu z powodu ospy w niemieckiej armii, w której prowadzono obowiązkowe szczepienia
- Irlandia – kraj, w którym notowano największą wyszczepialność na świecie – była praktycznie wolna od ospy.

Mimo tych mocnych argumentów trudno oprzeć się wrażeniu, że szczepienia nabrały rozpędu raczej z powodu potrzeby zapobiegania chorobie i dzięki umiejętnościom retorycznym, a nie dzięki twardym dowodom.

Wydana w Wielkiej Brytanii w 1853 r. ustawa o upowszechnieniu i obowiązkowości szczepień stała się pretekstem do głośnego wyrażenia opinii przez jej oponentów. Trudno zliczyć działania i ruchy społeczne w wiktoriańskiej Anglii, których celem było obnażenie zła tkwiącego w szczepieniach.⁴ Cztery główne argumenty przeciw szczepieniom były następujące:

- Zezwierzczenie – korzystanie z materiału pobieranego od zwierząt w celu leczenia ludzi było zdaniem adwersarzy szczepień złem. Był to bodaj pierwszy przejaw oporu, który pojawił się wkrótce po opublikowaniu prac Jennera. Taki punkt widzenia znalazł uznanie wśród kleru i członków Izby Lordów (izby wyższej parlamentu brytyjskiego) w 1814 r. Siła tego argumentu zmalała po wprowadzeniu metody szczepienia „ramię w ramię” i z upływem czasu słabła,⁴ choć dopiero w 1896 r. zwierzęta przestały być wyłącznym źródłem szczepionki.²
- Brak wiary w skuteczność szczepień – argument częściowo wynikający z analizy danych na temat umieralności, częściowo związany z osobistą niechęcią wobec Jennera.³
- Opinia reformatorów społecznych, zgodnie z którą ospa prawdziwa była nie tyle problemem samym w sobie, ile objawem i skutkiem ubóstwa oraz degradacji miast wiktoriańskiej Anglii.

- Osoby, które były przeciwnie obowiązkowości szczepień, poczuły się jeszcze bardziej osaczone przez drakońskie założenia oraz nowelizację ustawy z 1853 r. Ustawa przewidywała kary grzywny, a nawet pozbawienia wolności, a to spowodowało, że w wielu miejscach na terenie Wielkiej Brytanii powstały stowarzyszenia przeciwników szczepień. Grupy te zyskały na sile dzięki luźnym powiązaniom pomiędzy tymi, którzy sprzeciwiali się obowiązkowości szczepień, wykorzystywaniu zwierząt, tymi, którzy uważali szczepienia za z gruntu nieskuteczne, oponentami medycznymi, organizacjami antyrządowymi podważającymi ustawę dotyczącą szczepień oraz pojedynczymi obywatelami i grupami tychże obywateli. Środowisko medyczne w większości zaakceptowało obowiązek szczepień, co znalazło wyraz w liście do przewodniczącego Komisji Zdrowia (Board of Health) autorstwa Johna Simona, autorytetu w dziedzinie zdrowia publicznego i wielkiego zwolennika ustawy z 1853 r.:

Brak wiary w dowiedzione prawdy dobrze charakteryzuje obecne czasy. Odrzucanie tego, co prawdziwe, i wiara w to, co niedorzeczne – w ten sposób głupota ludzka upomina się o swoje prawa. Ta sama niezdolność do wydawania właściwych osądów, która nie pozwala uznać prawdy, nie szczędzi pochwał oparom fikcji.⁷

Orędownicy szczepień nie angażowali się w dywagacje z przeciwnikami albo nie rozumieli wysuwanych przez nich zastrzeżeń ani nie podejmowali starań w tym kierunku. Osoby odpowiedzialne za implementację prawa wstrzymały się przed wykorzystywaniem tego przeciwko konkretnym jednostkom. W końcu opozycja wobec obowiązkowego charakteru szczepień dopięła swego. Członkowie Poor Law Guardians, odpowiedzialni za wdrożenie szczepień w całym kraju, wraz z magistratami odmówili wprowadzenia w życie idei obowiązkowych szczepień. Ustawa została uchylona w 1906 r.

Wizja kontroli ospy prawdziwej na poziomie kraju uległa zmianie, a przewagę zyskały koncepcje globalnej eradykacji. Wprowadzenie jej w życie wymagało rozwiązania zupełnie nowych problemów. Skuteczny program szczepień wymagał łatwej do transportu i skutecznej szczepionki, która wówczas (pod koniec XIX w.) była już dostępna, jak również standaryzacji oraz doskonalenia sposobów dystrybucji. Poza tym osiągnięcie wyznaczonego celu, to jest globalnej eradykacji, wymagało zgody i kategorycznej postawy zarówno Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), jak i rządów krajów mających swoich delegatów w tej instytucji. Dotyczyło to w szczególności późnej fazy ogólnoświatowej akcji szczepień. W 1966 r. wciąż rejestrowano 10-15 mln przypadków ospy prawdziwej w 33 krajach, a WHO przedstawiło projekt 10-letniej kampanii, której celem była eradykacja drobnoustroju chorobotwórczego. Do 1976 r. notowano pojedyncze przypadki choroby w Bangladeszu i Somalii, ale tragicznym zrzędzeniem losu ostatni śmiertelny przypadek ospy zanotowano w Wielkiej Brytanii, w Birmingham. Był on następstwem przypadkowego zakażenia materiałem biologicznym w laboratorium. W 1980 r. WHO ogłosiło uwolnienie świata od ospy prawdziwej.^{8,9}

Akcje szczepień przeciw ospie prawdziwej stały się paradygmatem programów eradykacji i wywarły znaczny wpływ na inne, podobne interwencje, spośród których największy zasięg ma program eradykacji choroby Heinego-Medina (*poliomyelitis*) pod patronatem WHO. Program ten jest stale prowadzony z dobrym skutkiem, a osiągnięcie celu wydaje się na wyciągnięcie ręki, choć pojawiają się problemy, z którymi zderzały się instytucje odpowiedzialne za eradykację ospy prawdziwej. Głównym jest brak akceptacji programu ze strony niektórych krajów. W przypadku *poliomyelitis* dotyczy to w szczególności Nigerii Północnej.¹⁰

Czy jesteśmy w stanie zdefiniować kluczowe czynniki, które doprowadziły do powodzenia programu kontroli i eradykacji ospy prawdziwej? Wydaje się, że są to:

- obserwacja biomedyczna i opracowanie koncepcji programu jako osiągnięcie techniczne
- doświadczenia kliniczne w poszukiwaniu dowodów potwierdzających wstępne założenia
- dostępność interwencji i możliwość zastosowania na dużą skalę w ogólnej populacji
- monitorowanie następstw
- uprawomocnienie idei
- opozycja wobec koncepcji – jest nieunikniona, powinna być więc brana pod uwagę, należy przeanalizować jej możliwe kierunki oraz stawić jej czoła
- publiczna akceptacja koncepcji lub jej modyfikacja
- wdrożenie koncepcji
- określenie ostatecznego celu.

Program szczepień przeciwko ospie prawdziwej uwzględnił wymienione czynniki. Przyjrzyjmy się natomiast współczesnej interwencji profilaktycznej, jaką jest szczepienie skojarzone przeciwko odrze, śwince i różyczce (MMR – *measles, mumps, rubella*). Szczepionka MMR została wprowadzona na rynek w 1988 r., w okresie powszechnej akceptacji idei szczepień. Niemniej to właśnie wówczas pojawiły się publikacje sugerujące, że szczepionka może przyczynić się do rozwoju autyzmu lub choroby Leśniowskiego-Crohna.¹¹ Stało się to bodźcem do rozpoczęcia kolejnych, licznych prac badawczych. Z większości z nich wynikało, że dowody na poparcie korelacji pomiędzy szczepionką a wymienionymi chorobami są słabe. Badania epidemiologiczne przeprowadzone w celu prześledzenia dynamiki zapadalności na autyzm nie wykazały tendencji wzrostowej, nie potwierdzono również wcześniejszych obserwacji w badaniach wirusologicznych.¹¹⁻¹³ Mimo to dzieło zniszczenia zostało dokonane, głównie w Wielkiej Brytanii, która została nim dotknięta w największym stopniu.^{14,15} Na rosnący brak zaufania do szczepionki miało wpływ wiele czynników, w tym:

- media prześcigające się w prezentowaniu nieszczęść, które dotknęły poszczególnych pacjentów
 - brak wiary w informacje podawane przez rząd i źródła związane z przemysłem farmaceutycznym¹¹
 - poczucie lęku, nawet u tych, którzy zdecydowali się zaszczepić swoje dzieci¹⁶
 - informacje i opinie wygłaszane przez specjalistów.¹¹
- Udział mediów jest trudny do zrozumienia w tym kontekście.

Z analizy Toma Whipple'a, opublikowanej w „The Times”, wynika, że:

Przez niemal dekadę, od 1997 do 2004 r., gazety radośnie rozgłaszały wszem i wobec, że szczepionka MMR powoduje autyzm. Posługiwały się przy tym anegdotycznymi opowieściami przerażonych matek, naigrywały z głupich naukowców, aby zwiększyć sprzedaż nakładu. To była przednia zabawa. W 2004 r. zdarzyło się coś, czego media nie przewidziały: wyszczepialność MMR wśród dwulatków spadła do 80%, a jeszcze w 1997 r. wynosiła 92%. Lekarze, w tym jeden z tych, którzy jako pierwsi wskazali na związek pomiędzy szczepionką a autyzmem, zaczęli ostrzegać, że dzieciom grozi śmierć. Gra, jak widać, miała charakter interaktywny.¹⁷

Śledząc artykuły poświęcone MMR, opublikowane w okresie od stycznia do września 2002, dochodzi się do wniosku, że tylko w co trzecim wskazywano na dowody naukowe na bezpieczeństwo szczepionki. Większość publikacji z tego okresu miała wciąż charakter anegdotyczny.¹⁸ Analiza opinii na temat bezpieczeństwa MMR, wsparta sondażami przeprowadzonymi przez ośrodki badań rynku i badań społecznych (ICM i Ipsos MORI), wskazywała, że narastanie lęku społecznego związane jest z nową falą publikacji prasowych. W opinii Whipple'a nawet zmiana tonu artykułów poświęconych bezpieczeństwu szczepień nie zahamowała niszczycielskiej fali. Doszedł do wniosku, że:

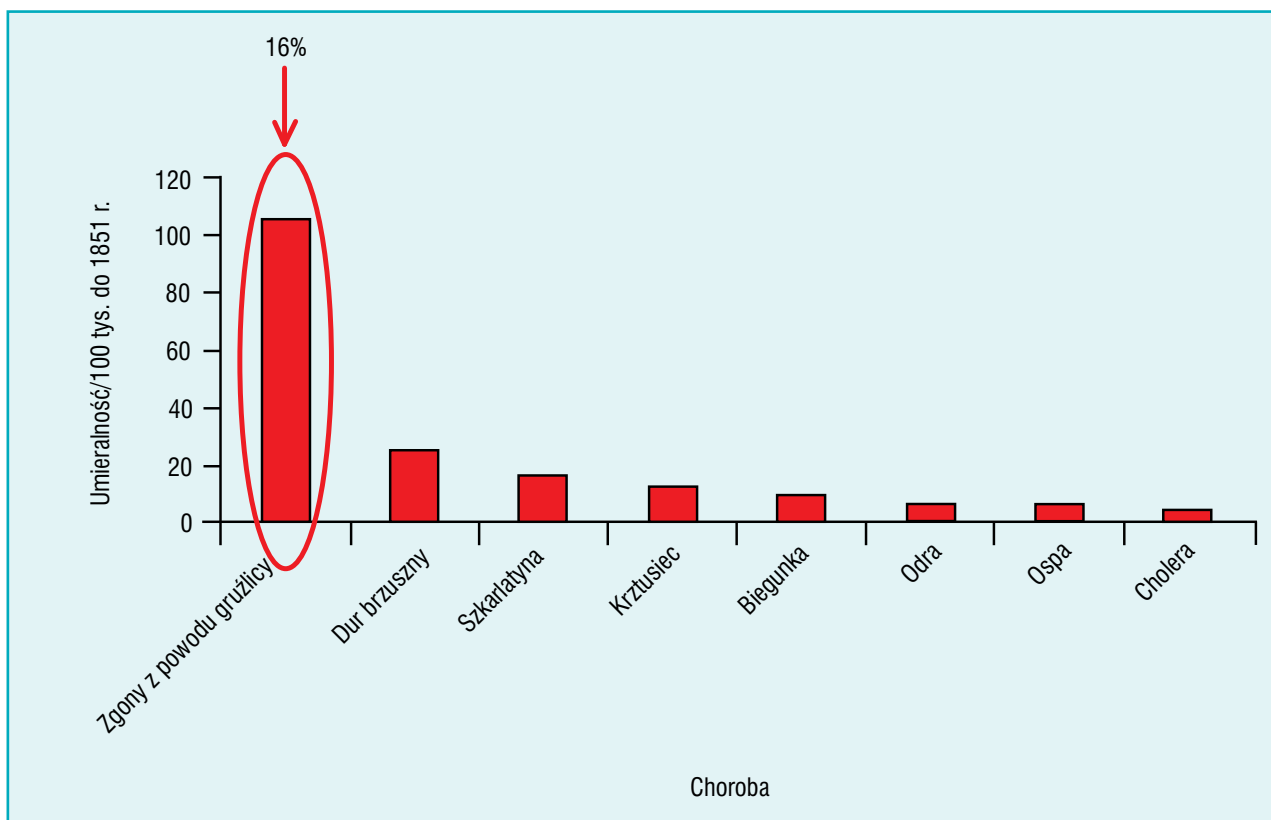
Prasa wykazuje wielką chęć ponownego zajęcia się tematem MMR, tym razem zachęcając do szczepień. Tymczasem najlepsze, co moglibyśmy uczynić, to po prostu zamilknąć.¹⁷

Media wydają się w tym przypadku naturalnym kozłem ofiarnym, niemniej przykład pokazuje, że społeczność naukowców całkowicie zapomniała o tym, że każda innowacja budzi oczywisty sprzeciw. To przesłanie zostało uwydatnione w raporcie przygotowanym przez Peckhama,¹⁹ w którym zwrócono uwagę na konieczność przesłedzenia, czy problem opozycji wobec szczepień nie został zbagatelizowany i czy poświęcono mu wystarczająco dużo uwagi i przygotowań. Skuteczność omawianej interwencji okazała się mniejsza od oczekiwanej, nie z powodów związanych z zaopatrzeniem w szczepionkę lub techniką jej wytwarzania, ale wskutek zlekceważenia opozycji i nieprzeciwstawienia się jej w odpowiednim czasie. Jest to ważna lekcja, z której należy wyciągnąć odpowiednie wnioski na przyszłość.

