

OČKOVÁNÍ PROTI HPV

Jiří Sláma

Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Karcinom děložního hrdla je celosvětově druhou nejčastější příčinou úmrtí na zhoubný nádor u žen. Příčinou rozvoje karcinomu děložního hrdla je perzistentní infekce onkogenními genotypy HPV. Profylaktické vakcíny jsou zaměřeny proti infekci nejčastějšími HPV – 16 a 18, které jsou zodpovědné asi za 70 % případů. Dokončení očkovacího schématu vede ve 100 % případů k rozvoji sérokonverze, která není závislá na věku ani na přítomnosti HPV DNA před očkováním. Doba perzistence vysokých hladin sérových protilátek je ovlivněna ve vakcíně obsaženým adjuvans. Obě vakcíny jsou 100% účinné v prevenci prekanceróz způsobených HPV 16 a 18. Kvadrivalentní vakcína působí navíc i proti HPV 6 a 11 – hlavním původcům benigních kondylomat. Bivalentní vakcína naopak vykazuje zkříženou protekci proti dalším onkogenním genotypům HPV – 45 a 31. Podání vakcín je bezpečné a pozorované nežádoucí účinky po očkování jsou obvykle mírné. Klíčová slova: profylaktická vakcína, lidský papilomavirus, karcinom děložního hrdla.

VACCINATION AGAINST HPV

Cervical cancer ranks second in deaths from cancer among women worldwide. Persistent high risk HPV infection has been strongly linked to causing cervical carcinoma. Prophylactic vaccines are targeted to prevent the infection caused by most common high risk genotypes of HPV – 16 and 18, which are associated with approximately 70% of cervical cancers. Seroconversion was seen in 100% of cases after administration of all three doses. Seroconversion is independent of age and HPV DNA status at the entry. Detection of high level of specific antibodies is determined by adjuvant system included in vaccine. Both vaccines show 100% efficacy against lesions associated with HPV 16 and 18. In addition, quadrivalent vaccine is targeted to prevent HPV 6 and 11 – main etiological agents of benign genital warts. However, bivalent vaccine shows cross protection against another high risk genotypes HPV – 45 and 31. Vaccines shows excellent safety profile and all described adverse events are not usually serious.

Key words: prophylactic vaccine, human papillomavirus, cervical cancer.

Klin Farmakol Farm 2008; 22(4): 153–155

1. Úvod

Karcinom děložního hrdla je celosvětově druhou nejčastější příčinou úmrtí na zhoubný nádor u žen. Ročně je diagnostikováno přibližně 500 000 nových případů a více než polovina postižených v důsledku onemocnění zemře (1). Česká republika se s dlouhodobou roční incidencí pohybující se okolo 20 případů na 100 000 žen řadí mezi země s velmi nelichotivými výsledky (2). Přesto by tomu tak nemuselo být, neboť je dobře známa příčina onemocnění i přímé předstoupné zhoubného bujení – prekancerózy. Karcinom děložního hrdla lze díky tomu právem považovat za vysoce preventabilní nádorové onemocnění.

Rozhodující v etiopatogenezi je dlouhodobě přetrvávající infekce lidskými papilomaviry (HPV) (1–5). HPV jsou řazeny do samostatné čeledi *Papillomaviridae*. V současnosti je známo více než 130 genotypů, jejichž klasifikace je založena na odlišnostech ve struktuře DNA. Z klinického pohledu jsou genotypy HPV členěny na základě onkogenního potenciálu na nízké rizikové (low risk, LR) HPV – 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72 a 81 a vysoce rizikové (high risk, HR) HPV – 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 a 82.

HPV jsou malé, asi 55 nm velké viry s ikosaedrální neobalenou kapsidou a genomem tvořeným jednou dvouvláknovou molekulou cirkulární DNA s přibližně 8000 páry bází. Genom HPV je rozdělen na 3 části – dlouhou kontrolní oblast (long control region – LCR), oblast časných genů (early region – E

a oblast pozdních genů (late region – L). Oblast E sestává z osmi genů (E1 – E8), které kódují nestrukturální časné proteiny zodpovědné za transkripci, replikaci a transformaci. Oblast L je složena z genů L1 a L2 kódujících strukturální pozdní proteiny formující virovou kapsidu (1, 2).

