

Aktuální data o vakcinaci proti HPV

MUDr. Jiří Sláma, Ph.D.

Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Profylaktické vakcíny proti lidským papilomavírům jsou určeny k primární prevenci karcinomu děložního hrdla. K dispozici je bivalentní vakcína Cervarix chránící proti infekci HPV 16, 18 a zkříženě proti HPV 31, 33 a 45 a kvadrivalentní vakcína Silgard, která chrání proti infekci HPV 6, 11, 16, 18 a zkříženě proti HPV 31. V klinických studiích byla prokázána jejich vysoká účinnost a bezpečnost. Plošná vakcinace HPV „naivních“ jedinců může zabránit většině případů karcinomu děložního hrdla a benigních kondyloamat.

Clíčová slova: HPV, karcinom děložního hrdla, prekanceróza, vakcinace.

Current data about HPV vaccination

Prophylactic vaccination against human papillomaviruses is intended for primary prevention of cervical cancers. Currently, there are two approved vaccines – bivalent vaccine Cervarix, which protects against HPV 16, 18 and due to cross-protection against HPV 31, 33, 45 and quadrivalent vaccine Silgard, which protects against HPV 6, 11, 16, 18 and against HPV 31 due to cross-protection. Clinical trials showed high efficacy and safety of both vaccines. Mass vaccination of HPV „naive“ persons could prevent most of the cases of cervical cancers and benign condylomas.

Key words: HPV, cervical carcinoma, precancer lesion, vaccination.

Pediatr. prax. Supl. 2012; 13(Supl. 1): 59–64

Úvod

Infekce onkogenními genotypy lidských papilomavírů (HPV) je nezbytnou podmínkou vzniku karcinomu děložního hrdla (1). Papilomaviry se také v různé míře podílí na vzniku dalších maligních nádorů – karcinomu vagíny, vulvy, anu, penisu a orofaryngu. Neonkogenní genotypy HPV jsou v genitální oblasti hlavními původci benigních kondyloamat (2, 3).

Infekce HPV je považována za nejčastější sexuálně přenosné onemocnění. Alespoň jednou za život se s infekcí setká asi 80% populace. Nejvyšší incidence je zaznamenávána v časně dospělosti, později klesá, ale nikdy se již nevrátí na úroveň HPV „naivity“ před zahájením koitální, ale dokonce i nekoitální sexuální aktivity. Průběh infekce je většinou tranzitorní, přesto není možné s jistotou predikovat její příznivý vývoj (4). Riziku neoplastické transformace,

Tabulka 1. Základní charakteristiky profylaktických vakcín

Název vakcíny	Cervarix	Silgard
Výrobce	GlaxoSmithKline	MSD/Merck
Doporučené intervaly očkování*)	0–1–6 měsíců	0–2–6 měsíců
Cílové genotypy HPV	16/18	6/11/16/18
Množství L1 VLP	20 µg HPV 16 20 µg HPV 18	20 µg HPV 6 40 µg HPV 11 40 µg HPV 16 20 µg HPV 18
Adjuvantní systém	AS04 (500 µg hydroxid hlinitý, 50 µg 3-deacylmonofosforyl lipid A)	225 µg hydroxyfosfosulfát hlinitý
Rekombinantní systém	Bakulovirový expresní systém v <i>Trichoplusia ni</i> .	Kvasinkový expresní systém v <i>Sacharomyces cerevisiae</i>

**) Alternativní intervaly vakcinace jsou pro obě vakcíny identické a umožňují vysokou flexibilitu očkování bez vlivu na imunogenitu a účinnost. Druhá dávka může být podána za 1–2,5 měsíce po první dávce. Třetí dávka může být aplikována mezi 5. a 12. měsícem po první dávce*

kteří narůstá při dlouhodobé perzistenci HPV, je tak vystavena každá infikovaná dívka a žena.

