

Současnost registrovaných HPV vakcín

**doc. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D., MUDr. Jan Smetana,
MUDr. Vanda Boštková**

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotníctví Univerzity obrany,
Hradec Králové

V súčasnej dobe sú k dispozícii dve vakcíny proti ľudskému papilomavírusu (HPV). Bivalentná vakcína Cervarix a kvadrivalentná vakcína Silgard. Obe vakcíny pokiaľ ide o to, že sú vyrobené rovnakou rekombinantnou technológiou, líšia sa v počte a množstve antigénov, v produkčnom systéme použitom na prípravu antigénov, v adjuvantnom systéme a v indikačnom rozsahu. Preto jedinečnosť oboch vakcín spočíva v tom, že sú to prvé skutočne protinádorové vakcíny, ktoré tak rozšírili možnosti prevencie očkovaním. Ďalšou unikátnosťou HPV vakcín spočíva vo výrazne vyššej imunitnej odpovedi na vakcináciu než na prirodzenú HPV infekciu. Vzhľadom na to, že najvýznamnejšiu úlohu v HPV protekcii hrajú sérové vírus neutralizačné protilátky, je imunogenita vakcín, vysoká produkcia IgG protilátok a dĺžka ich pretrvávajúcej klíčovej pro vysokou účinnosťou HPV vakcinácie. Objavili sa prvé údaje srovnávajúce obe vakcíny v imunogenite, účinnosti a bezpečnosti. Preto zostáva rada otázok v dĺžke protekcie, vo výške protektívnych titrov protilátok, potreby booster dávky, vplyv prirodzenej HPV infekcie na tvorbu anamnestickej protilátok a úlohu pamätových B buniek. Najväčšiu významnosť HPV vakcinácie spočíva v prevencii najčastejšieho a najzávažnejšieho onemocnenia spojeného s HPV infekciou – s karcinomom detského čípku.

Kľúčová slova: bezpečnosť, cervikálny karcinom, HPV, imunogenita.

The present of registered HPV vaccines

Currently there are two available vaccines against human papilloma virus (HPV). Bivalent vaccine Cervarix and quadrivalent vaccine Gardasil. Both vaccines despite the fact that they are produced by the identical recombinant technology differentiate in a number of indicators. They differ in the number and amount of antigen in the production system used for the preparation of antigens, the adjuvant system and indication range. The uniqueness of the two vaccines is that they are the first truly anti-cancer vaccines, which have expanded the possibilities of prevention by vaccination. Another uniqueness of HPV vaccines is significantly higher immune response to vaccination rather than natural HPV infection. Given

that the most important role in HPV protection played virus neutralisation antibodies in serum, immunogenicity of the vaccine, high IgG antibodies production and duration of vaccine-induced protection of a key for the high efficacy of HPV vaccination. There are the first head-to-head data comparing the two vaccines in immunogenicity, efficacy and safety. But many questions remain in the duration of protection, in the minimal titres of protective antibody, the need for booster doses, the effect of natural HPV infection on the production of antibodies and anamnestic role of memory B cells. The significance of HPV vaccination is to prevent the most common and most serious diseases associated with HPV infection – cervix carcinoma.

Key words: safety, cervical cancer, HPV, immunogenicity.

Pediatr. prax. Supl. 2012; 13(Supl. 1): 47–58

Úvod

Onkogenní potenciál lidských papilomavírů (HPV) je zkoumán minimálně více než třicet let (1). V roce 1976 publikoval německý virolog prof. Harald zur Hausen hypotézu, že lidské papilomaviry hrají důležitou roli ve vzniku karcinomu čípku děložního (2) a v roce 1983–1984 identifikoval HPV typ 16 a 18 ve zhoubné lézi čípku. Za svůj objev a objasnění onkogenního mechanismu HPV infekce byl v roce 2008 oceněn Nobelovou cenou. Vzhledem k prokázané kauzalitě mezi perzistující infekcí lidskými papilomaviry a karcinomem děložního čípku (3, 4) a skutečnosti, že HPV infekce je nejčastější sexuálně přenosné onemocnění, patří papilomavirus mezi závažné lidské patogeny. Z onkogenních HPV typů jsou v populaci nejčastější HPV-16, 18, 31, 33 a 45. V celosvětovém měřítku jsou tyto typy zodpovědné až za 82% karcinomů děložního čípku (5, 6). HPV 16, 18 a 45 jsou také příčinou vzniku až 90% adenokarcinomů čípku. Právě adenokarcinom často uniká včasné diagnostice v rámci preventivních screeningových programů, které jsou v řadě zemí nedostatečně efektivní. Výskyt adenokarcinomů čípku přitom stoupá (7).

