



Univerzita Karlova v Praze
3. Lékařská Fakulta



Ústav pro péči o matku a dítě

Prevence karcinomu hrdla děložního
Prevention of cervical cancer

Diplomová práce

Vypracovala: Petra Lhotáková
Červen 2008 , Praha

Autor práce: Petra Lhotáková

Studijní obor: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: MUDr. Petra Šafář, CSc.

Pracoviště vedoucího práce: Ústav pro péči o matku a dítě

Datum obhajoby: 10.9.2008

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 28. června 2006

Petra Lhotáková

OBSAH

1. Souhrn	4
2. Úvod	5
3. Patogeneze karcinomu děložního hrdla	8
4. Lidský papillomavirus – HPV	10
5. Diagnostika a klasifikace prekanceróz děložního hrdla	13
6. Možnosti léčby prekanceróz	14
7. Zhoubné nádory děložního hrdla	15
8. Možnosti prevence	17
9. Vakcinace proti HPV	17
9.1 Základní údaje o dostupných vakcínách	19
9.2 Srovnání dostupných vakcín	30
10. Diskuse a doporučení	33
11. Závěr	36
12. Conclusion	37
13. Literatura	38

Souhrn

Karcinom hrdla děložního představuje třetí nejčastější gynekologické nádorové onemocnění v České republice a je druhou nejčastější příčinou úmrtí na následky maligního onemocnění u žen ve věku 15 až 44 let v Evropě. V České republice je rakovina děložního hrdla diagnostikována každým rokem přibližně u tisíce žen, přičemž téměř 400 žen na toto onemocnění umírá.

Patogeneze tohoto nádorového onemocnění je multifaktoriální, přičemž zásadní roli hraje perzistující infekce rizikovými typy lidského papilloma viru-HPV, která je prokazatelná u přibližně 3-5% žen ve věku 35-40 let. Vzhledem k častému výskytu tohoto nádorového onemocnění je již řadu let zaveden sekundárně preventivní screening, zaměřený na detekci prekanceróz a časných forem invazivního karcinomu, které jsou velmi dobře terapeuticky ovlivnitelné.

Zásadním pokrokem posledních let je možnost primární prevence těchto onemocnění pomocí vakcíny proti HPV virům. Obě vakcíny dostupné na našem trhu jsou zaměřeny proti dvěma nejvýznamnějším typům HPV-typu 16 a 18, které jsou odpovědné za přibližně 70 % případů vysokého stupně cervikální dysplazie a karcinomu in situ. Účinnost těchto vakcín byla sledována v řadě randomizovaných, placebem kontrolovaných studií, ve kterých byla prokázána vynikající imunogenita vedoucí k serokonverzi prakticky u všech očkovanych osob. Především byl ale u očkovanych osob prokázán snížený výskyt závažných prekanceróz děložního hrdla. Snížení incidence cervikálních lézí bylo nejvíce patrné ve skupině pacientek, které před zahájením nebo v průběhu vakcinace nepřišly do kontaktu s patogenními HPV viry, proti kterým je vakcína zaměřena.

Na základě klinických dat byla distribuce těchto očkovacích látek zahájena v celé řadě zemí včetně ČR. Je nepochybné, že možnost individuální ochrany je významným krokem v prevenci karcinomu děložního hrdla. Z hlediska celopopulačního efektu však k poklesu incidence cervikálního karcinomu může vést jen vakcinace plošná, tedy zařazení profylaktické HPV vakcinace do celostátních vakcinačních programů, pravděpodobně cílených na populaci dívek před koitarche.

Abstrakt

The cervical cancer is the third most frequently occurring gynaecological cancerous disease in the Czech Republic and it also stands on the second overall position as a cause of death due to a malignant disease in women from 15 to 44 years in Europe.

Pathogenesis of this cancerous disease is multifactor. The leading cause is now known to be the infection by the high-risk potential types of Human papilloma virus – HPV, which is detectable in 3-5% of women from 35-40 years. Because of the high incidence of this cancerous disease a secondary preventive screening has been established, in order to detect the pre-cancerous stages and the early forms of the invasive carcinoma, which are easy to treat.

The major improvement of the last years is the possibility of the primary prevention of these lesions thank to the anti-HPV vaccination. Both types of the vaccine available in the Czech Republic provide protection against the two most pathogenic types of HPV – 16 and 18, which are responsible for about 70% of the high grade lesions of the cervical dysplasia and carcinoma in situ. The efficacy of these vaccines was observed in various randomised, placebo controlled studies, where an outstanding immunogenity was proved, leading to seroconversion in all vaccinated women. Above all, there has been proved a decreased incidence of serious pre-cancerous lesions of the cervix. The highest decrease in the incidence was evident in women, who haven't encountered the pathogenous HPV yet, neither before the vaccination, nor during the process.

Based on the results of the clinical trials, the distribution of the vaccines has been started in many countries, including the Czech Republic. It is evident, that the possibility of individual protection is an important factor in the prevention of cervical cancer. Nevertheless, in order to decrease the rate of cervical lesions in the whole population, only an overall vaccination could help, thus implementing the prophylactic vaccination into the national vaccination schemes, probably aiming young girls before coitarche.

Úvod

Zhoubné nádorové onemocnění děložního čípku nebo také hrdla děložního se řadí mezi jednu z velmi častých příčin úmrtí žen v důsledku nádorového onemocnění vůbec a představuje třetí nejčastější gynekologické nádorové onemocnění /incidence v ČR – 20/100 000 žen/. Karcinom děložního hrdla je druhou nejčastější příčinou úmrtí na následky rakoviny (po karcinomu mammy) u mladých žen (ve věku 15 až 44 let) v Evropě. V Evropě je diagnóza karcinomu děložního hrdla stanovena ročně přibližně u 33 500 žen a 15 000 žen na rakovinu děložního hrdla ročně umírá (40 každý den). V České republice je rakovina děložního hrdla diagnostikována každým rokem přibližně u tisíce žen, téměř 400 žen na toto onemocnění umírá. (5, 11)

V průběhu života ženy epitel děložního hrdla prodělává řadu změn, které jsou provázeny metaplasii. Nezralý metaplastický epitel je snadněji napadnutelný onkogenními typy HPV-human papilloma viru, které mají schopnost se zabudovat do genomu buněk cervikální sliznice. Samotná přítomnost viru však k rozvoji prekanceróz a posléze karcinomu nestačí. Organismus ženy od úrovně infikované buňky až po celý imunitní systém má řadu ochranných mechanismů, které většinu těchto virů i patologicky změněných buněk neutralizují a dokáží eliminovat. V dnešní aktivně sexuálně žijící populaci dívek mezi 18.-25. rokem lze diagnostikovat tyto viry až u 30% z nich. Ve skupině 35 – 40 let je to již v méně než 4%. Tato skupina žen, u kterých virus perzistuje, je však vysoce riziková. V řadě studií, které ve světě probíhají, se testuje a vyhodnocuje význam testování na přítomnost rizikových typů HPV (tzv. HR-HPV) v screeningu, managementu diagnostiky a léčby. Základem screeningových programů stále zůstává cytologické vyšetření. Efektivita screeningových programů je celosvětově diskutována. (12)

