

Současnost registrovaných HPV vakcín

Roman Chlíbač, Jan Smetana, Vanda Boštíková

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

V současné době jsou k dispozici dvě vakcíny proti lidskému papilomaviru (HPV). Bivalentní vakcína Cervarix a kvadrivalentní vakcína Silgard. Obě vakcíny přes to, že jsou vyrobeny stejnou rekombinantní technologií se v řadě ukazatelů liší. Liší se v počtu a množství antigenů, v produkčním systému použitým na přípravu antigenů, v adjuvantním systému a v indikačním rozsahu. Přesto jedinečnost obou vakcín spočívá v tom, že jsou to první, skutečně protinádorové vakcíny, které tak rozšířily možnosti prevence očkovaním. Další unikátnost HPV vakcín spočívá ve výrazně vyšší imunitní odpovědi na vakcinaci než na přirozenou HPV infekci. Vzhledem k tomu, že nejvýznamnější úlohu v HPV protekci hrají sérové virus neutralizační protilátky, je imunogenita vakcíny, vysoká produkce IgG protilátek a délka jejich přetrvávání klíčovou pro vysokou účinnost HPV vakcinace. Objevily se první data srovnávající obě vakcíny v imunogenitě, účinnosti a bezpečnosti. Přesto zůstává řada otázek v délce protekce, ve výši protektivních titrů protilátek, potřeby booster dávky, vlivu přirozené HPV infekce na tvorbu anamnestických protilátek a úloze paměťových B buněk. Největší význam HPV vakcinace spočívá v prevenci nejčastějšího a nejzávažnějšího onemocnění spojeného s HPV infekcí – s karcinomem děložního čípku.

Klíčová slova: bezpečnost, cervikální karcinom, HPV, imunogenita

Current registered HPV vaccines

Currently, two vaccines against human papillomavirus (HPV) are available: bivalent vaccine Cervarix and quadrivalent vaccine Gardasil. Although produced by the same recombinant technology, both vaccines differ in a number of features. They differ in the number and amount of antigens, the production system used for the preparation of antigens, the adjuvant system and indication range. The uniqueness of the two vaccines is in that they are the first truly anti-cancer vaccines which have expanded the possibilities of prevention by vaccination. Another uniqueness of HPV vaccines is a significantly higher immune response to vaccination than to natural HPV infection. Given that the most important role in HPV protection is played by serum virus-neutralising antibodies, the immunogenicity of the vaccine, high IgG antibodies production and duration of vaccine-induced protection are of key significance for the high efficacy of HPV vaccination. The first head-to-head data comparing the two vaccines in immunogenicity, efficacy and safety have become available. Nevertheless, many questions remain concerning the duration of protection, the minimum protective level of antibodies, the need for booster doses, the effect of natural HPV infection on the production of anamnestic antibodies and the role of memory B cells. The significance of HPV vaccination lies in preventing the most common and most serious disease associated with HPV infection – cervical carcinoma.

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

Klin Farmakol Farm 2010; 24(1): 20–24

Úvod

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

gnostice v rámci preventivních screeningových programů, které jsou v řadě zemí nedostatečně efektivní. Výskyt adenokarcinomů čípku přitom stoupá (7).

Odhaduje se, že přibližně 100 miliónů žen na světě jsou nosiči HPV 16/18 infekce (8). Každý rok se celosvětově objeví téměř 500 000 nových případů karcinomu děložního hrdla a 274 000 žen pro tuto diagnózu každoročně umírá (9, 10). V České republice onemocní karcinomem děložního hrdla kolem 1 000 žen a 400 jich ročně umírá. K infikování HPV dochází zpravidla velice časně po zahájení sexuálního života. Přenos HPV je možný i při nekoitálních praktikách ještě před vlastním zahájením sexuálního života kontaktem ženy (11). K přenosu onkogenních HPV před zahájením sexuálních aktivit dochází u 5–10 % dětí, podíl infikovaných žen stoupá bezprostředně po zahájení pohlavního života na 30 %, následuje pokles na 10 % podíl infikovaných žen ve věku 30 let a opakovaný vzestup na 15 % u žen

starších 60 let (12, 13, 14). U většiny žen dojde po infikování k eliminaci HPV infekce, přesto u 10–30 % žen je imunitní odpověď na infekci nedostatečná a HPV infekce u nich přetrvává desítky let. Důvod proč u některých žen dojde k eliminaci infekce a u jiných nikoli, není dosud znám. Přetrvávající infekce může postupně vést ke vzniku cervikálních prekanceróz a následně až ke vzniku invazivního karcinomu (15).

