

Spolehlivá ochrana po očkování proti papillomavirovým nákazám

RNDr. Marek Petráš

Již v roce 2006 byla u nás k tomuto očkování používána čtyřvalentní vakcína Silgard (v některých zemích s názvem Gardasil). O rok později byla na našem trhu nabídnuta i bivalentní vakcína Cervarix. V současnosti máme v České republice k dispozici obě dvě celosvětově dostupné komerční vakcíny určené k prevenci papillomavirových nákaz. Konkurenční prostředí vyvolává mnoho diskutabilních pohledů na obě vakcíny a vyzdvihují se jejich jednotlivé přednosti. Cílem tohoto článku je shrnout poznatky zaměřené na účinnost tohoto očkování a případně vyvrátit či potvrdit některé sporné otázky.

Vakcíny

Obě dostupné vakcíny jsou založeny na stejných či podobných vakcinačních antigenech, které vytváří L1 protein daného sérotypu HPV viru. L1 protein je strukturálním obálkovým proteinem HPV virů, jehož označení L vyplývá z původu jeho vzniku. Vytváří se jako tzv. pozdní („late“) protein transkripce late-RNA. Tento protein je genotypově specifický a za jistých okolností vysoce imunogenní. Imunogenního účinku tento protein dosahuje až po seskupení do virionového uspořádání podobného originálnímu HPV viru, protože tak dochází ke vzniku povrchových konformačních epitopů, které napodobují vlastnosti živých HPV virů, avšak bez infekčního potenciálu (tj. bez virové DNA). Takto uspořádaný protein se označuje jako virově podobná částice (VLP = virus like particles), která je morfologicky i antigenně téměř identická s naivními viriony.

Vakcína Silgard (Gardasil) obsahuje celkem 4 sérotypově odlišné L1-VLP, které se připravují jejich expresí na kvasinkách *Saccharomyces cerevisiae* kmene CANADE 3C-5 (kmen 1895) (8). Jedna dávka o velikosti 0,5 ml obsahuje zhruba 20 µg L1-VLP proteinu HPV typu 6 a 20 µg pro typ 18 a 40 µg L1-VLP proteinu HPV typu 11 a 40 µg pro typ 16. Ve vakcíně Cervarix je L1-VLP dvou typů HPV připraven jeho expresí na novém bakuloviru v hmyzích buňkách *Spodoptera frugiperda* Sf-9 a *Trichoplusia ni*. Zdá se, že systém antigenní exprese na bakuloviru zvyšuje antigenní výtěžnost. V jedné dávce této vakcíny (0,5 ml) je zhruba 20 µg L1-VLP proteinu HPV typu 16 a 20 µg typu 18.

Kromě toho obě vakcíny obsahují minerální nosiče. V případě čtyřvalentní vakcíny výrobce používá amorfni hydroxyfosforečnan síran hlinitý a jako další pomocné látky stabilizátory, nutriční a fyziologické složky: chlorid sodný, L-histidine, polysorbát, boritan sodný a voda na injekce. V bivalentní vakcíně je naopak využit specifický nosič ASO4 složený z minerálního nosiče hydroxidu hlinitého a kostimulační adjuvans v podobě deaktivovaného derivátu lipopolysacharidu bakteriální stěny *Salmonella minnesota*, tzv. deacyl-monofosforyl lipidu A, MPL. Mimo to dalšími pomocnými látkami jsou chlorid sodný, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného a voda na injekci.

Ukazuje se, že kostimulační adjuvans v podobě derivátu monofosforyllipidu A vede ke zvýšení hladin IL-10 produkovanými aktivovanými makrofágy, což příznivě snižuje toxicitu MPL A a může dokonce profylakticky snižovat riziko septického šoku. Mimo to tato látka napomáhá makrofágům a B buňkám zvýšit citlivost naivních T buněk a indukovat vývoj Th1 a Th2. Pozorování rovněž ukázala, že MPL má schopnost vyvolat antigenně specifickou primární imunitní odpověď díky provokaci migrace a zrání dendritických buněk.

Kostimulační mechanismus ASO4 adjuvans pravděpodobně spočívá na jeho vazbě s TLR4 (Toll-like receptor 4 = typický receptor dendritických buněk pro lipopolysacharidy), díky němuž se předpokládá robustní jak protilátková, tak buněčná imunitní odpověď. Tento předpoklad potvrzují i výsledky studie, která sledovala vliv ASO4 na tvorbu paměťových B buněk při imunizaci lidí i opic s vakcínou HPV.

