

HPV vírus – jeho história, patológia a vakcinácia proti HPV

MUDr. Hana Hehejčíková, doc. PharmDr. Andrea Gažová, PhD.

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

Ľudský papilomavírus (HPV) pochádza z obdobia 4 500 rokov pred n. l. a jeho úloha v karcinogéze zostávala až do 70-tych rokov minulého storočia neznáma. Až pokroky v DNA technológiách umožnili ich množenie a výskum. HPV je zodpovedný nielen za objavenie bradavíc na ľudskom tele, ale aj niektoré onkologické ochorenia, predovšetkým karcinóm krčka maternice. Povedomie o HPV, možnostiach prenosu, šírenia sa, možnosti očkovania prispievajú k všeobecnému rozhládu farmaceuta v praxi.

Kľúčové slová: ľudský papilomavírus, onkologické ochorenia, vakcinácia

HPV virus – its history, pathology and vaccination against HPV

Human papillomavirus (HPV) dates from 4500 BC and since 1970s was its role in carcinogenesis unknown. Only advances in DNA technology have enabled its reproduction and research. HPV is responsible not only for the discovery of warts but also for some oncological diseases, especially cervical cancer. Awareness of HPV, possibilities of transmission, spread and possibilities of vaccination will contribute to the general view of the pharmacist in practice.

Key word: human papillomavirus, oncological diseases, vaccination

Prakt. lekárn., 2021;11(4):156-161

Úvod

Najstaršie zmienky o ochorení spôsobenom papilomavírusmi (PV) pochádzajú z obdobia 4 500 rokov pred n. l. a už v rokoch 460 až 370 pred n. l. boli Hippokratom opísané ulcerácie cervixu a zaznamenal tiež neliečiteľnosť pokročilých štádií rakoviny krčka maternice (1). Podozrenie na venerálnu transmisiu anogenitálnych bradavíc vyjadril v roku 1842 Domenico Rigoni-Stern a z rovnakého obdobia sa datuje aj uznanie viacerých klinických typov bradavíc. V roku 1907 prenos kožných bradavíc na človeka bezbunkovým extraktom dokázal ich vírusový pôvod. Prvý model vírusovej karcinogenézy indukovanej PV u cicavcov poskytli v 30-tych rokoch 20. storočia kráľčie kožné bradavice a z nich odvodené karcinómy.

Rola PV v ľudskej karcinogéze zostávala dlhý čas neobjasnená hlavne kvôli nedostatku tkanivových kultúr, ktoré by umožnili ich množenie a štúdium. Dlho sa predpokladalo, že všetky typy ľudských bradavíc zapríčiňuje jeden vírus, ľudský vírus bradavíc (HPV). Až pokroky v DNA technológii koncom 70. rokov umožnili demonštráciu plurality HPV. Taktiež sa zistilo, že rozmanitosť lézií spôsobených HPV je výsledkom odlišných biologických vlastností rôznych typov vírusu (2).

Rod *Papillomavirus* patrí do čelade *Papillomaviridae*. Vírus sa vyznačuje malým neobaleným ikozahedrálnym kapsidom zloženým zo 72 kapsomérov. Každý obsahuje 5 molekúl hlavného kapsidového proteínu L1 (3). Vstup vírusu do buniek bazálnej vrstvy epitelu prebieha prostredníctvom špecifického integrínu, ktorý pôsobí ako bunkový receptor vírusu. Aj pri jeho absencii si niektoré PV zachovávajú schopnosť infikovať bunky.

HPV sú vysoko druhovo i tkanivovo špecifické. Tak ako ľudia nie sú vnímaví na infekciu zvieracími PV, ani HPV nevyvolávajú infekciu pri iných druhoch. Bunky, ktoré HPV u ľudského druhu infikujú, sú keratinocyty keratinizujúceho alebo nekeratinizujúceho pluristratifikovaného skvamózneho epitelu. Niektoré typy HPV infikujú epidermovú vrstvu kože, zatiaľ čo iné sú adaptované na epitel anogenitálnej a orálnej sliznice. Hlavným cieľom onkogénnych genitálnych HPV je metaplastický dlaždicový epitel skvamokolumnárnej junkcie. Táto tzv. transformačná zóna je miestom vzniku takmer všetkých neoplázií cervixu. Potenciálnym cieľom vírusu môže byť aj ezofageálny, tracheobronchiálny, nazálny, spojovkový a močový epitel. Patogenita každého typu HPV je špecifická. Mnoho typov indukuje benígne proliferácie kože alebo slizníc,

ktoré zvyčajne regredujú, či už spontánne, alebo po liečbe (2).

Ochorenia spôsobené HPV

Kožné bradavice (*verrucae vulgaris*) sa objavujú prevažne u detí nad 5 rokov a u dospelých v mladom veku. Minimálne 2/3 prípadov spontánne regredujú v priebehu dvoch rokov. Bežne sú bradavice elevované, hyperkeratotické a lokalizované hlavne na dorzách rúk, prstov, v okolí nechtov a na kolenách. Môžu rásť aj plošne, keď bývajú elevované len mierne. Špecifický vzhľad môže mať hlboká plantárna bradavica (*verruca plantaris*), ktorá býva solitárna, vyvýšená, s rozbrázdneným povrchom a hlbokou bázou. Najčastejšie sú bradavice spôsobené typmi HPV 1, 2 a 4 (4).