Gruźlica – biała śmierć

Lord Byron: Jak blade wyglądam! Powiniem chcieć, tak sądzę, umrzeć na suchoty! Lord Sligo: Dlaczego na suchoty? Lord Byron: Ponieważ wówczas wszystkie kobiety powiedziałyby: „Popatrz na biednego Byrona. Jak interesująco wygląda, umierając!”²⁰

Trudno przecenić rolę gruźlicy w historii XIX w. W połowie tamtego stulecia wciąż szerzyły się najczęstsze choroby zakaźne. W porównaniu z gruźlicą zbierającą obfite żniwo pozostałe wydawały się małym zagrożeniem (ryc. 1). Analiza londyńskich danych statystycznych z lat 1847-50 wskazuje, że około 16% łącznej liczby zgonów we wszystkich grupach wiekowych było związanych z gruźlicą. Mamy także mocne dowody na to, że w analizowanym okresie zapadalność na gruźlicę wykazywała tendencję malejącą, a nie rosnącą. Z mniej dokładnych zapisów wynika, że umieralność z powodu tej choroby osiągnęła szczyt na początku XIX w.²¹



□ Rycina 1. Porównanie średniej umieralności z powodu różnych chorób zakaźnych, w tym gruźlicy, w Londynie w okresie lat 1847-1850 (dane pochodzą z Royal Statistical Society). W tym okresie (rokiem odjęcia jest 1851) populacja Londynu wynosiła 2,6 mln, a średnią umieralność niezależnie od przyczyny oceniano na 16 300 osób rocznie.

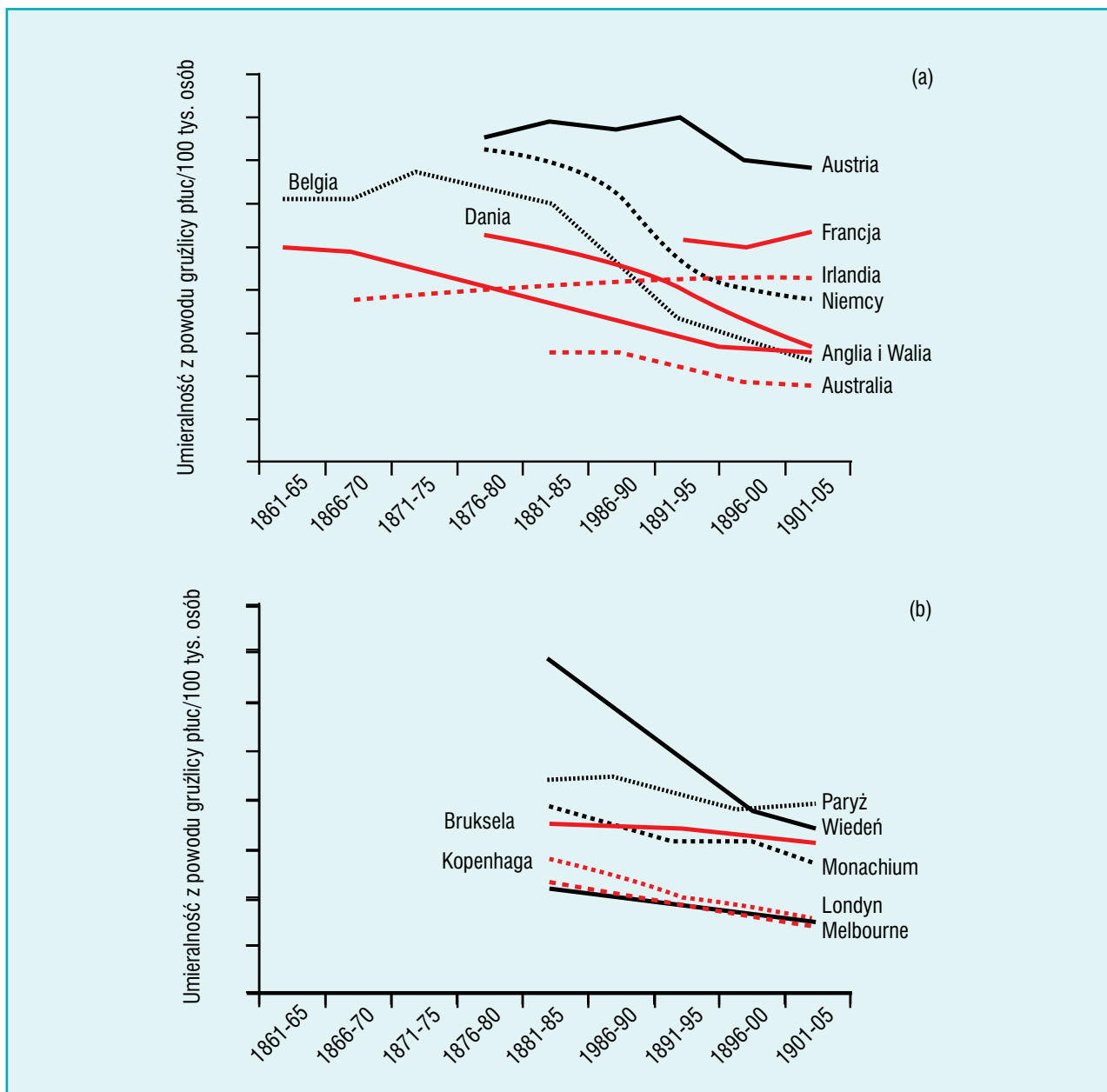
Zmniejszenie umieralności w drugiej połowie stulecia (ryc. 2a) jest już lepiej udokumentowane i obserwowane we wszystkich częściach świata.²² Wydaje się pewne, że umieralność w miastach była większa niż na obszarach wiejskich (ryc. 2b). Przyczyny ograniczenia umieralności są słabo poznane. Wśród hipotez uzasadniających to zjawisko warto wymienić:

- poprawę statusu socjalnego i ekonomicznego, co stoi w sprzeczności z panującym poglądem, że przyczynił się do niej wpływ XIX-wiecznej industrializacji
- poprawę w zakresie sposobu odżywiania się wynikającą z postępu socjoekonomicznego
- wprowadzenie podstawowych metod oceny zdrowia publicznego, w szczególności po odkryciu, że gruźlica jest chorobą o charakterze zakaźnym (w związku z teorią zakaźną chorób).²¹

Zmniejszenie umieralności z powodu gruźlicy postępowało również w XX w., najniższy poziom osiągnęła ona w latach 90. Ilościowa analiza tego trendu zwraca uwagę na kolejne fakty. Po pierwsze, lata I i II wojny światowej były okresem zwiększonej umieralności z powodu gruźlicy, co wskazuje, że pogorszenie statusu socjoekonomicznego prowadzi do niemal natychmiastowego wzrostu zapadalności na tę chorobę. Po drugie, w ubiegłym wieku podjęto kilka prób prewencji i kontroli gruźlicy, których rzeczywisty wpływ na zmniejszenie liczby zgonów związanych z tą chorobą jest trudny do oszacowania:

Leczenie sanatoryjne. Zostało zainicjowane na Śląsku, ale szybko zyskało popularność we wszystkich regionach świata, w szczególności w Ameryce. Mogło poprawiać jakość życia i przynosić ulgę w cierpieniach, ale czy było skuteczne? Nie jest to oczywiste. Daniel przytacza wyniki badania z 1923 r., przeprowadzonego wśród 4 tys. pacjentów z Lancashire, porównującego leczenie w warunkach domowych i sanatoriach.²³ W grupie pacjentów z ujemnym wynikiem badania płwociny w kierunku obecności prątków gruźlicy odsetek zgonów u osób przyjętych do sanatorium wyniósł 14% (v. 38% osób leczonych w warunkach domowych), odsetek zgonów wśród osób z dodatnim wynikiem badania płwociny wyniósł natomiast odpowiednio 61% i 81%. Badania przeprowadzone wśród nowojorskich kuracjuszy przyniosły podobne rezultaty. Wiedza o tym, czy sanatoria przyczyniły się do ograniczenia przenoszenia się choroby poprzez izolowanie zakażonych, jest skąpa, choć wydaje się to mało prawdopodobne.

Masowe przesiewowe badania radiologiczne. Zostały po raz pierwszy wprowadzone w armiach walczących na frontach pierwszej wojny światowej i stanowiły podstawową metodę diagnostyki i badań przesiewowych w pierwszej połowie XX w.²⁴ Niestety, do 1950 r. z możliwościami rozpoznawania choroby nie szło w parze jej skuteczne leczenie. Przesiewowe badania radiologiczne zostały zmodyfikowane po wprowadzeniu zdjęć małowzrostkowych, lecz ich przydatność wciąż była niedostateczna. Przykładowo,



□ Rycina 2 a, b. Umieralność z powodu gruźlicy w przeliczeniu na 10 tys. mieszkańców danego kraju (a) oraz głównych miast (b). Dane z Fishberg M.²²

wykrycie gruźlicy u 0,6% spośród 21 627 osób poddanych badaniom przesiewowym w Walii doprowadziło do decyzji o zaprzestaniu tych badań.²⁵

Szczepienia BCG. Historia szczepionki BCG stosowanej u ludzi rozpoczęła się w latach 20. XX w., kiedy to pasażując drobnoustroj, kilkakrotnie uzyskano jego atenuację. W pierwszym okresie badań miało miejsce kilka przypadków podważania skuteczności atenuacji, ale w 1948 r. UNICEF i duński Czerwony Krzyż zaakceptowały program prób tuberkulinowych i szczepień przeciwko gruźlicy. W efekcie poddano próbie tuberkulinowej 30 mln osób i zaszczepiono 14 mln. Program szczepień został rozszerzony przez WHO w 1974 r. Celem, który wówczas założono, było zaszczepienie 70-95% łącznej populacji świata.²³ Niemniej skuteczność szczepionki BCG w zapobieganiu gruźlicy

płuc u dorosłych jest ograniczona,²⁶ choć chroni ona przed ciężkim zakażeniem u dzieci.²⁷ Dlatego podjęto próby stworzenia skuteczniejszej szczepionki,^{26,28} a najbardziej wymownym odzwierciedleniem tych starań jest ogromna lista badanych preparatów i strategii postępowania uświadamiająca, jak wiele dzieli nas od osiągnięcia celu.

Próby uzyskania kontroli nad gruźlicą miały istotny wpływ na dystrybucję środków publicznych przeznaczonych na badania naukowe w Wielkiej Brytanii. W 1908 r. Królewska Komisja do spraw Powiązań pomiędzy Gruźlicą u Ludzi i Zwierząt (Royal Commission into the Relations of Human and Animal Tuberculosis) urzędująca w latach 1901-1911 ustanowiła statutowy organ powołany do prowadzenia stałych badań nad gruźlicą. Te działania znalazły odzwierciedlenie w ustawie przewidującej refinansowanie

leczenia sanatoryjnego opracowanej przez Davida Lloyda George'a w 1911 r.²⁹ Głównym jej dobrodziejstwem – na które państwo przeznaczało jednego pensa na jedną pracującą osobę na rok – było leczenie sanatoryjne w przypadku gruźlicy oraz środki na „cele badawcze”. Tym samym stworzono podwaliny pod państwowy mecenat badań naukowych dysponujący wówczas 57 tys. funtów, co odpowiadało współczesnym 4 mln funtów. Kwota ta nie była przeznaczona wyłącznie na badania związane z gruźlicą. Medical Research Committee, przodek istniejącego obecnie Medical Research Council, opracował ogólnokrajowy „schemat prac badawczych” i podjął decyzję o przeznaczeniu kwot, którymi dysponował na mocy ustawy, na rzecz naukowców, w tym szczególnie uzdolnionych badaczy, którym wypłacał regularne wynagrodzenia i pokrywał koszty utrzymania po to, żeby cały swój czas mogli poświęcić pracy. Ponadto komitet zauważył potrzebę podjęcia działań zmierzających do zahamowania odpływu młodej i utalentowanej kadry naukowej.²⁹ Temat alokacji środków niezmiennie budził dyskusje. W 1918 r. Komitet Lorda Haldane'a zaproponował, żeby rozdział funduszy pomiędzy poszczególne projekty badawcze był prowadzony przez Medical Research Committee niezależnie od rządu. Regułę tę nazywa się dziś zasadą Haldane'a.

*Choć działania Medical Research Committee podlegają jurysdykcji ministerstwa odpowiedzialnego za ubezpieczenia zdrowotne..., ministerstwo deleguje... na MRC obowiązki związane z wyborem celów, na które zostaną przeznaczone przychody komitetu, oraz stworzenie ram skutecznej i ekonomicznie uzasadnionej działalności tej instytucji.*²⁹

Medical Research Committee wywarł istotny wpływ na postęp badań w medycynie, również nad gruźlicą. W 1946 r. MRC przeprowadził pierwsze badanie kliniczne z randomizacją, oceniające streptomycynę w leczeniu gruźlicy.³⁰ Miało ono etyczne uzasadnienie, wzięwszy pod uwagę niewielką ilość dostępnego leku, a w badaniu tym porównywano streptomycynę z najlepszym z dostępnych ówczesnie standardów postępowania w gruźlicy opierającym się na leczeniu polegającym jedynie na wypoczynku w łóżku. MRC powołał też do życia jednostki badawcze zajmujące się gruźlicą. Ich najważniejsze osiągnięcia zostały przedstawione w tabeli 1.³¹

Rzeczywista wartość tego badania klinicznego staje się dobrze widoczna w świetle zmian w naturze problemu, jakim jest gruźlica współcześnie. Wiele problemów, z którymi borykamy się obecnie, zostało zidentyfikowanych właśnie w tym wczesnym okresie. Trzema najważniejszymi czynnikami, które wpłynęły na zmianę w postrzeganiu gruźlicy, były:

- Pojawienie się HIV i związanej z tym zwiększonej podatności na gruźlicę. Biorąc pod uwagę dużą częstość występowania zakażenia HIV, głównie w krajach rozwijających się, ryzyko wzrostu zapadalności na gruźlicę wydaje się nieuniknione i znaczące. Liczbę zachorowań na gruźlicę na świecie ocenia się na 9,2 mln rocznie, a zgonów z jej powodu – na 1,7 mln rocznie.³² Gruźlica i konsekwencje zakażenia HIV są najważniejszymi, niezależnymi od siebie przyczynami zgonów w populacji 12-14 mln osób zakażonych jednocześnie oboma drobnoustrojami.³³
- W latach 90. ub. w. po raz pierwszy wykryto wielolekową oporność niektórych szczepów prątka gruźlicy (MDR-TB – *multi-*

drug-resistant TB), definiowaną jako oporność na co najmniej dwa leki pierwszego rzutu. Pojawienie się tego problemu zostało trafnie przepowiedziane we wcześniejszych badaniach prowadzonych przez Medical Research Committee.³¹ Dobrze znane zjawisko powstawania oporności na leki przeciwpłatkowe pośrednio tłumaczy, dlaczego po wprowadzeniu do lecznictwa streptomycyny była ona skuteczna w monoterapii gruźliczego zapalenia opon mózgowych, w którym liczba drobnoustrojów jest mała.²⁴ Mechanizmy oporności na leki, jakie mogą wytwarzać prątki gruźlicy, są bardzo liczne,²⁴ i nie było zaskoczeniem, kiedy stwierdzono po raz pierwszy ich lekooporność w populacjach o niskim stopniu przestrzegania zasad dotyczących leczenia i dużym rozprzestrzenieniu prątków. Po pierwszych doniesieniach na temat oporności prątków pojawiły się alarmujące sygnały dotyczące dynamicznego narastania skali zjawiska, pochodzące z krajów rozwijających się i Europy Wschodniej, to jest obszarów częstego współwystępowania zakażenia HIV oraz niedostatecznej dostępności i niskiej jakości leków. Z niedawno opublikowanego raportu WHO wynika, że aż 5,3% (95% CI, 3,9-6,6) wszystkich izolowanych szczepów prątków gruźlicy na świecie stanowią szczepy charakteryzujące się wielolekową opornością. Ta wartość nie odzwierciedla olbrzymich różnic pomiędzy krajami – w krajach byłego Związku Radzieckiego odsetek szczepów opornych na co najmniej dwa leki pierwszego rzutu ocenia się na 35%.³⁵ Podobne liczby przytaczają źródła chińskie. Niepokój budzą również trendy obserwowane w poszczególnych regionach świata. Przykładowo, o ile kraje bałtyckie mają pod kontrolą zjawisko lekooporności, o tyle już w sąsiedniej Rosji problem wciąż narasta.^{35,36}