HPV je nejčastějším původcem sexuálně přenosných onemocnění. Infikuje pouze proliferující buňky bazálních vrstev epitelu kůže a sliznic u člověka. Vstupní branou jsou mikrotraumata kůže a sliznic. Inkubační doba infekce je obvykle 3 měsíce (1,5–8 měsíců). Virové partikule prostupují mikrotraumatem velmi rychle a již během desítek minut infikují zárodečné buňky bazálních vrstev epitelu, v jejichž jádrech replikují. Ke kompletizaci virionů dochází až v diferencovaných buňkách superficiální vrstvy epitelu (5). U benigních a premaligních lézí je virová DNA lokalizována extrachromozomálně – epizomálně, maligní transformace je spojena s inkorporací virového genetického materiálu do genomu.

Roční prevalence infekce v populaci je 14–40 % a vrcholí v časně dospělosti. Celoživotní prevalence infekce dosahuje až 80 % (4). Převážná většina infekce však má tranzitorní charakter, jehož příčinou je spontánní clearance HPV v důsledku přirozených imunitních mechanismů hostitele. Průměrná délka spontánní clearance, tzv. clearingový čas, je 7–24 měsíců. Pro maligní transformaci je však nezbytná dlouhodobá perzistence infekce HR genotypy HPV. Interval mezi akvizicí infekce a rozvojem maligního

nádoru je minimálně 10 let, obvykle však více (5). Nejkratší doba od infekce k detekci maligního nádoru popsaná v literatuře byla 2 roky.

Přítomnost DNA HR HPV je možno prokázat u 99,7 % spinocelulárních karcinomů a 94 % adenokarcinomů děložního hrdla (1, 2). Nejčastěji detekované jsou genotypy HPV – 16, 18, 31 a 45. Genotypy 16 a 18 jsou WHO již oficiálně uznány za lidské karcinogeny. HPV-16 je diagnostikován u 50–60 % cervikálních karcinomů, HPV-18 u dalších 10–20 % (6, 7). V případě benigních akuminálních kondylomat jsou v 90–95 % detekovány LR HPV – 6 a 11, vzácně i jiné HPV – 18, 42, 43, 44, 51, 67.

2. Profylaktické vakcíny

Důkazy o etiologické souvislosti HPV infekce s rozvojem karcinomu děložního hrdla vedly k vývoji profylaktických vakcín, jejichž základem je viru podobná částice (virus-like particle – VLP) tvořená hlavním kapsidovým proteinem L1. Po exprimování v rekombinantním systému eukaryotickými vektory má L1 protein schopnost k formování prázdných kapsid, které jsou v elektronovém mikroskopu neodlišitelné od vlastních virionů (2, 8). VLP jsou neinfekční, neobsahují virovou DNA a jejich morfologická podoba s viriony a přítomnost všech imunodominantních epitopů podmiňuje produkci specifických neutralizačních protilátek.

Pod záštitou dvou farmaceutických společností (GlaxoSmithKline (GSK) a Merck – MSD) byly vyvi-

nuty profylaktické vakcíny první generace obsahující L1 VLP nejčastějších onkogenních genotypů HPV-16 a 18, prokazovaných asi u 70% nádorů děložního hrdla. Vakcína firmy Merck navíc obsahuje i VLP HPV – 6 a 11, dominantních původců benigních kondylomat. Základní charakteristiky obou vakcín shrnuje tabulka 1.

2.1 Účinnost

Cílovým bodem hodnocení účinnosti vakcín byla stanovena redukce incidence ve vakcíně obsažené, genotypově specifické, perzistentní HPV infekce a s ní sdružených závažných (high grade) cervikálních intraepiteliálních neoplázií (CIN 2+). Volba hodnocení účinnosti na úrovni redukce těžkých prekanceróz vychází z etického rozporu, který představuje hodnocení účinnosti, v němž by bylo za cílový bod určeno snížení incidence zhoubných nádorů. Navíc je redukce výskytu zhoubných nádorů zajištěna ablačními chirurgickými výkony již na úrovni prekanceróz, zvláště v zemích s efektivním screeningovým programem. Publikovaná data získaná sledováním plně vakcinovaných žen, které byly HPV-16, 18, případně i 6 a 11, DNA i séronegativní před zahájením i po celou dobu očkování, ukázala u obou vakcín 100% účinnost ochrany proti perzistentní HPV infekci (perzistence hodnocena v rozmezí 4 měsíců (Silgard) až 6 a 12 měsíců (Cervarix)) i rozvoji jakýchkoliv CIN (CIN 1+) asociovaných s HPV – 16 a 18 a proti kondylomátům asociovaným s HPV – 6 a 11 (3, 6, 7, 9, 10). V případě kvadrivalentní vakcíny byla ověřena účinnost i proti dalším prekancerózám dolního genitálního traktu. Vakcíny ve studiích nevykazovaly žádný terapeutický účinek.