HPV 6 a 11 spôsobujú **anogenitálne bradavice** (*Condyloma acuminatum*). Oba typy sa môžu asociovať so zriedkavým anogenitálnym nádorom Buschke-Löwenstein a ojedinelým karcinómom dýchacieho systému, ale takmer nikdy nie sú detegované v cervikálnych karcinómoch. Anogenitálne HPV infekcie predstavujú najčastejšie diagnostikovanú vírusovú, sexuálne prenosnú chorobu. Nachádzajú sa na vonkajších genitáliách a v análnej oblasti ako exofytické proliferácie. Orálna epitelálna hyperplázia, objavujúca sa u detí aj dospelých, má charakter početných pa-

pilómov, ktoré sa ale nikdy maligne ne-transformujú. Okrem toho sa papilómy môžu objaviť aj v laryngu, trachee, pľúcach a nosovej dutine, keď riziko predstavuje obštrukcia dýchacích ciest (2).

Prevalenčné štúdie HPV infekcie ukázali, že kožná nákaza sa počas života objaví u 80 % imunokompetentných pacientov a približne u 95 % imunokompromitovaných pacientov (5). Prítomnosť genitálnej alebo orálnej infekcie u novorodencov nepresahuje 1 %, zatiaľ čo vo veku 20 rokov je to približne 23 %, čo poukazuje na význam sexuálneho kontaktu pri prenose genitálnej formy infekcie (6).

Epidemiologické štúdie preukázali, že až 85 % prípadov rakoviny konečníka (**análny karcinóm**) je spojených s HPV infekciou, predovšetkým s typmi HPV-16 a -18. Toto tvrdenie je platné pre Európu, v iných častiach sveta, napríklad aj v Južnej Amerike, môžu prevládať iné podtypy HPV (7). Análny styk patrí medzi predpokladané mechanizmy, pomocou ktorých sa HPV zavádza do análneho kanála. Štúdie však preukázali, že HPV infekcia análnej oblasti sa stáva bežnou aj u heterosexuálnych mužov. Medzi ďalšie rizikové faktory patria vysoký počet sexuálnych partnerov, výskyt anogenitálnych bradavíc alebo dysplázií v anamnéze a fajčenie. Významným rizikovým faktorom je aj imunosupresia pri infekcii HIV alebo navodená terapeuticky po transplantácii orgánov (8).

Medzi prvé príznaky karcinómu patrí krvácanie z oblasti konečníka a vyskytuje sa u viac ako polovice pacientov s touto diagnózou. Pacienti môžu mať perianálny opuch a svrbenie okolo konečníka. Bolesť pociťuje asi 1/3 pacientov s karcinómom konečníka. Môže byť prítomná po defekácii napríklad pri análnej trhline alebo v dôsledku invázie do komplexu sfinkterov. U pacientov sa rovnako môžu vyskytnúť tenesmy, alebo v prípade postihnutia sfinkterov môže dôjsť k inkontinencii. S metastatickým šírením ochorenia súvisí aj lokálna ingvinálna lymfadenopatia (9).

V liečbe análneho karcinómu došlo za posledné roky k zmene paradigmy od radikálnej chirurgie k chemorádioterapii, čo malo za následok aj zníženie mieru trvalej kolostómie. S výnimkou malých nádorov sa odporúča súbežná chemoterapia a rádioterapia. Naopak, indikácia na

chirurgický zákrok nasleduje, ak nádor neodpovedá na chemorádioterapiu (10).

Skvamózny karcinóm hornej časti tráviaceho traktu (**orofaryngeálny karcinóm**) bol tradične silne asociovaný s expozíciou tabakovým výrobkom a alkoholu. Za posledné tri desaťročia s klesajúcou mierou fajčenia došlo k stagnácii, ale aj následnému nárastu výskytu orofaryngeálneho skvamózneho karcinómu. Na základe štúdie zahrňajúcej takmer 4 000 pacientov s novodiagnostikovaným karcinómom sa zistilo, že veľké množstvo z nich boli nefajčiari a osoby nekonzumujúce alkoholické nápoje, teda osoby bez hlavných rizikových faktorov. Zvýšenie výskytu sa dnes pripisuje HPV vírusu, hlavne jeho podtypu HPV-16. Vo všeobecnosti rozoznávame dva molekulárne a epidemiologicky odlišné typy orofaryngeálneho skvamózneho karcinómu, a to HPV-pozitívny a HPV-negatívny. Ukázalo sa, že stúpanie výskytu ochorenia je obmedzené práve na HPV-pozitívne ochorenie, zatiaľ čo HPV-negatívny karcinóm orofaryngu je na ústupe. V rámci orofaryngu je HPV infekcia najvýznamnejšie spojená s rakovinovými zmenami na mandliach a spodnej časti jazyka. Lézie týchto štruktúr navyše tvoria čoraz väčší podiel spomedzi všetkých orofaryngeálnych skvamóznych karcinómov (11).

Prognóza pacientov s HPV asociovaným karcinómom orofaryngu je signifikantne lepšia oproti pacientom s HPV neasociovaným karcinómom. Pacienti s karcinómom spojeným s HPV lepšie reagujú na rádioterapiu, chirurgickú liečbu, chemorádioterapiu aj pooperačnú chemorádioterapiu. Na priaznivejšej prognóze sa podieľa nižšie riziko lokoregionálnej recidívy, aj nižší výskyt sekundárneho primárneho karcinómu. Ak boli pacienti liečení chirurgicky, dosahovali lepšie celkové výsledky bez ohľadu na to, či absolvovali pooperačnú rádioterapiu (12).