- Sytuację pogorszyło pojawienie się szczepów o znacznej oporności na leki stosowane w gruźlicy (XDR-TB – *extensively drug-resistant tuberculosis*). Są to szczepy *M. tuberculosis*, oporne co najmniej na ryfampicynę i izoniazyd, dowolny fluorochinolon i co najmniej jeden spośród trzech leków drugiego rzutu podawanych we wstrzyknięciach.³⁷ Z raportu WHO wynika, że około 2% izolowanych szczepów MDR-TB spełnia kryteria XDR-TB i wykazuje oporność na 3 z 6 grup leków drugiego rzutu.³⁷ Opisano występowanie tych drobnoustrojów w 49 krajach.³⁸ Ocenia się, że dane te nie doszacowują rzeczywistej skali problemu z trzech przyczyn:
 - Raporty mają charakter wyrwykowy i nie odzwierciedlają całości zjawiska. Dotyczy to w szczególności Afryki, w której zapadalność i chorobowość są najwyższe. Możliwość wykrywania XDR-TB ogranicza również bardzo mała liczba laboratoriów, znów przede wszystkim w Afryce.
 - Obserwuje się znaczącą zmienność pod względem odmian XDR-TB w poszczególnych krajach. Różnorodność ta jest szczególnie widoczna w krajach byłego Związku Radzieckiego, gdzie średni odsetek XDR wśród MDR-TB ocenia się na 10%, przy czym w różnych regionach notuje się znaczące różnice pod tym względem: w Armenii (4%) i Estonii (23,7%).
 - Coraz więcej dowodów przemawia za wzrastającą częstością wywoływanych przez MDR-TB i XDR-TB przypadków prze-

Tabela 1. Podsumowanie najważniejszych osiągnięć jednostek badawczych ds. gruźlicy powołanych przez Medical Research Committee

- 1946:** Pierwsze badanie, w którym oceniano przydatność streptomycyny jako uzupełnienia leczenia polegającego na wypoczynku w łóżku.
- 1948:** Wykazanie, że do pojawienia się oporności bakterii na streptomycynę lub kwas paraaminosalicylowy (PAS – *p-aminosalicylic*) dochodzi znamiennie rzadziej w przypadku leczenia skojarzonego przy użyciu obu leków.
- 1952-1955:** Wprowadzenie izoniazydu jako leku stosowanego w monoterapii bądź w skojarzeniu z PAS lub streptomycyną.
- 1958-1967:** Poszukiwanie schematów terapeutycznych dostosowanych do realiów krajów rozwijających się zakończone zastąpieniem tiacetazonu przez PAS.
- 1959:** Wykazanie, że leczenie chemioterapeutykami podawanymi w warunkach domowych jest równie skuteczne jak podawanymi w sanatorium i nie prowadzi do zwiększenia odsetka zakażeń u członków rodziny.
- Od 1958:** Wprowadzenie zasady pełnego nadzoru nad leczeniem chemioterapeutykami (bezpośredniej obserwacji leczenia), a następnie jej wdrożenie w Hongkongu i Madrasie.
- Od 1961:** Prace nad schematami leczenia przerywanymi, traktowanymi jako ułatwienie w realizacji zasady pełnego nadzoru.
- 1970:** Wykazanie po raz pierwszy, że dołączenie ryfampicyny lub pirazynamidu do schematu zawierającego streptomycynę i izoniazyd znacząco zmniejsza częstość nawrotów choroby.
- 1972-1974:** Wykazanie, że czas terapii można ograniczyć do 6 miesięcy dzięki wprowadzeniu ryfampicyny i pirazynamidu.
- 1976:** Zdefiniowanie nowoczesnych kursów krótkotrwałego leczenia z użyciem chemioterapeutyków poprzez wykazanie, że wyjątkowo silne działanie pirazynamidu ogranicza się do dwóch pierwszych miesięcy intensywnego leczenia, podczas gdy takie działanie ryfampicyny utrzymuje się także w fazie podtrzymującej.
- Od 1977:** Wykazanie korzyści ze schematów przerywanego krótkotrwałego leczenia. W szczególności dowiedzenie, że leki podawane trzy razy w tygodniu są równie skuteczne, a mniej toksyczne i tańsze od leków podawanych codziennie.

noszenia zakażeń w obrębie społeczności oraz występowania pierwotnych zakażeń tymi szczepami. Dowody na to pochodzą między innymi z badania przeprowadzonego wśród mieszkańców prowincji KwaZulu-Natal zakażonych wirusem HIV.³⁹ W badaniu analizowano materiał pobrany od pacjentów zakażonych HIV, z dodatnim wynikiem posiewu w kierunku gruźlicy, u których w trakcie kolejnych epizodów choroby izolowano szczepy MDR-TB lub XDR-TB. Ogólnie przyjętym wytłumaczeniem zjawiska było domniemane niepowodzenie leczenia lub niestosowanie się do zaleceń terapeutycznych. Z kolei u 17 osób genotypowanie wyjściowo izolowanych szczepów, pobranych przed rozpoczęciem leczenia obu epizodów choroby, wykazało, że rozwój oporności był następstwem reinfekcji, a nie pojawienia się mutacji w obrębie pierwotnego szczepu. Zakażenie wewnątrzszpitalne uznano za mało prawdopodobne z uwagi na znaczącą zmienność dyskwalifikującą hipotezę o punktowym źródle zakażenia.⁴⁰ Potwierdzeniem zasadności tej teorii były wnioski z wcześniejszych doniesień, w których sugerowano, że reinfekcja miała charakter egzogeny.³⁹ Niedawno opublikowane obserwacje badaczy z Szang-haju są co najmniej równie niepokojące. Ming Zhao i wsp. oceniali 4379 szczepów prątków gruźlicy, które poddano badaniu pod kątem lekowrażliwości. Szczepy te pochodziły ze zbioru obejmującego 19 722 nowe przypadki gruźlicy zarejestrowane w latach 2004-2007.⁴¹ Autorzy zidentyfikowali 247 (5,6%) przypadków MDR. Na 175 przypadków choroby, w których dysponowano izolacjami, 109 (62%) stanowiły zwykłe MDR, 55 szczepy pre-XDR [zdefiniowano je jako szczepy odporne na ryfampicynę i izoniazyd oraz dowolny fluorochinolon albo lek drugiego rzutu – przyp. red.] (31%), a 11 (7%) szczepy XDR.

60% MDR i 55% XDR stanowiły przypadki rozpoznane de novo u osób, które wcześniej nie stosowały leków przeciwegruźliczych.

Tym samym z punktu widzenia profilaktyki stajemy przed nowym zagrożeniem związanym z pojawieniem się szczepów MDR-TB i XDR-TB. Nie znamy sposobów zapobiegania temu zjawisku. Zapobieganie następstwom zakażenia szczepami wielolekoopornymi opiera się głównie na ograniczaniu ich transmisji w populacji poprzez opracowywanie skutecznych metod wykrywania i optymalizację leczenia poszczególnych chorych, jak też działania natury ogólnej, podobne do tych podejmowanych w erze przedantybiotykowej. Całość tych działań została podsumowana przez WHO w postaci programu o zasięgu międzynarodowym.^{32,35} Kluczowe znaczenie dla powodzenia tej misji ma opracowanie udoskonalonych metod bakteriologicznych i innych technik diagnostycznych.^{26,42} Równie ważny wydaje się skuteczny nadzór.^{32,36} Niestety, schematy terapeutyczne stosowane w przypadku zakażeń MDR są złożone, a ich wczesna i odległa skuteczność jest mała, głównie z uwagi na jednoczesne zakażenie HIV. Niemniej z niedawno opublikowanej metaanalizy⁴³ wynika, że istnieje szansa na poprawę skuteczności leczenia. Istotny dla niej okazał się czas terapii >18 miesięcy oraz sprawowanie ciągłego bezpośredniego nadzoru. Co ciekawe, nie zaobserwowano znamienych różnic pomiędzy schematami zindywidualizowanymi a standardowymi. W analizie pominięto inne znaczące trudności, szczególnie istotne przy ograniczonych zasobach, a wśród nich wsparcie pacjentów, obserwację, sprawny system zaopatrzenia oraz potrzebę konsekwencji w działaniach podejmowanych przez instytucje o zasięgu lokalnym i międzynarodowym. Zagadnienia te były przedmiotem obrad 62. World Health Assembly w Pekinie w 2009 r. oraz

Pacific Health Summit w 2009 r.⁴⁴ Pomimo starań efekty prac są nadal niezadowalające – odsetek niepowodzeń terapeutycznych, w tym zgonów, wynosi około 20% i nie spada poniżej wartości 12% nawet w badaniach klinicznych, których nadzór nad leczeniem jest ściślejszy. Koinfekcja HIV znacząco wpływa na obniżenie prawdopodobieństwa powodzenia terapii.⁴³

W przypadku XDR-TB sytuacja jest znacznie gorsza: w badaniu w KwaZulu-Natal zmarło 52 spośród 54 pacjentów zakażonych szczepami XDR, przy czym 70% zgonów zarejestrowano już w ciągu miesiąca od rozpoczęcia diagnostyki mikrobiologicznej w postaci pobrania próbki płwociny.⁴⁵ Rokowanie jest niekorzystne także u osób bez zakażenia HIV: w Korei Południowej leczenie kończyło się niepowodzeniem u 44% chorych zakażonych XDR-TB i u 27% pacjentów bez XDR-TB, a w Niemczech i we Włoszech zanotowano 5-krotny wzrost umieralności.³⁷ Leczenie jest długie, złożone i zindywidualizowane, a hospitalizacje kosztowne i długotrwałe. W niektórych przypadkach konieczne jest zastosowanie metod, które kojarzą się z odległą przeszłością, np. interwencji chirurgicznych.³⁷

Stąd w omawianej sytuacji podstawowym wyzwaniem jest udoskonalenie technologii diagnostycznych i nadzoru. Istnieje też pilna potrzeba opracowania nowych leków.^{26,46,47} Bez wątpienia postępy w leczeniu przełożą się na ograniczenie rozprzestrzeniania się infekcji MDR i XDR. Badania nad lekami nie powinny jednak odwracać uwagi od problemu znacznie istotniejszego, jakim jest skuteczna immunizacja, która mogłaby zastąpić BCG i przyczynić się do ograniczenia liczby zakażeń gruźlicą w skali ogólnoświatowej.²⁶ Zgodnie ze stanowiskiem WHO³² zarówno uzyskanie kontroli nad zachorowaniami na gruźlicę na świecie, jak i zminimalizowanie ryzyka związanego z MDR-TB i XDR-TB są możliwe jedynie w przypadku wdrożenia programu, który uzyska konsekwentne wsparcie ze strony stosownych instytucji o zasięgu lokalnym i międzynarodowym. Kluczowe znaczenie dla osiągnięcia tego celu ma powszechna zgoda na stałe przekazywanie odpowiednich zasobów na potrzeby walki z chorobą. Projekty badawcze muszą uwzględniać wiele aspektów. Z jednej strony powinniśmy wspierać badania podstawowe, szczególnie trudne do przeprowadzenia w przypadku prątków, a z drugiej udoskonalić zwierzęce modele gruźlicy oraz opracować nowe leki⁴⁷ i szczepionki.^{26,32} Warunkiem uzyskania ostatecznego sukcesu jest jednocześnie prowadzenie badań klinicznych i doświadczalnych, jak również koncentrowanie się nie tylko na klinicznej skuteczności interwencji, ale też na wydajności i konkurencyjności systemów zaopatrzenia.

Prowadzenie badań klinicznych w krajach o ograniczonych zasobach

W trakcie poprzedniego wykładu z cyklu Harveian Oration profesor Rawlins omawiał znaczenie, zalety i wady badań klinicznych jako źródła wiedzy opartej na dowodach naukowych.⁴⁸ [Prof. Rawlins w 2008 r. wygłosił wykład zatytułowany „De Testimonio: On the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions” – przyp. red.]. Stosunkowo nieskomplikowane badania

historyczne z lat 40. i 50. ub.w. zastąpiły nowe metody badawcze, w których koncentrowano się na wdrażaniu optymalnych schematów leczenia do codziennej praktyki. Przed wprowadzeniem interwencji prewencyjnych konieczna jest obiektywna ocena ich przydatności. Jest to szczególnie ważne w przypadku profilaktyki częstych chorób, która jest opracowywana z myślą o implementacji w krajach o ograniczonych zasobach.

Przykłady problemów, z jakimi zmagają się autorzy badań nad wprowadzeniem strategii profilaktycznych, dostarcza projekt DART (Delivery of Antiretroviral Therapy). Jest to największe badanie kliniczne poświęcone terapii antyretrowirusowej w Afryce wśród osób zakażonych HIV. Jego głównym celem było prześledzenie dróg zaopatrzenia w leki, a nie samego leczenia. W badaniu porównywano również rutynową, kliniczno-laboratoryjną metodę monitorowania toksyczności i skuteczności terapii z monitorowaniem klinicznym (w praktyce oznaczało to rezygnację z oznaczania liczby limfocytów CD4 i wykonywanie tego badania tylko wówczas, kiedy występowały objawy ciężkiej toksyczności lub kiedy z innych powodów wymagał tego stan kliniczny).