Objev příčinné souvislosti vzniku karcinomu děložního čípku a HPV infekce vedl k výzkumu a přípravě vakcíny proti HPV. HPV vakcína jako skutečně první protinádorová vakcína se stala významným mezníkem v očkování a v preventivní medicíně vůbec. Indikační spektrum vakcinace se tím rozšířilo i do oblasti prevence zhoubných novotvarů v podobě primární prevence – tedy předcházení vzniku novotvaru. Postupné zavádění HPV vakcín jako doporučená očkování nebo jako součást národních imunizačních schémat by mělo vést k 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 karcinomů čípku v populaci je ale nutné počítat až za několik desetiletí po zavedení HPV vakcinace. V zemích s dobře zavedenými preventivními programy může HPV vakcinace vést ke snížení počtu laboratorních vyšetření a excizi prováděných z důvodů prekancerózních lézí na děložním čípku. Počátek tohoto poklesu může být pozorován již za 3 roky po zahájení vakcinaci HPV naivních sexuálně aktivních žen (16).

V současné době jsou registrovány dvě profylaktické HPV vakcíny ve více jak 100 zemích světa a postupně jsou zaváděny do národních očkovacích kalendářů pro mladé a dospívající dívky. Jediným co brání masivnímu zavádění do plošného očkování je vysoká cena vakcíny, a proto plošně očkují zatím pouze ekonomicky silné státy. Jako první na světě byla registrována vakcína SILGARD (resp. Gardasil) firmy MSD 8. června 2006 v USA. Pro Evropu se stala dostupnou v rámci celoevropské registrace Evropskou lékovou agenturou (EMA) v Londýně 20. září 2006. V roce 2007 se objevila druhá HPV vakcína, bivalentní CERVARIX firmy GSK, která byla pro Evropu zaregistrována 20. září 2007. Obě vakcíny jsou preventabilní v případě výskytu karcinomu děložního čípku, respektive cervikálních intraepiteliálních lézí vysokého stupně (CIN 2 a 3) vyvolaných HPV 16 a 18. Kvadrivalentní vakcína Silgard je navíc preventabilní ve výskytu genitálních bradavic vyvolaných HPV 6 a 11. Zejména prevence cervikálních intraepiteliálních lézí a karcinomu cervixu je významná vzhledem k faktu, že 93,5 % všech HPV karcinomů je v oblasti děložního čípku. 3 % HPV karcinomů se vyskytuje v oblasti vulvy a vagíny, 2,7 % v oblasti anu a 0,2–0,5 % v oblasti orofaryngu a úst (17).

Charakteristika
a mechanismus účinku HPV vakcín

Dostupné vakcíny se liší ve čtyřech ukazatelích: jiné antigenní složení, jiný produkční systém použitý při přípravě antigenu, jiný adjuvantní systém a jiné indikační použití. Vakcína Cervarix obsahuje viru podobné partikule (VLPs) L1 dvou HPV virů – typ 16 a 18, vakcína Silgard VLPs L1 čtyř HPV virů – typ 16, 18, 6 a 11. Odlišné je i množství použitého antigenu, v Cervarixu je shodně 20 µg VLPs L1 typu 16 i 18, Silgard má 2x více VLPs L1 typu 16 (40 µg) a 20 µg VLPs L1 typu 18, dále 20 µg VLPs L1 typu 6 a 40 µg VLPs L1 typu 11 (tabulka 1). Pro přípravu VLPs L1 částic

Tabulka 1. Rozdíly ve složení HPV vakcín

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

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

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

Vakcinální antigen (VLPs L1) je silný aktivátor imunologické odpovědi s následnou tvorbou vysokých hladin sérových virus neutralizačních protilátek, které jsou klíčové pro navození protek-