Průměrný věk pacientek s karcinomem děložního čípku je 49 let. První vrchol incidence nastává mezi 35. až 45. rokem a druhý pak mezi 65. až 75. rokem života. Výskyt v ČR je oproti západoevropským zemím téměř dvojnásobný. Toto onemocnění má relativně dlouhou patogenezi, je snadno diagnostikovatelné ve fázi prekanceróz nebo časně invazivních stavů. Děložní hrdlo je dobře přístupné vyšetření a odběru onkologické cytologie. V České republice je screeningový odběr doporučován jednou ročně a je pouze dobrovolný. Ve stádiu

příprav je povinný screening, který by mohl být efektivní pouze tehdy, pokud se jej zúčastní maximum žen v intervalech jednoho roku. (2,7)

Primární prevence zahrnuje zdravý životní styl, vyvážené složení stravy, chráněný sexuální styk v případě nestálého partnera, zanechání kouření, osobní odpovědnost každé ženy za své vlastní zdraví a profylaktické HPV vakcíny. Termínem sekundární onkologická prevence je míněn záchyt přednádorových změn nebo časných léčitelných stadií onemocnění. Karcinom hrdla děložního se nejčastěji vyvíjí intraepiteliálně v transformační zóně, kde cylindrický epitel přechází v epitel dlaždicobuněčný. Dlaždicobuněčný karcinom vzniká z preexistujících dysplastických lézí a prezentuje se typicky jako ulcerace nebo exofytická léze.

Adenokarcinom, který má o něco horší prognózu, se naopak projevuje zvětšeným čípkem soudkovitého tvaru. Dlaždicobuněčný karcinom je převažující histologickou formou karcinomu cervixu (80-90% případů), adenokarcinom je podstatně méně častý (10-20% případů). Velmi vzácně zde mohou být diagnostikovány i lymfomy, sarkomy a maligní melanom (v méně než 1%). (5)

Patogeneze

Jako u každého nádorového onemocnění je i patogeneze karcinomu děložního hrdla multifaktoriální, zde jsou zmíněny dosud identifikované nejvýznamnější rizikové faktory:

(1, 9, 11)

- infekce HPV- nejvýznamnější etiopatogenetický činitel
- koitarche před 17. rokem věku
- časté změny sexuálního partnera
- promiskuitní sexuální chování
- kouření
- poruchy imunity

RIZIKOVÝ FAKTOR	POPIS
infekce HPV	infekce papilomavirem pozorována u většiny žen před vznikem karcinomu děložního čípku
kouření	u kuřáček je 2x větší pravděpodobnost vzniku tohoto karcinomu
HIV	virus poškozuje imunitní systém - větší riziko infekce HPV - riziko karcinomu děložního čípku
infekce chlamydiemi	vyšší riziko karcinomu děložního čípku než u žen s negativním krevním testem
dieta	nedostatek ovoce a zeleniny nebo nadváha
orální kontraceptiva	dlouhodobé užívání orálních kontraceptiv zvyšuje riziko
ženy po více porodech	po více porodech donošených dětí je zvýšené riziko
nízký socio-ekonomický status	není přístup k adekvátní zdravotnické péči, včetně testů a léčby prekancerózy děložního čípku
rodinná anamnéza karcinomu děložního čípku	větší pravděpodobnost vzniku tohoto onemocnění, hůře čelí infekci HPV

Tab. Rizikové faktory rozvoje prekanceróz a karcinomu děložního hrdla

HPV samy o sobě nádor nevyvolávají - to vysvětluje nepoměr mezi častým výskytem HPV a relativně vzácným výskytem karcinomu čípku. Nezbytným kofaktorem mohou být chlamydiové infekce, velký počet porodů, kuřáctví a perorální kontraceptiva.

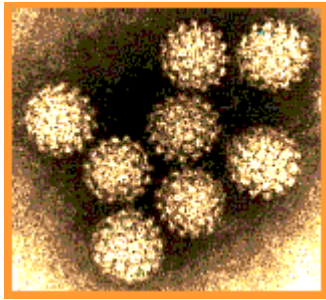
Význam opakovaných porodů byl sledován na souboru, v kterém bylo 1465 žen s invazivním karcinomem cervixu (ICC), 211 s karcinomem „in situ“ (ISC), 124 s adenokarcinomem a 255 kontrol. Všechny ženy byly pozitivní na HPV (HPV-DNA prokazovaná PCR-polymerázovou řetězovou reakcí).

Statistickou analýzou byla prokázána přímá souvislost mezi počtem ukončených těhotenství a výskytem ICC a ISC: riziko ženy se sedmi porody je 3,8x vyšší než nulipary a 2,3x vyšší než ženy s jedním nebo dvěma porody. Výskyt adenokarcinomů počtem těhotenství ovlivněn nebyl. Druhá studie, provedená pracovní skupinou IARC, sledovala na stejném souboru souvislost výskytu ICC a ISC s užíváním perorálních kontraceptiv. Došla k závěru, že pět let užívání kontraceptiv u HPV pozitivních žen nikterak nezvyšuje riziko rozvoje karcinomu cervixu, ale delší užívání ano: 5-9 let užívání kontraceptiv zvyšuje riziko 2,82x, po 10 a více letech užívání kontraceptiv je riziko zvýšeno 4,03x.

Jednou z klíčových otázek pro praxi je, jak dlouho po vysazení kontraceptiva přetrvává zvýšené riziko rozvoje karcinomu, resp. jak rychle se zvýšené riziko vyplývající z jeho užívání oslabuje. To je třeba vyjasnit především. V té souvislosti je také třeba poznamenat, že zvýšení rizika vzniku karcinomu čípku se týká pouze perorálních kontraceptiv. Injekční přípravky, obsahující samotný progesteron (depotní medroxyprogesteronacetát, DMPA), riziko neovlivňují.

Téměř dvě desetiletí byla z onkologického hlediska největší pozornost věnována souvislosti hormonální kontracepce s karcinomem prsu. Bylo by ironií, kdyby se otázka karcinomu děložního čípku nakonec ukázala jako daleko důležitější. (9)

Lidský papilloma virus - HPV



(15)

HPV, dříve patřící společně s polyomaviry do čeledi papovaviridae, byly v současné době na základě zásadní odlišnosti genomu obou rodů přeřazeny do samostatné čeledi papillomaviridae. Jsou to malé neobalené dsDNA viry, jejichž replikace probíhá v jádře hostitelské buňky. Pro papillomaviry je charakteristická jak druhová, tak tkáňová specifita. Byly detekovány u širokého spektra obratlovců, kromě lidských papillomavirů jsou známy např. králičí, hovězí, kočičí, nebo papouščí, ale dosud nebyl zaznamenán jejich mezidruhový přenos. Podle typu infikovaného epitelu lze rozlišovat typy kožní, slizniční a dále některé typy nacházené současně jak v lézích kůže, tak i sliznic.