Experimentální studie s L1-VLP vakcínami prokázaly jejich schopnost indukovat přirozenou imunitu. Protilátky představují primární ochranu vůči HPV infekci. Imunodominantní neutralizační protilátky jsou typově specifické vůči virovým epitopům lokalizovaným na vnějších smyčkách L1 proteinu. Obě současné vakcíny jsou schopny vyvolat robustní humorální imunitní odpověď, která dosahuje až desetinasobky hladin protilátek získaných po přirozené infekci a perzistují po dobu minimálně 60 měsíců.

Dosavadní důkazy potvrzují, že imunodominantní neutralizační protilátky vyvolané L1-VLP jsou typově specifické a jsou jen omezeně zkříženě neutralizující, neboť vysoce homologní HPV páry sdílejí minoritní zkříženě neutralizační epitopy. Sérologická studie s VLP ukázala, že protilátky zkříženě reagující s více typy HPV VLP rozpoznávají typově běžné epitopy a jsou lineární a ne-neutralizační. Dostupné důkazy potvrzují, že imunodominantní neutralizační protilátky generované L1-VLP jsou typově specifické a minimálně zkříženě neutralizační.

Séroprotektce

Aktuálními nezodpovězenými otázkami zůstávají, jaká je perzistence ochrany po očkování a případné nahrazování genotypu (tj. případná alterace či nahrazování genotypově odlišné HPV infekce).

Dosud je těžké rozpoznat, jaká část protektce je zprostředkována neutralizačními protilátkami a jakou část tvoří buněčné zprostředkovaná imunita nasměrovaná vůči strukturální nebo nestrukturálnímu proteinům. Ukazuje se totiž, že pacienti s protilátkovou imunodeficiencí nebyvají vnímaví k reinfekci kožní HPV na rozdíl od zdravých jedinců, což naznačuje, že protilátky nemusí hrát jedinou významnou roli při protekci vůči HPV. Nicméně již původní studie na zvířatech ukázaly nepostradatelný význam neutralizačních protilátek v profylaxi HPV reinfekce.

Podle stávajících úvah se zdá, že mechanismu ochrany vyvolané VLP tvoří sérové protilátky zprostředkované vysokými titry neutralizačních sérových protilátek vyvolaných těmito vakcínami. Jednoznačným průkazem toho, že hlavní složkou obranného mechanismu jsou neutralizační protilátky, přinesly studie na králících a psech. Pasivní přenos séra nebo čištěných IgG z hyperimunních zvířat imunizovaných zvířecími analogy VLP HPV vakcíny na

králíky, zcela ochránily příjemce před čelendží (reinfekcí) s infekční dávkou o velikosti 10^{10} virových částic HPV.

U čtyřech zvířat došlo po čelendží dávce 10^{11} ke vzniku malých nezhoubných epitelových nádorů, které však velmi brzy odezněly. Ve studii na psech (16) se ukázalo, že 12týdenní psi fenek negativních na mateřské anti-HPV protilátky si po pasivní imunizaci s čistěnými IgG nebo celkovými IgG z hyperimunních sér získaných z imunizovaných králíků vytvořili dostatečnou ochranu vůči vysokým dávkám HPV viru.

Zdá se jako nepravděpodobné, že by se účinné ochrany účastnily i další imunoglobuliny, jako jsou slizniční IgA, i když cerviko-vaginální tekutina jak u imunizovaných primátů, tak u žen prokázala alespoň částečnou tvorbu lokálních slizničních anti-HPV IgA protilátek. IgG lze považovat za hlavní imunoglobulin v cervikálních sekretech a lze tedy předpokládat, že ochrana je zprostředkována sérovými IgG (převážně neutralizačními IgG), které se mohou transdukovat (prosáknout) přes cervikální epitel, a to ve vysoké koncentraci tak, aby se navázaly na virové částice a zabránily tak rozvoji infekce.

Hladiny celkových IgG bývají podstatně vyšší, než jsou hladiny v cervikálních sekretech a je tedy možné, že právě tyto celkové protilátky mají přístup k potenciálnímu místu infekce na kožním a slizničním epitelálním povrchu. Tomu odpovídá i skutečnost, že k infekci může dojít jen tehdy, kdy virus se dostane do přímého kontaktu s keratinocyty v bazální vrstvě epitelia. V souladu s tímto předpokladem jsou i mimořádně úspěšné výsledky vakcíny Silgard (Gardasil) při prevenci genitálních bradavic, které se vytvářejí na plně keratinizovaném kožním epitelu.