ce (18). Slizniční IgA protilátky pravděpodobně nezaručují dostatečnou protekci před HPV infekcí. I po vakcinaci si jen 50 % vakcinovaných žen vytvoří lokální slizniční imunitu proti HPV (22). Jak bylo prokázáno v pokusech na zvířatech, tím hlavním, co působí protektivně v případě možné HPV infekce, jsou vysoké hladiny sérových anti-L1 IgG protilátek a vysoké hodnoty sérokonverze u očkovanych. Aplikace séra nebo specifických protilátek získaných od imunizovaných zvířat ochrání vnímavá zvířata před infekční dávkou až 10¹⁰ virových partikulí papilomaviru (22). IgG protilátky neutralizují lidský papilomavirus, zabráňují jeho pronikání do buněk epitelu děložního čípku a jsou hlavním imunoglobulinem v cervikálním sekretu. Do cervikálního sekretu pronikají ze séra transudací. Čím vyšší jsou hladiny protilátek v séru očkovanych, 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 dosáhnout 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 dříve než HPV vstoupí do buněk, proto dostatečné koncentrace protilátek v cervikálním epitelu a sekretu jsou nezbytné. HPV vakcíny jsou schopny indukovat humorální imunitu a diferenciaci B lymfocytů na plazmatické buňky produkující vysoké sérové hladiny virus neutralizačních protilátek třídy IgG (20, 21). Vakcína je schopna dostatečné a výraznější aktivace imunitního systému než přirozená infekce. Příčiny nedostatečné aktivace imunitního systému při přirozené HPV infekci jsou: minimální či spíše žádná viremie, neusmrcení napadených buněk, nepřítomnost známek

zánětu, nespustění produkce prozánětlivých cytokinů (TNF α a IL-6, 12) a nedostatečná aktivace antigen prezentujících buněk (APCs) (24). Proto hladiny postinfekčních protilátek jsou proti postvakcinačním výrazně nižší. Pouze 50 % žen si po přirozené HPV infekci vytvoří protilátky a dosáhne sérokonverze (25). Vakcinace tak dosahuje lepších výsledků v následné protekci než prodělaná infekce, což je unikátní.

Imunogenita HPV vakcín

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

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

Po třech dávkách kvadrivalentní vakcíny více jak 99 % žen dosáhlo sérokonverze pro každý HPV typ (6, 11, 16 a 18). Nicméně pro typ HPV 18

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× (2,7–5,0)	7,3× (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

ztratilo sérokonverzi 35 % žen po třech letech a v průměru po 44 měsících došlo k poklesu titrů protilátek proti HPV 18 pod měřitelnou hodnotu u 40 % žen (29). K poklesu protilátek proti HPV-6 a HPV-11 pod hladiny odpovídající přirozené infekci došlo u 10 % žen, respektive u 5 % žen během 44 měsíců po očkování. Silná imunologická odpověď byla pozorována na HPV-16, kdy více jak 98 % žen dosáhlo sérokonverze a 10× vyšších titrů protilátek než po přirozené infekci v době 44 měsíců po očkování.

Snaha porovnat obě dostupné HPV vakcíny vedla k realizaci srovnávací studie (head-to-head studie), kde z 1 106 žen ve věku 18–45 let byla polovina žen očkována vakcínou Cervarix a druhá polovina vakcínou Silgard (30). K hodnocení imunogenity obou vakcín byla použita stejná analytická metoda – pseudovirionová neutralizační esej. Ve všech hodnocených věkových skupinách (18–26, 27–35, 36–45 let) a pro oba HPV typy (16, 18) Cervarix 1 měsíc po třetí dávce indukoval hladiny neutralizačních protilátek (měřeno v ED₅₀ jednotkách) signifikantně vyšší než vakcína Silgard (p < 0,0001) (tabulka 2). Proti HPV-16 byly hladiny protilátek 2,3–4,8× vyšší a ještě výrazněji 6,8–9,1× vyšší proti HPV-18. Medián titrů protilátek proti HPV-18 byl 14 482 ED₅₀ jednotek ve skupině s Cervariem verus 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 mediánu 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. Rozdílly 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× vyšší po Cervarixu než po Silgardu. Frekvence cirkulujících antigen-specifických paměťových B buněk v měsíci 7 byla 2,7× vyšší u Cervarixu než u Gardasilu pro HPV 16 a 18.

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

Délka protekce

Délka přetrvávání protekce je velice významná vzhledem k většímu rozšíření očkování v populaci a jeho oblíbenosti. Proto mezi zásadní otázky patří jak dlouho bude přetrvávat ochrana a zda bude nezbytná aplikace booster dávky. Z hlediska dlouhodobosti ochrany je důležité jak vakcíny umí stimulovat produkci paměťových B buněk a kolik si jich očkovaný po vakcinaci vytvoří. Dostatek paměťových buněk je schopno zajistit vysoké titry anamnestických protilátek po případném přeočkování. Na základě statistických modelů je možné se pokusit o 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 (33). Vzhledem k tomu, že nejnižší hladina protektivních protilátek (cut-off hodnota) nebyla stanovena, lze jen obtížně

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

Účinnost HPV vakcín

Obě HPV vakcíny jsou vysoce účinné v prevenci cervikálních intraepiteliálních neoplazií (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 (34).