Najważniejszym wnioskiem z badania było to, że w skali populacyjnej regularne testy laboratoryjne przynoszą niewielką dodatkową korzyść w porównaniu ze szczegółowym monitorowaniem klinicznym. Około 5 lat przeżywało 90% osób monitorowanych na podstawie parametrów laboratoryjnych i klinicznych oraz 87% monitorowanych wyłącznie na podstawie parametrów klinicznych. Ten niewielki wzrost ryzyka związany z niewykonywaniem badań laboratoryjnych należy przeciwstawić znacznie wyższym kosztom i problemom logistycznym związanym z metodami monitorowania laboratoryjno-klinicznego (koszty wyższe o 27%). Po dołączeniu rutynowych testów laboratoryjnych do leczenia antyretrowirusowego stosowanego w ramach DART wartość współczynnika ICER (*incremental cost-effectiveness ratio*), odzwierciedlającego stosunek kosztów interwencji do dodatkowych korzyści z jej zastosowania w postaci wydłużenia przeżycia, wynosiła 8312 dolarów i przekraczała górną granicę opłacalności oceniającej efektywność kosztów w Ugandzie i Zimbabwie, wyznaczoną przez WHO na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto. W warunkiem opłacalności interwencji byłoby obniżenie kosztów oznaczenia liczby limfocytów CD4 do <4 dolarów za badanie.

Wyniki analiz ekonomicznych przeprowadzonych na podstawie danych z projektu DART wskazują również na to, że utrata dodatkowych lat życia związana z monitorowaniem na podstawie parametrów klinicznych, ale nie laboratoryjnych, byłaby bardzo niewielka w porównaniu z tą wynikającą z niestosowania leczenia antyretrowirusowego. Wprowadzenie w życie wniosków z badania mogłoby przyczynić się do objęcia leczeniem większej liczby mieszkańców Afryki zakażonych HIV dzięki przesunięciu kwot wydatkowanych obecnie na rutynowe badania laboratoryjne wykonywane w ramach monitorowania skuteczności terapii antyretrowirusowej. Wdrożenie tych propozycji stanowi wyzwanie dla lokalnych i międzynarodowych instytucji związanych z ochroną zdrowia, podmiotów odpowiedzialnych za decyzje dotyczące rozdziału zasobów, jak również

samych społeczeństw, które dotyka choroba. Przekonanie bezpośrednich beneficjentów wydaje się najtrudniejsze. Utrwaliło się bowiem przekonanie, że leczenie antyretrowirusowe może być skuteczne tylko wówczas, kiedy towarzyszy mu wykonywanie badań laboratoryjnych. Rezygnacja z tych badań zrodzi nieuniknione podejrzenie, że chorzy z krajów Trzeciego Świata otrzymują opiekę medyczną drugiej kategorii.

Mimo że wyniki tych badań [potwierdzających zasadność zwiększenia dostępności do leczenia antyretrowirusowego kosztem monitorowania laboratoryjnego – przyp. red.] są szczególnie istotne dla osób zakażonych HIV, zanim rozpocznie się wdrażanie takich rozwiązań w krajach Trzeciego Świata, należy rozważyć następujące kwestie:

- W projekcie DART wzięło udział 3316 osób obserwowanych przez 199 badaczy wielu specjalności, klinicznych i pozaklinicznych, w tym 173 pochodzących z Afryki. Rodzi to pytania o możliwy związek pomiędzy udziałem w badaniu a dalszym przebiegiem kariery tychże badaczy i ich wcześniejszym przygotowaniem do pracy. Udział w badaniach klinicznych stanowi doskonałą okazję do zaistnienia na rynku medycznym, a dodatkową motywacją są czynniki finansowe związane z ich prowadzeniem.
- To badanie, jak również wiele innych, zaowocowało dużą liczbą publikacji poświęconych analizie drugorzędowych punktów końcowych, jak też innymi pracami, w których wykorzystywano dane z kohorty ocenianej pod kątem pierwszorzędowych punktów końcowych (dotąd 10 publikacji i 40 prezentacji). Należy zadbać o to, żeby publikacje te nie przyćmiły głównych celów badania, są one jednak źródłem nowych, interesujących danych, które mogą być punktem wyjścia do pogłębionych dociekań. Strategia wszechstronnego wykorzystania danych z projektu jest ważna dla podtrzymania morale i rozwoju zawodowego badaczy, choć nie zawsze daje się uzyskać finansowe wsparcie dla tego typu działań.
- Finansowy udział Medical Research College w projekcie DART wyniósł 5,5 mln funtów szterlingów. Był on jednym z trzech głównych sponsorów, oprócz Fundacji Rockefellera i Department for International Development. Łączne bezpośrednie koszty oceniono na 14,2 mln funtów. Podana kwota nie obejmowała kosztów dostarczenia leków, które pokrywali producenci. Projekty badawcze o takiej skali wymagają zaangażowania licznych sponsorów, którzy wyrażają zgodę na przeprowadzenie badania i na jego ewentualne następstwa. Współuczestnictwo w finansowaniu oznacza konieczność określenia priorytetowych oczekiwań przez konsorcja sponsorskie. Nieuwzględnienie oczekiwań jednego z głównych donatorów może oznaczać istotne problemy w realizacji projektu. Co więcej, większość badań nad interwencjami profilaktycznymi nie zawiera punktów końcowych, które miałyby dla sponsorów znaczenie komercyjne. Przerzuca to odpowiedzialność za finansowanie tego typu projektów na sektor publiczny i instytucje charytatywne. W efekcie pomimo zaangażowania sponsorów

postęp siłą rzeczy będzie powolny i doprowadzi do frustracji wszystkich stron – sponsorów, badaczy, polityków, a co najgorsze, również pacjentów i opinii publicznej. Istnieje więc potrzeba przeprowadzenia zakrojonej na dużą skalę, otwartej debaty na temat powszechniejszego zastosowania tych interwencji, w których przypadku nie dysponujemy dowodami na skuteczność pochodzącymi z badań klinicznych.

- W badaniu założono 5-letni okres obserwacji do osiągnięcia pierwszorzędnego punktu końcowego. W przyszłych projektach badawczych uzyskanie pierwszorzędowych punktów końcowych może wymagać dziesięcioleci obserwacji, jak również udziału dużych populacji wywodzących się z różnych obszarów. Jednym z pierwszych takich badań jest MRC Gambia Hepatitis, które rozpoczęto w 1986 r. od ogólnokrajowej, 4-letniej akcji szczepień przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B około 60 tys. niemowląt i porównaniu tej grupy z podobną liczbowo populacją niemowląt, których nie poddano szczepieniu. Punktem końcowym tego badania było rozpoznanie pierwotnego raka wątrobowokomórkowego i innych przewlekłych chorób wątroby po 40 latach. Ocena tego parametru wymagała odpowiedniej obserwacji oraz opracowania narzędzi do skutecznego nadzoru pod kątem rozwoju wymienionych chorób. Badanie trwa^{49,50} i pojawiają się nowe metody wykrywania schorzeń wątroby, ale powstają trudności związane z utrzymaniem zainteresowania i zaangażowania uczestników badania, badaczy, a w szczególności sponsorów – tym bardziej że wszystkie strony argumentują, iż korzyści ze szczepień zostały już dawno udowodnione na podstawie innych badań.⁵¹ Konsekwencja w udziale w badaniu i prowadzeniu go jest zatem kluczem do jego sukcesu.

Podobne problemy mogą pojawiać się podczas realizacji konkretnych projektów i podczas opracowywania i wdrażania strategii zmierzających do ograniczenia częstych chorób niezakaźnych. Sponsorzy badań i politycy powinni zdecydować, jakich dowodów potrzebują do wdrożenia interwencji i jak rozdysponować ograniczone zasoby, żeby uzyskać zamierzony cel.

Szczepionki przeciwko rakowi szyjki macicy

Rak szyjki macicy jest drugim pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym u kobiet na świecie. Liczbę zgonów z jego powodu ocenia się na blisko 260 tys. rocznie, z czego 80% przypada na niektóre kraje Trzeciego Świata – Afryki Subsaharyjskiej i południowoamerykańskie. Jest to wciąż choroba najbiedniejszych warstw społecznych, charakteryzująca się najsilniejszą spośród nowotworów korelacją z niskim statusem socjoekonomicznym, nawet w najbiedniejszych krajach.^{52,53} W krajach zachodnich przesiewowe badanie cytologiczne w kierunku raka szyjki macicy doprowadziło do zmniejszenia zapadalności na tę chorobę, a dzięki modyfikacji schematów badań przesiewowych może być jeszcze skuteczniejsze i zasadne ekonomicznie.⁵⁴ Związek pomiędzy wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV – *human papillomavirus*) a rakiem szyjki macicy został po raz pierwszy wykazany przez Haraldą zur Hausena, którego uhonorowano za to

Nagroda Nobla w 2008 r.⁵⁵ Relacja ta została potwierdzona w wielu kolejnych badaniach.⁵⁶ Wyniki badań epidemiologicznych przeprowadzonych przez International Agency for Research on Cancer (IARC) wskazują na to, że większość przypadków raka szyjki macicy na świecie ma związek z 16. i 18. typem HPV. Pięćdziesiąt siedem typów HPV tworzy dużą rodzinę pozbawionych otoczki wirusów zawierających podwójną nić DNA. Charakteryzują się one swoistością gatunkową i odrębnością tropizmów związaną z podtypami genetycznymi. Zakażenie narządów płciowych podtypami HPV, w szczególności jego onkogennymi odmianami, jest niezwykle częste. Zazwyczaj dochodzi do niego wkrótce po rozpoczęciu aktywności seksualnej.⁵⁸ Te obserwacje epidemiologiczne potwierdziły się w wielu badaniach podstawowych, w których wykazano onkogenny potencjał dwóch niestrukturalnych białek HPV – E6 i E7 – związany z transformacją nowotworową.^{59,60} Białka te interferują z p53 i Rb wewnątrz komórki, co zaburza procesy regulacji wzrostu. Jeśli zakażenie wirusem się utrzymuje, może dojść do kolejnych mutacji prowadzących do charakterystycznych zmian komórkowych o różnych stopniach zaawansowania, począwszy od tych, które są widoczne w badaniu cytologicznym, poprzez nieprawidłowości histologiczne, aż do inwazyjnego raka.⁵⁶ Proces ten jest zależny od trwałości wirusa, czynników sprzyjających transformacji nowotworowej, czynników ryzyka, a także od czasu od pierwotnego zakażenia wirusem.^{55,56,61} Czas, jaki upłynął od zakażenia, a także częstość naturalnych regresji na każdym z przedinwazyjnych etapów choroby mają decydujący wpływ na sukces badania przesiewowego i leczenia w wczesnej fazie inwazyjnego raka szyjki macicy.^{61,62}

Prace badawcze zostały ukierunkowane na wykorzystanie zjawiska antygenowości białek wirusa w leczeniu i profilaktyce raka szyjki macicy. Od lat interesowaliśmy się rolą odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego w przeciwdziałaniu przewlekłym zakażeniom wirusowym u ludzi.⁶³ Stała ekspresja białek E6 i E7 odgrywa kluczową rolę w podtrzymaniu transformacji nowotworowej zakażonych komórek [a dodatkowo czyniła je obiecującymi celami immunoterapii opartej na limfocytach T cytotoksycznych (*CTL-based immunotherapy*) – przyp. red.⁶⁸]. Podejrzewaliśmy, że limfocyty T cytotoksyczne CD8+ mogą odegrać rolę w immunoterapii w przypadkach, w których doszło już do rozwoju nowotworu złośliwego. Opracowano więc wektor oparty na wirusie krowianki, za którego pośrednictwem wygenerowano zmiany (wywołując kierunkową mutację) w obrębie miejsca wiązania białka Rb.⁶⁴ [Ten rekombinowany wirus krowianki, nazwany TA-HPV, powstał ze szczepu krowianki Wyeth i cechuje się ekspresją zmodyfikowanych białek E6 i E7 HPV typu 16 i 18 – przyp. red.]. Ta technika została wykorzystana do zaszczepienia 8 pacjentek z zaawansowanym rakiem szyjki macicy, co doprowadziło do wytworzenia limfocytów T cytotoksycznych CD8+, swoistych wobec białek wirusa (ryc. 3).⁶⁵ Limfocyty T cytotoksyczne wykrywano również u pacjentek z rakiem szyjki macicy w stadium ograniczonym i w fazie przedinwazyjnej w tkance guza.^{66,67} Komórki raka szyjki macicy są jednak w stanie przełamać tę odpowiedź immunologiczną^{68,69} – wiąże się to z wystąpieniem mutacji w komórkach

raka wpływających na prezentację antygenów przez komórki MHC klasy I.⁷⁰ Najprawdopodobniej w odpowiedzi na zakażenie narządów płciowych przez HPV wytwarzane są limfocyty T cytotoksyczne CD8+ swoiste wobec białek E6 i E7 prezentowanych przez cząsteczki MHC klasy I i dzięki temu zakażenie może zostać zwalczone. Zaobserwowana duża częstość mutacji w obrębie cząsteczek MHC klasy I wskazuje jednak, że stanowią one istotny mechanizm ograniczania inwazyjności nowotworu, ponieważ przełamanie odpowiedzi immunologicznej związanej z prezentacją antygenów przez cząsteczki MHC klasy I jest czynnikiem towarzyszącym inwazji komórek nowotworowych. Tym samym można przypuszczać, że pomyślność immunoterapii będzie wymagała nie tylko doprowadzenia do wytworzenia komórek efektorowych w postaci swoistych limfocytów T, ale również modyfikacji zdolności komórek docelowych do prezentacji antygenów.

