

NOVINKY V OČKOVÁNÍ PROTI HPV

prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.

Fakulta vojenského zdravotnictví, Hradec Králové

Imunizace proti lidským papillomavirům je prvním očkováním proti nádorovému onemocnění – karcinomu děložního hrdla. V České republice je již registrována vakcína Silgard, účinná i proti genitálním bradavicím vyvolaným lidskými papillomaviry typu 6, 11. Od září 2007 je registrována i konkurenční vakcína Cervarix. Obě vakcíny prokazují svoji prakticky 100% účinnost na základě řady studií a pokrývají více než 70% karcinomů děložního hrdla. V kombinaci se screeningem dává vakcinace předpoklad účinné kontroly tohoto závažného karcinomu celosvětově. Vakcína je doporučována pro plošnou aplikaci u dívek ve věku 12 let a selektivní vakcinaci žen do 26 let věku. Imunizace chlapců je z ekonomických důvodů zatím diskutabilní.

Klíčová slova: HPV, vakcíny, cervikální karcinom.

NEWS IN IMMUNIZATION AGAINST HVP

Immunization against human papillomaviruses is the first vaccination against neoplasma – cervical carcinoma. Vaccine Silgard effective even against genital warts caused by human papillomaviruses typ 6 and 11 has been already registered in the Czech Republic. Competitor's vaccine Cervarix is registered since September 2007, too. Both vaccines prove their practically 100% efficacy based on numerous studies and cover more than 70% of carcinomas of the cervix. Combined with screening vaccination gives assumption of this serious carcinoma effective control worldwide. Vaccine is recommended for the mass immunization in girls aged 12 years and selective immunization of women under 26 years. Boys' immunization is due to economic reason under discussion up to now.

Key words: HPV, vaccines, cervical carcinoma.

Pediatr. prax, 2007; 5: 279–282

Karcinom děložního čípku nebo také hrdla děložního patří mezi nejvýznamnější nádorová onemocnění žen v celosvětovém měřítku. Uvádí se, že se jedná o druhý nejčastější zhoubný nádor. Již řadu let se ví, že dominantní příčinou tohoto onemocnění je přítomnost takzvaných vysoce rizikových typů lidských papillomavirů (HPV). Existuje 120 typů HPV, z nichž 40 se uplatňuje v infekci anogenitálního traktu a 13–18 z nich je považováno za vysoce rizikové. Právě vysokorizikové typy HPV 16 a 18 se podílí na vzniku přibližně 71% karcinomů děložního čípku. Zastoupení jednotlivých typů uvádí graf 1 (1, 5). Jsou sice příčinou nezbytnou, ale nákaza ještě neznamená vznik onemocnění. V řadě případů je virus z organismu spontánně vyčištěn. Typy 6 a 11 jsou nízkorizikové a vyvolávají rovněž pohlavně přenosná condylomata accuminata. Ta sice nejsou zhoubná, ale velmi život znepříjemňující. Vznik nádorového onemocnění je velmi složitý patogenetický proces, kde se uplatňuje celá řada dalších podmínek, které vznik onemocnění poměrně významně ovlivňují. Patří mezi ně zahájení sexuální aktivity v mladém věku, které zvyšuje pravděpodobnost vzniku karcinomu 2x, 3 a více gravidit 2–4x, kouření 2x, dlouhodobě užívaná orální antikoncepce 4x a pohlavně přenosné nákazy (HIV, chlamydie, HSV-2 2–4x) (1, 2, 7, 8).

Incubační doba se pohybuje od 2–12 měsíců do vývoje prvních lézí, dalších 6–8 měsíců k sérokonverzi anti-L1, doba k vývoji karcinomu dosahuje deset i více let.

