

Úloha vakcinace v kontrole infekcí lidským papilomavirem

doc. MUDr. Roman Chlíbek, PhD., MUDr. Jan Smetana, PhD., RNDr. Vanda Boštíková, PhD.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

Ještě do 70. let minulého století byly lidské papilomaviry (HPV) považovány za původce zcela banálních onemocnění. Teprve s objevem jejich onkogenního potenciálu se otevřely dveře vývoji protinádorových vakcín a v roce 2006 tak byl položen základ primární onkologické prevence v podobě vakcinace. HPV vakcíny mají největší význam v prevenci karcinomu děložního čípku díky 100 % asociaci s HPV infekcí a poskytují ochranu proti nejčastějším HPV typům způsobujícím karcinom, HPV 16, 18, 31, 33 a 45. Obě dostupné HPV vakcíny (bivalentní a kvadrivalentní) se liší nejenom svým složením, indikačním použitím, imunogenitou, ale také účinností. Vakcinace bivalentní a kvadrivalentní vakcínou signifikantně redukuje výskyt cervikálních, vulválních, vaginálních a anogenitálních lézí s účinností 93 %, respektive 62 %. Vakcinace bivalentní vakcínou může ochránit před vznikem cervikálních lézí vysokého stupně (CIN3+) bez ohledu na HPV typ v lézi až 93 % dívek a redukuje frekvenci definitivních terapeutických zákroků na děložním čípku o více než 70 %. Zařazení HPV vakcinace do národních imunizačních programů jednotlivých zemí je v současnosti považováno za jedno z prioritních a minimálně 18 evropských zemí tak již do začátku roku 2011 učinilo.

Klíčová slova: HPV infekce, karcinom čípku, papilomavirus, imunogenita, vakcíny.

Role of vaccination in control of human papillomavirus infection

Human papillomaviruses (HPV) were considered to be the origin of completely trivial disease even till the 70th of the last century. Only with the discovery of their oncogenic potential, the door was opened to the development of anticancer vaccines and in 2006 the foundation was laid for the primary prevention of cancer in the form of vaccination. HPV vaccines are most important in the prevention of cervical cancer because of their 100% association with HPV infection and they provide protection against the most common cancer-causing HPV types, HPV 16, 18, 31, 33 and 45. The two available HPV vaccines (bivalent and quadrivalent) differ only by their composition, indication, immunogenicity, but also efficiency. Vaccination with bivalent and quadrivalent vaccine significantly reduces the incidence of cervical, vulvar, vaginal and anogenital lesions with 93% efficiency, 62% respectively. Vaccination with a bivalent vaccine may protect against the emergence of high-grade cervical lesions (CIN3 +), regardless of HPV type lesion in 93% of girls and reduces the frequency of definitive therapeutic interventions in the cervix by more than 70%. Inclusion of HPV vaccination into national immunization programs of different countries are currently considered to be a priority and at least 18 European countries already made so in the beginning of 2011.

Key words: HPV infection, cervical cancer, papillomavirus, immunogenicity, vaccines.

Onkológia (Bratisl.), 2011; roč. 6 (5): 264–268

Úvod

Infekce lidským papilomavirem (HPV) byla ještě před 40 lety považována za zcela triviální infekční onemocnění, které bylo kauzálně spjata pouze s výskytem genitálních bradavic, benigních epitelálních proliferací kůže nebo sliznic. Na rozdíl od HPV typů s nízkým rizikem (LrHPV), teprve objevení onkogenního potenciálu vysoce rizikových HPV (HrHPV) vedlo k hledání možnosti vývoje vakcíny proti tomuto původci, a tím položilo základ primární protinádorové prevence v podobě vakcinace. Proto vývoj, klinické hodnocení a registrace vakcín proti lidskému papilomaviru patří mezi nejvýznamnější objevy medicíny 21. století. Nicméně univerzální implementace HPV vakcinace, zejména v rozvojových zemích, bude náročným úkolem současných vakcinačních strategií.