Immunoterapia może stanowić istotne uzupełnienie metod leczenia, ale najważniejszym celem jest skuteczna profilaktyka pierwotna choroby. Dwoóm grupom badaczy udało się niezależnie od siebie opracować cząsteczki wirusopodobne (VLP – *virus-like particles*), które w modelach zwierzęcych wykazały działanie immunogenne i ochronne.^{71,72} Cząsteczki te, składające się z białek strukturalnych tworzących wirion, zostały wykorzystane w dwóch szczepionkach: czterowalentnej szczepionce (Gardasil) zawierającej białka L1 i L2 wchodzące w skład 16 i 18 podtypu HPV, ale również dwóch innych, częstych podtypów związanych z kłykcinami kończystymi – HPV 6 i 11 oraz dwuwalentnej szczepionce (Cervarix) zawierającej białka 16 i 18 podtypu HPV. Wyniki pierwszych badań przeprowadzonych u ludzi były spektakularne.⁷³ Zaobserwowano silną immunogenność (średnio 1510 jednostek przeciwciał u biorców szczepionki i <6 w grupie kontrolnej (n=619 v. 631)). Utrzymywanie się wirusa przez okres >6 miesięcy stwierdzono odpowiednio w przypadku 0/100 osobolat i 3,8/100 osobolat (stwierdzono 41 przypadków utrzymywania się zakażenia w grupie kontrolnej). Choć okres obserwacji był krótki, nie zarejestrowano działań niepożądanych. Wczesne wyniki kolejnych badań, z dłuższym okresem obserwacji, potwierdzają trwałe korzyści wynikające ze szczepień.⁷⁴⁻⁷⁷ Co ciekawe, z niektórych prac wynika, że może dochodzić do reakcji krzyżowej na blisko spokrewnione podtypy HPV,⁷⁵ ale – zgodnie z przewidywaniami – wymienione szczepionki nie przynoszą żadnych korzyści osobom, które zostały już zakażone. Te wyjątkowo zachęcające wyniki badań doprowadziły do znaczących zmian w zakresie strategii postępowania i w Wielkiej Brytanii wprowadzono ogólnokrajowy program szczepień przeciw HPV. Kilka kwestii wciąż jednak wymaga rozwiązania:

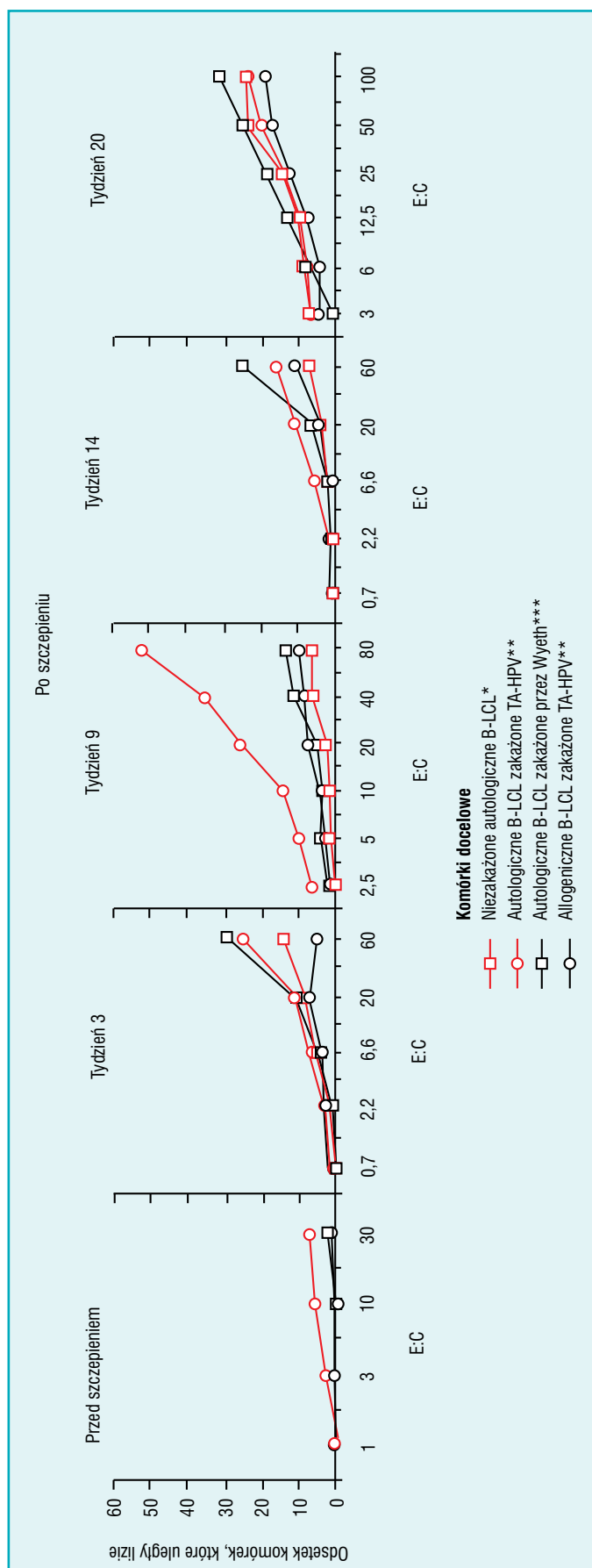
- Szczepienia oferuje się dziewczętom w wieku 11 lat. Jaka byłaby wartość tych szczepień w późniejszych okresach życia i zaszczepienia także starszej populacji?
- Należy zapewnić dalszy, stały dostęp do badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy. Czy jednak strategia tych badań wymaga udoskonalenia?
- Czy należy szczepić mężczyzn, w szczególności jeśli okaże się, że szczepionka chroni przed rakiem odbytu?

- Jaka powinna być wyszczepialność w populacji i czy istnieje potrzeba powtórnego zaszczepienia?
- Jak jest odległe bezpieczeństwo tych szczepień?
- Czy są one zasadne ekonomicznie?

Konieczna jest ponadto debata na temat akceptacji szczepień ze względu na szczególny charakter tego rodzaju immunizacji, ponieważ szczepionka przeciwko rakowi szyjki macicy jako ochrona przed chorobą przenoszoną drogą płciową budzi duże emocje i sprzeciw u części społeczeństwa. Zasadność proponowania szczepionki w innych grupach wiekowych zależy od wieku rozpoczęcia aktywności płciowej oraz prawdopodobieństwa wcześniejszego zakażenia. Z ostatnich badań przeprowadzonych w Boliwii wynika, że szczepionka jest równie skuteczna w indukowaniu odporności u kobiet w wieku 25-45 lat, u których wcześniej nie doszło do zakażenia.^{78,79}

Autorzy większości badań poświęconych analizie zasadności ekonomicznej, definiując kluczowe parametry, opierają się na założeniach, a nie twardych danych. Nie ma wątpliwości, że zaszczepienie 90% dziewcząt w wieku 11-12 lat doprowadzi do spadku zapadalności na raka szyjki macicy, choć na ten efekt będzie trzeba czekać ponad 30 lat, zakładając, że szczepionka zapewni ochronę na całe życie.⁸⁰ Choć dane wskazują na trwałą, wieloletnią ochronę, w późnym okresie życia przeciwciała mogą utrzymywać się w niewystarczającym, niezapewniającym jej mianie. Oczywiście rozwiązaniem mogłoby być powtarzne szczepienie, jednak takie postępowanie zwiększyłoby ogromnie koszty programu szczepień.⁸¹ Pomimo tych zastrzeżeń wyniki modelowania i dane wskazują na zasadność prowadzenia szczepień na skalę ogólnokrajową.

Pojawiają się jednak kolejne pytania. Po pierwsze, czy należy szczepić mężczyzn, zarówno z uwagi na to, że mogą przenosić chorobę, jak też z myślą o ochronie przed innymi zmianami



□ Rycina 3. Powstawanie swoistych wobec HPV limfocytów T cytotoksycznych CD8+ po podaniu rekombinowanej szczepionki opartej na wirusie krowianki, charakteryzującej się ekspresją zmodyfikowanych białek E6 i E7 HPV typu 16 i 18⁶⁵

E – komórki efektorowe, C – komórki docelowe

*B-LCL (*B-lymphoblastoid cell lines*) – linie komórek B-limfoblastycznych

**TA-HPV – rekombinowany wirus krowianki z ekspresją zmodyfikowanych białek E6 i E7 HPV typu 16 i 18

***Wyeth – szczep krowianki wykorzystywany do produkcji szczepionek przeciw ospie prawdziwej produkowany przez firmę Wyeth

związanymi z HPV. Pytanie wciąż pozostaje otwarte, choć z większości modeli wynika, że jeśli przyjąć za pierwszorzędowy punkt końcowy uniknięcie raka szyjki macicy, to jego osiągnięcie wymagać będzie zaszczepienia 80% dziewcząt, a zaszczepienie chłopców nie przełoży się na korzyści zdrowotne uzasadniające wydatki związane z tą strategią postępowania.⁸²

Poza tym szczepienia nie umożliwią uzyskania oszczędności wynikających z ewentualnego ograniczenia skali badań przesiewowych. Jest wiele przyczyn takiego stanu rzeczy:

- nie wiemy, jak długo trwa ochronne działanie szczepionki
- szczepionki zawierają ograniczoną liczbę onkogennych podtypów HPV
- musimy objąć opieką osoby niezaszczepione
- nie wiemy, jaki stopień odporności populacyjnej uzyska się dzięki szczepieniom.

Czy obecny program badań przesiewowych jest na tyle dobry, że umożliwi rozwiązanie tych problemów w bliskiej przyszłości? Program badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy okazał się sukcesem – bez wątpienia przyczynił się do ograniczenia liczby nowych przypadków nowotworu i związanej z nim umieralności.^{83,84} Obecnie choroba dotyka przede wszystkim te kobiety, które nie poddają się badaniom. Z ostatnich badań wynika, że istnieje potrzeba poszerzenia skryningu cytologicznego o badanie w kierunku HPV:

- Castle i wsp. w badaniu przeprowadzonym w Kostaryce stwierdzili, że na raka szyjki macicy w stadium przedinwazyjnym zachoruje w ciągu 3-5 lat 20% kobiet z trwającym co najmniej rok zakażeniem HPV i 40% kobiet z przewlekłym zakażeniem HPV typu 16.⁸⁵
- Sasieni i wsp. stwierdzili, że cytologia szyjki macicy jest skuteczna w wykrywaniu raka u kobiet pomiędzy 35. a 64. r.ż., ma mniejszą wartość u kobiet w wieku 25-34 lata i jest całkowicie bezwartościowa u kobiet pomiędzy 20. a 24. r.ż.⁸⁶
- Grupa TOMBOLA, poszukująca optymalnej metody postępowania w przypadku dysplazji niskiego stopnia wykrytej w badaniu cytologicznym, stwierdziła, że niezwłoczne skierowanie na kolposkopię nie ma wyższości nad nadzorem cytologicznym,⁸⁷ a biopsja i usunięcie nieprawidłowej tkanki pętlą diatermiczną są równie skuteczne, przy czym ta ostatnia metoda jest ewidentnie nadużywana.⁸⁸ Nie wykazano również znamiennej różnicy w zasadności ekonomicznej tych interwencji.⁸⁹
- Badanie w kierunku HPV umożliwia trafniejszą stratyfikację stadiów choroby.⁹⁰

Jak wyglądałby optymalny program badań przesiewowych wspomagający szczepienia przeciwko HPV? Większość współczesnych danych wskazuje na zasadność zastąpienia cytologii badaniami na obecność HPV, powtarzanimi w dłuższych odstępach niż te, w których obecnie wykonywana jest cytologia. Sama cytologia byłaby z kolei pomocna w wyłanianiu osób z grup najwyższego ryzyka.⁹¹ Należy zdawać sobie sprawę z tego, że zmiana sposobu postępowania będzie kosztowna, wzięwszy pod uwagę konieczność przeprowadzenia działań edukacyjnych, zorganizowanie

praktyki klinicznej (żeby uniknąć niepotrzebnego leczenia) oraz akceptację zmian w wytycznych postępowania. Ostatecznie jednak najważniejszym wyzwaniem będzie uzyskanie zgody samych kobiet na zmianę. Trudność może wynikać zarówno z wydłużenia odstępów pomiędzy kolejnymi badaniami przesiewowymi (kobiety z grupy niskiego ryzyka zmian nowotworowych mogą się obawiać, że w tym czasie dojdzie do rozwoju nowotworu złośliwego), jak i z samej zmiany sposobu postępowania. Szczególnie trudno będzie przekonać kobiety do tego, że zakażenie HPV, do którego dochodzi w późniejszym okresie życia, ma łagodny charakter i może nie wymagać żadnej interwencji i że ścisły nadzór może mieć znacznie większą wartość niż szybka interwencja.

Problem akceptacji dotyczy nie tylko kwestii związanych ze zmianami w zakresie badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy, ale też akceptacji samej idei szczepień przez dziewczęta z grup ryzyka i ich rodziców, jak też przez opinię publiczną.⁹²⁻⁹⁴ Pojawia się zatem kilka kwestii:

- Jaki jest stosunek kosztów do korzyści w ocenie pacjentki, rodzica oraz lekarza, przy założeniu, że ryzyko wystąpienia choroby jest niskie, a kobieta regularnie poddaje się badaniom przesiewowym? Odpowiedź na to pytanie wymaga pogłębienia wiedzy na temat ryzyka.
- Do najistotniejszych działań niepożądanych, monitorowanych obecnie przez VAERS (US Vaccine Adverse Events Reporting System), należą: reakcja anafilaktyczna, zespół Guillain-Barrégo, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie trzustki oraz zakrzepica żył głębokich. Częstość występowania większości z nich jest podobna jak w przypadku szczepień przeciwko innym chorobom, jednak dobrowolność wprowadzania danych do rejestru powoduje, że nie może być on traktowany na równi z obserwacją w przebiegu badań z grupą kontrolną.⁹³ Kluczową rolę odgrywa więc to, jakie objawy występują u pacjenta i czy są one postrzegane jako objawy niepożądane.
- Niepokojące jest przekonanie o tym, że amerykańskie instytucje i towarzystwa naukowe promujące ideę szczepień korzystały ze wsparcia przemysłu farmaceutycznego, również przed rozpoczęciem badań, w których wykazano kliniczną skuteczność interwencji.^{94,95}

To, czy te opinie znajdują potwierdzenie w rzeczywistości, jest mało istotne. Istotne jest to, że takie przekonanie może mieć duża grupa społeczeństwa. Należy zatem zwrócić większą niż dotychczas uwagę na niezależne poradnictwo oraz na pogłębianie wiedzy społeczeństwa, uświadamianie i rozwiewanie wątpliwości wszędzie tam, gdzie się pojawiają. Jeśli nie wyciągniemy wniosków z lekcji, jakie daje nam historia, począwszy od szczepień przeciw ospie, skończywszy na szczepieniach MMR, znów popełnimy te same błędy. Najważniejszą i ostateczną kwestią jest nie tyle dostęp do technologii, ile uzyskanie akceptacji dla idei szczepień, a tym samym zwiększenie prawdopodobieństwa skutecznej realizacji tego, co wydaje się optymalnym rozwiązaniem w przypadku raka szyjki macicy.