Epidemiologie

V celosvětovém měřítku je diagnostikováno na 500 000 nových případů a více než 270 000 končí

smrtelně. Naprostá většina úmrtí, asi 80%, se vyskytuje v rozvojových zemích. V USA je v současné době incidence karcinomu děložního hrdla kolem 12 000 případů ročně a 4 000 žen ročně umírá. Hlavním důvodem rozdílů v incidenci je pravděpodobně dostupnost screeningových programů v mnoha rozvinutých zemích, ale ne v chudších rozvojových zemích. Vyšetřování metodou „Pap smear“ testu je základem všech screeningových programů karcinomu děložního čípku na celém světě. Celková incidence v ČR dosahuje 1 000 nových případů ročně, 400 žen za toto období umírá. Česká incidence 18–20/100 000 přesahuje až čtyřnásobně hodnoty incidence v některých evropských zemích. Důvodem je nízká kvalita preventivních programů v ČR. Dobře realizovaný screeningový program může redukovat incidenci karcinomu děložního čípku přibližně o 80% (6).

Vývoj vakcín

Na přelomu 20. a 21. století jsou publikovány průlomové informace o nových kandidátních vakcínách, které vykazují více než slibné parametry. Vlastní vývoj byl velmi složitý, neboť lidské papillomaviry se nemnoží v systémech běžně používaných pro produkci virových vakcín. Klíčovým poznatkem pro konečný úspěch bylo zjištění, že hlavní obalový protein L1, pokud je připraven rekombinantně v dostatečném množství, vytváří částice podobné virovým partikulím, které se skládají z pentamerů útvarů (7, 8, 9).

V červnu 2006 byla schválena v USA vakcína Gardasil (Merck), v září 2006 byla pro použití v celé Evropské unii schválena identická vakcína, avšak pod komerčním názvem Silgard. V květnu 2007 byla v Austrálii licencována konkurenční společnost

(GlaxoSmithKline) druhá vakcína proti karcinomu děložního čípku pod komerčním názvem Cervarix, celoevropská registrace následovala v září 2007.

Tyto události mají historický význam, neboť poprvé byla schválena vakcína proti nádorovému onemocnění. I když protinádorový účinek můžeme sledovat i u vakcín proti viru hepatitidy B, ten je však v tomto případě sekundární.

Indikace a dávkování

Vakcína Silgard je určena k prevenci vysokého stupně cervikální dysplazie (CIN 2/3), cervikálního karcinomu, vysokého stupně vulválních dysplastických lézí (VIN 2/3) a bradavic zevního genitálu (condyloma accuminata) v příčinné souvislosti s lidským papillomavirem (HPV) typů 6, 11, 16 a 18. Indikace je založena na prokázané účinnosti Silgardu u dospělých žen ve věku 16 až 26 let a na prokázané imunitě Silgardu u 9–15letých dětí a dospívajících.

Základní vakcinační řada sestává ze tří samostatných 0,5 ml dávek podávaných podle následujícího schématu: 0, 2, 6 měsíců. Pokud je nezbytné alternativní očkovací schéma, druhá dávka musí být podána nejméně jeden měsíc po první dávce a třetí dávka musí být podána nejméně tři měsíce po druhé dávce. Všechny tři dávky musejí být podány během jednoletého období.

Cervarix je bivalentní vakcína proti lidským papillomavirům (HPV) typu 16 a 18. Jedná se o vakcínu určenou k prevenci vysokého stupně cervikální intraepiteliální neoplasie (CIN 2 a 3) a cervikálního karcinomu, které jsou kauzálně spojeny s těmito typy papillomavirů. Vakcína obsahuje adjuvantní systém AS04, který obsahuje 3-O-deacyl-4'-monofosforyl-lipid A (MPL). Vše je

adsorbováno na hydratovaný hydroxid hlinitý (Al(OH)₃). L1 protein je vyroben rekombinantně DNA technologií za použití bakulovirového expresního systému využívajícího buněk Hi-5 Rix4446 získaných z Trichoplusia ni.

Doporučené očkovací schéma je 0, 1, 6 měsíců. Vždy 0,5 ml intramuskulárně u 10 - 25 letých dívek a žen.

Kontraindikace: hypersenzitivita na libovolnou složku, odklad u závažných akutních febrilních stavů.

Zvláštní upozornění: Nesmí se podat intravenózně, není dostatek údajů pro podávání v těhotenství, může se podávat kojícím ženám. Délka ochrany není doposud známa. Vakcinace nenahrazuje rutinní cervikální screening. Vakcína nemá terapeutický efekt (3, 6).