Podle svého onkogenního potenciálu se HPV dělí na vysoce rizikové typy (high risk, HR) a typy nízké rizikové (low risk, LR). (4,14,18)

High risk	HPV	16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82
Low risk	HPV	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81

Onkogenní potenciál některých typů HPV je na základě výsledků dosavadních epidemiologických studií diskutabilní, jedná se např. o typ 53, který dokonce klasifikují rozdílně i dva komerčně dostupné sety pro HPV detekci. V současné době je na základě analýzy celého genomu nebo analýzy PCR produktů generovaných na specifických částech genomu, popsáno již více než sto typů lidských papillomavirů. Výsledky fylogenetické analýzy se shodují s dělením HPV podle jejich tkáňové specifity a onkogenního potenciálu. (14)

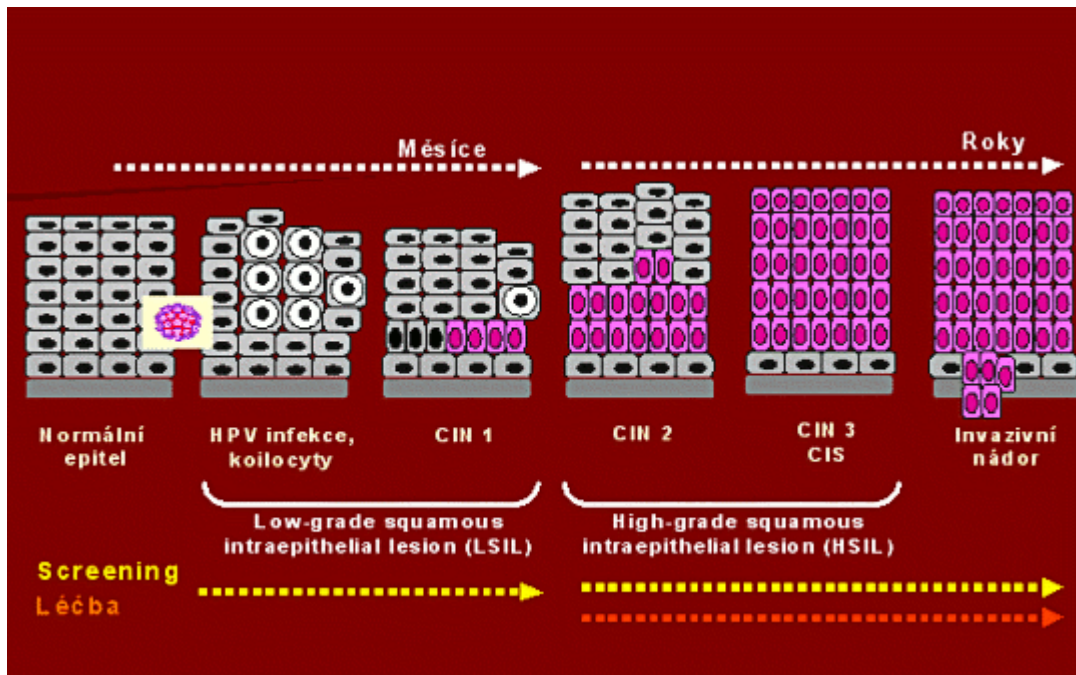
U karcinomu děložního hrdla je nepochybná dominantní role virové kancerogeneze. V 99,7 % případů jsou nádory pozitivní na výskyt rizikových typů lidských papillomavirů (HR-

HPV). Existují určité geografické rozdíly v zastoupení jednotlivých typů, ale obecně platí, že za přibližně 70 % nádorů jsou zodpovědné typy 16 a 18. Sedm nejčastějších typů pak doplňují typy 31, 33, 45, 52 a 58. Typy 16 a 18 jsou dále přítomny v 70 % high-grade lézí děložního hrdla (t.j. cervikálních intraepiteliálních neoplázií – CIN 2 a CIN 3 a adenokarcinoma in situ - AIS) a 25 % low-grade lézí (CIN 1). HR-HPV hrají roli i u dalších karcinomů dolního genitálu – pozitivních je 35-50 % karcinomů vulvy a vagíny, HR-HPV se účastní i na etiopatogenezi karcinomu anu, penisu u mužů a nádorů orofaryngeální oblasti. Nízce rizikové typy, zejména typy 6 a 11, jsou zodpovědné za vznik cca 90 % bradavičnatých (kondylomatózních) lézí genitálu a jsou příčinou i tzv. juvenilní laryngeální papillomatózy. (20).

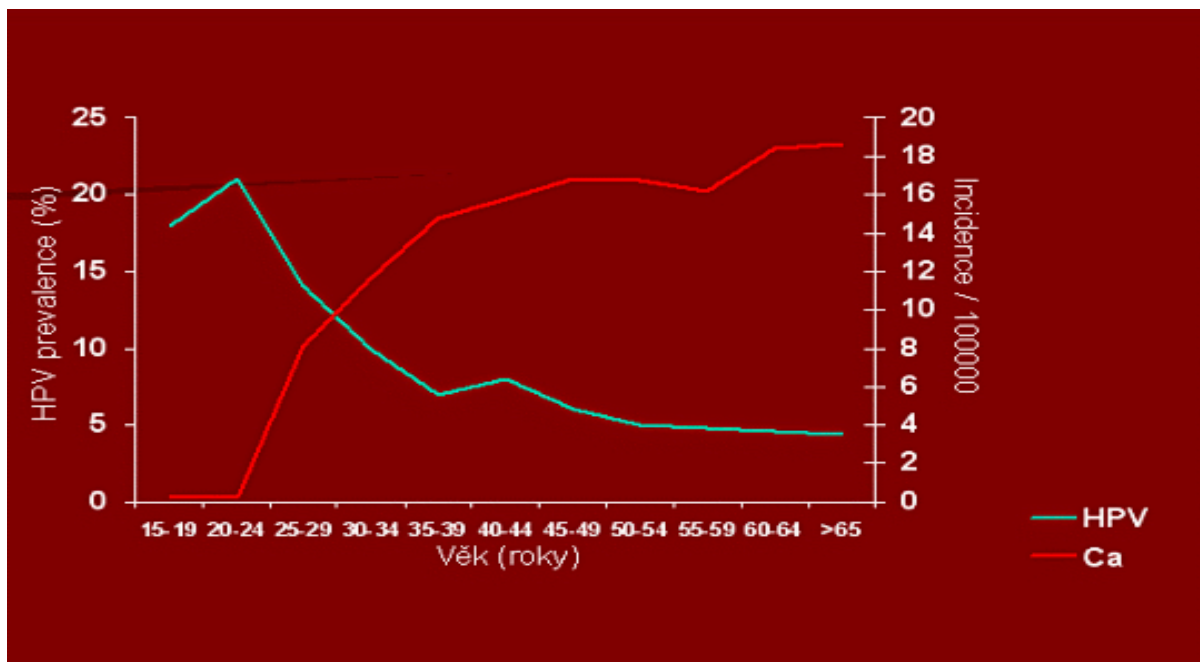
Přenos HPV se děje preferenčně pohlavním stykem. Od sexarche (koitarche) stoupá procento infikovaných a prevalence dosahuje maximálních hodnot ve 3. deceniu. Imunitní odpověď organismu je humorální i celulární. Humorální odpověď představuje produkce neutralizačních IgG a sekrečních IgA protilátek. Celulární imunita – specifické cytotoxické T-lymfocyty CD4(+) a CD8(+) – je schopna ve vysokém procentu infekci eradikovat v clearingovém čase 8-12 měsíců. Proto je až 70 % těchto infekcí tranzitorní povahy. Prevalence klesá ve věku 35 let jen na cca 5 %. A právě tato perzistující infekce je vysoce rizikovým faktorem cervikální kancerogeneze. (20)