Karcinóm penisu predstavuje pomerne častý problém v rozvojových krajinách ako sú Afrika, Ázia a Južná Amerika, ktorý postihuje mužov zväčša vo veku od 50 do 70 rokov. V počiatočných štádiách je to dobre liečiteľné ochorenie, no môže mať vážne psychické a fyzické následky. Karcinóm je asi v polovici prípadov lokalizovaný na glans penis a najčastejším his-

tologickým typom je skvamózny karcinóm s viacerými mikroskopicky rozlíšiteľnými podtypmi. Etiológia tohto ochorenia je multifaktoriálna a hoci jedným z tých najvýznamnejších faktorov je práve infekcia HPV, podieľať sa na nej tiež môžu fimóza, nízky hygienický štandard, neprítomnosť cirkumcie, balanitída, imunodeficita, fajčenie, obezita alebo premaligne lézie. U mužov, rovnako ako u ženského pohlavia, má pri vzniku karcinómu význam aj sociálno-ekonomický status a počet sexuálnych partnerov. Z HPV-pozitívnych karcinómov je najčastejším podtypom HPV vírusu prítomného v léziách penisu HPV-16 nasledovaný HPV-18, ktoré sa klinicky najčastejšie prejavujú ako kožná lézia – indurácia, erytém, ulcerácia, malý uzlík alebo exofytický tumor na glanse, a takmer vždy sú zväčšené ingvinálne lymfatické uzliny (13).

Karcinóm krčka maternice

Genitálna infekcia HPV je najčastejšie sexuálne prenosné ochorenie. Počas života sa s touto infekciou stretne asi 80 % žien. Celosvetová incidencia predpokladá iba okolo 11 – 12 % žien bez akýchkoľvek príznakov. Najvyššia incidencia infekcie sa deteguje v oblastiach subsaharskej Afriky, východnej Európy a Latinskej Ameriky. Najvyššie percento výskytu infekcie je u žien vo veku 25 rokov a menej. Ďalším vrcholom výskytu je vek 45 rokov u žien žijúcich hlavne na americkom kontinente a v Afrike (14). Výskumy ukazujú, že prevalencia HPV infekcie u mužskej populácie staršej ako 18 rokov dosahuje vrchol vo vekovej skupine o niečo vyššej ako u ženského pohlavia a so zvyšujúcim sa vekom zostáva konštantná alebo klesá len mierne. Najvyššia prevalencia infekcie sa zistila medzi HIV pozitívnymi mužmi, ktorí majú pohlavný styk s mužmi (15).

Priebeh je však väčšinou asymptomatický a časom dôjde k spontánnemu ústupu infekcie. V procese rozvoja karcinómu krčka maternice má zásadnú úlohu pretrvávajúca infekcia vysokorizikovým typom HPV (HR-HPV, high risk HPV). Perzistencia HPV nie je častá. Až 80 % novozistenej infekcie vymizne v priebehu 12 až 18 mesiacov a len malá časť infekcií progreduje do prekancerózy až invázivného karcinómu (16). Na dosiahnutie perzistencie vírusu je potrebné sa vyhnúť

imunitnej reakcii hostiteľa, preto HR-HPV disponujú niekoľkými mechanizmami. Minimálna, či dokonca chýbajúca imunitná odpoveď organizmu sa zabezpečuje tak, že replikácia nie je sprevádzaná zápalovou reakciou. HPV infikujú bunky epitelu, od ktorého je závislá ich diferenciácia a k virémii nedochádza (17).

Ochorenie zastupuje vo svete 4. najčastejší zhubný nádor žien. Jeho celosvetový výskyt sa udáva v počte asi 630 000 prípadov za rok. Veľká väčšina prípadov (> 85 %) sa objavuje v menej rozvinutých oblastiach, kde karcinóm cervixu tvorí až 12 % všetkých typov rakoviny u žien (približne 445 000 ročne). Naopak, v rozvinutejších krajinách tvorí menej ako 1 % (približne 83 000 ročne). Rovnako sa líši aj mortalita, ktorá v rozvinutých krajinách má hodnotu < 2 na 100 000 žien a v niektorých rozvojových krajinách dosahuje hodnotu 28 prípadov na 100 000 žien (18).

Hrubá incidencia karcinómu krčka maternice v roku 2012 bola na Slovensku 20/100 000 žien. Čo sa týka incidence štandardizovanej na svetovú populáciu priamou metódou, tá v roku 2012 predstavovala 14/100 000 žien (19).

Rizikové faktory vzniku karcinómu

Vývoj infekcie do prekancerózy alebo až do invazívneho karcinómu ovplyvňujú faktory tak zo strany vírusu, ako aj zo strany hostiteľa. Čo sa týka vírusu, ide o genetické rozdiely rôznych typov HPV. Najvyššie riziko vzniku prekancerózy je pri HPV-16, hoci vysoké je aj pri iných HR-HPV, ako 18, 59, 51 a 56. Samotná infekcia vírusom však na vznik prekancerózy a karcinómu nestačí. Faktorom, ktorý sa spája s vyšším percentom progresie do karcinómu, je imunoprimovaný hostiteľ, napríklad vplyvom infekcie HIV (20). Medzi ostatné, okrem iných aj behaviorálne, faktory patria: skorý začiatok sexuálneho života, a to pred 16. rokom veku, počet sexuálnych partnerov, pričom 10 a viac partnerov zvyšuje riziko 2- až 3-krát, promiskuita mužského partnera, fajčenie vrátane pasívneho fajčenia platí najmä v prípade spinocelulárneho karcinómu, vyšší počet pôrodov, ale signifikantne sa zvýšené riziko dá dokázať až pri troch a viac pôdoch a neplatí pre adenokarcinóm, nízky vek prvého pôrodu, hormonálna antikoncepcia – stimulujú-