Wszystkie wymienione zagadnienia są niezwykle istotne, największą jednak korzyść o zasięgu globalnym uzyska się wówczas, kiedy program szczepień obejmie mieszkańców krajów Trzeciego

Świata. Czy ma to szanse powodzenia? Z większości badań nad częstością występowania HPV w tkance nowotworowej przeprowadzonych w krajach rozwijających się wynika, że wciąż dominują podtypy wirusa 16. i 18., a wprowadzenie w życie interwencji, którymi dysponujemy, pomimo ich niedoskonałości, przełożyłoby się na znamienne obniżenie zachorowalności i chorobowości.^{56,57} Z drugiej strony wielu autorów potwierdza, że częstość zakażenia innymi niż 16. i 18. onkogennymi typami wirusa jest w świecie rozwijającym się znacznie częstsza, a typy HPV są bardziej różnorodne niż w krajach zachodnich (badanie Gambia⁹⁶). Dużym problemem w słabo rozwiniętych regionach świata jest możliwość wdrożenia interwencji będących przedmiotem badań naukowych, mimo że zapewne będą one oceniane także w środowisku, które ma być ich beneficjentem. Wątpliwości dotyczą:

- **Możliwości zastosowania.** Jest ona tematem trwających badań, choć prawdopodobnie nie uda się rozwiązać wątpliwości odnośnie do tego, czy testowana interwencja jest najlepszą, jaką można wdrożyć w krajach o szczególnie ograniczonych zasobach. Drugie pytanie dotyczy tego, czy interwencja uznana za optymalną w krajach zachodnich jest jedynym skutecznym sposobem ograniczenia skali choroby.
- **Kosztów.** Problem nie ogranicza się tylko do kosztu szczepionki, ale obejmuje koszt całego systemu dystrybucji szczepionek oraz koszt opieki klinicznej.
- **Dostępu do badań przesiewowych oraz skutecznego nadzoru i badań kontrolnych.**
- **Akceptacji szczepionki przez społeczeństwo.** Kluczową rolę odgrywa w tym przypadku edukacja i uświadomienie natury raka szyjki macicy. Te działania powinny być zgodne z celami edukacyjnymi zdefiniowanymi przez WHO w Millennium Development Goal.
- **Miejsca na liście priorytetów, na którym znajdują się te działania w krajach o ograniczonych zasobach finansowych.**
- **Przekonania międzynarodowej społeczności co do potrzeby poniesienia kosztów i wspierania walki z rakiem szyjki macicy.**

Co zaskakujące, mimo że nie ma wątpliwości, że współczesne interwencje zmierzające do ograniczenia częstości raka szyjki macicy mogą być z powodzeniem wprowadzone w życie we wszystkich krajach, tylko część państw uznaje ten cel za możliwy do zrealizowania. W wielu przypadkach decydujące znaczenie będzie miało to, że w badaniach przesiewowych ograniczy się udział powszechnej do tej pory cytologii. Wiele ciekawych obserwacji przyniosło niedawno opublikowane badanie nad skriningiem w kierunku HPV w Indiach, przeprowadzone przez IARC.⁹⁷ W badaniu, do którego włączono mieszkańców kilkunastu wsi i grupy te poddano randomizacji, oceniano osobno następujące metody skriningu: badanie na obecność HPV, cytologię i ocenę wizualną z zastosowaniem kwasu octowego. Autorzy wykazali, że jedyną interwencją związaną ze znamienym zmniejszeniem liczby zaawansowanego raka szyjki macicy i zgonów z powodu raka szyjki macicy było badanie w kierunku obecności HPV. Test na HPV może być więc uznawany za równoległą, a przez niektórych za

alternatywną metodę w stosunku do szczepień. Istnieje potrzeba przeprowadzenia kolejnych badań, które pomogą w zdefiniowaniu optymalnej strategii prewencji, nadzoru, opieki klinicznej, z uwzględnieniem analizy zasadności ekonomicznej. Należy jednak zdawać sobie sprawę z tego, że ich charakterystyka będzie zbliżona do projektu DART, a tym samym realizacja będzie wymagała konsekwencji sponsorów i badaczy.

Problem chorób niezakaźnych

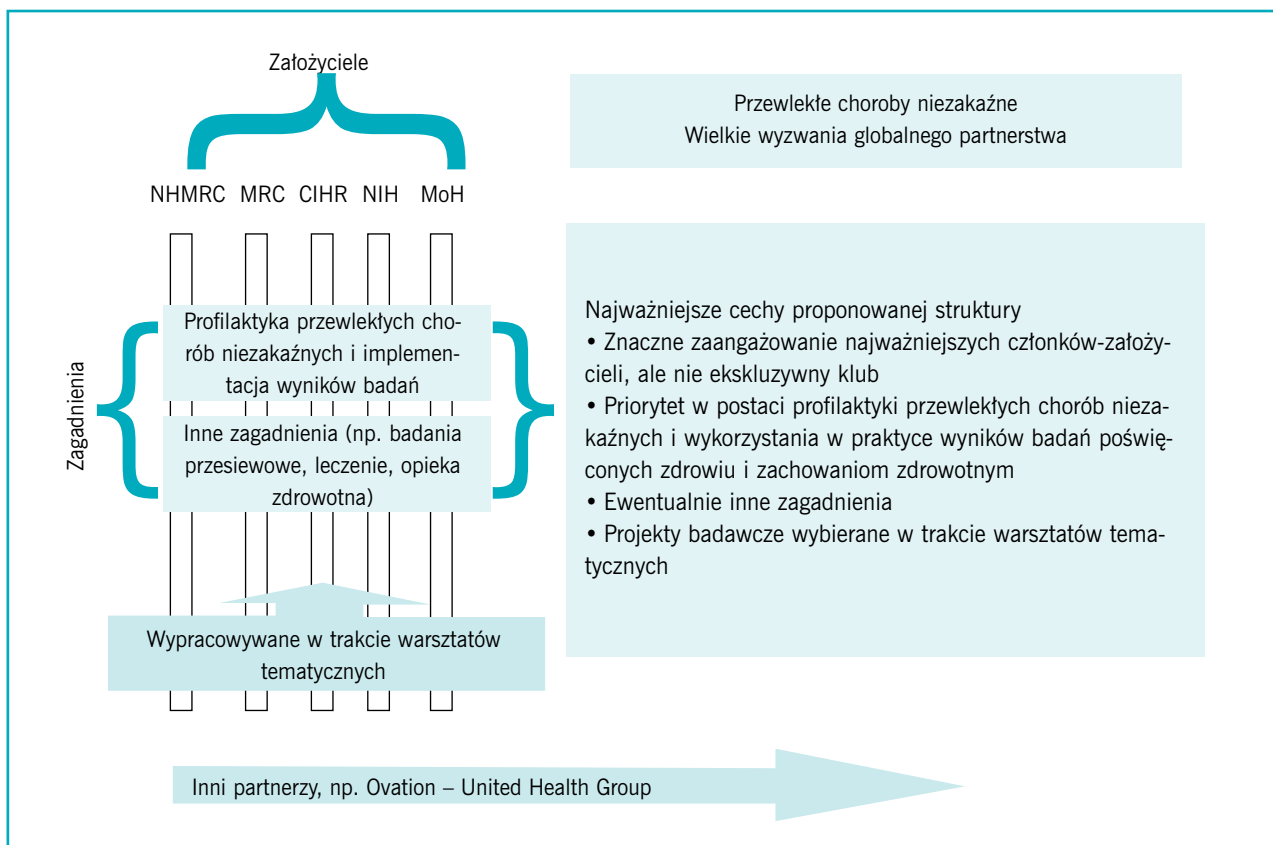
Raka szyjki macicy można traktować jako punkt styczny problemów związanych z chorobami zakaźnymi i niezakaźnymi. W aspekcie prewencji jest on bowiem odległym następstwem choroby zakaźnej przenoszonej drogą płciową. Problemem, z którym zaczynają borykać się kraje Trzeciego Świata, są tzw. choroby dobrobytu. Podczas gdy wiele krajów rozwijających się wciąż walczy z chorobami zakaźnymi, epidemia chorób niezakaźnych jest już coraz bliżej. Zostało to przewidziane przez Richarda Dolla podczas wygłoszonego przez niego w 1982 r. wykładu z cyklu Harveian Oration.⁹⁸

Choroby niezakaźne odpowiadają obecnie za 60% zgonów na świecie, a wbrew powszechnemu przekonaniu 80% wszystkich zgonów spowodowanych nimi rejestruje się w krajach rozwijających się.⁹⁹ Za wysoką umieralność odpowiadają głównie choroby układu krążenia, nowotwory złośliwe (w szczególności te związane z paleniem tytoniu), przewlekła obturacyjna choroba płuc i cukrzyca. Statystyki są zatrważające, jednak bardziej niepokojące jest to, że 44% wszystkich zgonów, którym można było zapobiec, notuje się w krajach rozwijających się – jest to niemal dwa razy więcej w porównaniu z liczbą możliwych do uniknięcia zgonów związanych z chorobami zakaźnymi.⁹⁹

W badaniu Delphi opisano 6 głównych celów:⁹⁹

- Rozbudzenie świadomości społecznej dotyczącej problemu.
- Zmodyfikowanie ekonomii, prawa i polityki dotyczącej ochrony środowiska w taki sposób, żeby uwzględniały omawiane kwestie.
- Bezpośrednia modyfikacja znaczących czynników ryzyka.
- Bliższe współdziałanie z lokalnymi społecznościami w celu lepszego zrozumienia przez nie następstw planowanych działań, jak też aktywizacja miejscowego biznesu i sektora przemysłowego, który skorzysta z poprawy stanu zdrowia miejscowej ludności.
- Uświadomienie konieczności podjęcia działań zmierzających do ograniczenia wpływu ubóstwa i nieplanowanej urbanizacji.
- Reorganizacja systemów opieki zdrowotnej z ukierunkowanych na choroby zakaźne na nastawione na długoterminową opiekę medyczną.

Powyższe zagadnienia wymagają omówienia na forum międzynarodowym i nie powinny być pozostawione instytucjom lokalnym. Szefowie organizacji ds. badań biomedycznych, finansowanych ze środków publicznych, wspólnie opracowali zarys działań zmierzających do pozyskania partnerów chętnych do przekazania środków finansowych na te cele (ryc. 4). Obecnie we wspólnym dziele w ramach Global Alliance for Chronic Diseases uczestniczą:



Rycina 4. Powołanie Global Alliance for Chronic Diseases

NHMRC – National Health and Medical Research Council of Australia, MRC – Medical Research Council, CIHR – Canadian Institute of Health Research, NIH – National Institutes of Health, MoH – Ministry of Health/Chinese Academy of Medical Sciences

Medical Research Council, National Institutes of Health, Canadian Institute of Health Research, National Health and Medical Research Council of Australia, Chinese Academy of Medical Science oraz Indian Council for Medical Research.¹⁰⁰ Partnerzy powierzają do wspólnego zarządzania zasoby, które umożliwią przeprowadzenie badań koncentrujących się na prewencji i interwencji przynoszących korzyści zdrowotne. Szczegóły działań określił komitet badawczy (listopad 2009) [więcej informacji na www.ga-cd.org – przyp. red.]. Dopiero wówczas zostaną zdefiniowane priorytety badawcze, choć już teraz można prognozować, że na początku szczególnie uwaga zostanie zwrócona na choroby związane z dietą i odżywianiem oraz układem oddechowym. W dalszej kolejności pojawiają się prawdopodobnie tematy związane ze znaczeniem i następstwami chorób psychicznych. Powstała w ten sposób organizacja będzie niezależna od indywidualnych sponsorów i będzie poszukiwać partnerów o podobnym punkcie widzenia na rolę wyznaczonych celów w osiągnięciu sukcesu, jakim jest opracowanie i wdrożenie interwencji w wymierny sposób przyczyniających się do ograniczenia skali zjawisk zdrowotnych, z którymi mierzą się na co dzień kraje rozwijające się.

To przedsięwzięcie stawia nowe wyzwania medycynie prewencyjnej i koncentruje się w większym stopniu na realizacji już opracowanych interwencji niż tworzeniu nowych.

Wnioski

Powiedzenie „lepiej zapobiegać, niż leczyć” jest wciąż aktualne. Sir Richard Doll okazał się zbyt optymistą, kiedy w wykładzie z cyklu Harveian Oration⁹⁸ mówił o naszej zdolności do modulowania i zmiany zachowań na prozdrowotne, zgodnie z tym, co wskazuje nam wiedza oparta na dowodach naukowych. Nie chcemy jednak zmieniać toru, którym podąża nauka, na taki, który wiązałby się jedynie z wprowadzeniem rozwiązań teoretycznych w praktyce i skupiał się tylko na prowadzeniu takich badań, z których wnioski mają być z założenia łatwe do wcielenia w życie. Takie podejście można by określić krótkowzrocznym i mało produktywnym. To właśnie stałe prowadzenie badań podstawowych, we wszystkich ich postaciach, daje nam podstawy naukowe oraz technologie potrzebne do zapoczątkowania i rozwoju zmian, które odgrywają ważną rolę w działaniach prewencyjnych. Mam nadzieję, że udało mi się wykazać, jak ważne jest to, żeby to przekonanie przełożyło się na konsekwentne wsparcie udzielane autorom badań, zarówno tych o charakterze wynalazczym, jak też tych, w których opracowuje się i ocenia sposoby przeniesienia osiągnięć i odkryć pochodzących z badań naukowych do praktyki klinicznej. Istotnymi badaniami, które powinny zyskać wsparcie w bliskiej przyszłości, są badania na modelach zwierzęcych, pogłębiające naszą wiedzę na temat patofizjologii, oraz badania przedkliniczne.

Ocena danej interwencji z uwzględnieniem historycznych i współczesnych aspektów z nią związanych daje pewność, że wprowadzając proponowaną zmianę, uzyskamy zamierzony cel. Owa ocena nie jest opcjonalnym, lecz integralnym elementem procesu poprzedzającego wdrożenie każdej interwencji prewencyjnej na dużą skalę. Z drugiej strony, jak wykazałem, sposób oceny zależy od proponowanej interwencji. Proces oceny jest drogi i długotrwały, w szczególności jeśli wymaga przeprowadzenia badań klinicznych. Z uwagi na to zgoda na działania zmierzające do osiągnięcia wyznaczonych celów musi być konsekwentna, trwała i w dużej mierze niezależna od zmian na scenie politycznej. Należy więc podjąć starania zmierzające do uświadomienia politykom absolutnej konieczności wspierania merytorycznych decyzji dotyczących projektów badawczych. Wreszcie konieczne jest powszechne zrozumienie znaczenia wprowadzanych działań prewencyjnych i społeczne wsparcie dla nich. Aby osiągnąć ten cel, powinniśmy poznać wszystkie schematy ludzkich zachowań i reakcji związanych ze zdrowiem oraz sposoby postrzegania korzyści zdrowotnych, które nie są zjawiskiem nowym i zawsze były obecne w demokratycznych społeczeństwach. Jeśli uda nam się ustalić konkretne cele prewencji, jak uczynili to XIX-wieczni lekarze w przypadku szczepionki przeciw ospie, musimy uważać, aby nie wpaść w pułapkę, w którą wpadli ówczesni badacze. Pułapkę, która oznaczać będzie nie tylko koszty związane z wysiłkiem i wydatkami, ale co gorsza, utrudnienie lub wręcz zablokowanie dostępu do korzyści

zdrowotnych dla rzeszy osób. Aby tego uniknąć, należy wykorzystać zaplecze naukowe oraz wiedzę z zakresu innych dyscyplin akademickich, takich jak socjologia, ekonomia czy nauki związane z biznesem zajmujące się optymalizacją działań marketingowych. Powinniśmy pamiętać przy tym, żeby przedstawiać tylko obiektywne dane naukowe, nie obudowywać ich propagandą, ale poddać ocenie i wsłuchiwać się w krytykę. Należy zdać sobie sprawę z tego, że żadna interwencja profilaktyczna nie zyska jednoznacznej akceptacji, musimy więc mieć pewność, że pozyskaliśmy dla naszej sprawy większość, i wykorzystać jej głos tak, żeby był dobrze słyszany pośród często wrzaskliwych głosów opozycji.