Současná strategie využití vakcíny v prevenci karcinomu děložního čípku vychází z doporučení řady mezinárodních i tuzemských organizací. Doporučení vycházejí z velmi obdobných principů, jako příklad je uvedeno doporučení České vakcinologické společnosti.

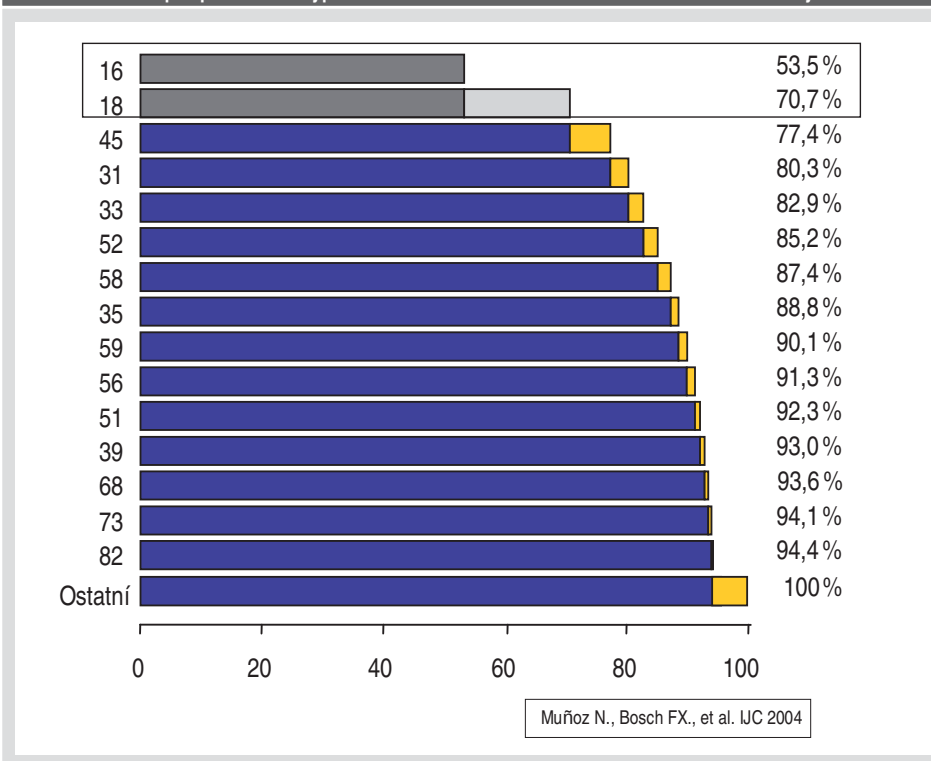
Doporučení vakcinologické společnosti ČLS JEP k vakcinaci proti HPV

- Dívky od 9 let věku před zahájením pohlavního života vakcinovat u pediatra bez omezení, pouze se správným poučením o nutnosti preventivních prohlídek u gynekologa po zahájení sexuálního života. Údaj o vakcinaci by měl být zapsán do očkovacího průkazu.
- Mladé ženy do 26 let věku před zahájením pohlavního života vakcinovat u gynekologa (v případě potřeby u praktického lékaře pro děti či dospělé nebo v očkovacím centru).
- Mladé ženy do 26 let věku, pokud již zahájily pohlavní život, by měly v posledním roce před vakcinací absolvovat preventivní prohlídku u gynekologa. Pokud předloží potvrzení o preventivní prohlídce a normálním cytologickém nález, je možné provést tuto vakcinaci i na jiném než gynekologickém pracovišti. Těm, které na prohlídce nebyly, by vakcína neměla být aplikována a mělo by jim být doporučeno tuto preventivní prohlídku před vakcinací absolvovat.
- Věk nad 26 let.

Stávající registrovaná vakcína není pro tuto věkovou kategorii indikována, a proto ji není možno doporučit. Tento stav je však pravděpodobně přechodný a na základě minulých i probíhajících studií je možno očekávat rozšíření věkového spektra.