Celosvětovým, globálním cílem HPV vakcinace je postupné zavedení plošného očkování do národních imunizačních programů všech

zemí. Modelem pro zavedení HPV vakcinační strategie by mohl být celosvětový program imunizace proti virové hepatitidě typu B (VHB). V současnosti již téměř 90 % všech zemí má program univerzální vakcinace dětí proti VHB s úspěšným vlivem na incidenci a kontrolu této nemoci, včetně poklesu výskytu hepatocelulárního karcinomu (1). Jako první zahájily univerzální vakcinaci rozvinuté státy s postupným přidáváním se rozvojových zemích. V případě VHB došlo ke zpoždění zapojení rozvojových zemí v délce dvou desetiletí. V případě HPV se dá očekávat kratší interval. Limitujícím faktorem zavedení HPV vakcinace stále zůstává cena vakcíny, která patří mezi nejvyšší.

Spolu se zvýšením efektivity skrínigových programů je HPV vakcinace klíčovým nástrojem úspěšné kontroly výskytu karcinomu děložního hrdla. Již v roce 2009 Světová zdravotnická organizace (WHO) doporučila zahrnout HPV vakcinaci do národních imunizačních schémat

všech zemí (2). Cervikální karcinom je druhý nejčastější karcinom diagnostikovaný u žen ve světě. Každoročně je hlášeno více jak 550 000 nových případů a 270 – 310 tisíc žen ročně na tuto diagnózu umírá (3, 4). Závažnost tohoto onemocnění nemění ani fakt, že 83 % úmrtí je hlášeno z rozvojových zemí. Letalita karcinomů cervixu se pohybuje od 33 % (Severní Amerika) po 66 % (Afrika). V Evropě umírá na karcinom cervixu více než 55 % nemocných žen (5). V České republice nově onemocní karcinomem děložního hrdla kolem 1 000 žen a 400 jich ročně umírá.

Zavedením HPV vakcinace se prevence v podobě imunizace rozšířila do další oblasti medicíny, jakou je onkologie. Výzkum onkogenního potenciálu lidských papilomavirů byl zahájen před více jak 30 lety (6). Již v roce 1976 publikoval německý virolog prof. Harald zur Hausen hypotézu, že lidské papilomaviry hrají důležitou roli ve vzniku karcinomu čípku děložního (7). V letech

1983 – 1984 identifikoval prítomnosť HPV typu 16 a 18 ve zhubné lézi čípku a v roce 2008 byl za tento svůj objev ocenen Nobelovou cenou.

Lidský papilomavirus patří mezi závažné lidské patogeny jednak díky prokázané kauzalitě s karcinomem děložního čípku (8, 9) a jednak díky četnosti výskytu, kdy HPV infekce patří mezi nejčastější sexuálně přenosná onemocnění. Odhaduje se, že přibližně 100 miliónů žen na světě je nosiči HPV 16/18 infekce (10). K infikování HPV dochází nejčastěji bezprostředně po zahájení sexuálního života. K přenosu může dojít ještě před zahájením sexuálního života, při nekoitálních praktikách kontaktem typu kůže-kůže (11). Až 14 % dívek i chlapců ve věkové skupině do 14 let má pozitivní protilátky proti vysoce rizikových HPV typům. K přenosu onkogenních HPV před zahájením sexuálních aktivit tak dochází u 5 – 14 % dětí, podíl infikovaných žen stoupá bezprostředně po zahájení pohlavního života na 30 %, následuje pokles podílu infikovaných žen ve věku 30 let na 10 % 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 cervikálních prekanceróz a následně až ke vzniku invazivního karcinomu (15).