Ve dvou klinických studiích byla zjištěna přítomnost sérových a cerviko-vaginálních protilátek po očkování s monovalentními vakcínami HPV 11 VLP a HPV 16 VLP o různých vakcinačních dávkách (10–100 µg/dávka). Výsledky potvrdily přítomnost specifických protilátek v cerviko-vaginálních tekutinách očkovaných žen. Navíc se ukázalo, že jejich hladiny jsou závislé na hormonálním cyklu a svého maxima dosahují v proliferační fázi a nejnižších během ovulace. Při používání hormonální antikoncepce byly hladiny cervikálních IgG stabilní během celého cyklu. Mimo to se v cervikálních tekutinách objevují i hladiny IgA, avšak v hladinách významně nižších než protilátky IgG. Není dosud známo, zda nízké

hladiny protilátek během ovulace souvisí se zvýšeným rizikem HPV infekce.

Měření specifických sérových IgG anti-L1-VLP protilátek dnes představuje hlavní parametr sledující indukovanou imunitní odpověď po očkování. Sama ELISA metoda, která se používala výhradně ve studiích s bivalentní HPV vakcínou, měří jak neutralizační, tak ostatní konformační (strukturální) protilátky. Metody kompetitivní radioimunoanalýzy (cRIA) nebo kompetitivní Luminex imunokouška, používané ve studiích se čtyřvalentní vakcínou, nepřímo stanovují hladiny sérových protilátek neutralizující epitopy HPV L1-VLP.

Dosud nebyl ustanoven mezinárodní standard pro harmonizaci HPV sérologie a nelze jednoduše porovnat imunogenitu obou vakcín.

Imunogenita

Vzhledem k tomu, že dosud nebyla protilátková imunitní odpověď po očkování měřena jednou metodou pro obě komerčně dostupné vakcíny, je případné srovnání jejich imunogenity jen přibližné a orientační. Sérokonverze u obou vakcín je definována odlišně. V případě čtyřvalentní vakcíny byla pro sérokonverzní (séropozitivní) mez použita minimální hladina protilátek dosažená u séropozitivních osob po přirozené HPV infekci, tj. 16–24 mMU/ml (v závislosti na HPV genotypu), přestože meze detekovatelnosti byla 2–4krát nižší. Naopak u bivalentní vakcíny je tato mez sérokonverze definována minimálním prahem detekovatelnosti použité metody (ELISA) 7–8 EU/ml, zatímco minimální hladiny protilátek HPV pozitivních osob po přirozené infekci dosahovaly průměrných hodnot 30–39 EU/ml (v závislosti na HPV genotypu).

Obě dnes komerčně dostupné vakcíny vykazují masivní indukci typově specifických protilátek zejména jeden měsíc po podání 3. dávky vakcíny, kdy jejich hladiny vzrostou více než 100násobně nad sérokonverzní mez. Následně se jejich množství snižuje a mezi 18–24. měsícem po zahájení očkování dosahuje hodnoty plata, které přetrvává minimálně po dobu 5 let.

Sérokonverze je typově specifická a dosahuje nejvyšších hodnot (>90%) pro HPV typu 6, 11 a 16 u čtyřvalentní vakcíny a pro HPV typu 16 a 18 pro bivalentní vakcínou po dobu minimálně 5 let. Pouze v případě vakcinačního typu HPV 18 L1-VLP ve čtyřvalentní vakcíně se sérokonverzi snížila na zhruba 70% po dvou letech po očkování.

Přestože vysvětlení snížení sérokonverze není, může to být způsobeno metodou měření. Mimo to klinická účinnost nepotvrdila ztrátu ochrany, tzn. je velmi pravděpodobné, že ochrana vůči HPV nebude zprostředkována výhradně neutralizačními protilátkami, ale i imunologickou pamětí (B-buňkami), které perzistují minimálně 10–15 let a mohou tak kompenzovat případnou ztrátu neutralizačních protilátek (analogicky jako je tomu v případě ochrany po očkování proti virové hepatitidě typu B).