Charakteristika profylaktických vakcín

Popis struktury genomu HPV umožnil vývoj profylaktických vakcín. Jejich základem jsou viru podobné částice (virus-like particles, VLPs) tvořené hlavním kapsidovým proteinem L1. Morfologická podoba VLPs s viriony a přítomnost všech imunodominantních epitopů zajišťuje vysokou produkci specifických neutralizačních protilátek (4). V současnosti jsou dostupné dvě profylaktické vakcíny – bivalentní vakcína Cervarix (GlaxoSmithKline) a kvadrivalentní vakcína Silgard (MSD/Merck). Obě obsahují VLPs nejčastějších onkogenních genotypů HPV 16 a 18, které jsou zodpovědné za více než 70 % karcinomů děložního hrdla a za většinu ostatních karcinomů asociovaných s HPV. Kvadrivalentní vakcína navíc obsahuje VLPs hlavních neonkogenních genotypů HPV 6 a 11,

dominantních původců benigních kondylomat. Vakcíny mají odlišné složení, jsou vytvářeny odlišným produkčním systémem a mají odlišné adjuvans. Bivalentní vakcína obsahuje adjuvans nové generace – AS04, které je tvořeno hydroxidem hlinitým a deacylovaným lipopolysacharidem, kvadrivalentní vakcína obsahuje tradiční hlinitou sůl (tabulka 1) (2–7).

Imunogenita vakcín

Hlavním mechanismem profylaktického působení vakcín je indukce specifických neutralizačních protilátek. Obě očkovací látky vedou po dokončení celého vakcinačního schématu sestávajícího ze tří dávek k širokonverzi. Protože dosud nebyla stanovena hladina séroprotektce, je výsledná produkce protilátek korelována s produkcí protilátek po přirozeně proběhlé infekci. Hladiny protilátek měsíc po dokončení očkovacího schématu u obou vakcín významně překračují titry protilátek po přirozeně proběhlé infekci (3, 4).

Tabulka 2. Účinnost HPV vakcín proti CIN asociované s HPV 16/18 v prodlouženém sledování studií II. fáze

	CIN 1–3 způsobené HPV 16 a/nebo HPV 18				
	očkované (n)	případy CIN	kontroly (n)	případy CIN	účinnost (95% CI)
Cervarix	481	0	470	15	100% (73–100)
Silgard	114	0	127	7	100% (31–100)

CIN – cervikální intraepiteliální neoplazie

Titry protilátek indukované bivalentní vakcínou a měřené pomocí ELISA u více než 98% vakcinovaných přetrvávají po dobu minimálně 8,4 let a jsou minimálně 11krát vyšší než titry protilátek po přirozené infekci (5). Titry neutralizačních protilátek byly u kvadrivalentní vakcíny měřeny pomocí metody cLIA (competitive luminex immunoassay). Během 44měsíčního sledování však došlo u 40% očkovaných žen k poklesu titrů protilátek proti HPV 18 pod úroveň hladiny protilátek po přirozeně proběhlé infekci. Během stejného intervalu byl zaznamenán u 5% očkovaných také pokles protilátek proti HPV 6 a u 10% pokles protilátek proti HPV 11. Hladiny protilátek proti HPV 16 zůstávaly po dobu sledování minimálně 10krát vyšší než po přirozeně proběhlé infekci (2, 3).

Závěry srovnávací studie hodnotící imunitu obou vakcín měsíc po dokončení očkovacího schématu prokázaly, že hladiny specifických anti-HPV 16 i anti-HPV 18 IgG byly ve všech sledovaných věkových kohortách (18–45 let) statisticky významně vyšší ($p < 0,0001$) po očkování bivalentní vakcínou Cervarix. Identické výsledky byly získány i při hodnocení hladin protilátek v cervikovaginálním sekretu. Ve skupině žen očkovaných bivalentní vakcínou byly geometrické průměry protilátek pro oba antigeny onkogenních genotypů HPV 16 i HPV 18 minimálně 3krát vyšší než ve skupině očkovaných kvadrivalentní vakcínou. Frekvence antigen specifických paměťových B – buněk byla 2,7krát

vyšší pro HPV 16 a HPV 18 po očkování vakcínou Cervarix ($p < 0,0001$). Navíc byl zjištěn i rozdíl v počtu žen s detekovatelnými B – buňkami pro HPV 18. Bivalentní vakcína indukovala paměťové buňky u 88,7% oproti 66,1% ve skupině vakcinovaných kvadrivalentní vakcínou ($p = 0,0041$) (8).