Incidence HPV infekce

Infekce HPV je v současnosti považována za nejčastější pohlavně přenosné onemocnění – STD (sexually transmitted disease). Nakazit se může kdokoliv, muž i žena. Celoživotní prevalence infekce dosahuje asi 80 %. U většiny infikovaných však dojde k tzv. spontánnímu clearance infekce pomocí zejména celulárních imunitních mechanismů. Doba, za kterou se organismus od HPV „očistí“, tzv. clearance time, je obvykle 8 až 24 měsíců. Infekce je nejběžnější v časně dospělosti mezi 18. a 25. rokem života s prevalencí 14 – 40 %. V pozdějším věku je vzácnější. U žen po 35. roce života je infekce diagnostikována jen asi ve 3 až 5 %. (16)



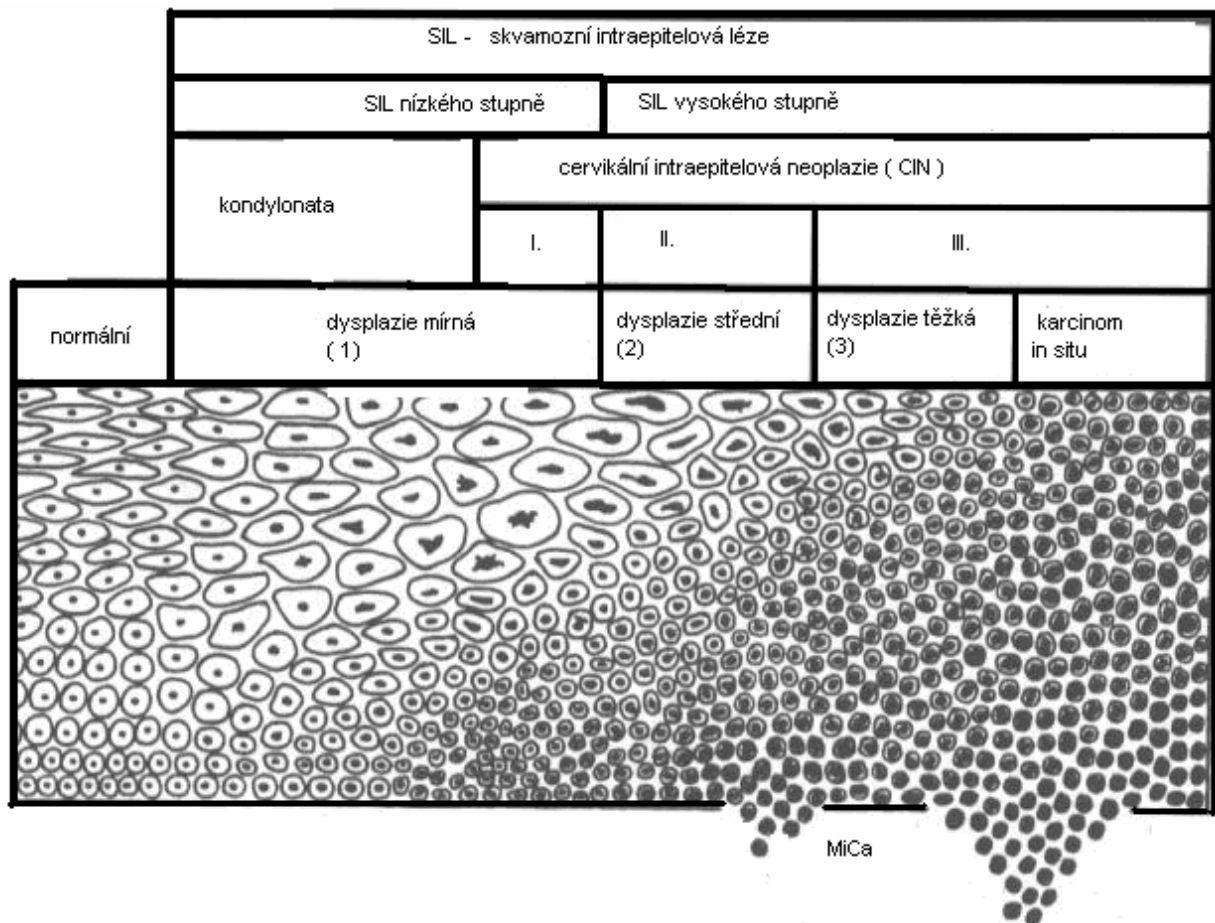
Obr. Schéma rozvoje karcinomu děložního hrdla v souvislosti s HPV infekcí (17)



Obr. Prevalence HPV infekce ve vztahu k incidenci karcinomu děložního hrdla (17)

Diagnostika a klasifikace prekanceróz děložního hrdla

Diagnostika prekanceróz a karcinomů děložního čípku je založena na prebioptických metodách-tzn.cytologii, kolposkopii, které mohou být doplněny typizací HPV. Tyto metody jsou poměrně spolehlivé v odhadu závažnosti cervikální léze. Definitivní potvrzení závažnosti léze přináší biopsie s histopatologickým vyšetřením získané tkáně. Následující obrázek shrnuje histopatologickou terminologii a klasifikaci prekanceróz děložního hrdla: (1)



Obr. Histopatologická terminologie a klasifikace prekanceróz děložního hrdla (1)

Možnosti léčby prekanceróz

Cílem léčby je odstranit změněné buňky tak, aby nemohlo dojít k jejich maligní transformaci. Výkony se provádějí nejčastěji během krátké hospitalizace.