ci vplyv estradiolu na transkripciu mR-NA a imunosupresívny vplyv gestagénov zvyšujú riziko perzistencie infekcie HPV, iné sexuálne prenosné choroby – infekcia *Chlamydia trachomatis*, nízky sociálno-ekonomický status, diéta – nedostatok folátov, betakaroténu a vitamínu C, rodná anamnéza a absencia cytologického skriningu sa pokladá za mimoriadne dôležitý faktor hlavne z organizačného pohľadu. Za protektívne opatrenia sa všeobecne považuje vyhýbanie sa uvedeným rizikovým faktorom a aplikácia profylaktických vakcín (21).

Diagnostika prítomnosti HPV

Symptómy sprevádzajúce rôzne štádiá ochorenia sa vyskytujú často, v rozmedzí od 46 % až do 95 % pacientov. Medzi príznakmi sú často bolesti brucha a panvy, v oblasti nôh sa môže vyskytnúť bolesť alebo lymfedém, vaginálne krvácanie alebo výtok, príznaky močového traktu alebo kašeľ a chudnutie. Okrem anamnézy a klinického obrazu sa uplatňuje aj fyzikálne vyšetrenie, ktoré zahŕňa vyšetrenia najmä tých oblastí, ktoré sú cieľové pre ľudský papilomavírus. Povrchové zmeny sliznice krčka maternice ako zmeny tvaru alebo cievneho usporiadania sa dajú vyšetriť pomocou kolposkopu. Ak sa pri kolposkopii zistí abnormálny nález, časť tohto tkaniva je odobratá a následne zhodnotená histologickým vyšetrením. Podľa vykonaných štúdií sa miera detekcie pri použití rádiografických zobrazovacích modalít, ako CT, MRI, panvových ultrazvukov alebo intravenózných pyelogramov, preukázala ako nízka a málo užitočná pre rutinný dohľad (22).

Cervikálna HPV infekcia môže byť diagnostikovaná pomocou testov založených na identifikácii vírusovej DNA, ktorá sa vykonáva z cervikálnych alebo vaginálnych výterov. Zmeny na cervikálnom epiteli indukované HPV sa detegujú mikroskopickým vyšetrením exfoliovaných buniek, známym pod názvom Papanicolaou test (Pap test) (23).

Pap test je vykonávaný u žien a slúži na vyhľadávanie a prevenciu rakoviny krčka maternice. Bunky získané z cervixu pomocou kefy sú následne podrobené skúmaniu na detekciu rakovinových zmien alebo znakov, ktoré by k týmto zmenám mohli viesť (23). V našich podmienkach

má každá žena v rámci preventívnych gynekologických prehliadok od 23. do 64. roku života nárok na bezplatný cytologický skrining karcinómu krčka maternice. Vykonáva sa raz ročne, dva po sebe idúce roky. Ak sú oba tieto výsledky negatívne, ďalej sa robí už každý tretí rok a ukončuje sa v 64. roku v prípade, ak sú predchádzajúce nálezy negatívne (24).

Pap testovanie výrazne znížilo mortalitu na karcinóm cervixu. Príkladom môžu byť Spojené štáty americké, kde od zavedenia cytologického skriningu v polovici 20. storočia poklesla úmrtnosť na karcinóm cervixu na 14. miesto najčastejších rakovinových príčin úmrtnosti u žien, hoci predtým zastávala popredné miesto (25).

Optimálna stratégia skriningu by mala identifikovať tie prekursori krčka maternice, ktoré pravdepodobne progredujú do invazívnej rakoviny a vyhnúť sa detekcii a zbytočnej liečbe prechodnej infekcie HPV a pridružených benígnych lézií, ktoré nemajú onkogénny potenciál (26).

Ako lacnejšia alternatíva k cytologickému skriningu sa od začiatku 90. rokov 20. storočia používa, najmä v krajinách s nízkymi zdrojmi, inšpekcia cervixu voľným okom po aplikácii Lugolovho jódového roztoku alebo zriedenej kyseliny octovej. Výsledok vizuálnej kontroly po cervikálnej aplikácii 3 % až 5 % roztoku kyseliny octovej sa považuje za pozitívny po objavení sa belavého sfarbenia („acetowhite“) v oblasti transformačnej zóny blízko skvamokolumnárnej junkcie. Podľa uskutočnených štúdií sa citlivosť tejto metódy odhaduje na 80 % a špecifickosť na 92 % (27).

Liečba

Hoci vírusovo špecifická liečba infekcie HPV neexistuje, skrining a liečba preinvazívneho stavu ochorenia je pri prevencii progresie do karcinómu veľmi úspešná. Prekancerózne lézie krčka sa dajú liečiť ablatívnymi metódami, ktoré zahŕňajú deštrukciu abnormálneho tkaniva spálením alebo zmrazením (kryoterapia), a chirurgickým odstránením. V rámci chirurgických zákrokov sa vykonáva slučková elektrochirurgická excízia, ktorá je potrebná pri väčšom rozsahu lézie. Ďalšou možnosťou je vyrezanie pomocou kuželovej biopsie (konizácia), ktoré je vyhradené pre pokročilé alebo opakujúce sa

prípady, najmä s lokalizáciou v endocervikálnom kanálíku. Výkon konizácie je kontraindikovaný pri súčasne prebiehajúcom zápale krčka maternice, a tiež v prípade antikoagulačnej terapie pacientky (23).