Odhaduje se, že přibližně 100 milionů žen na světě jsou nosiči HPV 16/18 infekce (8). Každý rok se celosvětově objeví téměř 500 000 nových případů karcinomu děložního hrdla a 274 000 žen pro tuto diagnózu každoročně umírá (9, 10). V České republice onemocní karcinomem děložního hrdla kolem 1 000 žen a 400 jich ročně umírá. K infikování HPV dochází zpravidla velice časně po zahájení sexuálního života. Přenos HPV je možný i při nekoitálních praktikách ještě před vlastním zahájením sexuálního života kontaktem typu kůže–kůže nebo kdykoli v průběhu života ženy (11). K přenosu onkogenních HPV před zahájením sexuálních aktivit dochází u 5–10% dětí, podíl infikovaných žen stoupá bezprostředně po zahájení pohlavního života na 30%, následuje pokles na 10% podíl infikovaných žen ve věku 30 let a opakovaný vzestup na 15% u žen starších 60 let (12, 13, 14). U většiny žen dojde po infikování k eliminaci HPV infekce, přesto u 10–30% žen je imunitní odpověď na infekci nedostatečná a HPV infekce u nich přetrvává desítky let. Důvod, proč u některých žen dojde k eliminaci infekce a u jiných nikoli, není dosud znám. Přetrvávající infekce může postupně vést ke vzniku cervikál-

ných prekanceróz a následne až ke vzniku invazívneho karcinomu (15).

Objev príčinné souvislosti vzniku karcinomu děložního čípku a HPV infekce vedl k výzkumu a přípravě vakcíny proti HPV. HPV vakcína jako skutečně první protinádorová vakcína se stala významným mezníkem v očkování a v preventivní medicíně vůbec. Indikační spektrum vakcinace se tím rozšířilo i do oblasti prevence zhoubných novotvarů v podobě primární prevence – tedy předcházení vzniku novotvaru. Postupné zavádění HPV vakcín jako doporučeného očkování nebo jako součásti národních imunizačních schémat by mělo vést k poklesu incidence HPV infekce v populaci s následným poklesem výskytu karcinomu čípku. Tento pokles by mohl být zaznamenan i v zemích, kde je efektivita prováděných programů sekundární prevence nízká, ale i v zemích se screeningovými programy typu Pap test nebo HPV DNA testace. S poklesem výskytu karcinomů čípku v populaci je ale nutné počítat až za několik desetiletí po zavedení HPV vakcinace. V zemích s dobře zavedenými preventivními programy může HPV vakcinace vést ke snížení počtu labo-

ratorních vyšetření a excízi prováděných z důvodů prekancerózních lézí na děložním čípku. Počátek poklesu může být pozorován již za 3 roky po zahájené vakcinaci v současnosti HPV naivních sexuálně aktivních žen (16).

V současné době jsou registrovány dvě profylaktické HPV vakcíny ve více jak 100 zemích světa a postupně jsou zaváděny do národních očkovacích kalendářů pro mladé a dospívající dívky. Jediným, co brání masivnímu zavádění do plošného očkování, je vysoká cena vakcíny, a proto plošně očkují většinou zatím ekonomicky silné státy. Jako první na světě byla registrována vakcína Silgard (resp. Gardasil) firmy MSD 8. června 2006 v USA. Pro Evropu se stala dostupnou v rámci celoevropské registrace Evropskou lékovou agenturou (EMA) v Londýně 20. září 2006. V roce 2007 se objevila druhá HPV vakcína, bivalentní Cervarix firmy GSK, která byla pro Evropu zaregistrována 20. září 2007. Obě vakcíny jsou preventabilní v případě výskytu karcinomu děložního čípku, respektive cervikálních intraepiteliálních lézí vysokého stupně (CIN 2 a 3) vyvolaných HPV 16 a 18. Vzhledem k prokázané zkřížené ochraně došlo u vakcíny Cervarix k roz-

Tabulka 1. Složení HPV vakcín

	Cervarix (GlaxoSmithKline)	Silgard (Merck)
Typ vakcíny	bivalentní: HPV-16/18 VLPs L1	kvadrivalentní: HPV-6/11/16/18 VLPs L1
Množství antigenu	20 µg HPV-16 20 µg HPV-18	20 µg HPV-6 40 µg HPV-11 40 µg HPV-16 20 µg HPV-18
Adjuvans	AS04: 500 µg (Al ³⁺) – hydroxid hlinitý 50 µg monofosforyl-lipid A	Hlinité soli: 225 µg (Al ³⁺) – aluminium hydroxyfosfát sulfát
Produkční systém rekombinantní technologie	Bakulovirový expresní systém v buňkách z <i>Trichopulsi ni</i> .	Kvasinkový expresní systém v <i>Sacharomyces cerevisiae</i>

Tabulka 2. Imunogenicitá HPV vakcín hodnocená jednotnou pseudovirionovou neutralizační analýzou 1 měsíc po skončené vakcinaci u žen ve věku 18–45 let (upraveno dle (16))