Z onkogenních HPV typů se v populaci nejčastěji vyskytuje typ HPV-16, 18, 31, 33 a 45. V celosvětovém měřítku jsou zodpovědné až za 82 % karcinomů děložního čípku (16, 17). V případě adenokarcinomů čípku jsou celosvětově HPV 16, 18 a 45 při tom příčinou vzniku až v 90 % a např. v ČR je téměř 100 % adenokarcinomů vyvoláno HPV 16,18 a 45. Za „nejagresivnější“ typ HPV je považován HPV 16, který je nejčastější u závažných prekanceróz, tak u invazivních karcinomů. Právě adenokarcinom často uniká včasné diagnostice v rámci preventivních skriningových programů, které jsou v řadě zemí nedostatečně efektivní. Výskyt adenokarcinomů čípku přitom stoupá a vakcinace to může významně ovlivnit (17).

HPV vakcíny

Jako první byla zaregistrována kvadrivalentní vakcína SILGARD (Gardasil) firmy MSD, 8. června 2006 v USA. V Evropě byla zaregistrována 20. září 2006. V roce 2007 se objevila druhá HPV vakcína, bivalentní CERVARIX firmy GSK, která evropskou registraci získala 20. září 2007. V současné době jsou registrovány tyto dvě profylaktické HPV vakcíny ve více jak 160 zemích světa. Obě jsou pre-

Tabulka 1. Složení HPV vakcín.

	Cervarix (GlaxoSmithKline)	Silgard (MSD)
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	40 µg HPV-16 20 µg HPV-18 20 µg HPV-6 40 µg HPV-11
Adjuvans	AS04: 500 µg (Al3+) - hydroxid hlinitý 50 µg monofosforyl-lipid A	Hlinité soli: 225 µg (Al3+) - aluminium hydroxyfosfát sulfát
Produkční systém	Bakulovirový expresní systém v buňkách z <i>Trichopulsi ni</i>	Kvasinkový expresní systém v <i>Sacharomyces cerevisiae</i>

Tabulka 2. Imunogenita HPV vakcín hodnocená jednotnou pseudovirionovou neutralizační analýzou 1 měsíc po skončené vakcinaci u žen ve věku 18 – 45 let*.

	Maximální titry protilátek u 18-26letých (ED ₅₀)		Pozitivita cervikovaginálních neutralizačních protilátek (% 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 x (2,7-5,0)	7,3 x (5,2-10,2)				

95 % IS = 95 % interval spolehlivosti

* Adaptováno z Harper DM. Currently approved prophylactic HPV vaccines. Expert Rev Vaccines 2009; 8(12): 1663-1679.

ventabilní v případě výskytu karcinomu děložního čípku, respektive cervikálních intraepiteliálních lézí vysokého stupně (CIN 2 a 3) vyvolaných HPV 16 a 18. Kvadrivalentní vakcína Silgard je navíc preventabilní ve výskytu genitálních bradavic vyvolaných HPV 6 a 11. Bivalentní vakcína má rozšířenou indikaci na základě potvrzené účinné cross-protektce také proti příbuzným typům HPV 31, 33 a 45. Zejména prevence cervikálních intraepiteliálních lézí a karcinomu cervixu je významná vzhledem k faktu, že 93,5 % všech HPV karcinomů je v oblasti děložního čípku. Lokalizace karcinomů v ostatních oblastech je výrazně nižší, jen 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 (19). HPV vakcíny mají jednoznačně nejvyšší benefit v prevenci karcinomu cervixu díky 100 % asociaci s HPV infekcí. V oblasti anu je HPV infekce zodpovědná za 93 % karcinomů, za 63 % karcinomů orofaryngu, 64 % karcinomů vagíny, 51 % karcinomů vulvy a 36 % karcinomů penisu. Na všech těchto karcinomech se HPV16/18 podílí v 86 – 95 % (20).