2.2 Imunogenita

Průběh imunitní odpovědi přináší po intramuskulární imunizaci 3 dávkami a iniciálním vzestupu hladiny sérových protilátek jejich rychlejší pokles s následným ustálením hladiny a jejich různě dlouhým přetrváváním. Ve 100 % případů je dosaženo po dokončení celého očkovacího schématu sérokonverze. Nejvyšší titry protilátek jsou zjišťované v 7. měsíci, měsíc po dokončení aktivní imunizace. Ve srovnání s imunitní odpovědí po přirozeně proběhlé infekci jsou minimálně o řád vyšší (9). Nejvyšších hladin protilátek je u obou vakcín dosahováno v kohortě velmi mladých dívek, přestože je vysokých hladin dosahováno i u žen starších.

2.3 Bezpečnost

Přítomnost nežádoucích účinků byla ve studiích srovnatelná mezi vakcinovanou skupinou a kontrolní skupinou ve všech věkových kategoriích. Pozorované nežádoucí účinky byly převážně mírné a podání vakcín bylo obecně velmi dobře tolerováno. Genotoxický

Tabulka 1. Základní charakteristiky profylaktických vakcín

Název přípravku	Silgard/Gardasil	Cervarix
Výrobce	MSD/Merck	GSK
Cílová onemocnění	Prekancerózy děložního hrdla, závažné prekancerózy vagíny a zevního genitálu, karcinom děložního hrdla, kondylomata acuminata	Prekancerózy děložního hrdla, karcinom děložního hrdla
Intervaly i.m. očkování	0 – 2 – 6 měsíců	0 – 1 – 6 měsíců
Antigenní složení (obsažené VLP)	6/11/16/18	16/18
Množství L1 VLP	20 µg HPV 6 40 µg HPV 11 40 µg HPV 16 20 µg HPV 18	20 µg HPV 16 20 µg HPV 18
Sérokonverze po dokončení očkovacího schématu	100 %	100 %
Ochrana proti jakýmkoliv CIN způsobeným HPV 16/18	94–100 %	95–100 %
Prokázána statisticky významná zkřížená protekce	HPV 31 (75 %)*	HPV 45 (78 %)*, HPV 31 (60 %)*
Cílová věková skupina	9–26 let	10–25 let
Adjuvans	225 µg hydroxyfosfosulfát hlinitý	AS04 (500 µg hydroxid hlinitý, 50 µg 3-deacyl monofosforyl lipid A)
Rekombinantní systém	Kvasinkový expresní systém v <i>Sacharomyces cerevisiae</i>	Bakulovirový expresní systém v <i>Trichoplusia ni</i>
Nežádoucí účinky	Nevýznamné	Nevýznamné
Doba sledování vakcinované populace v aktuálních publikacích	5 let	6,4 roku
* procento zkřížené protekce proti asociovaným CIN 2+ (Silgard), respektive perzistentní infekci (Cervarix)		

nebo kancerogenní potenciál vakcín nebyl zkoumán. Účinek vakcín na embryofetální, perinatální a postnatální přežití a vývoj nebyl v klinických studiích prospektivně hodnocen. Přesto však byl počet koncepcí, spontánních abortů, živě porozených zdravých dětí i abnormit fetálního vývoje srovnatelný mezi vakcinovanými i placebovou skupinou u obou vakcín.

2.4 Rozdíly mezi oběma dostupnými preparáty

Obě vakcíny jsou podle dostupných dat zcela srovnatelné v otázce bezpečnosti i účinnosti proti ve vakcínách obsaženým genotypům HPV. Rozdíly je tak možno definovat na úrovni antigenního složení, produkčního systému použitého k přípravě VLP, obsaženého adjuvantního systému, indikační šíře a přítomnosti zkřížené protekce (tabulka 1). Obě vakcíny jsou zacíleny k prevenci perzistentní infekce onkogenními genotypy HPV – 16 a 18, k prevenci prekanceróz děložního hrdla a karcinomu děložního hrdla. Kvadrivalentní vakcína má již ověřenou účinnost i v prevenci části závažných vaginálních a vulvárních prekanceróz (VaIN 2+ a VIN 2+), v prevenci adenokarcinomu in situ děložního hrdla a díky přítomnosti VLP HPV – 6 a 11 i v prevenci rozvoje benigních pohlavních bradavic. Efekt bivalentní vakcíny nebyl v těchto indikacích sledován.