	Maximální titry proti-látek u 18–26letých (ED50)		Pozitivita cervikovagi-nálních neutralizačních proti-látek (% pozitivita, 95% IS)		Paměťové B-buňky (% pozitivita, 95% IS)	
	HPV-16	HPV-18	HPV-16	HPV-18	HPV-16	HPV-18
Cervarix	31 715	13 732	81 % (67–91)	33 % (20–48)	90 % (79–96)	89 % (78–95)
Silgard	8 682	1 886	51 % (37–64)	9 % (3–19)	94 % (84–99)	66 % (53–78)
Porovnání (vzestup, 95% IS)	3,7× (2,7–5,0)	7,3× (5,2–10,2)				

95% IS = 95% interval spolehlivosti

šíření indikačního spektra o částečnou ochranu i proti příbuzným onkogenním typům (HPV 45, 31, 33). Kvadrivalentní vakcína Silgard je navíc preventabilní ve výskytu genitálních bradavic vyvolaných HPV 6 a 11. Zejména prevence cervikálních intraepiteliálních lézí a karcinomu cervixu je významná vzhledem k faktu, že 93,5 % všech HPV karcinomů je v oblasti děložního čípku. 3 % HPV karcinomů se vyskytuje v oblasti vulvy a vagíny, 2,7 % v oblasti anu a 0,2–0,5 % v oblasti orofaryngu a úst (17).

Charakteristika a mechanismus účinku HPV vakcín

Dostupné vakcíny se liší ve čtyřech ukazatelích: jiné antigenní složení, jiný produkční systém použitý při přípravě antigenu, jiný adjuvantní systém a jiné indikační použití. Vakcína Cervarix obsahuje viru podobné partikule (VLPs) L1 dvou HPV virů – typ 16 a 18, vakcína Silgard VLPs L1 čtyř HPV virů – typ 16, 18, 6 a 11. Odlišné je i množství použitého antigenu, v Cervarixu je shodně 20 µg VLPs L1 typu 16 i 18, Silgard má 2× více

VLPs L1 typu 16 (40 µg) a 20 µg VLPs L1 typu 18, dále 20 µg VLPs L1 typu 6 a 40 µg VLPs L1 typu 11 (tabulka 1). Pro přípravu VLPs L1 částic Cervarixu byl použit bakulovirus – bakulovirový produkční systém BEVS (buňky Hi-5 Rix 4446 z *Trichoplusia ni*), Silgard využívá jako produkční systém kvasinky (*Saccharomyces cerevisiae*) (18). Imunogenita vakcíny Cervarix je posílena receptorovým adjuvantním systémem AS04, využívajícím induktivního účinku monofosforyl lipidu A (MPL) na toll-like receptory dendritických APC buněk. Vakcína Silgard využívá k posílení imunogenity klasický adjuvant – hlinité soli v podobě aluminium-hydroxyfosfát sulfátu. Vakcína Cervarix je schválena k prevenci vysokého stupně cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN 2 a 3) a cervikálního karcinomu vyvolané HPV 16/18 pro ženy ve věku 10–25 let. Vakcína Silgard k prevenci stejného rozsahu plus vysokého stupně vulvárních dysplastických lézí (VIN 2 a 3) a bradavic zevního genitálu vyvolaných typy 6 a 11, vše pro ženy ve věku 9–26 let (19).

Tabulka 3. Místní očekávané nežádoucí účinky u žen 15–45 let očkovaných HPV vakcínami

	CERVARIX, N = 524		SILGARD, N = 524	
	% žen	95% IS	% žen	95% IS
Bolest	92,9%	90,4–95,0	71,6%	67,5–75,4
Stupeň 3	17,4%	14,2–20,9	(18) 3,4%	2,0–5,4
Zarudnutí	44,3%	40,0–48,6	25,6%	21,9–29,5
> 50 mm	0,6%	0,1–1,7	0,0%	0,0–0,7
Otok	36,5%	32,3–40,7	21,8%	18,3–25,5
> 50 mm	1,0%	0,3–2,2	0,6%	0,1–1,7

IS = interval spolehlivosti

Obě vakcíny jsou rekombinantní vakcíny, kde hlavní složka vakcíny, vakcinální antigen, je vyráběna genetickou manipulací v produkčním systému. Do produkčních systémů je vložen gen kódující hlavní strukturální L1 protein kapsidy lidského papilomaviru, nejvýznamnějšího antigenu HPV. Na základě vložené genetické informace dochází v produkčním systému k produkci L1 proteinů. L1 proteiny se pak samovolně shlukují do pentamerů, které se dále shlukují do částic, geometricky i antigenně velice podobných přirozenému virionu. Proto se tyto částice označují jako viru podobné částice (virus like particles – VLPs) a jsou hlavní součástí vakcíny. Neobsahují DNA, jsou to prázdné kapsidy HPV a nemohou vyvolat onemocnění. Intramuskulární aplikace vakcíny s VLPs aktivuje imunologickou odpověď, která vede k produkci vysokých hladin sérových neutralizačních protilátek (20, 21).