V léčbě jsou využívány následující léčebné modalitty:

1) Destrukční metody

- **kryodestrukce** – přiložením kryosondy chlazené tekutým dusíkem dochází k nekróze zmrazené tkáně, nevýhodou je zdlouhavé hojení
- **laserová vaporizace** – odstranění změněné tkáně laserem do hloubky 8-10 mm, oproti kryoterapii rychlejší hojení, nevýhodou je vyšší pořizovací cena přístroje

2) Abláční (excizní) metody

- **konizace** – tkáň ve tvaru konusu je vyříznuta pomocí skalpelu nebo nůžek
- **elektrická klička** (LEEP-loop electroexcizion procedure)– dnes nejčastěji používaná metoda k odstranění tkáně pomocí drátěné kličky, která pro řez využívá energie nepoškozující termicky ani čípek, ani odstraněnou tkáň

Tyto výkony však nemusí znamenat definitivní řešení, někdy je potřeba jej opakovat nebo zvolit radikálnější operační řešení, dle pokročilosti onemocnění eventuelně kombinované s radioterapií či chemoterapií. (1)

Zhoubné nádory děložního hrdla

Jak již bylo zmíněno, incidence karcinomu děložního hrdla v ČR je podle posledních dostupných dat 19,2/100 000, což představuje ročně přibližně jeden tisíc nových případů. Dva dominující histologické typy karcinomu děložního hrdla jsou dlaždicobuněčný karcinom- představuje 80-90% případů a adenokarcinom- představuje 10-20% případů. Velmi vzácný typ adenokarcinomu je malobuněčný karcinom, který je spojen s velmi nepříznivou prognózou i v časných stádiích. Velmi vzácně zde mohou být diagnostikovány i lymfomy, sarkomy a maligní melanom (v méně než 1%). (5)

Histopatologická klasifikace zhoubných nádorů děložního hrdla

Následující tabulka přináší přehled jednotlivých typů karcinomů děložního hrdla včetně jejich četnosti. (1)

Spinocelulární karcinomy	90%
Adenokarcinomy mucinózní adenokarcinom endometrioidní adenokarcinom clear cell adenokarcinom serozní adenokarcinom	10%
Ostatní epitelové nádory adenoskvamózní karcinom mukoepidermoidní karcinom	raritní
Mezenchymové a smíšené leiomyosarkom embryonální rabdomyosarkom	raritní

Tab. Histopatologická klasifikace zhoubných nádorů děložního hrdla (1)

Staging karcinomu děložního hrdla

Pro staging tohoto nádorového onemocnění jsou používány dvě mezinárodně uznávané klasifikace. Jsou to TNM a FIGO klasifikace, srovnání obou klasifikací nabízí následující tabulka:

TNM	Děložní hrdlo	FIGO
Tis	in situ	O
T1	Omezen na dělohu	I
T1a	Diagnostikován pouze mikroskopicky	IA
T1a1	Hloubka menší 3mm, horizontální šíření menší 7mm	IA1
T1a2	Hloubka větší 3-5mm, horizontální šíření menší 7mm	IA2
T1a2	Klinicky viditelná nebo mikroskopická léze větší než T1a2	IB
T1b	Menší 4cm	IB1
T1b1	Větší 4cm	IB2
T1b2		
T2	Mimo dělohu, ale ne až k pánevní stěně nebo do dolní třetiny pochvy	II
T2a	Parametrium nepostížené, šíření na pochvu	IIA
T2b	Parametrium postižené	IIB
T3	Šíří se do dolní poloviny pochvy a nebo k pánevní stěně a nebo hydronefróza	III
T3a	Dolní třetina pochvy	IIIA

T3b	Pánevní stěna/hydronefróza	IIIB
T4	Sliznice měchýře/rekta, mimo malou pánev	IVA
M1	Vzdálené metastázy	IVB

Tab. TNM a FIGO klasifikace karcinomů děložního hrdla (1,8)

Možnosti prevence

1/ Screening

Karcinom děložního hrdla patří mezi nádory, které lze oprávněně označit jako preventabilní. Jeho předstádia, prekancerózy, jsou jasně definována a poměrně jednoduše diagnostikovatelná a léčitelná. Screening prokázal svoji vysokou efektivitu ve všech zemích, kde byl přetvořen do organizované a auditované formy. Jeho základní metodou je onkologická cytologie. V České republice je definitivní podoba screeningu předmětem dosud neuzavřených diskusí odborných společností (gynekologicko-porodnické a patologické), Ministerstva zdravotnictví a zdravotních pojišťoven. Jeho absence rezultuje v přetrvávající poměrně vysokou incidenci cervikálního karcinomu.

Pravidelný screening je při vyhledávání rakoviny děložního čípku nejefektivnější, nicméně v ČR se zatím jedná jen o screening dobrovolný, předpokládající aktivní spoluúčast pacientek. Do situace dosud nezavedeného plošného screeningu přichází nyní nová možnost prevence primární, kterou je profylaktická vakcinace proti hlavním rizikovým typům lidských papillomavirů. (13,20)

2/ Vakcinace proti HPV

Vzhledem k prokázané kauzalitě HR-HPV infekce v rozvoji prekanceróz a invazivního karcinomu děložního hrdla, pochvy a vulvy bylo v posledních letech různými farmaceutickými firmami vynaloženo značné úsilí ve snaze vyvinout vakcínu proti těmto virům. V klinických studiích dvou různých vakcinačních látek, které budou detailně zmíněny, byla prokázána výborná účinnost těchto vakcín v prevenci všech typů prekanceróz ženského genitálu v kauzálním vztahu k HPV infekci.

V historii medicíny se jedná o první případ účinné možnosti předcházet určitému typu nádorového onemocnění.

Po očkování dojde k rozvoji typově specifické humorální imunity zaměřené proti genotypům viru obsaženým ve vakcíně. Aktuálně používané vakcíny jsou určené k profylaxi a nevykazují terapeutický efekt. Obsahují viru podobné částice (VLP-virus like particles) - prázdné obaly virů, tvořené hlavním kapsidovým proteinem L1, který je nositel všech důležitých imunitních epitopů. Vakcíny neobsahují virovou DNA, která je nutná pro rozvoj infekce, jsou neinfekční a nemohou způsobit onemocnění. Vakcíny působí na hlavní onkogenní genotypy HPV – HPV 16 a HPV 18, které jsou příčinou asi 70 % případů karcinomu děložního hrdla. Po intramuskulárním podání vakcín dojde po dokončení očkovacího schématu k sérokonverzi u 100 % očkovaných žen. Protektivní efekt u plně očkované pacientky je tedy proti obsaženým genotypům HPV absolutní. Ve studiích byla navíc zjištěna i tzv. cross protekce - zkřížená ochrana minimálně proti dalším fylogeneticky příbuzným high risk genotypům HPV. V souhrnu tedy může být vakcinace prevencí asi 80 – 83 % případů karcinomů děložního hrdla. Očkování snižuje i riziko dalších onemocnění vyvolaných HR HPV infekcí – některých případů karcinomu pochvy, zevních rodidel, anu, laryngu a penisu a riziko rozvoje všech stupňů dysplastických změn dolního genitálního traktu. Vakcíny jsou velmi bezpečné a rizika jejich podání jsou minimální. Přirozená infekce vede díky odlišnému průběhu v relativně nízkém procentu k přetrvávající sérokonverzi a hladiny takto indukovaných protilátek jsou navíc oproti hladinám u očkovaných minimálně o jeden řád nižší. Ve vyšším věku lze přirozenou infekcí indukované protilátky diagnostikovat u méně než 10 % žen. Ke 100 % sérokonverzi i tvorbě vysokých hladin protilátek však dochází po vakcinaci bez ohledu na věk. Hladina protilátek po očkování zůstala dostatečně vysoká po celou dobu sledování očkovaného souboru a není jasné kdy, případně zda-li vůbec, bude nutná revakcinace. (14)