Lepiej zapobiegać, niż leczyć, a możliwość pomocy ludzkości w ograniczeniu następstw epidemii, które ją nękają, jest w zasięgu ręki. Samo przedstawienie wizji działań prewencyjnych byłoby niezmiernie proste, ale jej realizacja będzie nadal operacją złożoną i pełną wyzwań. Bez prób realizacji wizje pozostaną czczymi mrzonkami i znakiem klęski z naszej strony w walce o poprawę stanu zdrowia ludzkości.

Adres do korespondencji: Professor Sir L Borysiewicz, Medical Research Council, 20 Park Crescent, London W1B 1AL, United Kingdom.

Copyright 2010 Royal College of Physicians i Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

Harveian Oration jest wykładem wygłaszanym corocznie na spotkaniu londyńskiego Royal College of Physicians. Przedsięwzięcie zainicjował William Harvey w 1656 r. Artykuł jest zapisem wykładu z 2009 r., wygłoszonego 20 października 2009 r. przez Sir Leszka Borysiewicza, dyrektora londyńskiego Medical Research Council.

Piśmiennictwo:

- Jenner E. An Inquiry into the causes and effects of Variolae Vaccinae, a disease discovered in some of the Western Counties of England, particularly Gloucestershire and known by the name of the cow pox, 1st edn. London: Sampson Low 1798.
- Cartwright FF. A social history of medicine, 1st edn. London: Longman 1977.
- Creighton C. Jenner and vaccination – a strange chapter of medical history, 1st edn. London: Swan Sonnenschein & Co 1889.
- Williamson S. The vaccination controversy – the rise, reign and fall of compulsory vaccination for smallpox, 1st edn. Liverpool: Liverpool University Press 2007.
- Creighton C. A history of epidemics in Britain – II from the extinction of plague to the present time, 1st edn. Cambridge: Cambridge University Press 1894.
- Hibert C. The English – a social history 1066-1945, 1st edn. London: Grafton Books 1987.
- Quain R. The Harveian Oration on the history and progress of medicine. BMJ 1885;2:775-81.
- Fenner F, Henderson D, Arita I, et al. Smallpox and its eradication, 1st edn. Geneva: WHO 1988.
- Strassburg M. The global eradication of smallpox. N Engl J Med 1980;303(22):1263-73.
- World Health Organization. Progress towards interrupting wild poliovirus transmission worldwide, 2008. Weekly Epidemiological Record 2009;84(14):110-16.
- Elliman D, Bedford H. MMR: where are we now? Arch Dis Child 2007;92:1055-7.
- Demicheli V, Jefferson T, Rivetti A, et al. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. Cochrane Database Syst Rev 2005;4:CD004407.
- Madsen K, Hviid A, Vestergaard M, et al. A population based study of measles, mumps and rubella vaccination and autism. N Engl J Med 2002;347:1477-88.
- Thompson G. Measles and MMR statistics. House of Commons Standard Note. London: House of Commons, 2008. Report No: SN/SG/2581.
- Peltola H, Jokinen S, Paunio M, et al. Measles, mumps and rubella in Finland: 25 years of a nationwide elimination programme. Lancet Infect Dis 2008;8:796-803.
- Casiday R, Cresswell T, Wilson D, et al. A survey of UK parental attitudes to the MMR vaccine and trust in medical authority. Vaccine 2006;24:177-84.
- Whipple T. Newspapers must shut up about MMR. The Times 22 June 2009.
- Economic and Social Research Council. Towards a better map: science, the public and the media. Swindon: ESRC, 2003.
- Peckham C, Bedford H, Senturia Y. The Peckham Report. National immunisation study: factors affecting immunisation in childhood. Horsham: Action Research for the Crippled Child, 1989.
- Gribble F. Love affairs of Lord Byron. New York: Charles Scribner, 1910.
- Murray J. A century of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:1181-6.
- Fishberg M. Pulmonary tuberculosis, 2nd edn. Philadelphia: Lea and Febiger 1919.
- Daniel T. The history of tuberculosis. Respir Med 2006;100:1862-70.
- Mitchison D. The diagnosis and therapy of tuberculosis during the past 100 years. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:699-706.
- Davies T, Davies M. Mass radiography in Wales. Experience with a mobile unit. Br J Tuberc Dis Chest 1945;39:2-37.
- Young D, Perkins M, Duncan K, et al. Confronting the scientific obstacles to global control of tuberculosis. J Clin Invest 2008;118:1255-65.
- Colditz G, Berkey C, Mosteller F, et al. The efficacy of Bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. Pediatrics 1995;96:29-35.
- Holt D. Tuberculosis vaccine development: goals, immunological design and evaluation. Lancet 2008;372:164-75.
- Thomson A. Half a century of medical research. London: HMSO 1978.
- Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. BMJ 1948;2:769-82.
- Fox W, Ellard G, Mitchison D. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units 1946-1986. Int J Tuberc Lung Dis 1999;3(Suppl2):S231-79.
- World Health Organization. Global tuberculosis control 2008: surveillance, planning and financing. Report No: WHO/HTM/TB/2008.393. Geneva: WHO 2008.
- Shenoi S, Heysell S, Moll A, et al. Multi-drug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: consequences for the global HIV community. Curr Opin Infect Dis 2009;22:11-17.
- Nguyen L, Pieters J. Mycobacterial subversion of chemotherapeutic reagents and host defence tactics: challenges in tuberculosis drug development. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2009;49:427-53.
- World Health Organisation. Anti-tuberculosis drug resistance in the world, 4th Report. Report No: WHO/HTM/TB/2008.394. Geneva: WHO 2008.
- Wright A, Zignol M, Van Deun A, et al. Epidemiology of anti-tuberculosis drug resistance 2002-07: an updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Lancet 2009;373:1863-73.
- Jassal M, Bishai W. Extensively drug-resistant tuberculosis. Lancet Infect Dis 2009;9:19-30.
- LoBue P. Extensively drug-resistant tuberculosis. Curr Opin Infect Dis 2009;22:167-73.
- Andrews JR, Gandhi NR, Moodley P, et al. Exogenous reinfection as a cause of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in rural South Africa. J Infect Dis 2008;198:1582-9.
- Horsborough Jr C. Primary transmission of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons: what does the future hold in store. J Infect Dis 2008;198:1577-8.

41. Zhao M, Li X, Xu P, et al. Transmission of MDR and XDR tuberculosis in Shanghai, China. *PLoS ONE* 2009;4(2):e4370.
42. Nyendak M, Lewinsohn DA, Lewinsohn DM. New diagnostic methods for tuberculosis. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:174-82.
43. Orenstein E, Basu S, Shah N, et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009;9:153-61.
44. Pacific Health Summit. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). Seattle: The National Bureau of Asian Research 2009.
45. Ghandi N, Moll A, Sturm A. Extensively drug resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006;368:1575-80.
46. Rieder H. Fourth generation fluoroquinolones in tuberculosis. *Lancet* 2009;373:1148-9.
47. Barry C. Unorthodox approach to the development of new antituberculous therapy. *N Engl J Med* 2009;360:2466-7.
48. Rawlins M. De Testimonio: on the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions. *Clin Med* 2008;8(6):579-88.
49. Inskip H, Hall A, Chotard J, et al. Hepatitis B vaccine in the Gambian expanded programme on immunization: factors influencing antibody response. *Int J Epidemiol* 1991;20:764-9.
50. Whittle H, Jaffar S, Wansbrough M, et al. Observational study of vaccine efficacy 14 years after trial of hepatitis B vaccination in Gambian children. *BMJ* 2002;325:569-74.
51. Beasley R. Rocks along the road to the control of HBV and HCC. *Ann Epidemiol* 2009;19:231-4.
52. Kogevinas M, Pearce N, Susser M, et al. Social inequalities and cancer. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1997.
53. Benard V, Johnson C, Thompson T. Examining the association between socioeconomic status and potential human papillomavirus-associated cancers. *Cancer* 2008;113(Suppl10):2910-18.
54. Ronco G, Arbyn M, Segnan N. Cervical screening according to age and HPV status. *BMJ* 2009;339:306-7.
55. zur Hausen H. Nobel Lecture: The search for infectious causes of human cancers: where and why? [Online]. 2008. Available from: http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2008/hausen-lecture.html
56. International Agency for Research on Cancer. Human papillomaviruses: monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: World Health Organization 1995.
57. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al for the IARC Multicentre Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
58. Koutsky L, Holmes K, Critchlow C, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 1992;327:1272-8.
59. Vousden K. Human papillomavirus oncoproteins. *Semin Cancer Biol* 1990;1:415-24.
60. Barbosa M, Schlegel R. The E6 and E7 genes of HPV-18 are sufficient for inducing two-stage in vitro transformation of human keratinocytes. *Oncogene* 1989;4:1529-32.
61. Stanley M. Genital human papillomavirus infections – current and prospective therapies. *J Natl Cancer Inst Monogr. Oxford: Oxford University Press* 2003:117-24.
62. Stanley M. HPV vaccines: are they the answer? *Br Med Bull* 2008;88:59-74.
63. Borysiewicz L, Sissons J. Cytotoxic T cells and human herpes virus infections. *Curr Top Microbiol Immunol* 1994;189:123-50.
64. Bournsnel M, Rutherford E, Hickling J et al. Construction and characterisation of a recombinant vaccinia virus expressing human papillomavirus proteins for immunotherapy of cervical cancer. *Vaccine* 1996;14:1485-94.
65. Borysiewicz L, Fiander A, Nimako M, et al. A recombinant vaccinia virus encoding human papillomavirus types 16 and 18, E6 and E7 proteins as immunotherapy for cervical cancer. *Lancet* 1996;347:1523-7.
66. Nimako M, Fiander A, Wilkinson G, et al. Human papillomavirus-specific cytotoxic T lymphocytes in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade III. *Cancer Res* 1997;57:4855-61.
67. Evans E, Man S, Evans A, et al. Infiltration of cervical cancer tissue with human papillomavirus-specific cytotoxic T-lymphocytes. *Cancer Res* 1997;57:2943-50.
68. Evans M, Borysiewicz L, Evans A, et al. Antigen processing defects in cervical carcinomas limit the presentation of a CTL epitope from human papillomavirus 16 E6. *J Immunol* 2001;167:5420-28.
69. Thomas K, Smith K, Youde S, et al. HPV16 E6 29-38-specific T cells kill cervical carcinoma cells despite partial evasion of T-cell effector function. *Int J Cancer* 2008;122:2791-9.
70. Mehta A, Jordanova E, Kenter G, et al. Association of antigen processing machinery and HLA class I defects with clinicopathological outcome in cervical carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 2008;57:197-206.
71. Zhou J, Sun X, Stenzel D, et al. Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virus-like particles. *Virology* 1991;185:251-7.
72. Kimbauer R, Booy F, Cheng N, et al. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:12180-84.
73. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. Randomised clinical trial of human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347:1645-51.
74. Villa L, Costa R, Petta C, 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.
75. Wheeler C, Kjaer S, Sigurdsson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; Types 6,11,16 and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009;199:936-44.
76. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al. 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. *Lancet* 2009;374:301-14.
77. Michels K, zur Hausen H. HPV vaccine for all. *Lancet* 2009;374:268-70.
78. Muñoz N, Manalastas R, Pitisuttithum P, et al. Safety, immunogenicity and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16 and 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;373:1949-57.
79. Harper D. Preliminary HPV vaccine results for women older than 25 years. *Lancet* 2009;373:1921-2.
80. Barnabas R, Laukkanen P, Koskela P et al. Epidemiology of HPV16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination mathematical modelling analysis. *PLoS Med* 2006;3:e138.
81. Kim J, Goldie S. Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. *N Engl J Med*. 2008;359:821-32.
82. Jit M, Choi Y, Edmunds W. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *BMJ* 2008;337:a769.
83. Naucle P, Ryd W, Törnberg S, et al. Human papillomavirus and papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1589-97.
84. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, et al. Overview of human papillomavirusbased and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 2008;26:K29-41.
85. Castle PE, Rodríguez AC, Burk RD, et al. Short term persistence of human papillomavirus and risk of cervical cancer: population-based cohort study. *BMJ* 2009;339:b2569.
86. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-controlled study of prospectively recorded data. *BMJ* 2009;339:b2968.
87. TOMBOLA Group. Cytological surveillance compared with immediate referral for colposcopy in management of women with low grade cervical abnormalities: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2009;339:b2546.
88. TOMBOLA Group. Biopsy and selective recall compared with immediate large loop excision in management of women with low grade abnormal cervical cytology referred for colposcopy: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2009;339:b2548.
89. TOMBOLA Group. Options for managing low grade cervical abnormalities detected at screening: cost effectiveness studies. *BMJ* 2009;339:b2549.
90. Naucle P, Ryd W, Törnberg S, et al. Human papillomavirus and papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1589-97.
91. Schiffman M, Wacholder S. From India to the world – a better way to prevent cervical cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1453-5.
92. Rothman S, Rothman D. Marketing HPV vaccine – implications for adolescent health and medical professionalism. *JAMA* 2009;302:781-6.
93. Slade B, Leidel L, Vellozzi C, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009;302:750-57.
94. Haug C. The risks and benefits of HPV vaccination. *JAMA* 2009;302:795-6.
95. FUTURE II Study Group. Quadrivalent human papillomavirus to prevent highgrade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-27.
96. Wall S, Scherf C, Morison L, et al. Cervical human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in rural Gambia, West Africa: viral sequence analysis and epidemiology. *Br J Cancer* 2005;93:1068-76.
97. Sankaranarayanan R, Nene B, Shastri S, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009;360:1385-94.
98. Doll R. Prospects for prevention. *BMJ* 1983;286:445-53.
99. Daar A, Singer P, Persad D, et al. Grand challenges in chronic non-communicable diseases. *Nature* 2007;450:494-6.
100. Daar A, Nabel E, Pramming S, et al. The global alliance for chronic diseases. *Science* 2009;324:1642.



Komentarz:

dr hab. med. Piotr Jankowski
I Klinika Kardiologii
i Nadciśnienia Tętniczego,
Instytut Kardiologii, Uniwersytet
Jagielloński Collegium Medicum

Komentowany artykuł jest zapisem wykładu (Harveian Oration) wygłoszonego w październiku 2009 r. podczas zgromadzenia w londyńskim Royal College of Physicians przez prof. Leszka Borysiewicza. Profesor jest jednym z najbardziej znanych na świecie naukowców polskiego pochodzenia. Największą sławę i uznanie przyniosło mu opracowanie szczepionki przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV – *human papillomavirus*), który przyczynia się do rozwoju raka szyjki macicy, jednego z najczęstszych nowotworów złośliwych u kobiet. Dzięki temu osiągnięciu prof. Borysiewicz został Komandorem Orderu Imperium Brytyjskiego i uzyskał od królowej Elżbiety II tytuł szlachecki.

W wykładzie prof. Borysiewicz przedstawił historię szczepionek przeciwko ospie prawdziwej, gruźlicy oraz wirusowi brodawczaka ludzkiego. Opis walki z tymi chorobami pokazuje najważniejsze trudności związane z promowaniem i realizacją działań profilaktycznych.