Čo sa týka definitívnej liečby bez chirurgického zásahu – chemorádioterapie, nemala by presiahnuť dĺžku liečby 7 až 8 týždňov a rovnako je potrebné vyhnúť sa odkladu začatia liečby alebo jej prerušeniu (28). Liečba recidivujúceho karcinómu krčka maternice chemoterapeutickými metódami je prospešná len pre malé množstvo pacientov z dôvodu ovplyvnenia chemoterapeutickej reakcie niekoľkými faktormi. Cervikálny karcinóm vykazuje len limitovanú citlivosť na cytotoxické látky, najmä pri jeho opätovnom objavení sa už v ožiarenej panve. Ďalším faktorom je relatívne dlhý stredný interval odzvy, 3 až 7 mesiacov, hoci v niektorých prípadoch sa dosiahla úplná odpoveď s primeraným časom remisie. Navyše, u pacientov, u ktorých zlyhala predchádzajúca chemoterapia, sa vyvíja značná rezistencia proti rádioterapii. Pri monochemoterapii sa pacientom podávajú látky na báze platiny alebo neplatinové prípravky. Za najúčinnjšie činidlo sa považuje cisplatina, ktorá má významný terapeutický efekt aj v prípade pľúcnych metastáz. Okrem cisplatiny sa uplatňuje aj použitie carboplatiny, ifosfamidu alebo cyklofosfamidu. Na kombinovanú chemoterapiu sa používajú liečivá, ktoré preukázali aktivitu samostatne, no v kombinácii vykazujú vyššiu mieru odpovede a dlhšie prežívanie bez zvýšenej toxicity. K takýmto kombináciám patria cisplatina s 5-fluorouracilom, bleomycinom, ifosfamidom, gemcitabinom, vinorelbínom, paclitaxelom alebo topotecanom (29).

Ženy so skvamóznou intraepiteliálnou léziou vysokého stupňa (HSIL) sa liečia konizáciou alebo abláciou, aby sa zabránilo progresii na rakovinu krčka maternice. U 5 až 15 % žien však dochádza k pretrvávaniu alebo opakovanému výskytu ochorenia. Tieto pacientky sú vystavené vyššiemu riziku vzniku karcinómu v porovnaní s bežnou populáciou, dokonca aj po adekvátnom liečebnom zákroku. Podieľa sa na tom viacero faktorov, medzi ktorými je v popredí perzistencia vírusu v organizme aj po liečbe, či už s reziduálnym nálezom skvamóznej intraepiteliálnej lézie alebo bez

neho. Ďalším možným mechanizmom je získanie novej HPV infekcie. Pokračovanie ochorenia môže mať súvis aj so životným štýlom, ktorý viedol k vyššiemu riziku stretnutia sa s infekciou.

Vykonalé štúdie preukázali, že HPV vakcína podaná ženám ako adjuvant pri konizácii vedie k významnému zníženiu pretrvávajúcich alebo opakujúcich sa lézií. Zo všetkých žien, ktoré sa štúdie zúčastnili, 57,7 % vakcínu dostalo a 42,3 % vakcínu odmietlo. Výsledky preukázali, že HPV vakcinácia žien po konizácii je spojená so 4,5-násobným znížením rizika potvrdenia perzistujúcej alebo rekurentnej skvamocelulárnej intraepiteliálnej lézie vysokého stupňa (30).

Vakcinácia proti HPV

V súčasnosti sú v mnohých krajinách po celom svete dostupné tri profylaktické HPV vakcíny namierené proti HPV typom vysokého rizika. Ako prvá bola v roku 2006 licencovaná kvadrivalentná vakcína, v roku 2007 bivalentná a ako posledná bola uvedená na trh multivalentná vakcína v roku 2014. Vakcíny obsahujú vírusu podobné častice, prázdne obaly vírusov tvorené hlavným proteínom kapsidy, L1. Sú to neživé očkovacie látky, ich antigény sa vyrábajú rekombinantnou technológiou. Takáto vakcína je schopná navodiť vytvorenie protilátok, a keďže častice neobsahujú vírusovú DNA potrebnú na navodenie infekcie, nemôžu ochorenie spôsobiť.

Kvadrivalentná vakcína

Kvadrivalentná vakcína je adjuvantná neinfekčná rekombinantná 9-valentná očkovacia látka. Je pripravená z vysoko purifikovaných častíc podobných vírusu (VLP) hlavného kapsidového L1 proteínu z rovnakých štyroch typov HPV (6, 11, 16, 18) a z 5 ďalších typov HPV (31, 33, 45, 52, 58). Použitie je v nej rovnaké adjuvans, amorfný síran hydroxyfosforečnanu hlinitého, ako v očkovacej látke qHPV. VLP nemôžu infikovať bunky, reprodukovať sa, ani spôsobiť ochorenie. Predpokladá sa, že účinnosť očkovacích látok s L1 VLP je sprostredkovaná vznikom humorálnej imunitnej odpovede. Genotypy očkovacej látky pozostávajúcej z typov HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 budú označované ako typy HPV očkovacej látky (31).