V určitém rozporu s těmito doporučeními je doporučení České gynekologické a porodnické společnosti, zejména v otázce doporučeného věku, kde bohužel převládá komerční aspekt a snaha posunout očkování od praktického pediatra ke gynekologovi. Velmi diskutabilní je i formulace týkající se kategorie žen nad 26 let, neboť v této indikaci vakcína zatím není registrována.

Graf 1. Relativní příspěvek HPV typů k cervikálnímu karcinomu: kombinace celosvětových dat



Doporučení České gynekologické

a porodnické společnosti ČLS JEP

k očkování proti HPV ze dne 23. 3. 2007

- Pro naprostou většinu ženské populace ČR vidíme jako optimální dobu pro vakcinaci období těsně po dosažení 15. roku věku. Výrazným přínosem je ale vakcína i pro ženy starší, sexuálně aktivní.
- Vakcinované pacientky (u dětí rodiče) je nutno důkladně poučit o tom, že preventivní prohlídky u gynekologa jsou pro ně po začátku sexuálního života nutné, jejich frekvence se neliší od osob nevakcinovaných. Součástí informace pro dospívající má být i poučení o papilomavirové infekci, pohlavně přenosných nemocech a kontracepci.
- Při dodržování uvedeného poučení není rozhodující odbornost lékaře, který vakcínu podá. V podmínkách ČR půjde v naprosté většině případů o registrované gynekology a praktické lékaře pro děti a dorost.
- Provedení jakéhokoli vyšetření či testu (HPV test, onkologická cytologie, kolposkopie) před vakcinací není nutné, žena má být ale upozorněna na nutnost pravidelných gynekologických kontrol. Na screening karcinomu děložního hrdla se u očkováných nic nemění.
- Očkovány mohou být i ženy s abnormním výsledkem onkologické cytologie, kondylomaty či ošetřenou prekancerózou v anamnéze. Tyto pacientky je nutno informovat o tom, že vakcíny nemají terapeutický efekt a že benefit vakcinace bude pro ně nižší.
- Vakcinace žen nad 26 let a vakcinace mužů není postupem non lege artis. I zde je nutné důkladné poučení.

Stávající diskuze

Plošná strategie ano-ne? Není sporu o efektu vakcíny a účinnosti plošné strategie. Problémem však zůstávají vysoké náklady zejména v kombinaci s odloženým efektem očkování, který se vzhledem k době k plnému rozvoji onemocnění může na populační úrovni projevit až za přibližně 20 let. Řada států se snaží jít cestou farmakoekonomických studií, ty však musí být přísně individualizované na konkrétní zemi. Vstupní vyšší incidence plošné očkování zvýhodňuje, což je právě příklad České republiky. Očkování chlapců vzhledem k uvedeným nákladům není na pořadu dne. Plošné očkování již zavedlo například Německo u 12 – 17letých dívek.

Očkování, nebo screening? Taktó otázka stát nemůže. Oba přístupy je nutné z řady důvodů kombinovat, neboť pouze tak je možné výskyt onemocnění minimalizovat. Očkování vzhledem k pokrytí cca 70–78% karcinomů nevyřeší zbytek a podobné argumenty odpůrců plošného očkování s poukazem na dostatečný efekt aktivního screeningu bez očkování jsou rovněž mylné. Screening se u nás nedaří již řadu let prakticky zavést a jeho citlivost (zachyt pozitivních případů) zatím není dostatečná. Ani zcela dokonalý aktivní screening nedokáže snížit výskyt onemocnění na nulu.

Kdy začít s očkováním? Technicky a organizačně je nejlépe začít očkovat v co nejnižším věku, neboť hladiny protilátek jsou vyšší než u dospělých žen a populaci snáze proočkovujeme. Doposud však není zcela zřejmé, zda-li imunitní odpověď přetrvá celoživotně, nebo bude-li nucen přeočkovávat. V tuto chvíli je potvrzeno 5,5 let, ale předpoklad je dlouhodobý. Nemá smysl očkovat

děti daleko před započatím sexuálního života, proto je snaha tyto časové body sladiť, z čehož vychází 12. až 13. rok. Řada rodičů však argumentuje, že jejich děti začnou sexuální život podstatně později. To je sice pravda, ale my musíme cílit očkování zejména na skupiny, které se např. častějším střídáním partnerů vystavují vyššímu riziku onemocnění (právě u těchto skupin začíná sexuální život zpravidla podstatně dříve). Rizikové skupiny je jistě velmi obtížné vytipovat, proto je tento doporučený věk platný zejména pro plošné očkování.