Prof. Borysiewicz słusznie stwierdza, że podstawowym problemem współczesnych społeczeństw są choroby niezakaźne, w tym przede wszystkim choroby układu krążenia i nowotwory złośliwe. Wspólnym czynnikiem ryzyka dla chorób układu krążenia i wielu nowotworów jest natomiast palenie tytoniu. Historia walki z tym nałogiem jest dobrą współczesną ilustracją trudności, którym musieli stawić czoła naukowcy, lekarze i inne osoby promujące szczepienia w XIX i XX w. Niepodważalnymi dowodami naukowymi na szkodliwość palenia dysponujemy już od kilkudziesięciu lat. Mimo to tytoń jest jedyną używką o udowodnionym działaniu rakotwórczym i aterogennym, a przy tym substancją uzależniającą, której powszechna dostępność na rynku jest prawnie usankcjonowana, wsparta potęgą finansową koncernów tytoniowych. Szeroko zakrojona kampania reklamowa prowadzona przez te ostatnie, brak wiedzy dotyczącej zagrożeń związanych z nikotynizmem, a przede wszystkim bezpośredni wpływ składników dymu papierosowego na funkcjonowanie komórek ośrodkowego systemu nerwowego sprawiają, że większość palaczy tytoniu nie ma poczucia uzależnienia. Osoby te najczęściej nie czują się zagrożone chorobami odtytoniowymi.

Obecnie uważa się, że zespół uzależnienia od tytoniu jest chorobą społeczną. Stąd rola państwa (np. odpowiednie prawo, nakłady na profilaktykę) w walce z rozpowszechnieniem tego nałogu. Poważnym problemem społecznym pozostaje promowanie palenia w popularnych filmach, a także przez niektórych celebrytów. Badania prowadzone w Stanach Zjednoczonych oraz w Europie Zachodniej wykazały istotny wpływ palenia papierosów przez bohaterów filmowych na częstość palenia wśród młodzieży oraz młodych osób dorosłych.¹ Dlatego w Stanach Zjednoczonych oraz niektórych innych krajach odbiorcami filmów, w których bohaterowie palą papierosy, nie mogą być dzieci i młodzież. Okazało się to skutecznym sposobem ograniczenia promocji palenia w filmach. Ważne są też polityka podatkowa państwa oraz ograniczanie dostępności papierosów. Należy wreszcie pamiętać o kluczowej roli lekarzy, pielęgniarek i przedstawicieli innych zawodów medycznych zarówno w kształtowaniu postaw prozdrowotnych, jak i leczeniu osób uzależnionych. Chociaż współczesna medycyna zna kilka skutecznych metod (farmakologicznych i nefarmakologicznych) leczenia zespołu uzależnienia od tytoniu, nie zawsze są one wykorzystywane w codziennej praktyce.²

Ze społecznego punktu widzenia palenie bierne jest podobnie szkodliwe jak aktywne. W krajach, w których ustawowo ograniczono palenie w miejscach publicznych (w barach, restauracjach, dyskotekach, zakładach pracy, budynkach użyteczności publicznej), obserwowano istotne zmniejszenie liczby hospitalizacji z powodu zawału serca.³ Najlepszy efekt zaobserwowano wśród niepalących pracowników barów i restauracji. Odnotowano również poprawę funkcji płuc tych osób.

W Polsce w ostatnich latach wiele energii i czasu poświęcono nowej ustawie antytytoniowej.⁴ Ostatecznie nowelizacja została uchwalona w pierwszej połowie 2010 r. [Ustawa z dnia 8 kwietnia 2010 r. o zmianie ustawy o ochronie zdrowia przed następstwami używania tytoniu i wyrobów tytoniowych oraz Ustawa o Państwowej Inspekcji Sanitarnej – przyp. red.]. Od 15 listopada 2010 r. w jednoizbowych lokalach gastronomicznych będzie obowiązywał całkowity zakaz palenia, a w miejscach mających więcej niż jedną salę pomieszczenie dla palących będzie musiało być odizolowane i zaopatrzone w odpowiednią wentylację. Zakaz palenia obejmie także zakłady pracy, domy spokojnej starości, klasztory, akademiki i hotele. W tych miejscach będzie jednak można tworzyć palarnie. Nie będzie można palić w pociągach, na przystankach autobusowych oraz w samochodach służbowych. Całkowity zakaz obejmie także plaże i miejsca przeznaczone do wypoczynku i zabawy dzieci. Uchwalenie nowelizacji ustawy jest niewielkim krokiem naprzód, niemniej należy podkreślić, że zawarty kompromis nie jest w pełni zadowalający. Wciąż wielu niepalących pracowników będzie zmuszonych do wdychania dymu papierosowego (zawierającego ponad 4000 różnych substancji chemicznych, z których wiele ma działanie szkodliwe, w tym kar-

cynogenne i aterogenne) w miejscu pracy (na przykład w barach czy restauracjach, których właściciele zdecydują o przeznaczeniu jednej z sal dla osób palących). Należy podkreślić, że w przypadku innych czynników lub substancji szkodliwych, jeśli nie da się ich wyeliminować z miejsc pracy, narażenie na nie jest ściśle kontrolowane.

Profesor Borysiewicz ma rację, twierdząc, że nie można zadowolić się jedynie wykazaniem związku między chorobą czy czynnikiem ryzyka a liczbą zgonów odnotowywaną w populacji. Co więcej, nie można zadowolić się wykazaniem, że interwencja profilaktyczna przynosi korzyści społeczeństwu. Kolejnym krokiem zawsze musi być przekonanie do niej społeczeństwa i – co równie ważne – polityków. W tym celu warto wykorzystywać ostatnie osiągnięcia z zakresu psychologii, socjologii, ekonomii i marketingu. Należy zdać sobie sprawę z tego, że żadna interwencja profilaktyczna nie zyska jednoznacznej akceptacji. Chociaż nigdy nie przekonamy wszystkich, powinno się dążyć

do przekonania większości, co pozwoli na realizację interwencji. Należy ponownie przyznać rację prof. Borysiewiczowi: zadowolenie się jedynie wynikami badań naukowych oraz ich publikacją, bez wyciągnięcia stosownych wniosków dla polityki zdrowotnej państwa, byłoby nie tylko przyznaniem się do bezsilności, ale przede wszystkim znakiem naszej klęski.

Piśmiennictwo:

1. Hanewinkel R, Sargent JD. Exposure to smoking in popular contemporary movies and youth smoking in Germany. *Am J Prev Med* 2007;32:466-473.
2. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Surowiec S i wsp. Częstość palenia tytoniu wśród osób z chorobą niedokrwienną serca w dekadzie 1997-2007. Wyniki Krakowskiego Programu Wtórnej Prewencji Choroby Niedokrwiennej Serca oraz polskich części badań EUROASPIRE II i EUROASPIRE III. *Zesz. Nauk. Ochr. Zdr. Zdr. Pub. Zarz.* 2009;VIII:44-48.
3. Jankowski P, Brizowska-Kiszka M, Dębicka-Dąbrowska M i wsp. Wpływ zakazu palenia w miejscach publicznych na częstość hospitalizacji z powodu ostrych zespołów wieńcowych. *Przegląd systematyczny. Kardiol Pol* 2008;66:1107-1112.
4. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Jassem J i wsp. Dlaczego warto chwalić nową ustawę antynikotynową? *Kardiol Pol* 2009;67:101-105.

Pytania:

1. Wskaż prawdziwe stwierdzenia dotyczące szczepień wprowadzonych przez Jennera:

- A. Miały wysoką skuteczność i nie stwierdzono działań niepożądanych
- B. Od początku zyskały powszechną akceptację
- C. Zyskały łaskawą ocenę i wsparcie finansowe rodziny królewskiej
- D. Jenner został za nie uhonorowany przez powołanie do życia działającego pod auspicjami króla towarzystwa Royal Jennerian Society
- E. Jennerowi przyznano za nie nagrodę Royal College of Physicians w formie grantu w wysokości 20 tys. funtów

Wskaż prawidłowy zestaw odpowiedzi:

1. ABE, 2. CDE, 3. BDE, 4. ACD, 5. CD

2. Wypowiedź: „Brak wiary w dowiedzione prawdy dobrze charakteryzuje obecne czasy. Odrzucanie tego, co prawdziwe, i wiara w to, co niedorzeczne – w ten sposób głupota ludzka upomina się o swoje prawa. Ta sama niezdolność do wydawania właściwych osądów, która nie pozwala uznać prawdy, nie szczędzi pochwał oparom fikcji”:

- A. Odnosi się do czasów wprowadzania szczepień przeciwko ospie prawdziwej
- B. Mogłaby się odnosić również do czasów nam współczesnych i trudności w prowadzeniu dialogu z przeciwnikami szczepień
- C. Była przykładem akceptacji przez środowisko medyczne obowiązku szczepień
- D. Jest autorstwa Jennera
- E. Jest autorstwa Johna Simona

Wskaż prawidłowy zestaw odpowiedzi:

1. AB, 2. AD, 3. BD, 4. BCD, 5. ABE

3. Metodę wariolizacji, która polegała na celowym przeniesieniu wydzieliny ropnej lekko chorych na ospę prawdziwą przy pomocy igły na osoby zdrowe, zarzucono, ponieważ:

- A. Przeniesienie materiału zawierającego wirusy mogło doprowadzić do rozsiewu zakażenia i uogólnienia choroby
- B. Metoda ta nie zapobiegała umieralności z powodu ospy prawdziwej

- C. Przyczyniała się do nasilania epidemii
- D. Pogarszała przebieg choroby u osób powtórnie ekspozowanych na wirusa ospy
- E. Stwarzała ryzyko zakażenia wirusami HBV i HCV

Wskaż prawidłowy zestaw odpowiedzi:

1. AB, 2. ABC, 3. BD, 4. DE, 5. AD

4. Światowa Organizacja Zdrowia ogłosiła uwolnienie świata od ospy prawdziwej w roku:

- 1. 1969
- 2. 1970
- 3. 1976
- 4. 1980
- 5. 1982

5. Główne czynniki, które doprowadziły do powodzenia programu kontroli i eradykacji ospy prawdziwej, to:

- A. Obserwacja biomedyczna i opracowanie koncepcji programu jako osiągnięcie techniczne
- B. Strach przed zachorowaniem
- C. Publiczna akceptacja koncepcji programu eradykacji
- D. Brak ruchów kontestujących akcję szczepień w przeszłości
- E. Przenoszenie choroby tylko przez człowieka

Wskaż prawidłową odpowiedź lub zestaw odpowiedzi:

1. AB, 2. ACE, 3. BCD, 4. CDE, 5. A

6 „Przez niemal dekadę, od 1997 do 2004 r., gazety radośnie rozgłaszały wszem i wobec, że szczepionka MMR powoduje autyzm. Posługiwały się przy tym anegdotycznymi opowieściami przerażonych matek, naigrywały się z głupich naukowców, aby zwiększyć sprzedaż nakładu. To była przednia zabawa. W 2004 r. zdarzyło się coś, czego media nie przewidziały: wyszczepialność MMR wśród dwulatków spadła do 80%, a jeszcze w 1997 r. wynosiła 92%. Lekarze, w tym jeden z tych, którzy jako pierwsi wskazali na

związek pomiędzy szczepionką a autyzmem, zaczęli ostrzegać, że dzieciom grozi śmierć”. Jest to prasowy opis sytuacji, która miała miejsce w:

- 1. Japonii
- 2. Wielkiej Brytanii
- 3. Polsce
- 4. Skandynawii
- 5. Francji

7. W 1946 r. przeprowadzono pierwsze badanie kliniczne z randomizacją, oceniające skuteczność streptomycyny w leczeniu gruźlicy. Lek ten porównano z następującymi metodami leczenia:

- 1. Terapię sulfonamidami
- 2. Terapię kanamycyną
- 3. Hydroterapią
- 4. Wypoczynkiem w łóżku
- 5. Nie przeprowadzono takiego badania ze względów etycznych

8. Główne problemy w zwalczaniu gruźlicy na świecie to:

- A. Narastanie częstości zakażeń w populacjach zakażonych HIV
- B. Zaprzestanie wykonywania radiologicznych badań przesiewowych
- C. Ograniczona skuteczność szczepionki BCG w zapobieganiu gruźlicy płuc u dorosłych
- D. Rozpowszechnianie zjawiska lekooporności prątków
- E. Rezygnacja ze szczepień przypominających przeciwko gruźlicy

Wskaż prawidłowy zestaw odpowiedzi:

- 1. ABE, 2. ACD, 3. BDE, 4. CDE, 5. AE

W każdym pytaniu należy wybrać tylko jedną odpowiedź. Wybierz odpowiedź najpełniejszą.

Pytania przygotował dr hab. med. Leszek Szenborn z Katedry i Kliniki Pediatrii i Chorób Infekcyjnych AM we Wrocławiu.

Prawidłowe odpowiedzi z Programu Edukacyjnego: Szczepienia osób dorosłych 8/2010:

Pytanie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Odpowiedź	2	3	1	1	1	1	1	1	2	1

9. Wskaż prawdziwe stwierdzenie dotyczące problematyki zakażeń HPV u kobiet:

- A. W badaniu przeprowadzonym w Kostaryce stwierdzono, że na raka szyjki macicy w stadium przedinwazyjnym zachoruje w ciągu 3-5 lat 20% kobiet z trwającym co najmniej rok zakażeniem HPV i 40% kobiet z przewlekłym zakażeniem HPV typu 16
- B. Nie możemy przewidzieć skuteczności szczepień w przyszłości
- C. Sasieni i wsp. w swoim badaniu donoszą, że cytologia szyjki macicy jest skuteczna jako badanie przesiewowe w wykrywaniu raka u kobiet pomiędzy 35. a 64. r.ż., ma mniejszą wartość u kobiet w wieku 25-34 lata i jest całkowicie bezwartościowa u kobiet pomiędzy 20. a 24. r.ż.
- D. Niezwłoczne skierowanie kobiety na kolposkopię nie ma wyższości nad nadzorem cytologicznym
- E. Dotychczasowy stan wiedzy o odporności poszczepiennej wskazuje na potrzebę wprowadzenia dawki przypominającej szczepionek przeciwko HPV po 30. r.ż.

Wskaż prawidłowy zestaw odpowiedzi:

- 1. ABE, 2. CDE, 3. BDE, 4. ACD, 5. AE

10. W badaniu przeprowadzonym przez IARC w Indiach oceniano jako metody badań przesiewowych: badanie na obecność HPV, cytologię i ocenę wizualną z zastosowaniem kwasu octowego. Które z nich były związane ze zmiennym zmniejszeniem liczby zaawansowanego raka szyjki macicy i zgonów z powodu raka szyjki macicy?

- 1. Cytologia
- 2. Badanie w kierunku obecności HPV
- 3. Ocena wizualna z zastosowaniem kwasu octowego
- 4. Cytologia i badanie w kierunku obecności HPV
- 5. Cytologia i ocena wizualna z zastosowaniem kwasu octowego