Vakcinální antigen (L1 VLPs) je silný aktivátor imunologické odpovědi s následnou tvorbou vysokých hladin sérových virus neutralizačních protilátek, které jsou klíčové pro navození protekce (18). Slizniční IgA protilátky pravděpodobně nezaručují dostatečnou protekci před HPV infekcí. I po vakcinaci si jen 50% vakcinovaných žen vytvoří

lokální slizniční imunitu proti HPV (22). Jak bylo prokázáno v pokusech na zvířatech, tím hlavním, co působí protektivně v případě možné HPV infekce, jsou vysoké hladiny sérových anti-L1 IgG protilátek a vysoké hodnoty sérokonverze u očkovaných. Aplikace séra nebo specifických protilátek získaných od imunizovaných zvířat ochrání vnímavá zvířata před infekční dávkou až 10^{10} virových partikul papilomaviru (22). IgG protilátky neutralizují lidský papilomavirus, zabraňují jeho pronikání do buněk epitelu děložního čípku a jsou hlavním imunoglobulinem v cervikálním sekretu. Do cervikálního sekretu pronikají ze séra transudací. Čím vyšší jsou hladiny protilátek v séru očkovaných, tím vyšších koncentrací je dosaženo také v cervikovaginálním sekretu. K transudaci protilátek dochází zejména v oblasti dlaždicového-cylindrického přechodu vaginálního a děložního epitelu. IgG protilátky pronikají do bazální vrstvy cervikálního epitelu a následně až do cervikálního sekretu, kde jsou schopny dostihnout virus. Svoji roli mohou sehrát i mikrotraumata, ke kterým dochází při pohlavním styku nebo manuálním dráždění. V těchto případech se mohou sérové IgG protilátky přímo dostávat do míst, kde dochází ke kontaktu s HPV. Neutralizace viru je nutná dřív, než HPV vstoupí

do buněk, proto dostatečné koncentrace protilátek v cervikálním epitelu a sekretu jsou nezbytné. HPV vakcíny jsou schopny indukovat humorální imunitu a diferenciaci B lymfocytů na plazmatické buňky produkující vysoké sérové hladiny virus neutralizačních protilátek třídy IgG (20, 21). Vakcína je schopna dostatečné a výraznější aktivity imunitního systému než přirozená infekce. Příčiny nedostatečné aktivity imunitního systému při přirozené HPV infekci jsou minimální či spíše žádná virémie, neusmrcení napadených buněk, nepřítomnost známek zánětu, nespuštění produkce prozánětlivých cytokinů (TNF α a IL-6, 12) a nedostatečná aktivace antigen prezentujících buněk (APCs) (24). Proto hladiny postinfekčních protilátek jsou proti postvakcinačním výrazně nižší. Pouze 50% žen si po přirozené HPV infekci vytvoří protilátku a dosáhne sérokonverze (25). Vakcinace tak dosahuje lepších výsledků v následné protekci než prodělaná infekce, což je unikátní.

Imunogenita HPV vakcín

Hlavním kritériem hodnocení imunitní odpovědi na vakcinaci v současných klinických studiích je měření specifických sérových anti-L1 VLP protilátek třídy IgG pomocí imunoeseje u očkovaných a neočkovaných osob. Metody používané k hodnocení kvadrivalentní vakcíny Silgard a bivalentní vakcíny Cervarix jsou rozdílné, a proto získané výsledky není možné porovnávat. Ve studiích s vakcínou Silgard bylo použito metody kompetitivní radioimunoeseje (cRIA) nebo kompetitivní Luminex imunoeseje (cLIA). Pro vakcínu Cervarix bylo použito klasické nepřímé ELISA metody. Z výsledků dosud provedených studií není proto možné navzájem porovnávat geometrické titry protilátek u bivalentní a kvadrivalentní

vakcíny. Co je možné hodnotit a porovnávat, je vztah hladin postvakcinačních protilátek k hladině postinfekčních protilátek v čase a pokles séropozitivity, event. séroprotektce v závislosti na čase od očkování.

Obě vakcíny (Cervarix, Silgard) indukují po třech dávkách hladiny protilátek, které jsou vyšší než po přirozené infekci u žen 16–26 let, které byly séronegativní i PCR negativní na vakcinální typy HPV před zahájením vakcinace. Titry protilátek měřené metodou ELISA po očkování Cervarixem byly minimálně 12x a 13x vyšší než po přirozené infekci HPV 16, respektive 18 v době 7,3 let po očkování a u více jak 98% žen přetrvává iniciální sérokonverze po dobu 7,3 let po očkování (26). Vliv adjuvantu na vyšší imunogenitu vakcíny potvrdily výsledky vyššího počtu paměťových B buněk po vakcinaci 3 dávkami vakcíny Cervarix u 18–30letých žen (séronegativní a PCR negativní pro HPV 16/18 před vakcinací) v porovnání se ženami očkovanými bivalentní vakcínou s klasickým adjuvans v podobě hlinitých solí (27). HPV vakcíny jsou dostatečně imunogenní i ve vyšších věkových kategoriích. U žen ve věku 15–55 let očkovaných bivalentní vakcínou byly titry protilátek po dobu 24 měsíců stále 8x vyšší než po přirozené infekci (28).