Bezpečnost vakcín

Obě vakcíny jsou neinfekční a velmi bezpečné. Nežádoucí účinky po imunizaci jsou obvykle mírné. Nejčastěji jsou projevem lokální reaktogenity vedoucí k bolestivosti, zarudnutí a otoku místa vpichu. Lokální projevy jsou přechodné s průměrným trváním 3,3 dne. Častěji jsou přítomny po aplikaci bivalentní vakcíny, kde vznikají jako odpověď na intenzivnější stimulaci imunitních mechanismů pod vlivem adjuvantního systému AS04. Závažné nežádoucí účinky jsou velmi vzácné a jejich frekvence je srovnatelná u obou vakcín (8). Bezpečnost vakcinace během těhotenství nebyla zkoumána.

Účinnost a efektivita vakcín

Obě vakcíny jsou určeny pouze k preventivnímu užití a nevykazují žádný terapeutický efekt. Primárně jsou zaměřeny k ochraně proti genotypově specifické HPV infekci a s ní asociovaných onemocnění. Hlavní působení vakcinace je směřováno na snížení incidence prekanceróz a karcinomu děložního hrdla. Cílovým bodem účinnostních

studií proto bylo sledování ochrany proti aktuální a perzistentní HPV infekci a proti závažným prekancerózám (cervikálním intraepiteliálním neoplaziím – CIN 2+) děložního hrdla (3, 4, 9). Studie s kvadrivalentní vakcínou navíc sledovaly i dopad vakcinace na ochranu před vulvárními a vaginálními prekancerózami a před kondylomaty (2, 3, 5).

Nejvyšší efektivitu bylo u obou vakcín dosaženo po očkování populace, která se s HPV ještě nesetkala. U takových dívek a žen byla zajištěna nejvyšší ochrana proti vakcinačním genotypům (tabulka 2) (2, 3, 9). V populaci sexuálně aktivních žen byla výsledná efektivita vakcín snížena v důsledku zastoupení pacientek séropozitivních, HPV DNA pozitivních a pacientek s abnormálním cervikálním nálezem. Díky odlišnému designu studovaných kohort však s výjimkou HPV „naivní“ populace nelze účinnost obou vakcín relevantně porovnat (2–5).

Neselektovaná populace zahrnující i sexuálně aktivní ženy se současně klinické praxi blíží nejvíce a odráží všechna úskalí plynoucí z vakcinace, která není organizována vakcinačním programem. Hlavním poznatkem je především významný pokles efektivitu vakcinace u sexuálně aktivních (10). V kohortě mladých žen (15–26 let) očkových kvadrivalentní vakcínou Silgard a zařazených do studie bez ohledu na sérologický a HPV stav, které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny (Intention to treat population), klesla účinnost ochrany proti CIN 2+ způsobeným HPV 16 a/nebo HPV 18 během 36měsíčního sledování na 44%. Ve stejné populaci dosahovala při hodnocení ochrany bez ohledu na vyvolávající genotyp HPV po 44 měsících účinnost pouze 18%. Ve studii s bivalentní vakcínou byla ve skupině zahrnující mladé ženy do 25 let s aktuální i prodělanou HPV infekcí (Total vaccinated cohort) prokázána ochrana 30% (3).

Významným poznatkem účinnostních studií byl průkaz existence zkřížené ochrany proti dalším onkogenním genotypům HPV. Díky konstrukčním odlišnostem vakcín je u kvadrivalentní vakcíny prokázána signifikantní zkřížená ochrana pouze proti HPV 31, zatímco Cervarix vykazuje statisticky významnou ochranu proti genotypům HPV 31, 33 a 45 (7, 5, 11, 12). Zkřížená ochrana se podílí u obou vakcín na rozšíření spektra protinádorové účinnosti. U bivalentní vakcíny její význam narůstá zejména díky protekci obtížně detekovatelných adenokarcinomů, které jsou podle multicentrické epidemiologické studie v naší republice spojeny pouze s infekcí HPV 16, 18 a 45 (13). Potenciální snížení incidence všech karcinomů děložního hrdla by díky zkřížené ochraně mohlo vést k redukci 89% případů po očkování Cervarixem a 73% případů po očkování Silgardem (3).