Všetky tri vakcíny v prípade 3-dávkovej schémy sa majú podať počas jedného roka. V prípade prerušenia imunizácie by sa malo v schéme pokračovať tak skoro, ako to je možné, a to bez opakovania predchádzajúcej dávky. Podáva sa intramuskulárne, intravaskulárne ani intradermálne aplikácia nie je odporúčaná. Vakcína je vo forme injekčnej suspenzie, pred pretrepaním ako číra kvapalina s bielou zrazeninou, po pretrepaní ako zakalená kvapalina bielej farby (32).

Protektívna imunita je zabezpečená výhradne neutralizačnými protilátkami, ktoré sú týmto imunizačným procesom indukované. Prahová protektívna hodnota protilátok zatiaľ nebola presne určená, vzhľadom na vysokú efektivitu vakcíny. Vakcína všeobecne neposkytuje ochranu pred infekciou inými typmi HPV, ale nedávna analýza preukázala 45 % efektivitu proti typom HPV 31 a 45, ktoré majú istú spojitosť s typmi 16 a 18.

Kvadrivalentná vakcína je indikovaná dievčatám od 9 roku veku, dosahujúc najlepší výsledok pred začiatkom sexuálneho života. Vakcína môže byť podaná súbežne s vakcínou proti hepatitíde B, tetanu, diftérii, vakcínou proti *B. pertussis* alebo s meningokokovou vakcínou (6). Čo sa týka hormonálnych kontraceptív, v klinických štúdiách 57,5 % žien vo veku 16 až 26 rokov a 31,2 % žien vo veku 24 až 45 rokov užívalo kontraceptíva počas očkovacieho obdobia (33).

Vakcína poskytuje ochranu pred cervikálnou intraepiteliálnou neopláziou, karcinómom in situ, karcinómom cervixu, vaginálnou a vulvárnu intraepiteliálnou neopláziou, nádorom vulvy a vagíny, a rovnako aj pred análnou intraepiteliálnou neopláziou, karcinómom a pred genitálnymi bradavicami (34). Môže byť podaná pacientom s genitálnymi bradavicami, nejasným alebo abnormálnym pap testom, v prítomnosti DNA vysokorizikového HPV s lokalizáciou na cervixe. Pacient však musí byť informovaný, že vakcína nevykazuje terapeutický účinok, a teda nechráni pred infekciami HPV typmi, ktoré sa už v organizme nachádzajú. Kontraindikáciou nie je ani dočenie alebo imunopresia či imunodeficiencia, no výsledný efekt môže byť zredukovaný. Vakcinácia sa naopak neodporúča v prípade alergie pacienta na akúkoľvek zložku vakcíny, ani počas te-

hotenstva alebo ťažkého febrilného ochorenia (6).

Bivalentná vakcína

Bivalentná vakcína obsahuje rekombinantné HPV L1 kapsidové proteíny dvoch najrizikovejších typov HPV 16 a 18. Jedna dávka (0,5 ml) vakcíny v sebe nesie 20 µg častíc proteínu L1 HPV typu 16 a 20 µg proteínových L1 častíc HPV typu 18 (35). Vakcína sa podáva vo forme belavej zakalenej suspenzie. Vakcína je určená pre ženy a mužov od dosiahnutého veku 9 rokov. Pôsobí ako prevencia prekancerózných zmien krčka maternice, vulvy, vagíny a anu, a ako prevencia karcinómu krčka maternice alebo konečníka (36).

Základom mechanizmu účinku vakcíny je indukcia genotypovo špecifických neutralizačných protilátok. Prispieva tomu aj prítomnosť adjuvantného systému, ktorý vedie k stimulácii humorálnej odpovede, a tiež odpovede sprostredkovejanej Th lymfocytmi, ktoré zastávajú významnú úlohu v procese očistenia organizmu od vírusovej infekcie (35).

Ak sa u osôb vekovej skupiny 9 až 14 podá druhá dávka pred 5. mesiacom po prvej, vždy sa má podať aj tretia dávka. U ľudí ≥ 15 rokov je potrebná určitá variabilita očkovacej schémy, druhá dávka sa môže podať s 1 – 2,5-mesačným odstupom a tretia dávka medzi 5. a 12. mesiacom po prvej dávke. Osobám mladším ako 9 rokov nie je vakcinácia odporúčaná z dôvodu nedostatku dát o bezpečnosti vakcíny pre túto vekovú skupinu.

Aplikuje sa intramuskulárne, za žiadnych okolností sa nepodáva intravasculárne alebo intradermálne. V prípade podania súčasne s inou injekčnou vakcínou sa vakcíny musia podať s rozličnými miestami vpichu. Podobne ako pri iných intramuskulárne podávaných očkovacích látkach sa musí myslieť na vyššiu opatrnosť u pacientov s akoukoľvek poruchou zrážania, pretože sa u nich môže vyskytnúť krvácanie.

Bivalentná vakcína má jednoznačný profylaktický účinok, ale nevykazuje účinok terapeutický. Nepôsobí na aktívnu infekciu HPV alebo už na preukázanú klinickú formu ochorenia. Nedá sa teda použiť na liečbu karcinómu krčka maternice alebo skvamóznej intraepitelovej lézie. Vakcináciou sa v žiadnom prípade nedá

nahradiť rutinné skriningové vyšetrenie krčka maternice, pretože rovnako ako žiadna iná, ani táto vakcína nedosahuje 100 % účinnosť a neposkytuje ochranu pred všetkými typmi HPV.