Faktory ovlivňující imunogenitu

a) složení vakcíny

Orientačně lze porovnat imunogenitu obou vakcín pomocí indexu nárůstu imunitní odpovědi u obou shodných vakcinačních HPV typů v obou vakcínách vzhledem k minimální mezi séropozitivity (zjištěné u HPV pozitivních osob). Geometrické průměrné titry protilátek stanovených během více než 5 let potvrzují:

- Imunogenita je ovlivněna množstvím vakcinačního antigenu; čtyřvalentní vakcína obsahuje 40 µg/dávka L1-VLP HPV 16 na rozdíl od bivalentní vakcíny, kde je jen poloviční množství tohoto antigenu (tj. 20 µg/dávka). U čtyřvalentní vakcíny dochází k vyššímu nárůstu hladin anti-HPV 16 specifických protilátek než v případě bivalentní vakcíny.
- Přítomnost kostimulačního adjuvans v bivalentní vakcíně napomáhá k tvorbě významně zvýšených hladin anti-HPV 18 specifických protilátek na rozdíl od čtyřvalentní vakcíny (snížená sérokonverze po zhruba 20 měsících po zahájení očkování u anti-HPV 18).
- Průběh tvorby imunitní odpovědi není na složení stávajících vakcín závislý, tj. maximální odpověď se vytváří 1 měsíc po podání 3. dávky a hladiny protilátek se ustálují během 18. až 24. měsíce a přetrvávají minimálně po dobu 5 let.
- S vysokou pravděpodobností nedochází k antagonistickému vlivu jednotlivých genotypově odlišných L1-VLP antigenů na imunitní odpověď. To dokladují výsledky imunogenity původní monovalentní vakcíny HPV 16 L1-VLP obsahující stejné množství antigenu jako ve čtyřvalentní vakcíně. Indexu nárůstu geometrického průměrného titru anti-HPV 16 protilátek po



7 měsíců od zahájení očkování s mono-
valentní i čtyřvalentní vakcínou byl téměř
shodný, tj. 200–250krát vyšší než je odpo-
vídající hladina séropozitivních jedinců.

b) věk a pohlaví očkovaných

Díky studiím imunogenity lze hodnotit i kli-
nickou účinnost v dalších věkových skupinách,
u kterých je možná expozice HPV nákazou ex-
perimentálně snížena až vyloučena.

Studie imunogenity byly hodnoceny
u dospívajících chlapců a dívek ve věku 9–
15 let. První studie se prováděla jak u dívek
a chlapců ve věku 10–15 let, tak u mladých
žen ve věku 16–23 let jako srovnávací sku-
piny. Celkově byla dosažena sérokonverze
vyšší než 99 % (100 % u dospívajících dí-
vek, 99,7 % u chlapců a 99,1 % u mladých
žen) po 7 měsících po zahájení imunizace.
Jak u dívek, tak u chlapců došlo ke vzniku
robustní imunitní odpovědi vůči všem vaku-
načním HPV typům. Dokonce u chlapců se
geometrické průměrné titry zvýšily v průmě-
ru o více než dvojnásobek (1,8–2,7krát v zá-
vislosti na vakcinačním HPV typu) a u dívek
o necelý dvojnásobek (1,7–2,0krát v závis-
losti na vakcinačním HPV typu) vzhledem
k odpovídajícím titrům protilátek zjištěných
u mladých žen.

Ve druhé studii byly zařazeny jen dívky ve
věku 9–15 let (celkem 1700 dívek). Imunogenita
byla vyšší dokonce u dívek ve věku 9–12 let,
zhruba 1,5krát vyšší pro všechny vakcinační
HPV typy než u dívek ve věku 13–15 let.

Více než 97 % očkovaných si uchovalo
séropozitivitu vůči HPV typu 6, 11 a 16 po
18 měsících po očkování. Vůči HPV typu 18 se
séropozitivita snížila a přetrvávala u 91,5 % dívek
a 92,5 % chlapců.

Imunogenita dalších dvou věkových sku-
pin 10–14 let a 26–55 let byla sledována ve dvou
studiích s bivalentní vakcínou. Výsledky
potvrdily 100 % sérokonverzi po 7 měsících po
zahájení očkování. Intenzita imunitní odpovědi
je nepřímo úměrná s věkem. Bylo zjištěno, že
u nejmladší populace je odpověď nejvyšší.
Dívky ve věku 10–14 let dosahovaly zhruba
2krát vyšší imunitní odpovědi než mladé ženy
ve věku 15–25 let vůči oběma vakcinačním
HPV typům.

c) původní HPV séropozitivita

Imunizace s HPV vakcínami u osob, u nichž
byla prokázána séropozitivita před zahájením
očkování, vedla k robustnější imunitní odpově-
di než u původně séronegativních osob.