Kvadrivalentní vakcína obsahující VLPs genotypů HPV 6 a 11 zajišťuje mimo onkologickou ochranu také prevenci benigních kondylomat. Sledování ochrany proti kondylomátům způsobeným vakcinačními genotypy prokázalo u mladých žen (16–26 let) velmi vysokou (99%) efektivitu vakcíny (2). Při takové míře ochrany bylo usuzováno na možnost značné redukce kondylomat, protože infekce HPV 6 a 11 je v literatuře uváděna jako příčina asi 90% případů. V klinických studiích však byla ochrana bez ohledu na vyvolávající genotyp HPV překvapivě menší a dosahovala 63% (Intention to treat population), resp. 83% (Per protocol population). Pravděpodobnou příčinou diskrepancí je nižší zastoupení HPV 6 a 11 v etiopatogenezi kondylomat, než bylo staršími studiemi předpokládáno (2, 3).

Účinnost vakcinace v prevenci prekanceróz vulvy a vagíny byla studována pouze po vakcinaci kvadrivalentní vakcínou. Ochrana proti nálezům

spojeným s infekcií vakcinačnými genotypy byla v per protokol populacích 100% (2). Prekancerózy vulvy a vagíny však vznikajú v mnohem menší míre jako dôsledok HPV infekcie (asi 40% prípadů) a ve sledované kohortě mladých žen jsou navíc velmi vzácné. Díky tomu výsledky účinnosti vykazovaly značně široký konfidenční interval (ochrana proti prekancerózám vulvy – VIN 2+), nebo dokonce nedosahovaly statistické významnosti (ochrana proti prekancerózám vagíny – VaIN 2+) (2, 3, 5). Zároveň je ale velmi nepravděpodobné, že by byl u obou vakcín odlišný dopad účinnosti na redukci karcinómů vulvy, vagíny, ale i penisu, anu a orofaryngu, protože tato onemocnění jsou v převážné většině způsobena infekcií genotypem HPV 16.

Celková doba trvání ochrany po vakcinaci dosud nebyla stanovená. Informace o její délce vycházejí ze studií fáze II. Pro Silgard je ověřena ochrana po dobu 5 let, pro Cervarix po dobu 8,4 roku, ale klinická studie účinnosti bivalentní vakcíny dále pokračuje a je plánována v délce trvání alespoň 10 let (2, 6, 7, 9). I přes pokles neutralizačních protilátek u kvadrivalentní vakcíny pod úroveň titrů indukovaných přirozenou infekcií ale dosud nebylo zaznamenáno žádné relevantní prolomení ochrany (2, 4). Otázka potřeby setrvalých vysokých hladin sérových protilátek, anebo naopak dostatečnosti paměťových B-buněk k zajištění adekvátní imunitní odpovědi při kontaktu s HPV tak nadále zůstává nezodpovězená. Teprve pokračující sledování určí, zda bude v budoucnosti u některé z vakcín nutná aplikace booster dávky nebo nikoliv.

Účinek vakcín nevede jen k přímé redukci onemocnění spojených s HPV infekcií, ale má i nepřímý přínos. Kvůli snížení incidence prekanceróz děložního hrdla je možno kalkulovat i s redukcí excizních výkonů na děložním hrdle a s nimi spojených negativních dopadů na průběh těhotenství. Odlišná šíře onkologické

protektce vedla v účinnostních studiích k redukcii excizních výkonů po vakcinaci bivalentní vakcínou o 69% a po vakcinaci kvadrivalentní vakcínou o 42% (3, 5–7, 9). Lze tak očekávat, že vakcinace povede k obecnému snížení negativních dopadů screeningového programu, který sice bude muset dále probíhat, ale v modifikované podobě. Značná redukce kondylomat po očkování kvadrivalentní vakcínou přináší nejen řešení obtěžujícího zdravotního problému, ale i následných psychosociálních konsekvencí.

Úloha pediatra

Profylaktická vakcinace je nástrojem primární prevence. Její prioritou je orientace na populaci, která se s HPV ještě nesetkala. Očkování sexuálně aktivních sice není kontraindikováno, a pro řadu žen může být dokonce přínosné, přesto je nutno počítat s podstatnou redukcí efektivity z důvodu možné probíhající HPV infekce (3). V zemích, kde je vakcinace proti HPV již zahrnuta do národních očkovacích programů, je proto k plošnému očkování určeno věkové rozmezí 11 až 15 let s následným catch-up do 18. až 25. roku života. Z ekonomicko-zdravotnického pohledu je rozdílný přístup k výběru cílové populace pro očkování v zemích s organizovaným programem a v zemích bez organizovaného vakcinačního programu. Při plošném očkování s vysokým pokrytím cílové populace (>80%) je dostatečné vakcinovat pouze dívky, protože vakcinace chlapců sníží prevalenci HPV infekce asi jen o 2–3%. V zemích bez organizovaného vakcinačního programu, kde je naopak cílem dosažení co nevyššího pokrytí, je ekonomicky opodstatněná vakcinace dívek i chlapců (14).