Základní údaje o dostupných vakcínách

Silgard

Kvadrivalentní vakcína s VLP – HPV 6, 11, 16, 18. Indukce tvorby protilátek je oproti přirozené infekci vysoká, ale standardní adjuvans vede k tvorbě nižších hladin. Jako adjuvans je použit hydroxid hlinitý. Vakcína nejeví léčebný efekt na HPV infekce. Věkové rozmezí použití je 9 až 26 let.

Terapeutické indikace

Silgard je vakcína určená 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 papilomavirem (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 imunogenitě Silgardu u 9- až 15-letých dětí a dospívajících. Účinnost ochrany nebyla zkoumána u mužů.

Dávkování a způsob podání

Základní vakcinační řada sestává ze 3 samostatných 0,5ml dávek podaných podle následujícího schématu: 0, 2, 6 měsíců. Silgard se nedoporučuje používat u dětí mladších 9 let pro nedostatek údajů o imunogenitě, bezpečnosti a účinnosti. Vakcínu je nutno aplikovat intramuskulární injekcí. Preferovaným místem aplikace je oblast deltového svalu horní paže nebo horní anterolaterální oblast stehna.

Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. Podání vakcíny je kontraindikováno u jedinců trpících závažným akutním horečnatým onemocněním.

Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Neprokázalo se, že by měl Silgard terapeutický efekt. Vakcína proto není určena k léčbě cervikálního karcinomu, vysokého stupně cervikálních, vulválních a vaginálních dysplastických lézí nebo genitálních bradavic. Není také určena k prevenci rozvoje jiných zjištěných lézí souvisejících s HPV.

Vakcinace nenahrazuje rutinní cervikální screening. Protože žádná vakcína není účinná na 100 % a Silgard nezajišťuje ochranu proti jiným HPV typům, než na které je vakcína zaměřena, ani proti již existující HPV infekci, zůstává rutinní cervikální screening kriticky důležitý a je nutné dodržovat místní doporučení.

Nejsou žádné údaje o použití Silgardu u osob se sníženou imunitní reakcí. Jedinci se sníženou imunitní reakcí nemusí na vakcínu zareagovat. Vakcínu je nutno podávat opatrně jedincům s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace, protože po intramuskulárním podání takovým osobám může dojít ke krvácení.

Délka ochrany není v současnosti známa. Trvalá účinnost ochrany byla pozorována po dobu 6 roků po dokončení 3-dávkové série. Dlouhodobější ověřovací studie stále probíhají.

Interakce s hormonální antikoncepcí

V klinických studiích používalo hormonální antikoncepci 57,5 % žen (ve věku 16 až 26 let), jimž byl podán Silgard. Nezdálo se, že by použití hormonální antikoncepce ovlivnilo imunitní odpověď na Silgard.

Těhotenství a kojení

Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj.

V současné době neexistují dostatečné údaje pro doporučení užívání Silgardu v průběhu těhotenství.

Silgard může být podáván kojícím ženám.

Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí reakce v souvislosti s aplikací vakcíny byly pozorovány u příjemců Silgardu s frekvencí alespoň 1,0 % a s frekvencí vyšší než u osob, které dostávaly placebo. Jsou seřazeny na základě hlediska četnosti podle následující zvyklosti:

[Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), včetně jednotlivých hlášených případů]

-Velmi časté: pyrexie, erytém, bolest, otok v místě aplikace

-Časté: krvácení, pruritus v místě aplikace

-Vzácné: kopřivka.

-Velmi vzácné: bronchospasmus.

Mechanismus účinku

Silgard je neinfekční rekombinantní kvadrivalentní vakcína připravená z vysoce čištěných, viru podobných částic (virus-like particles, VLPs) velkého kapsidového proteinu L1 HPV typů 6, 11, 16 a 18. VLPs neobsahují virovou DNA, nemohou infikovat buňky, množit se nebo způsobovat onemocnění.

HPV jsou nakažlivé pouze pro lidi, ale studie na zvířatech s podobnými papilomaviry naznačují, že účinnost vakcíny s L1 VLP je zprostředkována rozvojem humorální imunitní odpovědi.

Z těchto typů HPV ve vakcíně:

- HPV 16 a 18 jsou odpovědné za přibližně 70 % případů vysokého stupně cervikální dysplazie a adenokarcinomu in situ a přibližně 70 % případů vysokého stupně vulvální dysplazie u mladých premenopauzálních žen. HPV 16 a 18 jsou také odpovědné za většinu případů vysokého stupně skvamózních vaginálních lézí. Jiné HPV typy, které vakcína neobsahuje, jsou odpovědné za 20-30 % zbývajících případů prekanceróz děložního hrdla, pochvy a vulvy. CIN 3 je uznaný bezprostřední předchůdce invazivního cervikálního karcinomu.
- HPV 6 a 11 jsou odpovědné za přibližně 90 % případů genitálních bradavic.
- HPV 6, 11, 16 a 18 jsou odpovědné za 35 až 50 % CIN 1 nebo nízkého stupně cervikální dysplazie. (10)

Klinická data

Účinnost Silgardu byla hodnocena ve 4 placebem kontrolovaných, dvojitě slepých randomizovaných klinických studiích fáze II a III, zahrnujících celkem 20 541 16- až 26-letých žen, které byly zařazeny a vakcinovány bez předchozího screeningu na HPV infekci. Primární endpointy účinnosti, které zahrnovaly vulvální a vaginální léze (genitální bradavice, VIN, VaIN) a CIN všech stupňů vyvolané HPV typu 6, 11, 16 nebo 18 (Protokol 013, Future I), CIN 2/3 a AIS vyvolané HPV typu 16 nebo 18 (Protokol 015, FUTURE II), přetrvávající infekce vyvolané HPV typu 6, 11, 16 nebo 18 (Protokol 007) a přetrvávající infekce vyvolané HPV typu 16 (Protokol 005).

Cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN) stupně 2/3 (střední až vysoký stupeň dysplazie) byla v klinických studiích použita jako zástupný klinický ukazatel pro cervikální karcinom.

1) Profylaktická účinnost

Primární analýzy účinnosti byly provedeny u populace per-protokolové efektivity (PPE) (n = všechny 3 vakcinace během 1 roku od zařazení, bez závažnějšího odklonu od protokolu a před dávkou 1 a až po dobu 1 měsíce po dávce 3 (7. měsíc) bez kontaktu s příslušnými typy HPV). Účinnost se začala měřit po návštěvě v 7. měsíci. Celkově 73 % hodnocených osob nepřišlo v době zařazení do kontaktu (PCR negativní a séronegativní) ani s jedním ze 4 typů HPV.

Účinnost u osob, které nepřišly do kontaktu s příslušným(i) HPV typem (typy), na které je vakcína zaměřena - příslušné endpointy u per-protokolové populace jsou uvedeny v následující tabulce:

	Silgard		Placebo		%účinnosti
	n	Počet případů	n	Počet případů	(95%CI)
CIN 2/3 nebo AIS vyvolen HPV typu 16 nebo HPV typu 18					
Protokol 005*	755	0	750	12	100,0 (65,1–100,0)
Protokol 007	231	0	230	1	100,0 (<0,0–100,0)
Protokol 013 (FUTURE I)	2200	0	2222	19	100,0 (78,5–100,0)
Protokol 015 (FUTURE II)	5301	0	5258	21	100,0 (80,9–100,0)
Kombinované protokoly	8487	0	8460	53	100,0 (92,9–100,0)
Genitální bradavice vyvolané IPV typy 6/11/16/18					
Protokol 007	235	0	233	3	100,0 (<0-100,0)
Protokol 013 (FUTURE I)	2261	0	2279	29	100,0 (86,4-100,0)
Protokol 015 (FUTURE II)	5401	1	5387	59	98,3 (90,2-100,0)
Kombinované protokoly	7897	1	7899	91	98,9 (93,7-100,0)

Tab. : Analýza účinnosti Silgardu proti CIN 2/3 a genitálním bradavicím v PPE populaci (10)

Účinnost Silgardu proti CIN (1, 2, 3) nebo AIS vyvolanými HPV typů 6, 11, 16 a 18 dosáhla 100 % (97,5 % CI: 87,4-100,0) v Protokolu 013, ve kterém to byl primární endpoint, a 95,2 % (95 % CI: 87,2-98,7) v kombinovaných protokolech.

Účinnost Silgardu proti CIN 1 vyvolanými HPV typů 6, 11, 16 a 18 byla 100 % (95 % CI: 84,1-100,0) v Protokolu 013 a v kombinované analýze 93,1 % (95 % CI: 81,4-98,2).

Účinnost Silgardu ve sjednocené analýze (Protokoly 007, 013, 015) proti vysokému stupni vulválních lézí (VIN 2/3) vyvolanými HPV typů 6, 11, 16 a 18 byla 100 % (95% CI: 41,4-100,0).

Účinnost vakcíny proti vysokému stupni vaginálních lézí (VaIN 2/3) nebyla statisticky signifikantní. Celkem bylo 8 případů VIN 2/3 a 5 případů VaIN 2/3, všechny se objevily v placebové skupině. (10)

2) Účinnost u osob se současnou nebo předchozí infekcí

Nejsou žádné důkazy o ochraně před onemocněním vyvolaným HPV typy, na které byly osoby při počátečním vyšetření PCR pozitivní a/nebo séropozitivní. Nicméně jedinci, kteří již byli před očkováním infikováni jedním nebo více HPV typy, na které je vakcína zaměřena, byli chráněni před klinickým onemocněním způsobeným zbývajícími HPV typy, na které je vakcína zaměřena.

V modifikované populaci podle léčebného záměru (intention to treat, ITT), definované jako populace žen, které dostaly nejméně jednu vakcinační dávku bez ohledu na výchozí HPV stav, jsou výsledky shrnuty v následující tabulce. Tato populace se blíží celkové populaci žen s ohledem na výskyt infekce a onemocnění HPV při zařazení. (10)

Endpointy	Vakcína		Placebo		Snížení (95%CI)
	n	Případy	n	Případy	
CIN 2/3 nebo AIS s HPV16/18	9 831	122	9 896	201	39,0 (23,3-51,7)
VIN 2/3* vyvolané HPV 16/18	8 954	7	8 962	18	61,0 (2,1-86,2)
Genitální bradavice vyvolané HPV 6/11/16/18	8 954	58	8 962	184	68,5 (57,5-77,0)

Tab. Účinnost vakcíny v populaci bez ohledu na stav HPV a onemocnění před očkováním (4)

Imunogenita

Imunogenita Silgardu byla hodnocena u 8 975 (Silgard n = 4 666; placebo = 4 249) žen ve věku 18 až 26 let a u 3 400 dospívajících žen (Silgard n = 1 471; placebo = 583) a mužů (Silgard n = 1 071; placebo n = 275) adolescentů ve věku od 9 do 17 let.

Celkově byla 1 měsíc po dávce 3 ve všech vyšetřovaných věkových skupinách zjištěna séropozitivita protilátek proti HPV 6, HPV 11, HPV 16 a HPV 18 zjištěna u 99,9 %, 99,8 %, 99,8 % a 99,6 % jedinců, kteří dostali Silgard, v uvedeném pořadí. Silgard zajistil 1 měsíc po

dávce 3 vysoké hodnoty průměrného geometrického titru (Geometric Mean Tiers, GMTs) protilátek proti HVP ve všech vyšetřovaných věkových skupinách.

Hladiny protilátek proti HPV u osob dostávajících placebo, které se zbavily HPV infekce (séropozitivní a PCR negativní), byly podstatně nižší než hladiny indukované vakcínou.

Kromě toho zůstaly hladiny protilátek proti HPV u očkovaných osob vyšší během dlouhodobého sledování ve studiích fáze III.

(3, 4 ,10, 13, 15, 17)

Cervarix

Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 16, 18] (rekombinantní, adjuvovaná, adsorbovaná).