Tabulka 1. Přehled složení HPV vakcín

Vakcíny	Silgard (Gardasil)	Cervarix
genotypy L1-VLP	6, 11, 16, 18	16, 18
substrát	kvasinky <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	bakulovirus v hmyzích buňkách <i>Spodop- tera frugiperda</i> Sf-9 a <i>Trichoplusia ni</i>
složení	20 µg HPV 6, 40 µg HPV 11, 40 µg HPV 16, 20 µg HPV 18	20 µg HPV 16, 20 µg HPV 18
pomocné látky	amorfni hydroxyfosforečnan síran hlinitý	ASO4 (hydroxid hlinitý a MPL A)
	chlorid sodný, L-histidine, polysorbát, bori- tan sodný a voda na injekci	chlorid sodný, dihydrát dihydrogenfosfo- rečnanu sodného, voda na injekci

Tabulka 2. Přehled klinické účinnosti komerčně dostupných HPV vakcín

Vakcína	Klinická účinnost (ženy 15–26 let**)			
	4valentní vakcína		2valentní vakcína	
dobu sledování	< 36 měsíců	> 36 měsíců*	< 36 měsíců	> 36 měsíců*
perzistentní infekce (PI)	89 %	95,6 %	80,4–100 %	96 %
PI-HPV6*	100 %	100 %	x	x
PI-HPV11*	?	100 %	x	x
PI-HPV16*	86 %	96,6 %	84,1 %	97,7 %
PI-HPV18*	89 %	90,6 %	74 %	88,9 %
CIN 1+	98–100 %	100 %	90,4–100 %	94,7–100 %
CIN 2+ HPV16	97 %	?	93,3 %	100 %
CIN 2+ HPV18	100 %	?	83,3 %	?
kondyloma	98,9 %	100 %	x	x
VIN 2+, VaIN 2+	100 %	?	?	?

* Zpravidla se délka doby sledování pohybovala v rozmezí 48–60 měsíců

** Některé studie zahrnovaly ženy ve věku 16–23 let, všechny ženy byly řádně očkovány 3 dávkami vakcíny, byly PCR
negativní a séronegativní po kompletní imunizaci

* Perzistentní nákaza přetrvávající > 4 měsíce pro 4valentní a > 6 měsíců pro 2valentní vakcínu

Tabulka 3. Přehled klinické účinnosti HPV vakcín u vnímavé a obecné populace žen (15–26 let) pro vakcinační a všechny HPV typy

Nákaza/Onemocnění	Vakcína	Vnímová populace (HPV DNA a anti-HPV negativní)	Obecná populace (bez ohledu na pozitivitu HPV DNA a anti-HPV)
nákaza/onemocnění HPV vakcinačních typů	2valentní vakcína	90–100 %	39,8–73,3 %
	4valentní vakcína	98–100 %	44–73 %
nákaza/onemocnění HPV jakéhokoli typu	2valentní vakcína	21–38,2 %*	48,4–67,1 %
	4valentní vakcína	43–62 %*	17–49 %

*4valentní vakcína – sledováno CIN2+; 2valentní vakcína – sledována 6 až 12měsíční perzistence HPV nákazy

Klinická účinnost

Klinická účinnost obou komerčních vakcín
byla zatím sledována výhradně jen u mladých
žen ve věku 15–26 let. Jako hlavní klinické pa-
rametry byly: perzistentní HPV nákazy (delší
než 4 měsíce), výskyt cervikálních lézí (CIN)
prokazaných cytologií, PCR a/nebo sérologií.
Kromě toho se v případě čtyřvalentní vakcíny
klinicky sledovaly i další vulvární a vaginální
léze (VIN a VaIN) a výskyt vnějších anogentál-
ních bradavic (kondyloma).

Základní doba sledování byla omezená
délkou doby klinické studie, která nepřesáhla
3 roky. Díky navazujícím dosledovávajícím
studiím, které probíhaly 4–5 let, byla klinic-
ká účinnost očkování vůči HPV rozšířena na
období až 5 let. I přes dílčí rozdíly v klinické
účinnosti obou dostupných vakcín, lze ji hod-
notit jako vysokou na použité vakcíně nezávis-

lou, dosahující více než 90 % po dobu 5 let.
Přehled zjištěných účinností vůči sledovaným
klinickým parametrům (nákaza/onemocnění)
je uveden v tabulce 2.