Po třech dávkách kvadrivalentní vakcíny více jak 99% žen dosáhlo sérokonverze pro každý HPV typ (6, 11, 16 a 18). Nicméně pro typ HPV 18 ztratilo sérokonverzi 35% žen po třech letech a v průměru po 44 měsících došlo k poklesu titrů protilátek proti HPV 18 pod měřitelnou hodnotu u 40% žen (29). K poklesu protilátek proti HPV-6 a HPV-11 pod hladiny odpovídající přirozené infekci došlo u 10% žen respektive u 5% žen během 44 měsíců po očkování. Silná imunolo-

gická odpověď byla pozorována na HPV-16, kdy více jak 98% žen dosáhlo sérokonverze a 10x vyšších titrů protilátek než po přirozené infekci v době 44 měsíců po očkování.

Snaha porovnat obě dostupné HPV vakcíny vedla k realizaci srovnávací studie (head-to-head studie), kde z 1 106 žen ve věku 18–45 let byla polovina žen očkována vakcínou Cervarix a druhá polovina vakcínou Silgard (30). K hodnocení imunogenity obou vakcín byla použita stejná analytická metoda – pseudovirionová neutralizační esej. Ve všech hodnocených věkových skupinách (18–26, 27–35, 36–45 let) a pro oba HPV typy (16, 18) Cervarix 1 měsíc po třetí dávce indukoval hladiny neutralizačních protilátek (měřeno v ED_{50} jednotkách) signifikantně vyšší než vakcína Silgard ($p < 0,0001$) (tabulka 2). Proti HPV-16 byly hladiny protilátek 2,3–4,8x vyšší a ještě výrazněji 6,8–9,1x vyšší proti HPV-18. Medián titrů protilátek proti HPV-18 byl 14 482 ED_{50} jednotek ve skupině s Cervarix versus 2 266 ED_{50} jednotek v Silgard skupině. Více jak 95% žen ve věku 18–26 let očkových Cervarixem dosáhlo vyšších titrů protilátek proti HPV-18 než byl mediánu titrů v Silgard skupině a naopak méně než 10% žen očkových Silgardem mělo HPV-18 titry protilátek vyšší, než byl medián titrů u Cervarixu. Podobný trend byl pozorován i u žen věkových kategorií 27–35 a 36–45 let. Rozdíly byly zaznamenány také pro HPV specifické neutralizační protilátky transdující ze séra do cervikovaginálního sekretu. U obou vakcín byl geometrický průměr podílů mezi HPV-specifickými protilátkami a celkovými IgG protilátkami podobný v séru i v cervikovaginálním sekretu, což ukazuje na podobný podíl protilátek pronikajících ze séra do slizničního

sekretu. Ale vzhledem k vyšším hladinám protilátek v séru po Cervarixu byly geometrické průměry transdujících protilátek v cervikovaginálním sekretu více jak 3x vyšší po Cervarixu než po Silgardu. Frekvence cirkulujících antigen-specifických paměťových B buněk v měsíci 7 byla 2,7x vyšší u Cervarixu než u Gardasilu pro HPV 16 a 18.

Obě HPV vakcíny byly také hodnoceny u mladých adolescentů ve věku 9/10–15 let. Protilátková odpověď na vakcinaci byla v této věkové kategorii signifikantně vyšší než u žen 16–26 let (31, 32).

Délka protekce

Délka přetrvávání protekce je velice významná vzhledem k většímu rozšíření očkování v populaci a jeho oblíbenosti. Proto mezi zásadní otázky patří, jak dlouho bude přetrvávat ochrana a zda bude nezbytná aplikace booster dávky. Z hlediska dlouhodobosti ochrany je důležité, jak vakcíny umí stimulovat produkci paměťových B buněk a kolik si jich očkový po vakcinaci vytvoří. Dostatek paměťových buněk je schopno zajistit vysoké titry anamnestických protilátek po případném přeočkování. Na základě statistických modelů je možné se pokusit o předpověď délky přetrvávání neutralizačních sérových protilátek. Ve studii modelující délku přetrvávání protilátek u žen ve věku 15–25 let očkových Cervarixem (393 žen s kontrolou protilátek po dobu 5,5 let od očkování) se na základě tří nezávislých statistických modelů predikuje přetrvávání protilátek proti HPV 16 a 18 na hladině vyšší než po přirozené infekci po dobu minimálně 20 let (33). Vzhledem k tomu, že nejnižší hladina protektivních protilátek (cut-off hodnota) nebyla

stanovena, lze jen obtížně určit, jak vysoké protilátky jsou nezbytné pro zajištění prevence. Proto se vychází z hodnot protilátek po prodělané přirozené infekci a jsou-li postvakcinační protilátky vyšší, pak se považují za dostatečné.