Obě vakcíny se liší v antigenním složení, v použitém produkčním systému pro získání antigenu a v adjuvantním systému. Také indikační použití je odlišné. 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 antige-

nu, v Cervarixu je shodně 20 µg VLPs L1 typu 16 i 18, Silgard má 2 x více VLPs L1 typu 16 a 11 (oba po 40 µg) (tabulka 1). Pro přípravu antigenů v Cervarixu byl použit bakulovirus jako produkční systém (buňky Hi-5 Rix 4446 z *Trichopulsia ni*), Silgard využívá jako produkční systém kvasinky (*Sacharomyces cerevisiae*) (21). Imunogenita vakcíny Cervarix je posílena receptorovým adjuvantním systémem AS04, využívajícím induktivního účinku monofosforyl lipidu A (MPL) na toll-like receptory antigen prezentujících 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 dívky a ženy ve věku 10 – 25 let. Díky prokázané zkrřížené ochrane se účinnost bivalentní vakcíny rozšířila také na HPV 31, 33 a 45. Vakcína Silgard je indikována k prevenci cervikální neoplazie a karcinomu vyvolanými HPV 16/18 a vulvárních dysplastických lézí (VIN 2 a 3) a bradavic zevního genitálu vyvolaných typy 6 a 11 pro ženy i muže od 9 let věku. Původní horní věková hranice 26 let byla v Evropě zrušena (22). Rozhodnutí FDA z ledna 2011 o zrušení horní věkové limitace také v USA bylo v dubnu 2011 zrušeno pro nedostatečná účinnostní data kvadrivalentní vakcíny v případě CIN 2/3 lézí u osob starších 26 let.

HPV vakcíny jsou rekombinantní vakcíny, kde vakcinační antigen, je vyráběn genetickou metodou v produkčním systému. Na základě vložené genetické informace do produkčního systému dochází k tvorbě hlavního strukturálního L1 proteinu kapsidy HPV. L1 proteiny se pak samovolně shlukují do pentamerů, které se dále shlukují do částic, geometricky i antigenně velice podobných přirozenému virionu. Tyto částice se označují jako viru podobné částice (*virus like particles* – VLPs) a jsou hlavní antigenní součástí vakcíny. Jsou to prázdné kapsidy HPV bez obsahu DNA a nemohou vyvolat vlastní onemocnění. Primovakcinace se provádí třemi dávkami vakcíny, aplikovanými intramuskulárně do deltového svalu nedominantní paže. Význam odlišnosti původně doporučených aplikačních schémat pro bivalentní vakcínu (schéma 0 – 1 – 6 měsíců) a kvadrivalentní vakcínu (schéma 0 – 2 – 6 měsíců) se ztratil díky schválené flexibilitě aplikace. Proto lze nyní používat prakticky stejné schéma pro obě vakcíny (aplikace druhé dávky za 1 – 3 měsíce a třetí dávky za 5 – 12 měsíců po první dávce). Vzhledem k odlišnostem ve složení vakcín se doporučuje dokončit primovakcinaci vždy stejnou vakcínou.

Obě HPV vakcíny jsou dostatečně bezpečné a dobře tolerované. Doposud provedené klinické studie hodnotící bezpečnost HPV vakcín prokázaly bezpečnost vakcín u většiny očkováných ve vztahu ke vzniku chronických onemocnění, vzniku autoimunitních onemocnění, morbiditě 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 (23), na které je potřeba pamatovat v poopčkovacím 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 % očkováných), zarudnutí (20 – 35 %) a otok (20 – 30 %) (24, 25). 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 znamená častější výskyt nežádoucích účinků po bivalentní vakcíně, což je možné přičíst obsaženému adjuvantnímu systému. Rozdíl byl zejména v místních účincích. Průměrná doba trvání místní reakce byla nicméně krátká, ≤ 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 (26). Pro nedostatek údajů o bezpečnosti HPV vakcín v těhotenství se vakcinace těhotných nedoporučuje. Těhotenství je kontraindikací 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. 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.