Vyšetřovat stav imunity před očkováním, nebo nikoliv? V souladu s doporučeními uvedenými výše je zřejmé, že testování protilátek či HPV-DNA má význam pouze v určitých omezených případech. Základní skutečností je, že vakcína není terapeutická, tedy neodstraní z organismu již existující infekci. Naopak vlastní infekce typem 16 a 18, jakkoli je v těle přítomna, může být pouze dočasná a spontánně může vymizet. Poté má očkování smysl, neboť chrání před reinfekcí. Hlavní případ, kdy bych se já osobně za testování přimlouval, je žena, která u sebe předpokládá infekci virem HPV rizikovým typem 16 a 18 a chce se nechat očkovat.

Podle stávajících studií je při prokázané pozitivitě HPV-DNA a pozitivní sérologii účinek vakcíny nulový a úspora zbytečně vynaložených prostředků tedy značná (4).

Závěr

Očkování proti HPV přináší nepopiratelný efekt a spolu ze screeningem je účinnou metodou, jak bojovat proti karcinomu děložního čípku. K dispozici je řada mezinárodních i národních doporučení, jak postupovat. Je

však nutné si uvědomit, že ne všechny otázky jsou zatím spolehlivě zodpovězeny. V závislosti na ukončení probíhajících studií bude nepochybně rozšiřována indikace podle věku a získávána evidence o délce protekce.

Podporováno výzkumným záměrem FVZ0000502

prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.

Fakulta vojenského zdravotnictví
Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové
e-mail: prymula@pmfhk.cz

Literatura

1. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. CMAJ. 2001; 164(7): 1017–1025.
2. Hildesheim A, Schiffman M, Bromley C, Wacholder S, Herrero R, Rodriguez A, Bratti MC, Sherman ME, Scarpidis U, Lin QQ, Terai M, Bromley RL, Buetow K, Apple RJ, Burk RD. Human papillomavirus type 16 variants and risk of cervical cancer. J Natl Cancer Inst. 2001; 93(4): 315–318.
3. 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 randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2006; 107(1): 18–27.
4. Markowitz LE. Update: Clinical trials on efficacy of human papillomavirus (HPV) vaccines. CDC. Global vaccine research forum. Bangkok, Thailand, XII. 2006.
5. Munoz N, Bosch FX, De Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003; 348(6): 518–527.
6. Prymula R. Kvadrivalentní vakcína proti lidským papilomavírům. Remedia 2007; 17(1): 114–116.
7. Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Foyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A et al. The natural history of type specific human papillomavirus infections in female university students. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003; 12(6): 485–490.
8. Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Prophylactic HPV vaccines: Underlying mechanisms. Vaccine 2006; 24 (S3): 106–113.
9. Vonka V, Hamšíková E. Vakcína proti lidským papilomavírům: co jí předcházelo, jaká je a co nás čeká v budoucnosti. Vakcinologie. 2007 (1): 6–17.

Komentár k článku – prof. MUDr. Romana Prymulu, CSc., Ph.D.: Novinky v očkování proti HPV

Aké je miesto pediatra v primárnej prevencii HPV infekcie?