Účinnost HPV vakcín

Obě HPV vakcíny, Cervarix a Silgard, jsou vysoce účinné v prevenci cervikálních intraepiteliálních neoplázií (CIN) vyvolaných HPV-16/18 u žen od věku 15–16 let do 25–26 let. Provedená metaanalýza 6 klinických studií s HPV vakcínami (47 236 očkovaných dívek a žen) hodnotila obě vakcíny. Ženy očkované bivalentní vakcínou měly méně lézí na cervixu, vulvě, vagíně a v anogenitální oblasti s 93% účinností během sledovaného období 14 a 44 měsíců. Účinnost kvadrivalentní vakcíny v prevenci vzniku uvedených lézí byla 62% v porovnání s kontrolní skupinou (34). Důležité bude sledovat klinický dopad prokázané zkřížené ochrany. U vakcíny Cervarix byla prokázaná účinnost proti 6měsíční perzistentní infekci v 77,5% u HPV-31, v 45,1% u HPV-33 a v 76,1% u HPV-45. Ještě vyšší účinnost byla prokázaná v prevenci CIN2/3 nebo adenokarcinomu in situ (92,0%/51,9%/100% u HPV-31/33/45). Bez ohledu na typ HPV u HPV naivních byla účinnost proti CIN2+ 70,2% a proti CIN3+ nebo adenokarcinomu 87,0%.

Bezpečnost a nežádoucí účinky HPV vakcín

Obě HPV vakcíny jsou dostatečně bezpečné a dobře tolerované. Nicméně po aplikaci se mohou objevit očekávané i neočekávané místní a celkové nežádoucí účinky. Velký význam má zejména sledování reakcí v post-licenčním ob-

dobí, kdy jsou celosvětově aplikovány miliony dávek a mohou tak být odhaleny i velice vzácné nežádoucí účinky. Doposud provedené klinické studie hodnotící bezpečnost HPV vakcín prokázaly bezpečnost vakcín u většiny očkovaných ve vztahu ke vzniku chronických onemocnění, vzniku autoimunitních onemocnění, morbidity i mortality. Vzácně se mohou objevit i závažné nežádoucí účinky, jako je anafylaktická reakce (2,6 na 100 000 dávek), Guillain-Barré syndrom, demyelinizační onemocnění. Byly popsány i možné synkopy po vakcinaci (35), na které je potřeba pamatovat v poočkovacím režimu a předejít tak možným poraněním z pádu. Nejčastější místní příznaky po očkování (10–14leté dívky po Cervarixu a 9–15leté dívky po Silgardu), hlášené během prvních 5–7 dnů po vakcinaci, byly bolestivost v místě vpichu (75–80% očkovaných), zarudnutí (20–35%) a otok (20–30%) (31, 36). Z celkových reakcí jsou nejčastější myalgie, artralgie, bolest hlavy, gastrointestinální příznaky. Podobný výskyt byl pozorován i u žen 16–26 let. Při porovnání obou vakcín byl zaznamenán častější výskyt nežádoucích účinků po bivalentní vakcíně, což je možné přičíst obsaženému adjuvantnímu systému. Rozdíl byl zejména v místních účincích (tabulka 3). Průměrná doba trvání místní reakce byla nicméně krátká, $\leq 3,3$ dne a compliance s vakcinací byla srovnatelná u obou vakcín – 84,6% a 84,4% žen dokončilo vakcinaci i přes nežádoucí účinky ve skupině s Cervarixem, respektive se Silgardem (30).

HPV vakcinace těhotných

Vzhledem k nedostatku validních dat o bezpečnosti HPV vakcín v těhotenství se vakcinace těhotných nedoporučuje. Těhotenství je kontra-

indikací očkování. Pokud byla žena očkována jednou dávkou HPV vakcíny před otěhotněním, pak se očkování přeruší a po porodu se vakcinace celá znovu zahájí plnou sérií tří dávek. Pokud byly ženě před otěhotněním aplikovány dávky dvě, vakcinace se po dobu těhotenství také přeruší a po porodu se jí aplikuje poslední, třetí dávka a očkování je považováno za kompletní a dostatečně účinné. Dojde-li k aplikaci HPV vakcíny u ženy s pozdějším zjištěním jejího těhotenství, není žádný odborný důvod k přerušení těhotenství. HPV vakcínu je možné aplikovat kojícím ženám. U Silgardu byla bezpečnost u kojících žen prokázána, v případě Cervarixu nebyla bezpečnost u kojících žen sledována, ale její bezpečnost se dá rovněž předpokládat. Užívání hormonální antikoncepce v době vakcinace nijak neovlivňuje účinnost vakcíny.

Terapeutický účinek

Původně předpokládaný a také zkoumaný terapeutický účinek HPV vakcín se nepodařilo ani u jedné ani u druhé vakcíny prokázat. Podobně nebyl prokázán pozitivní účinek na urychlení eliminace HPV infekce u infikovaných žen ani efekt vakcinace na progresi prekancerózních změn v karcinomu děložního čípku. U sexuálně aktivních žen s přítomnou HPV-16/18 infekcí v době vakcinace nedošlo po očkování vakcínou Cervarix k eliminaci HPV-16/18 infekce ani k ovlivnění progresu do CIN2+ nálezu v průběhu 12 měsíců po očkování (37). U žen, u kterých byla diagnostikována léze typu CIN jakéhokoli stupně ve vztahu k HPV-16/18 před vakcinací, nedošlo k regresi nálezu v průběhu 3 let po skončeném očkování vakcínou Gardasil ani k ovlivnění CIN 2+ lézí v porovnání s kontrolní placebo skupinou (38).