Čo sa týka súbežného podania s inými vakcínami, je ju možné podať spolu s vakcínou proti diftérii, tetanu a pertussis, či už v kombinácii s inaktivovanou poliomyelitídou, alebo bez nej. Okrem toho je možná kombinácia s vakcínou proti meningokokom a hepatitíde A a B, ale aj pri súčasnom podaní uvedených vakcín je ich vždy potrebné podať na rôzne miesta vpichov. Klinikými štúdiami bol sledovaný aj profylaktický efekt vakcíny u žien užívajúcich hormonálnu antikoncepciu, ktorý sa ukázal ako nezmenený (36).

Bezpečnosť vakcín

Bezpečnostný profil bol dôkladne vyhodnotený v randomizovaných klinických skúšaníach na veľkých populáciách. Vakcíny sú spojené s pomerne vysokou mierou reakcií v mieste vpichu, hlavne bolesťou. Lokálne reakcie však majú väčšinou len krátke trvanie a spontánne vymiznú. Čo sa týka systémových reakcií, tie boli spravidla mierne a obmedzené. Závažné nežiaduce účinky ako anafylaxia sú zriedkavé a hoci sa neodporúčajú použiť počas gravidity, prípadné neobvyklé tehotenské výsledky po neúmyselnom podaní sa neasociujú s vakcínou (37).

Jednou z možných komplikácií je výskyt širokého spektra autoimunitne sprostredkovaných ochorení. Pre tento rôznorodý klinický obraz bol zavedený názov ASIA – autoimunitný syndróm indukovaný adjuvantmi. Použitie adjuvantných látok sa stalo bežnou praxou a látky ako hliník sa pridávajú do väčšiny vakcín pre ľudí aj zvieratá. Vakcíny však obsahujú aj skryté pomocné látky ako infekčný materiál alebo plesne, ktoré sa spájajú s rôznymi stavmi sprostredkovanými imunitou. Adjuvantný účinok sa všeobecne používa na zvýšenie požadovanej špecifickej imunitnej odpovede a dosahuje sa mechanizmami zasahujúcimi do vrodenej aj získanej imunitného systému. Pôvodne sa predpokladalo, že pomocné látky nepredstavujú žiadnu alebo len minimálnu hrozbu. Štúdie na zvieracích modeloch a aj na ľuďoch však preukázali schopnosť niektorých z nich spôsobovať autoimunitné ochorenia.

Faktom však je, že hoci expozícia daným látkam je bežná, adjuvantné ochorenie je pomerne zriedkavé. Akceptuje sa teda názor, že v prípade klinicky manifestnej adjuvantnej choroby sú potrebné ďalšie rizikové faktory ako genetická citlivosť alebo expozícia zároveň iným environmentálnym faktorom (38). ASIA je charakterizovaná výskytom myalgie, myozitídy, svalovej slabosti, artralgie, artritídy, chronickej únavy, porúch spánku, kognitívnej poruchy a straty pamäti a možným výskytom demyelinizačného autoimunitného ochorenia (39). Analyzovaná bola aj možná súvislosť medzi očkovaním a primárnym zlyhaním vaječníkov. Zo sérologického vyšetrenia týchto pacientok sa zistila zvýšená hladina folikulo-stimulačného hormónu a luteinizačného hormónu. Okrem toho boli detegované autoprottilátky špecifické pre vaječníky a štítnu žľazu. Príčinná súvislosť s vakcináciou však nebola jednoznačne preukázaná (40).

Budúcnosť

Európske krajiny ako Taliansko, Rakúsko, Chorvátsko, Česko, Nemecko, Nórsko, Lichtenštajnsko, Švajčiarsko a naposledy aj Spojené kráľovstvo už implementovali alebo oznámili svoj úmysel implementovať rodovo neutrálne očkovacie programy proti HPV medzi odporúčané vakcíny pre ženské aj mužské pohlavie. Zatiaľ čo odporúčanie pre ženské pohlavie je medzi respondentmi známa, rovnaké podmienky pre mužov sú v laickej verejnosti nedostatočne známe.

V súčasnosti je miera preočkovania na Slovensku veľmi nízka, dosahuje maximálne 3 %. Jedným z hlavných dôvodov je to, že Slovensko, oproti niektorým európskym štátom, nemá túto vakcináciu zaradenú do národného imunizačného programu. V krajinách Európy, kde to tak je, dosahuje preočkovanosť populácie 60 až 70 % (42).

Autorky vyhlasujú, že v súvislosti s článkom nemajú nijaký konflikt záujmov.

Literatúra

1. História rakoviny krčka maternice [citované 15.02.2020]. Dostupné na internete: <https://www.medicc.eu/sk/odborne-clanky/item/31-historia-rakoviny-krcka-%20maternice>
2. Mahy Brian WJ, Van Regenmortel Marc HV. Encyclopedia of virology. 3rd edition. Academic Press, 2008.