Informace o imunogenitě lze dosud posuzovat pouze z publikovaných údajů, které je však vzhledem k odlišným použitým metodám hodnocení (nepřímá

ELISA u bivalentní vakcíny a kompetitivní radioimunoesej nebo kompetitivní Luminex imunoesej u kvadrivalentní vakcíny) obtížné porovnávat. Nicméně již na počátku roku 2009 by měla být k dispozici data ze srovnávací studie inicializované firmou GSK. Produkci protilátek i frekvenci paměťových B buněk ovlivňuje použité adjuvans. Kvadrivalentní vakcína obsahuje klasické adjuvans – hydroxyfosfosulfát hlinitý, bivalentní vakcína používá AS04, adjuvans nové generace, tvořené hydroxidem hlinitým a monofosforyl lipidem A (6). Ženy očkované vakcínou s AS04 dosahovaly ve studiích signifikantně vyšších titrů protilátek ve všech hodnocených časových bodech než v případě použití experimentální bivalentní HPV vakcíny s hlinitou solí. Obdobně u nich byla prokázána i minimálně 2x vyšší produkce paměťových buněk (2).

Dosud nebyla stanovena hladina séroprotektce, a proto je nemožné určit mezní hodnotu protilátek nutných k efektivní prevenci HPV infekce, přesto je a bezpochyby i do budoucna bude právě otázka hladin protilátek asi nejdiskutovanějším tématem při srovnání obou vakcín. Z klinického pohledu, který navíc zohledňuje vysoké procento přirozené HPV infekce „unikající“ imunitnímu systému, by mohla být za dostatečnou považována hladina překračující titry protilátek po přirozeně proběhlé infekci. Publikovaná data nabízejí možnost hodnocení vztahu hladin postvakcinačních protilátek k hladině postinfekčních protilátek v čase a sledování případného poklesu séropozitivity s časovým odstupem

od ukončení vakcinačního schématu. Po vakcinaci bivalentní vakcínou zůstávají u $\geq 98\%$ očkovanych po dobu 6,4 roku dlouhého follow-up minimálně 11x vyšší geometrické průměry hladin specifických IgG než po přirozeně proběhlé infekci proti oběma vakcinačním genotypům. U kvadrivalentní vakcíny se po 60 měsících sledování pohybovala séropozitivita mezi 68–100%. Nejvyšší pokles titrů protilátek byl ve všech studiích zaznamenán proti HPV 18 a HPV 11 (3, 7, 10). Přestože lze takový pokles protilátek považovat za výrazný, nebylo dosud u kvadrivalentní vakcíny prokázáno relevantní prolomení protekce v podobě HPV 18 či 11 pozitivních lézí. Teprve další sledování očkovanych tedy ukáže, jak významná bude role paměťových B buněk a jaký bude klinický dopad poklesu titrů postvakcinačních protilátek (3, 11).

Obě vakcíny vykazují jistou míru zkřížené ochrany proti dalším high risk genotypům HPV. Zkřížená ochrana je podmíněna vzájemnou fylogenetickou příbuzností onkogenních HPV. Zatímco ve studiích s bivalentní vakcínou je sledován vliv na přítomnou a perzistentní infekci 14 onkogenních genotypů HPV, u kvadrivalentní vakcíny je známa informace o šíři protekce proti CIN 2+. Statisticky a klinicky významných titrů protilátek je dosahováno proti HPV 45 a 31 po vakcinaci bivalentní vakcínou a proti HPV 31 po vakcinaci kvadrivalentní vakcínou. Cross protekce u bivalentní vakcíny v 6,4letém follow-up dosahuje 78% pro HPV 45 a 60% pro HPV 31. Ochrana proti CIN 2+ asociovaným s HPV 31 je 75% v 3letém období sledování po očkování kvadrivalentní vakcínou (3, 11, 12). Zkřížená ochrana zvyšuje protektivní účinek, u bivalentní vakcíny s širší cross protekcí až o 10–13%. V souhrnu tak může být vakcinace bivalentní vakcínou prevencí asi 80–83% případů karcinomů děložního hrdla. Zvláštního významu nabývá cross protekce zejména v prevenci obtížně skríníngem zachytitelných adenokarcinomů děložního hrdla, jejichž meziroční incidence narůstá téměř ve všech zemích EU a jejichž rozvoj je asi v 93% spojen s infekcí genotypy HPV 16, HPV 18, HPV 45 a HPV 31 (3, 13).