Diskuze

Největší význam HPV vakcinace spočívá v prevenci nejčastějšího a nejzávažnějšího onemocnění spojeného s HPV infekcí – s karcinomem děložního čípku. Výsledky klinických studií s HPV vakcínami v prevenci CIN a cervikálního karcinomu mohou být do jisté míry přeneseny i na prevenci ostatních karcinomů v souvislosti s HPV. Výskyt karcinomů v oblasti vagíny, vulvy, penisu, anu a orofaryngu je ovšem již méně asociován s HPV infekcí a je méně častý. Proto dopad HPV vakcinace v ostatních oblastech prevence je menší a výsledky lze očekávat v ještě delším horizontu. Teprve další vývoj poznatků o HPV vakcinaci nám může zodpovědět řadu dosud nezodpovězených otázek. Pokud dojde z dlouhodobého pohledu k postupné eliminaci HPV 16 a 18 v populaci můžeme očekávat, že stoupne prevalence jiných typů HPV, které nahradí vakcinální typy? Objevují se také otázky, jaký vliv má produkční systém HPV vakcín na vlastnosti antigenu VLPs L1. Je možné, že z počátku uváděná bezvýznamnost použitého produkčního systému (bakulovirus versus kvassinky) může naopak hrát roli v chování antigenu a jeho vlivu na imunogenitu vakcíny (39). Zatím není dokázáno, zda přirozená HPV infekce může u očkovanych žen působit jako přirozený booster a vyvolat tvorbu anamnestických protilátek. Tím, jak přirozená HPV infekce uniká imunitnímu systému, vystává otázka, jak může HPV stimulovat paměťové buňky u očkovaneho. Dosud byl prokázán booster efekt jen laboratorně vyvolané nákazy HPV u očkovanych psů. HPV byl ovšem injikován do předem skarifikované mordy psů (39). Proto se dominantní úloha přikládá účinku virus neutralizačních protilátek. Dosud se ale neví, zda pokles IgG protilátek v séru povede ke ztrá-

tě protekce a klinické manifestaci HPV nákazy. Prakticky ani nejnižší séroprotektivní titr protilátek nebyl stanoven, proto se za ochranný považuje ten, který je vyšší než po přirozené infekci. I přesto se neví, zda očkováná bude, či nebude chráněna i při poklesu protilátek pod hodnoty po přirozené infekci. Efekt HPV vakcinace na pokles incidence cervikálního karcinomu se dostaví až s velkým odstupem od zahájení vakcinačních programů v jednotlivých zemích. První pozitivní vliv lze očekávat až za přibližně 20–30 let.

Závěr

Obě dostupné HPV vakcíny jsou vysoce účinné v prevenci perzistentních infekcí vyvolaných lidským papilomavírem a cervikálních intraepiteliálních neoplazií u HPV naivních žen. Vakcíny jsou ale účinné i u žen, které se již s HPV infekcí setkaly. Obě HPV vakcíny vykazují vysokou bezpečnost a účinnost a navozují dobrou protekci před infekcí a lézemi vyvolanými cílovými HPV. Přesto se u nich objevují rozdíly v imunogenitě. Existují odlišnosti v rychlosti poklesu titrů neutralizačních protilátek v séru, zejména proti HPV-18, které jsou více patrné v dlouhodobém sledování. Mechanismus protekce HPV vakcín je dosud postaven na přítomnosti sérových virus neutralizačních protilátek, a proto co nejvyšší a co nejdéle hladiny protilátek mají nepopíratelný význam v protekci. Svůj vliv na imunogenitu má pravděpodobně i použitý adjuvantní systém, který posiluje imunologickou odezvu na očkování, a ukazuje se, že po antigenu je druhou nejvýznamnější (možná i rovnocennou) složkou vakcíny. Teprve další pokračování dlouhodobého sledování očkových ukáže, jaká bude potřeba booster dávek, jak významná bude role pamě-

ťových B buněk v produkci anamnestických protilátek a zda se mezi dostupnými vakcínami budou objevovat rozdíly v účinnosti z dlouhodobého pohledu. I přes řadu provedených studií nebyla délka protekce a potřeba booster dávek dosud stanovena. K objasnění budou potřebné další klinické studie. Pokud by ochrana nebyla dlouhodobá a nebyla jasně stanovena pravidla přeočkování, pak by výskyt karcinomu děložního čípku byl pouze časově odsunut.

Úplná eradikace karcinomu děložního čípku není pravděpodobně možná. Nicméně pro jeho kontrolu jsme kromě dosavadní sekundární prevence a surveillance získali nejvýznamnější a nejúčinnější nástroj v podobě HPV vakcinace. K většímu rozšíření HPV vakcinace bude, vzhledem k ceně vakcíny, jistě nezbytné větší zapojení vlád jednotlivých zemí, Světové zdravotnické organizace a ostatních nadací a nevládních organizací. Jedině tak bude možné docílit větší dostupnosti těchto důležitých vakcín v populaci.