Bezpečnost a nežádoucí účinky HPV vakcín

Obě HPV vakcíny jsou dostatečně bezpečné a dobře tolerované. Nicméně po aplikaci se mohou objevit očekávané i neočekávané místní a celkové nežádoucí účinky. Velký význam má zejména sledování reakcí v post-licenčním období, kdy jsou celosvětově aplikovány milióny dávek a mohou tak být odhaleny i velice vzácné nežádoucí účinky. Doposud provedené klinické studie hodnotící bezpečnost HPV vakcín prokázaly bezpečnost vakcín u většiny očkovaných ve vztahu ke vzniku chronických onemocnění, vzniku autoimunitních onemocnění, morbidity i mortality. Vzácně se mohou objevit i závažné nežádoucí účinky jako je anafylaktická reakce (2,6 na 100 000 dávek), Guillain-Barré syndrom, demyelinizační onemocnění. Byly popsány i možné synkopy po vakcinaci (35), na které je potřeba pamatovat v poočkovacím režimu a předejít tak možným poraněním z pádu. Nejčastější místní příznaky po očkování (10–14leté dívky po Cervarixu a 9–15leté dívky po Silgardu) hlášené

během prvních 5–7 dnů po vakcinaci byly bolestivost v místě vpichu (75–80% očkovaných), zarudnutí (20–35%) a otok (20–30%) (31, 36). Z celkových reakcí jsou nejčastější myalgie, art-ralgie, bolest hlavy, gastrointestinální příznaky. Podobný výskyt byl pozorován i u žen 16–26 let. Při porovnání obou vakcín byl zaznamenán častější výskyt nežádoucích účinků po bivalentní vakcíně, což je možné přičíst obsaženímu adjuvantnímu systému. Rozdíl byl zejména v místních účincích (tabulka 3). 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 (30).

HPV vakcinace těhotných

Vzhledem k nedostatku validních dat 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. Dojde-li k aplikaci HPV vakcíny u ženy s pozdějším zjištěním jejího těhotenství, není žádný odborný důvod k přerušení těhotenství. HPV vakcínu je možné aplikovat kojícím ženám. U Silgardu byla bezpečnost u kojících žen prokázána, v případě Cervarixu nebyla bezpečnost u kojících žen sledována, ale její bezpečnost se dá rovněž předpokládat. Užívání hormonální antikoncepce v době vakcinace nijak neovlivňuje účinnost vakcíny.

Terapeutický účinek

Původně předpokládaný a také zkoumaný terapeutický účinek HPV vakcín se nepodařilo ani

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

Diskuze

Největší význam HPV vakcinace spočívá v prevenci nejčastějšího a nejzávažnějšího onemocnění spojeného s HPV infekcí – s karcinomem děložního čípku. Výsledky klinických studií s HPV vakcínami v prevenci CIN a cervikálního karcinomu mohou být do jisté míry přeneseny i na prevenci ostatních karcinomů v souvislosti s HPV. Výskyt karcinomů v oblasti vagíny, vulvy, penisu, anu a orofaryngu je ovšem již méně asociován s HPV infekcí a je méně častý. Proto dopad HPV vakcinace v ostatních oblastech prevence je menší a výsledky lze očekávat v ještě delším horizontu. Teprve další vývoj poznatků o HPV vakcinaci nám může zodpovědět řadu dosud nezodpovězených otázek. Pokud dojde z dlouhodobého pohledu k postupné eliminaci HPV 16 a 18 v populaci můžeme očekávat, že stoupne prevalence jiných typů HPV, které nahradí vakcinální typy? Objevují se také otázky, jaký vliv má produkční systém HPV vakcín na vlastnosti antigenu VLPs L1. Je možné, že z počátku uváděná bezvýznamnost použitého produkčního systému (bakulovirus verus kvasinky) může naopak hrát roli v chování antigenu a jeho vlivu na imunogenitu vakcíny (39). 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 očkovaneého. Dosud byl prokázán booster efekt jen laboratorně vyvolané nákazy HPV u očkovaných psů. HPV byl ovšem injikován do předem skarifikované mordy psů (39). Proto se dominantní úloha přikládá účinku virus neutralizačních protilátek. Dosud se ale neví zda pokles IgG protilátek v séru povede ke ztrátě protekce a klinické manifestaci HPV nákazy. Prakticky ani nejnižší séroprotektivní titr protilátek nebyl stanoven, proto se za ochranný považuje

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

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

IS = interval spolehlivosti

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 dostaví až s velkým odstupem od zahájení vakcinačních programů v jednotlivých zemích. První pozitivní vliv lze očekávat až za přibližně 20–30 let.