MUDr. Pavol Šimurka, Detské oddelenie FN, Trenčín

Máme prvú vakcínu orientovanú na prevenciu v onkológii, je to vakcína proti ľudskému papilómavírusu – HPV. Očkovanie má zabrániť ochoreniu, HPV infekcii, ktorej dôsledkom môže byť po mnohých rokoch karcinóm krčka maternice, teda malignita, ktorá sa vyskytuje v dospelom veku u žien. Tento fakt vytvára dojem, že manažment očkovania má byť dominantne v kompetencii gynekológov. Dospelé ženy prejavujú aktívny záujem o očkovanie, 12–13ročné dievčatá si rakovinu krčka maternice nevedia predstaviť, nezaujíma ich, podobne ako iné veci, ktoré sú pre nich v ďalekej budúcnosti. Vo viacerých národných usmerneniach o očkovaní HPV vakcínou dominuje stanovisko odbornej gynekologickej spoločnosti, pritom očkovanie je najefektívnejšie pred započatím sexuálneho styku – teda v predpubertálnom období. Pre prevenciu karcinómu krčka maternice bude mať v budúcnosti kľúčovú úlohu pediater. Prečo?

U adolescentov je zvýšené riziko získania HPV infekcie, najvyšší výskyt je v neskorej adolescencii a u mladých žien. Zároveň v tejto vekovej skupine sa vo vyššej miere vyskytujú vysokorizikové typy HPV. U infikovaných dievčat a mladých žien je zraniteľnejší epitel krčka maternice, má rozsiahlejšiu transformačnú zónu, ktorá je miestom vstupu HPV infekcie, má vyššie riziko transformácie epitelu. Výskyt HPV infekcie rapídne stúpa po začiatku sexuálneho života, preto je ideálne očkovať v období pred sexuálnym debutom. Podobne ako v prípade ostatných očkovacích látok i HPV vakcínu je potrebné aplikovať jedinom predtým ako vstúpia do rizikového obdobia získania infekcie. Preto aj národné odporúčania sú väčšinou určené pre očkovanie dievčat obvyčajne 11–12ročných, resp. deťom 9–15ročným, pre vekovú skupinu adolescentiek a žien do 26 rokov je odporúčané „doočkovanie“.

U detí je lepšia imunitná odpoveď na očkovanie. Hladiny protilátok po zaočkovaní HPV vakcínou sú vyššie v mladšom adolescentnom veku. So stúpajúcim vekom protilátková odpoveď na očkovanie klesá. Zvýšená hladina po

zaočkovaní v skorej adolescencii pretrváva v dostatočnej miere až do obdobia dospelosti a je predpoklad, že ju v dostatočnej miere udrží prirodzený „booster“ (reaktivácia imunitnej odpovede opakovaným kontaktom s HPV).

Primárnu starostlivosť o adolescentky, teda prakticky celej vekovej skupiny, ktorej je HPV vakcína určená, zabezpečuje pediater (všeobecný lekár pre deti a dorast). Do 18 rokov výhradne, niektorým aj neskôr. Pediater vykonáva preventívne prehliadky, ktorých sa zúčastnia takmer všetky adolescentky a „mladé ženy“ v jeho starostlivosti. Ako vyplýva aj zo záverov pracovnej skupiny pre očkovanie proti HPV infekcii – pediatri majú dlhoročné skúsenosti s vakcináciou proti infekčným chorobám, o kvalite ich práce svedčí vysoká zaočkovanosť detí, ktorá je jednou z najvyšších na svete. Pri plošnej vakcinácii realizovanej pediaterami je záruka, že budú zaočkované aj budúce rizikové ženy, ktoré sú neskôr ťažko zachytené pri sekundárnej prevencii.

Na druhej strane sa musí pediater naučiť viac komunikovať – realizovať osvetu u svojich pacientov v školskom a adolescentnom veku v oblasti sexuálneho života, o pohlavných chorobách, musí vedieť vysvetliť, čo znamená HPV infekcia, čo je to skríning rakoviny krčka maternice a ako sa vykoná, ako možno predísť HPV infekcii a prečo je očkovanie už v skorej adolescencii najúčinnšie. Komunikovať s „deťmi“ aj rodičmi.

Základom úspechu očkovania je vysoký stupeň záchytu populácie. Tento je daný jednak „chcením (presvedčením)“ lekárov o potrebe očkovania, jednak ochotou rodičov či ich detí dať sa očkovať. Ak ktorýkoľvek z uvedených subjektov zlyhá, zlyhá aj efektívnosť očkovania. Efektívne a celoplošné očkovanie HPV si od pediaterov (a nielen nich) vyžiada ešte veľa aktivít.