HPV – imunitní odpověď na infekci a vakcinaci

Odhaduje se, že během svého života se 50 – 80 % sexuálně aktivních žen a mužů infikuje genitální HPV infekcí. U většiny dojde k spontánnímu vymizení infekce v průběhu 4 – 9 měsíců u LrHPV a do 12 – 18 měsíců u HrHPV. Proč 10 – 20 % osob „nevyčistí“ virus se přesně neví. HPV perzistence je rizikovým faktorem vzniku CIN 2/3 lézí. Po přirozené HPV infekci dochází k imunitní odpovědi v podobě sérokonverze a produkce detekovatelných koncentrací neutralizačních protilátek na hlavní kapsidový protein L1. Protilátková odpověď na přirozenou infekci je ovšem pomalá a velmi slabá. K serokonverzi dochází v průměru za 8 – 9 měsíců pro primoinfekci HPV16 a to pouze u 50 – 70 % infikovaných. Přestože postinfekční protilátky přetrvávají minimálně 10 let, je jejich koncentrace nízká (27). Bohužel přesný korelát mezi protekcí a koncentrací protilátek není dosud znám. Proto se hodnotí koncentrace postvakcinačních protilátek u očkováných v porovnání s postinfekčními koncentracemi a předpokládá se, že koncentrace vyšší než postinfekční hladiny budou dostatečně protektivní.

Intra-muskulární aplikace vakcíny s VLPs aktivuje imunologickou odpověď, které vede k produkci vysokých hladin sérových neutralizačních protilátek (28, 29).

Vakcinační antigen (L1 VLPs) je silný aktivátor imunologické odpovědi s následnou tvorbou vysokých hladin sérových virus neutralizačních protilátek, které jsou klíčové pro navození protekce (21). Slizniční IgA protilátky pravděpodobně nezaručují dostatečnou protekci před HPV infek-

cí. I po vakcinaci si jen 50 % vakcinovaných žen vytvoří lokální slizniční imunitu proti HPV (30). 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 očkováných. Aplikace séra nebo specifických protilátek získaných od imunizovaných zvířat ochrání vnímavá zvířata před infekční dávkou až 10^{10} virových partikulí papilomaviru (30). 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 vyšších jsou hladiny protilátek v séru očkováných, tím vyšších koncentrací je dosaženo také v cervikovaginálním sekretu. K transudaci protilátek dochází zejména v oblasti dlaždico-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 (28, 29). Vakcína je schopna dostatečné a výraznější aktivace imunitního systému než přirozená infekce. Příčiny nedostatečné aktivace 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) (31). Proto hladiny postinfekčních protilátek jsou proti postvakcinačním výrazně nižší. Pouze 50 % žen si po přirozené HPV infekci vytvoří protilátky a dosáhne sérokonverze (32). Vakcinace tak dosahuje lepších výsledků v následné protekci než prodělaná infekce, což je unikátní.

Imunogenita

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 vakcinační typy HPV před zahájením vakcinace. Titry

protilátok mērené metódou ELISA po očkování Cervarixem byly minimálně 10 x vyšší než po přirozené infekci HPV 16, respektive 18 v době 8,4 let po očkování a u více jak 98 % žen přetrvává iniciální sérokonverze po dobu 8,4 let po očkování (33). 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 s ženami očkovanými bivalentní vakcínou s klasickým adjuvans v podobě hlinitých solí (34). 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 8 x vyšší než po přirozené infekci (35).

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 (36). 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 imunologická odpověď byla pozorována na HPV-16, kdy více jak 98 % žen dosáhlo sérokonverze a 10 x 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 (26). K hodnocení imunogenity obou vakcín byla použita stejná analytická metoda – pseudovirionová neutralizační assay. 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 ED₅₀ 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 – 9,1 x vyšší proti HPV-18. Medián titrů protilátek proti HPV-18 byl 14 482 ED₅₀ jednotek v Cervarix skupině versus 2 266 ED₅₀ jednotek v Silgard skupině. Více jak 95 % žen ve věku 18 – 26 let očkovaných Cervarixem dosáhlo vyšších titrů protilátek proti HPV-18 než byl medián titrů v Silgard skupině a naopak méně než 10 % žen očkovaných 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 3 x vyšší po Cervarixu než po Silgardu. Frekvence cirkulujících antigen-specifických paměťových B buněk v měsíci 7 byla 2,7 x 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 (24, 37).