Literatura

1. Human Papillomaviruses. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. 2007: 90.
2. zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res* 1976; 36(2 pt 2): 794.
3. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244–265.
4. 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.
5. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. World-wide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a metaanalysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 453–459.
6. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008; 26(suppl. 10): K1–16.

- 7.** 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: 926–944.
- 8.** Bayas JM, Costas L, Munoz A. Cervical cancer vaccination indications, efficacy, and side effects. *Gynecol Oncol* 2008; 110: S11–S14.
- 9.** Castellsagué X, de Sanjosé S, Aguado T, et al. HPV and cervical cancer in the world: 2007 report. *Vaccine* 2007; 25(Suppl. 3): C1–C230.
- 10.** Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74–108.
- 11.** Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005; 32(suppl. 1): S16–S24.
- 12.** Doerfler D, Bernhaus A, Kottmel A, et al. Human papillomavirus infection prior to coitarche. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(5): 487.e1–487.e.5.
- 13.** Dunne EF, Karem KL, Sternberg MR, et al. Seroprevalence of human papillomavirus type 16 in children. *J Infect Dis* 2005; 191: 1817–1819.
- 14.** Stone KM, Karem KL, Sternberg MR, et al. Seroprevalence of human papillomavirus type 16 infection in the United States. *J Infect Dis* 2002; 186: 1396–1402.
- 15.** Schiffman M, Rodriguez AC. Heterogeneity in CIN3 diagnosis. *Lancet Oncol* 2008; 9: 404–406.
- 16.** Harper DM. Currently approved prophylactic HPV vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2009; 8(12): 1663–1679.
- 17.** Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24(Suppl 3): S11–25.
- 18.** Stanley M, Lowy DR, Frazer IH. Prophylactic HPV vaccines: Underlying mechanisms. *Vaccine* 2006; 24(53): S3/106–S3/113.
- 19.** <http://emea.europa.eu/>. SPC vakcíny Cervarix a Silgard.
- 20.** Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from randomized control trial. *Lancet* 2006; 367(9518): 1247–1255.
- 21.** Mao C, Koutsky LA, Ault KA, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 107(1): 18–27.
- 22.** Fife KH, Wheeler CM, Koutsky LA, et al. Dose-ranging studies of the safety and immunogenicity of human papillomavirus type 11 and type 16 virus-like particle candidate vaccines in young healthy women. *Vaccine* 2004; 22(21–22): 2943–2952.
- 23.** Breitburd F, Kirnbauer R, Hubert NL, et al. Immunization with virus like particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol* 1995; 69(6): 3959–3963.
- 24.** Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* 2006; 24(Suppl 1): S16–22.
- 25.** Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis*. 2000; 181(6): 1911–1919.
- 26.** De Carvalho N, et al. 25th International Papillomavirus Conference (Abstract P-29.15), 2009.
- 27.** Giannini SL, Hanon E, Moris P, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV 16/18 L VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine* 2006; 24: 5937–5949.
- 28.** Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, et al. HPV Study group for Adult Women. Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15–55 years. *Vaccine* 2009; 26(52): 6844–6851.
- 29.** Joura EA, Kjaer SK, Wheeler CM, et al. HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine* 2008; 26(52): 6844–6851.
- 30.** 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 Vaccine* 2009; 5(10): 1–15.
- 31.** Reisinger KS, Block SL, Lazzano-Ponce E, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in pre-adolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 201–209.
- 32.** Petaja T, Keranen H, Karpapa T, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV) -16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10–18 years. *J Adolesc Health* 2009; 44: 33–40.
- 33.** David MP, Hardt K, Tibaldi F, et al. Long term persistence of detectable anti-HPV-16 and anti-HPV-18 antibodies induced by CERVARIX modelling of sustained antibody response. Poster on 27th ESPID, 13–17 May 2008, Graz, Austria.
- 34.** Medeiros LR, Rosa DD, da Rosa MI, et al. Efficacy of Human Papillomavirus Vaccines- A Systematic Quantitative Review. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 1166–1176.

- 35.** CDC. Syncope after vaccination – United States, January 2005–July 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57: 457–460.
- 36.** Pedersen C, Petaja T, Strauss G, et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health* 2007; 40: 564–571.
- 37.** Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, et al. Costa Rica HPV Vaccine Trial Group. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 virus like particles vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA* 2007; 298(7): 743–753.
- 38.** Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928–1943.
- 39.** Stanley M. HPV biology/immunology and vaccine technology. HPV Masterclass Europe 2008, 26.–27. 4. 2008, Warsaw, Poland (osobní sdělení).

doc. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.

Fakulta vojenského zdravotnictví UO
Třebešská 1 575, 500 01 Hradec Králové
chlibek@pmfhk.cz