V řadě klinických studií se sledovala
klinická účinnost HPV očkování z pohledu
ochrany vůči všem onkogenním typům HPV
viru, a to jak u vnímavé populace žen (tj.
ženy, které jsou HPV DNA negativní a HPV
séronegativní) a obecné populace, tj. ženy
bez ohledu na předchozí HPV expozici.
Klinická účinnost tohoto očkování se snižuje
podle očekávání na zhruba 40–70 % u žen,
jejichž HPV profil není znám (tj. ženy jak na-
ivní tak v minulosti exponované HPV). U žen
se známou HPV pozitivitou typově od-
povídající vakcinačním antigenům (tj. HPV 6,
11, 16 a 18) nemá očkování význam, neboť
nemá charakter terapeutický.

Tabulka 4. Přehled zjištěné zkřížené ochrany po HPV očkování vůči nevakcinačním HPV typům

4valentní vakcína		HPV typ	2valentní vakcína
45–62 %	28–43 %	45	59,9–94,2 %
		31	36,1–54,5 %
x		33	8,6–36,5 %
x		52	18,6–31,6 %
x		58	< 0–14 %

Tabulka 5. Přehled očekávatelných nežádoucích účinků po HPV očkování

Typ reakce / Systém	ČETNOST	POPIS
lokální reakce	velmi časté: $\geq 10\%$	erytém, bolest, otok v místě vpichu
	časté: $\geq 1\%$ a $< 10\%$	krvácení, pruritus v místě vpichu
	neobvyklé (méně časté): $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$	indurace v místě vpichu, lokální paréze
celkové reakce	velmi časté: $\geq 10\%$	pyrexie (teploty, horečky), bolest hlavy, myalgie (Cervarix), únava
	časté: $\geq 1\%$ a $< 10\%$	gastrointestinální symptomy včetně nauzey, zvracení, průjmu a bolesti břicha; artralgie; horečka ($\geq 38^\circ\text{C}$)
	neobvyklé (méně časté): $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$	závrť; respirační, hrudní a mediastinální poruchy byly hodnoceny zkoušejícími ve studii jako související s HPV očkováním
	velmi vzácné: $< 0,01\%$	bronchospasmus
	vzácné: $\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$	artritida, apendicitida, zánětlivé onemocnění dutiny pánevní
neurologické reakce	neobvyklé (méně časté): $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$	závrť, synkopa
alergická reakce	časté: $\geq 1\%$ a $< 10\%$	svědění/pruritus, vyrážka, kopřivka
	vzácné: $\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$	reakce přecitlivělosti včetně anafylaktických/anafylaktoidních reakcí

Mimo to se však ukázalo, že obě vakcíny přinášejí prospěch v podobě rozšířené ochrany i vůči tzv. nevakcinačním onkogenním typům (jako je HPV 45 a 31). U celé cílové věkové skupiny žen vede HPV očkování ke snížení incidence všech onkogenních HPV onemocnění o 17–67 %.

Klinické studie s oběma HPV vakcínami potvrdily snížení rizika nákazy i dalším nevakcinačními onkogenními typy HPV (zejména typ 45 a 31), které jsou homologní k vakcinačním typům 16 a 18. Význam této zkřížené účinnosti vakcín spočívá v případné alespoň částečné ochraně před 20–30 % nádorových onemoc-

nění způsobených ostatními onkogenními nevakcinačními HPV typy. Zdá se, že nejvyšší zkřížená protekce se uplatňuje u HPV typu 45, u kterého byla dokonce zjištěna téměř 95 % účinnost očkování. Bohužel u zbývajících nevakcinačních typů již ochrana tímto očkováním není tak významná (nedosahuje ani 50 %, vyjma typu HPV 31).

Délka doby ochrany

Stávající výsledky klinických studií (4–5leté studie) poskytují jen omezené hodnocení přetrvávající ochrany po očkování. Ukazuje se, že

minimální 5letá doba ochrany je klinicky potvrzená u obou komerčně dostupných vakcín. Mimo to jedna studie imunogenity prokázala tvorbu a existenci paměťových B buněk (metodou ELISPOT), ke které dochází bez ohledu na složení vakcíny, což vede k podpoření teorie dlouhodobé ochrany.

Dokonce sledování klinické účinnosti po dobu až 5 let neprokázalo vliv snížené sérokonverze vůči HPV typu 18 po očkování se čtyřvalentní vakcínou. To nasvědčuje tomu, že je buď protektivní mez hladin neutralizačních protilátek nadhodnocena, nebo že je protekce zprostředkována jejich obnovou díky existenci paměťových B-buněk. Tyto poznatky korespondují i s pozorováním u HPV pozitivních žen. Anti-HPV protilátky vytvořené po přirozené nákaze přetrvávají u žen po mnoho let a zhruba polovina žen si uchovává séropozitivitu ještě 10 let po předešlé detekci cervikovaginální HPV-DNA.