3. Acheson Nicholas HCh. 11 Papillomaviruses. Fundamentals of Molecular Virology, 2007.
4. Lowy DR, Androphy EJ. „Warts“. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al. (eds.). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (6th ed.). New York City: McGraw-Hill. 2003:2119-2131.
5. Antonsson A, et al. The ubiquity and impressive genomic diversity of human skin papillomaviruses suggest a commensal nature of these viruses. *Journal of virology*, 2000;74(24):11636-11641.
6. Barrett A DT, Stanberry LR. Vaccines for biodefense and emerging and neglected diseases. Academic Press, 2009.
7. Joseph DA, et al. Understanding the burden of human papillomavirus-associated anal cancers in the US. *Cancer*, 2008;113(S10):2892-2900.
8. Nyitray A, et al. Prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus infection in heterosexual men. *Journal of Infectious Diseases*, 2008;197(12):1676-1684.
9. Glynne-Jones R, et al. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2010;21(suppl_5):v87-v92.
10. Mitra S, Crane L. Diagnosis, treatment, and prevention of anal cancer. *Current infectious disease reports*, 2012;14(1):61-66.
11. Song X, et al. MicroRNA variants increase the risk of HPV-associated squamous cell carcinoma of the oropharynx in never smokers. *PloS one*, 2013;8(2):e56622.
12. Genden EM, et al. Human papillomavirus and oropharyngeal squamous cell carcinoma: what the clinician should know. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2013;270(2):405-416.
13. Iorga L, et al. Penile carcinoma and HPV infection. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2020;20(1):91-96.
14. Bruni L, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *Journal of Infectious Diseases*. 2010;202(12):1789-1799.
15. Smith JS, et al. Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review. *Journal of Adolescent Health*, 2011;48(6):540-552.
16. Moscicki AB, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *Jama*, 2001;285(23): 2995-3002.
17. DeSanjose S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 2018.
18. DeMartel C, et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *International journal of cancer*, 2017;141(4):664-670.
19. Incidencia zhubných nádorov [citované 03.12.2020]. Dostupné na internete: http://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/Onkologia/Vystupy_NOR_SR/Pages/Incidencia-zhubnych-nadorov.aspx
20. Schiffman M, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nature reviews Disease primers*, 2016;2(1):1-20.
21. Cibula D, Petruželka L, a kol. *Onkogynekologie*, 1. vyd. 2009.
22. Salani R, et al. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecologic oncology*, 2017;146(1):3-10.
23. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*, 2017. Pap Smear: MedlinePlus Lab Test Information". Dostupné na internete: <https://medlineplus.gov/lab-tests/pap-smear/>. Retrieved 2018-11-07
24. Redecha M, Korbeř M, Nižňanská Z. Výskyt karcinómu maternicového krčka na Slovensku v rokoch 1990 – 2000. *Gynekol Prax* 2004;2:118-124.
25. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. *Cancer statistics, 2012*. CA: a cancer journal for clinicians, 2012;62(1):10-29.
26. Castle PE, Fetterman B, Thomas Cox J, et al. The age-specific relationships of abnormal cytology and human papillomavirus DNA results to the risk of cervical precancer and cancer. *Obstet Gynecol*. 2010.
27. Sauvaget C, et al. Accuracy of visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2011;113(1):14-24.
28. Cervical cancer guidelines [citované 12.09.2020]. Dostupné na internete: <https://guidelines.esgo.org/media/2018/04/Cervical-cancer-Guidelines-Complete-report.pdf>
29. Pectasides D, et al. Chemotherapy for recurrent cervical cancer. *Cancer treatment reviews*, 2008;34(7):603-613.
30. Del Pino M, et al. HPV Vaccination as Adjuvant to Conization in Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Study under Real-Life Conditions. *Vaccines*, 2020;8(2): 245.
31. Gellin B, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Clinical Infectious Diseases*, 2007;45(5):609-617.
32. Gardasil HPV Quadrivalent Vaccine. [citované 10.08.2020]. Dostupné na internete: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4222B3.pdf>.
33. Gardasil suspension for injection [citované 13.08.2020]. Dostupné na internete: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/261/smpc>
34. Garland SM, et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *NCBI*. 2016 [citované 01.08.2020]. Dostupné na internete: <https://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4967609/>.
35. Giannini Sandra L, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine* 2006;24(33-34):5937-5949.
36. Cervarix: EPAR-product information [citované 04.07.2020]. Dostupné na internete: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cervarix#product-information-section>
37. Macartney KK, et al. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Drug safety*, 2013;36(6):393-412.
38. Agmon-Levin N, Hughes RV, Shoenfeld Y. The spectrum of ASIA: Autoimmune (Auto-inflammatory) Syndrome induced by Adjuvants'. 2012.
39. Cojocaru M, Chișoș B. ASIA or Shoenfeld's syndrome - an autoimmune syndrome induced by adjuvants. *Romanian Journal of Internal Medicine= Revue Roumaine de Medecine Interne*, 2013;51(3-4):131-134.
40. Nicol AF, et al. HPV vaccines: a controversial issue? *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2016;49(5).
41. Patel C, et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Eurosurveillance*, 2018;23(41):1700737.
42. Má zmysel očkovanie, ak ste sa s vírusom už stretli? [citované 20.12.2020]. Dostupné na internete: https://www.npz.sk/sites/npz/Stranky/NpzArticles/2017_06/HPV_infekcia__Ma_zmysel_ockovanie,_ak_ste_sa_s_virusom_uz_stretli__Odbornici_maju_jednozna.aspx?did=6&sdid=81&tuid=0&

Doc. PharmDr. Andrea Gažová, PhD.

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie,
Lekárska fakulta Univerzity Komenského,
Špitálska 24, 813 72 Bratislava
andrea.gazova@fmed.uniba.sk