Účinnost vakcinace

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 meta-analýza 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 (38). Účinnost bivalentní vakcíny proti CIN3+ lézím bez ohledu na HPV typ v lézi je u HPV naivních dívek 93,2 %. Na stejný typ lézí je účinnost kvadrivalentní vakcíny 43 %.

V délce protekce mezi zásadní otázky patří jak dlouho bude přetrvávat ochrana a zda bude nezbytná aplikace booster dávky. Na základě statistických modelů je možné se pokusit o předpovědění délky přetrvávání neutralizačních sérových protilátek. Ve studii modelující délku přetrvávání protilátek u žen ve věku 15 – 25 let očkovaných 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 (39).

Diskuse

Vzhledem k významu a účinnosti očkování pro jednotlivce i populaci je zařazení HPV vakci-

nace do národních imunizačních schémat jednotlivých zemí považováno za jedno z prioritních. Jako optimální je zahájit očkování ještě před zahájením sexuálního života. Průměrný věk HPV naivity se může regionálně měnit. V ČR má ve věku do 14 let pozitivní protilátky anti-HrHPV 14 % dívek i chlapců. Ve věku 15 – 20 let je to již 30 % dívek, ale u chlapců je to kolem 13 %. České národní doporučená pro zahájení HPV vakcinace je věk 13 – 14 let a v roce 2012 lze očekávat zařazení do imunizačního programu a plné hrazení vakcinace pro 13leté dívky ze zdravotního pojištění. Do začátku roku 2011 mělo HPV vakcinaci jako součást národního imunizačního programu 18 evropských zemí (40). Zařazení probíhá většinou ve dvou krocích. Nejprve jako vznik národního doporučení, následované oficiálním rozhodnutím vládních a zdravotních autorit.

Po zavedení národního očkování se předpokládá poklesu incidence HPV infekce v populaci s následným poklesem výskytu karcinomu čípku. Tento pokles by mohl být zaznamenán i v zemích, kde je efektivita prováděných programů sekundární prevence nízká, ale i v zemích se skriningovými programy typu Pap test nebo HPV DNA testace. S poklesem výskytu karcinomu 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 laboratorních vyšetření a excízi prováděných z důvodů prekancerózních lézí na děložním čípku. Vakcinace bivalentní vakcínou vede ke snížení nutnosti elektrochirurgických excízi, konizací a laserovým zákrokům na čípku u HPV naivních dívek o 70,2 %. Počátek poklesu v populaci může být pozorován již za 3 roky po zahájení vakcinaci. (41).

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. Zatím není dokázáno zda přirozená HPV infekce může u očkovaných 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 očkovaného. Dosud byl prokázán booster efekt jen laboratorně vyvolané nákazy HPV u očkovaných psů. HPV byl ovšem injikován do předem skarifikované mrdy psů (42). Proto

se dominantní úloha přikládá účinku virus neutralizačních protilátek. Dosud se ale neví zda pokles IgG protilátek v séru povede ke ztrátě 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 přes to 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 dostává až s velkým odstupem od zahájení vakcinačních programů v jednotlivých zemích. První pozitivní vliv lze očekávat až za přibližně 20 – 30 let.

Obě dostupné HPV vakcíny jsou vysoce účinné v prevenci perzistentních infekcí vyvolaných lidským papilomavirem 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 i použitý adjuvantní systém, který posiluje imunologickou odezvu na očkování a ukazují se, že po antigenu je druhou nejvýznamnější složkou vakcíny. Teprve další pokračování dlouhodobého sledování očkovaných ukáže, jaká bude potřeba booster dávek, jak významná bude role paměťových B buněk v produkci anamnestických protilátek a zda se mezi dostupnými vakcínami budou objevovat rozdíly v účinnosti z dlouhodobého pohledu.

Opakovaně je diskutován význam a účinnost očkování proti HPV také u chlapců a mužů. Modely ekonomické účinnosti této vakcinace ukazují na nižší účinnost u mužů v případě stoupající proočkování dívek (43, 44). Předpokládá se, že vakcinace mužů není ekonomicky účinná v zemích, kde je proočkování dívek vysoká ($\geq 80\%$). Proto se jeví jako účinnější strategie zvyšování očkování dívek a žen, než očkování mužů (45).