Vzhledem k tomu, že minimální doba inkubace HPV nákazy je 1 měsíc a k obnově neutralizačních protilátek dochází rychle, zpravidla do 5 až 7 dní, lze s vysokou pravděpodobností považovat toto očkování za dlouhodobě ochranné, a to i při absenci detekovatelných neutralizačních protilátek, tj. platí pro obě komerční vakcíny. I když bude třeba vyčkat na další postvakcinační sledování klinické účinnosti, už nyní lze předpokládat, že toto očkování by mělo chránit po dobu minimálně 10 let a maximálně 15 let. Limit 15 let je dán obecně ztrátou imunologické paměti, ke které dochází až u 20 % očkovaných bez ohledu na typ subjednotkové nebo inaktivované vakcíny.

RNDr. Marek Petráš

Za Návsi 2450/11, 160 00 Praha 10

e-mail: petras@vakciny.net

Literatura

- af Geijersstam V, Kibur M, Wang Z, Koskela P, Pukkala E, Schiller J, et al. Stability over time of serum antibody levels to human papillomavirus type 16. *J Infect Dis* 1998; 177(6): 1710–1714.
- Block SL, Nolan T, Sattler C, et al. Comparison of the immunogenicity and reactivity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006; 118: 2135–2145.
- Breitbart F, Kimbaur R, Hubbert NL, Nonnenmacher B, Trin-Dinh-Desmarquet C, Orth G, et al. Immunization with viruslike particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol* 1995; 69(6): 3959–3963.
- Brown D, for the FUTURE Study Group. HPV Type 6/11/16/18 Vaccine: First analysis of crossprotection against persistent infection, cervical intraepithelial neoplasia (CIN), and adenocarcinoma in situ (AIS) caused by oncogenic HPV types in addition to 16/18. ICAAC Chicago. September 2007.
- Dawar M, Dobson S, Deeks S. Literature review on HPV 6, 11, 16 and 18: Disease and Vaccine Characteristics; PHAC, June 2007.
- De Becker G, Moulin V, Pajak B, Bruck C, Francotte M, Thiriart C, Urbain J, Moser M. The adjuvant monophosphoryl lipid A increases the function of antigen-presenting cells. *Int Immunol*. 2000 Jun; 12(6): 807–815.
- Dubin GfHVASI, GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium. Enhanced immunogenicity of a candidate human papillomavirus (HPV) 16/18 L1 virus-like particle vaccine (VLP) with novel AS04 adjuvant in pre-teens/adolescents. Abstract no:4042. ICAAC 2005: GSK; 2005.
- Fife KH, Wheeler CM, Koutsky LA, 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*. Jul 29 2004; 22(21–22): 2943–2952.
- Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007; 356(19): 1915–1927.
- Gall S, Teixeira J, Wheeler C, Naud P, Harper D, Franco E, Quint W, Zahaf T, Schuid A, Jenkins D, Dubin G. Substantial impact on precancerous lesions and HPV infections through 5.5 years in women vaccinated with the HPV-16/18 L1 VLP AS04 candidate vaccine. AACC Meeting Abstracts, Apr 2007; 2007: 4900.