Závěr

Obě dostupné HPV vakcíny jsou vysoce účinné v prevenci perzistentních infekcí vyvolaných lidským 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 nejdelší hladiny protilátek mají nepopiratelný význam v protekci. Svůj vliv na imunogenitu má pravděpodobně i použitý adjuvantní systém, který posiluje imunologickou odezvu na očkování a ukazuje se, že po antigenu jsou druhou nejvýznamnější (možná i rovnocennou) složkou vakcíny. Teprve pokračování dlouhodobého sledování očkováných 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. I přes řadu provedených studií nebyla délka protekce a potřeba booster dávek dosud stanovena. K objasnění budou potřebné další klinické studie. Pokud by ochrana nebyla dlouhodobá a nebyla jasně stanovena pravidla přeočkování, pak by výskyt karcinomu děložního čípku byl pouze časově odsunut.

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

Literatura

1. Human Papillomaviruses. IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic Risk to Humans. 2007: 90.
2. zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res* 1976; 36(2 pt 2): 794.
3. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244–265.
4. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12–19.
5. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. World-wide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 453–459.
6. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008; 26(suppl. 10): K1–16.
7. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16–26 years. *J Infect Dis* 2009; 199: 926–944.
8. Bayas JM, Costas L, Munoz A. Cervical cancer vaccination indications, efficacy, and side effects. *Gynecol Oncol* 2008; 110: S11–S14.
9. Castellsagué X, de Sanjosé S, Aguado T, et al. HPV and cervical cancer in the world: 2007 report. *Vaccine* 2007; 25(Suppl.3): C1–C230.
10. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74–108.
11. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005; 32(suppl. 1): S16–S24.
12. Doerfler D, Bernhaus A, Kottmel A, et al. Human papillomavirus infection prior to coitarche. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(5): 487.e1–487.e5.
13. Dunne EF, Karem KL, Sternberg MR, et al. Seroprevalence of human papillomavirus type 16 in children. *J Infect Dis* 2005; 191: 1817–1819.
14. Stone KM, Karem KL, Sternberg MR, et al. Seroprevalence of human papillomavirus type 16 infection in the United States. *J Infect Dis* 2002; 186: 1396–1402.
15. Schiffman M, Rodriguez AC. Heterogeneity in CIN3 diagnosis. *Lancet Oncol* 2008; 9: 404–406.
16. Harper DM. Currently approved prophylactic HPV vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2009; 8(12): 1663–1679.
17. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S11–S25.
18. Stanley M, Lowy DR, Frazer IH. Prophylactic HPV vaccines: Underlying mechanisms. *Vaccine* 2006; 24S3: S3/106–S3/113.
19. <http://emea.europa.eu/>. SPC vakcíny Cervarix a Silgard.
20. 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): 1247–1255.
21. 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.
22. Fife KH, Wheeler CM, Koutsky LA, Barr E, Brown DR, Schiff 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): 2943–2952.
23. Breitburd F, Kimbaurer R, Hubert NL, Nonnenmacher B, Trin-Dinh-Desmarquet C, Orth G, et al. Immunization with virus like particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol* 1995; 69(6): 3959–3963.

24. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 1: S16–22.
25. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, 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): 1911–1919.
26. De Carvalho N, et al. 25th International Papillomavirus Conference (Abstract P-29.15), 2009.
27. Giannini SL, Hanon E, Moris P, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV 16/18 L VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine* 2006; 24: 5937–5949.
28. Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, et al. HPV Study group for Adult Women. Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15–55 years. *Vaccine* 2009; 26(52): 6844–6851.
29. Joura EA, Kjaer SK, Wheeler CM, et al. HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine* 2008; 26(52): 6844–6851.
30. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18–45 years. *Hum Vaccine* 2009; 5(10): 1–15.
31. Reisinger KS, Block SL, 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. CDC. Syncope after vaccination – United States, January 2005–July 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57: 457–460.
36. Pedersen C, Petaja T, Strauss G, et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health* 2007; 40: 564–571.
37. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, et al. Costa Rica HPV Vaccine Trial Group. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 virus like particles vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA* 2007; 298(7): 743–753.
38. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928–1943.
39. Stanley M. HPV biology/immunology and vaccine technology. HPV Masterclass Europe 2008; 26–27.4. 2008, Warsaw, Poland (osobní sdělení).

doc. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.
Fakulta vojenského zdravotnictví UO
Třebešská 1 575, 500 01 Hradec Králové
chlibek@pmfhk.cz