Nejen medicínskou, ale i eticko-společenskou otázkou zůstává složení cílové skupiny vhodné k vakcinaci. Nedostatečnost dat o účinku vakcinace u mužů vedla k primárnímu zaměření na očkování žen. Hlavní profit z preventivního účinku vakcíny je při HPV negativitě před i po celou dobu vakcinace, což favorizuje za prioritní cílovou skupinou ženy a dívky, které ještě nezahájily pohlavní život. Podání vakcín je v EU dosud věkově omezené, lze předpokládat, že před rozšiřováním spektra věkové indikce bude EMEA (Evropská léková agentura) vyčkávat na definitivní data účinnosti ve starší věkové kategorii. Vakcíny však nejsou u žen starších 25 respektive 26 let kontraindikovány (viz doporučení České gynekologicko-porodnické společnosti), což navíc již dokládá i registrace bivalentní vakcíny pro věkové rozmezí do 45 let v Austrálii.

3. Závěr

Perzistentní infekce HPV je příčinou rozvoje karcinomu děložního hrdla. Unikátnost této vazby vedla k vývoji profylaktických vakcín obsahujících

neinfekční VLP, které jsou schopny indukovat tvorbu specifických protilátek proti ve vakcíně obsaženým genotypům HPV. Vakcíny vykazují vysokou bezpečnost a účinnost. Specifická ochrana dosahuje 100% u žen, které byly před zahájením i v průběhu vakcinace HPV negativní. Nejčasnější pozitivní dopad vakcinace lze u očkované populace očekávat v podobě poklesu incidence high grade prekanceróz spojených s perzistentní infekcí vakcinačními genotypy. Dopad na snížení incidence invazivních nádorů bude možné hodnotit až v horizontu desetiletí. I přes vysokou specifickou ochranu nadále zůstává aktuální potřeba pravidelných gynekologických kontrol a maximalizace efektivity skríníngového programu k včasné diagnostice změn způsobených ostatními onkogenními genotypy.

MUDr. Jiří Sláma

Onkogynekologické centrum
Gynekologicko-porodnická klinika VFN a 1. LF UK
Apolinářská 18, 128 51 Praha 2
e-mail: slamajiri@centrum.cz

Literatura

1. Prendiville W, Davies P. The health professional's HPV handbook. Abingdon, Taylor and Francis 2004.
2. Sláma J, Freitag P. Vakcíny proti lidským papilomavírům. Prakt Gynekol 2007; 1: 30–32.
3. Harper DM. Prophylactic human papillomavirus vaccines to prevent cervical cancer: review of the Phase II and III trials. Therapy 2008; 5: 313–324.
4. Mohdavi A, Monk BJ. Vaccines against human papillomavirus and cervical cancer: Promises and challenges. Onkolog 2007; 10: 528–538.
5. Sláma J. Prekancerózy v gynekologii. Modern Gynek Porod 2007; 16: 462–487.
6. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. Lancet 2004; 364: 1757–1765.
7. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. Lancet Oncol 2005; 6: 271–278.
8. Zhou J, Sun XY, Stenzel DJ, et al. Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. Virology 1991; 185: 251–257.
9. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from randomised control trial. Lancet 2006; 367: 1247–1255.
10. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. Br J Cancer 2006; 95: 1459–1466.
11. Chlábek R. Imunogenita vakcín proti lidskému papilomavíru. Vakcinologie 2008; 2: 145–153.
12. Jenkins D. A review of cross-protection against oncogenic HPV by an HPV – 16/18 AS04-adjuvated cervical cancer vaccine: Importance of virological and clinical endpoints and implications for mass vaccination in cervical cancer prevention. Gynecol Oncol 2008; 110: 18–25.
13. Sláma J, Freitag P, Cibula D, Fischrová D, Janoušek M, Pavlišta D, Strunová M, Zikán M, Jančárková N. Adenoprekancerózy děložního hrdla. Čes Gynekol 2006; 71: 446–450.

www.klinickafarmakologie.cz
www.solen.cz

archiv
na dobré
adrese