Hlavní význam HPV vakcinace zůstává v prevenci nejčastějšího a nejzávažnějšího onemocnění spojeného s HPV infekcí – karcinomu děložního čípku.

Literatura

- Chang MH, You SL, Chen CJ et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101(19): 1348-55.
- WHO. Human papillomavirus vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84: 118-31.
- 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.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
- Ferlay J et al. GLOBOCAN 2008 Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC CancerBase; Lyon, 2010.
- Human Papillomaviruses. IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic Risk to Humans. Vol. 90 (2007).
- zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res* 1976; 36(2 pt 2): 794.
- Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-265.
- 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.
- Bayas JM, Costas L, Munoz A. Cervical cancer vaccination indications, efficacy, and side effects. *Gynecol Oncol* 2008; 110: S11-S14.
- Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005; 32(suppl. 1): S16-S24.
- Doerfler D, Bernhaus A, Kottmel A, et al. Human papillomavirus infection prior to coitarche. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(5): 487.e1-487.e5.
- Dunne EF, Karem KL, Sternberg MR, et al. Seroprevalence of human papillomavirus type 16 in children. *J Infect Dis* 2005; 191: 1817-1819.
- 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.
- Schiffman M, Rodriguez AC. Heterogeneity in CIN3 diagnosis. *Lancet Oncol* 2008; 9: 404-406.
- 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 meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 453-459.
- 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.
- 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.
- Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S11-25.
- Gillison ML, Chaturvedi AK, Lowy DR. HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women. *Cancer* 2008; 113(10 Suppl): 3036-46.
- Stanley M, Lowy DR, Frazer IH. Prophylactic HPV vaccines: Underlying mechanisms. *Vaccine* 2006; 24S3: S3/S106-S3/S113.
- <http://emea.europa.eu/>. SPC vakcíny Cervarix a Silgard.
- CDC. Syncope after vaccination – United States, January 2005-July 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57: 457-460.
- Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 201-209.
- 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.
- 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.
- Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody response following incident infection. *J Infect Dis* 2000; 181: 1911-1919.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins 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): 1247-55.
- Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 107(1): 18-27.
- Fife KH, Wheeler CM, Koutsky LA, Barr E, Brown DR, Schiffman MA, 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): 2943-52.
- Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 1: S16-22.
- Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N, et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis* 2000; 181(6): 1911-9.
- EMA. SPC Cervarix, <http://www.ema.europa.eu/>, 26.8. 2011.
- 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.
- 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.
- 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.
- Petaja T, Keranen H, Karppa 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.
- Medeiros LR, Rosa DD, da Rosa MI, Bozzetti MC, Zanini RR. Efficacy of Human Papillomavirus Vaccines – A Systematic Quantitative Review. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 1166-1176.
- David MP, Hardt K, Tibaldi F, Dubin G, Descamps D. 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.
- Dorleans F, Giambi C, Dematte L et al. The current state of introduction of human papillomavirus vaccination into national immunisation schedules in Europe: first results of the VENICE2 2010 survey. *Euro Surveill* 2010; 15(47): pii=19730.
- Harper DM. Currently approved prophylactic HPV vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2009; 8(12): 1663-1679.
- Stanley M. HPV-immune response to infection and vaccination. *Infectious Agents and Cancer* 2010; 5: 19.
- Elbasha EH, Dasbach E. Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. *Vaccine* 2010; 28: 6558-67.
- Brisson M, Van de Velde N, Boily MC. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in developed countries. *Public Health Genomics* 2009; 12> 343-51.
- Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, et al. The cost-effectiveness of male HPV vaccination in the United States. *Vaccine* 2011; doi: 10.1016/j.vaccine. 2011. 07. 096

doc. MUDr. Roman Chlíbek, PhD.

Fakulta vojenského zdravotnictví UO

Třebešská 1575

500 01 Hradec Králové

chliblek@pmfhk.cz