Zatímco při rozhodování o vakcinaci sexuálně aktivních žen je nutné zhodnotit riziko předchozí expozice HPV a potenciální přínos, který může vakcinace přinést, u HPV „naivních“ dívek postačuje

zhodnotit jen obecné kontraindikace vakcinace (10). Nezastupitelnou úlohu v prevenci HPV infekce proto sehrává pediater. Povinnost aktivního přístupu k nabídnutí vakcinace proti HPV je navíc aktuálně zakotvena i ve vyhlášce Ministerstva zdravotnictví. Argumentem pro očkování v časném věku je také imunitní „bridging“ vedoucí k řádově vyšší produkci specifických IgG u velmi mladých dívek (9–15 let) ve srovnání s kohortou starších dívek a žen (4).

Závěr

Profylaktická vakcinace proti HPV je novým nástrojem určeným především pro primární prevenci karcinomu děložního hrdla. V současnosti jsou dostupné dvě odlišné očkovací látky – bivalentní vakcína Cervarix chránící proti infekci HPV 16, 18 a zkříženě proti HPV 31, 33 a 45 a kvadrivalentní vakcína Silgard, která chrání proti infekci HPV 6, 11, 16, 18 a zkříženě proti HPV 31. V klinických studiích byla u obou prokázána bezpečnost a dostatečná imunogenita. Zároveň byla prokázána vysoká účinnost ochrany proti infekci vakcinačními genotypy. Míra efektivity vakcinace je v populaci závislá na zastoupení jedinců, kteří se s HPV ještě nesetkali. Signifikantní snížení incidence karcinomu děložního hrdla však lze dosáhnout jen při plošné vakcinaci HPV „naivních“ dívek a zásadní roli v realizaci takových snah sehrává pediater.

Literatura

- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12–19.
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006; 95: 1459–1466.
- Harper DM. Prophylactic human papillomavirus vaccines to prevent cervical cancer: review of the Phase II and III trials. *Therapy* 2008; 5: 313–324.
- Chlíbek R. Imunogenita vakcín proti lidskému papilomaviru. *Vakcinologie* 2008; 2: 145–153.
- Harper DM, Williams KB. Prophylactic HPV vaccines: current knowledge of impact on gynecologic premalignancies. *Discov Med* 2010; 10: 7–17.
- <http://www.msdi.cz/content/patients/products/silgard-spc.pdf>.
- http://www.cervikalnikarcinom.cz/files/4030_SPC_Cervarix_A3_brezen_2011_K1.pdf.
- Einstein MH, Baron M, Levin MJ, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18–45 years. *Hum Vaccin* 2009; 5: 705–719.
- 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: 301–314.
- Castelsagué X, Schneider A, Kaufman AM, Bosch FX. HPV vaccination against cervical cancer in women above 25 years of age: key considerations and current perspectives. *Gynecol Oncol* 2009; 115: S15–S23.
- Jenkins D. A review of cross-protection against oncogenic HPV by an HPV – 16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: Importance of virological and clinical endpoints and implications for mass vaccination in cervical cancer prevention. *Gynecol Oncol* 2008; 110: 18–25.
- Brown DR, Kjaer SK, 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 generally HPV-naive women aged 16–26 years. *J Infect Dis* 2009; 199: 926–935.
- Tjalma W. Human papillomavirus type distribution in cervical neoplasia: result from two parallel epidemiological studies in women with high-grade intraepithelial cervical neoplasia and invasive cervical cancer in Europe. Poster 766, IPV 2010, Montreal, Canada, July 3–8, 2010.
- Giuliano AR. Vaccination of males: Yes. Abstract CS 3–3, Eurogin 2011, Portugal, May 8–11, 2011.

MUDr. Jiří Sláma, Ph.D.

Onkogynekologické centrum
Gynekologicko-porodnická klinika VFN
a 1. LF UK
Apolinářská 18, 128 51 Praha 2
jiri.slama@vfn.cz