11. Garçon N, Chomez P, Van Mechelen M. GlaxoSmithKline Adjuvant Systems in vaccines: concepts, achievements and perspectives. *Expert Rev Vaccines*. 2007; 6(5): 723–739.
12. Gardasil® prescribing information. Merck & Co., Inc., June 2006
13. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 10 2007; 356(19): 1928–1943.
14. Ghim S, Newsome J, Bell J, Sundberg JP, Schlegel R, Jensen AB. Spontaneously regressing oral papillomas induce systemic antibodies that neutralize canine oral papillomavirus. *Exp Mol Pathol* 2000; 68(3): 147–151.
15. Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F, Fourneau MA, Colau B, Suzich J, Losonksy G, Martin MT, Dubin G, Wettendorff MA. 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 14; 24(33–34): 5937–5949.
16. Giroglou T, Sapp M, Lane C, Fligge C, Christensen ND, Streeck RE, et al. Immunological analyses of human papillomavirus capsids. *Vaccine* 2001; 19(13–14): 1783–1793.
17. Guidance for the introduction of HPV vaccines in EU countries; Guidance Report | Stockholm, 2008.
18. 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*. 13–19 2004; 364(9447): 1757–1765.
19. 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 a randomised control trial. *Lancet* 15, 2006; 367(9518): 1247–1255.
20. Human papillomavirus vaccine. Drug Facts and Comparisons. Efacts (online). 2006. Available from Wolters Kluwer Health, Inc. (accessed 11/1/06).
21. Human Papillomavirus (HPV) Vaccines; Quadrivalent HPV Vaccines Cross-Protection; CDC, Advisory Committee on Immunization Practices Atlanta, Georgia, 24–25, 2007; 59–64.
22. Immunisation Handbook 2006, Chapter 19: New Vaccines.
23. Inglis S, Shaw A, Koenig S. Chapter 11: HPV vaccines: Commercial Research & Development. *Vaccine*. 21, 2006; 24 Suppl 3: S99–S105.
24. Jansen KU, Rosolowsky M, Schutz LD, et al. Vaccination with yeast-expressed cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) virus-like particles protects rabbits from CRPV-induced papilloma formation. *Vaccine* 13: 1509–1514, 1995.
25. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions. *Lancet* 2007; 369: 1693–1702.
26. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med*. 21, 2002; 347(21): 1645–1651.
27. Lowe RS, Brown DR, Bryan JT, Cook JC, George HA, Hofmann KJ, et al. Human papillomavirus type 11 (HPV-11) neutralizing antibodies in the serum and genital mucosal secretions of African green monkeys immunized with HPV-11 virus-like particles expressed in yeast. *J Infect Dis* 1997; 176(5): 1141–1145.
28. Ltd. MFC. Gardasil™ Product Monograph. Vol 102682; 2006.
29. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2006; 107(1): 18–27.
30. MRL Clinical Study Report MS. Study of pilot manufacturing lot of HPV 16 virus-like particle (VLP) vaccine in the prevention of HPV 16 infection in 16- to 23-year old females. Vol 005; 2005.
31. Nardelli-Haeffliger D, Wirthner D, Schiller JT, et al. Specific antibody levels at the cervix during the menstrual cycle of women vaccinated with human papillomavirus 16 virus-like particles. *J Natl Cancer Inst*. 6, 2003; 95(15):1128–1137.
32. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, et al. for the HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised control trial. *Lancet* 2007; 369: 2161–2170.
33. Pagliusi SR, Dillner J, Pawlita M, Quint WG, Wheeler CM, Ferguson M. Chapter 23: International Standard reagents for harmonization of HPV serology and DNA assays—an update. *Vaccine*. 21, 2006; 24 Suppl 3: S193–S200.
34. Reisinger KS, Block SL, Lazzcano-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(3): 201–209.
35. Salkowski CA, Detore GR, Vogel SN. Lipopolysaccharide and monophosphoryl lipid A differentially regulate interleukin-12, gamma interferon, and interleukin-10 mRNA production in murine macrophages. *Infect Immun*. 1997; 65(8): 3239–3247.
36. See <http://www.cdc.gov/nip/ACIP/mtg-slides-feb06.htm#hpv>.
37. Schmiedeskamp MR, Kockler DR. Human papillomavirus vaccines. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1344–1352.
38. Schwarz TF, Dubin GO. An AS04-containing human papillomavirus (HPV) 16/18 vaccine for prevention of cervical cancer is immunogenic and well-tolerated in women 15–55 years old. HPV vaccine for study investigators for adult women, GlaxoSmithKline Biologicals. Paper presented at: 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1, 2006.
39. Siddiqui MAA, Perry CM. Human papillomavirus quadrivalent (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil®). *Drugs* 2006; 66: 1263–1271.
40. Skjeldestad FEFISC. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) (Types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle (VLP) vaccine (Gardasil™) reduces cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2/3 risk. Paper presented at: Infectious Disease Society of America 43rd Annual Meeting, 2005; San Francisco, California.
41. Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Chapter 12: Prophylactic HPV vaccines: Underlying mechanisms. *Vaccine*. 21, 2006; 24 Suppl 3: S106–S113.
42. The Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1861–1868.
43. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915–1927.
44. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* 2006; 24: 5571–5583.
45. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, 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(5): 271–278.
46. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer*. 4, 2006; 95(11): 1459–1466.

www.praktickelekarenstvi.cz
www.solen.cz

archiv
na dobré
adrese