Terapeutické indikace

Cervarix je vakcína určená k prevenci vysokého stupně cervikální intraepiteliální neoplasie (CIN stupně 2 a 3) a cervikálního karcinomu, které jsou kauzálně spojeny s lidským papilomavirem (HPV) typu 16 a 18. Indikace je založena na prokázané účinnosti Cervarixu u žen ve věku 15 až 25 let a na prokázané imunogenicitě této vakcíny u dívek a žen ve věku 10 až 25 let. Použití Cervarixu musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

Dle SPC je přípravek určen pro ženy od 10 do 25 let. V evropských doporučeních překvapivě chybí očekávaná věková skupina žen starších 25 let (např. v Austrálii je Cervarix registrován pro ženy od 10 do 45 let). Evropská léková agentura přesunula dostupné údaje o imunogenicitě žen nad 25 let pouze do sekce Farmakodynamické vlastnosti. Pravděpodobně se bude vyčkávat na definitivní data účinnosti ve starší věkové kategorii, která budou známá po ukončení probíhající studie. Vakcína však v žádném případě není u žen starších 25 let kontraindikována (viz doporučení ČGPS) a záleží na rozhodnutí ženy. Lékař by ji měl o možnosti vakcinace poučit. (3, 4 , 6, 13, 15, 17)

Dávkování a způsob podání

Doporučené očkovací schéma je 0, 1, 6 měsíců. Potřeba podání posilovací dávky nebyla stanovena. Cervarix se nedoporučuje podávat dívkám mladším 10 let věku, protože pro tuto věkovou skupinu není dostatek údajů o bezpečnosti a imunogenicitě.

Cervarix je určen k intramuskulární aplikaci do oblasti deltového svalu.

Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. Podání vakcíny je kontraindikováno u jedinců trpících závažným akutním horečnatým onemocněním.

Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stejně jako u všech injekčních vakcín musí být i po aplikaci této vakcíny pro případ vzácně se vyskytující anafylaktické reakce okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled.

Stejně jako u jiných vakcín aplikovaných intramuskulárně, musí být i Cervarix podáván opatrně osobám s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace, protože po intramuskulárním podání může u takových osob dojít ke krvácení.

Očkování nenahrazuje pravidelný cervikální screening ani bezpečnostní opatření proti expozici HPV a sexuálně přenosným nemocem.

Neprokázalo se, že by Cervarix měl terapeutický efekt. Vakcína proto není určena k léčbě cervikálního karcinomu, cervikální intraepiteliální neoplasie (CIN) nebo jakýchkoliv jiných zjištěných lézí souvisejících s HPV. Cervarix nechrání ženy před lézemi souvisejícími s HPV, pokud již byly v době očkování infikovány HPV-16 nebo HPV-18.

Délka ochrany nebyla přesně stanovena.

Platí obecná upozornění ohledně účinnosti vakcíny u imunokompromitovaných osob.

Interakce s hormonální antikoncepcí

V klinických studiích zaměřených na účinnost používalo přibližně 60 % žen, kterým byl podán Cervarix, hormonální antikoncepci. Není důkaz, že by použití hormonální antikoncepce mělo vliv na účinnost Cervarixu.

Těhotenství a kojení

Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na fertilitu, graviditu, embryofetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj.

Dosavadní údaje nejsou dostatečné k tomu, aby bylo možné doporučit podávání Cervarixu v průběhu těhotenství. Proto je třeba očkování odložit až na dobu po ukončení těhotenství.

Očkování vakcínou Cervarix během kojení by se mělo provádět jen tehdy, pokud možné výhody očkování převáží možná rizika.

Nežádoucí účinky

Nejčastějším nežádoucím účinkem pozorovaným po podání vakcíny byla bolest v místě vpichu, která se vyskytla v 78 % všech dávek. Většina těchto reakcí, které netrvaly dlouho, měla mírný až střední průběh.

Nežádoucí účinky považované přinejmenším za možná související s vakcinací byly rozříděny podle frekvence. Četnost je vyjádřena následovně:

Velmi časté ($\geq 1/10$); Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$).

-Velmi časté: bolest hlavy, myalgie, reakce v místě vpichu včetně bolesti, zarudnutí, otok; únava.

-Časté: gastrointestinální symptomy včetně nauzey, zvracení, průjmu a bolesti břicha, pruritus, vyrážka, kopřivka, arthralgie, horečka (≥ 38 °C).

-Méně časté: infekce horních cest dýchacích, závrať, jiné reakce v místě vpichu jako je indurace, lokální parestézie.

Mechanismus účinku

Cervarix je neinfekční rekombinantní vakcína připravená z vysoce purifikovaných, viru podobných částic (virus-like particles, VLPs) hlavního kapsidového L1 proteinu onkogenních HPV typů 16 a 18. Protože VLPs neobsahují žádnou virovou DNA, nemohou infikovat buňky, množit se nebo vyvolat onemocnění. Studie na zvířatech ukázaly, že účinnost L1 VLP vakcín je z velké části zprostředkována rozvojem humorální imunitní odpovědi.

HPV-16 a HPV-18 jsou zodpovědné za přibližně 70 % cervikálních karcinomů napříč všemi regiony světa. (6)

Klinická data

Účinnost Cervarixu byla hodnocena ve dvou kontrolovaných, dvojitě zaslepených randomizovaných klinických studiích fáze II a III, které zahrnovaly celkem 19778 žen ve věku 15 až 25 let.

Klinická studie fáze II (studie 001/007)

Zahrnovala pouze ženy, které:

- Měly negativní testy na onkogenní HPV DNA typu 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 a 68
- Byly séronegativní na HPV-16 a HPV-18 a
- Měly normální cytologii.

Primárním endpointem účinnosti byl výskyt infekce HPV-16 a/nebo HPV-18. Jako další endpoint účinnosti byla hodnocena 12 měsíční perzistující infekce.

Klinická studie fáze III (studie 008)

Zahrnovala ženy bez prescreeningu na přítomnost HPV infekce, t.j. bez ohledu na vstupní cytologii a HPV sérologický a DNA status.

Primárním endpointem účinnosti byl CIN2+ spojený s HPV-16 a/nebo HPV-18. Sekundární endpointy zahrnovaly 12 měsíční perzistující infekci.

Cervikální intraepiteliální neoplasie (CIN) stupně 2 a 3 byla v klinických studiích použita jako zástupný klinický ukazatel pro cervikální karcinom.

1) Profylaktická účinnost proti infekci HPV-16/18 u populace, která se dosud neseťkala s onkogenními HPV typy

Ženy (N = 1113) byly očkovány ve studii 001, účinnost byla hodnocena až po dobu 27 měsíců. Předem definovaná podskupina žen (N = 776) očkovaných ve studii 001 byla dále sledována ve studii 007 po dobu 5,5 roku po podání první dávky (střední doba sledování byla 5 let). V kontrolní skupině se vyskytlo pět případů 12 měsíční perzistující infekce HPV-16/18 (4 HPV-16; 1 HPV-18) a v očkované skupině se ve studii 001 vyskytnul jeden případ HPV-16. Ve studii 007 byla 100% účinnost Cervarixu proti 12 měsíční perzistující infekci HPV-16/18 (95% IS: 66,5; 100). Vyskytlo se deset případů perzistující infekce HPV-16 a čtyři případy perzistující infekce HPV-18; všechny případy byly v kontrolní skupině.

2) Profylaktická účinnost u žen, které se dosud neseťkaly s HPV-16 a/nebo HPV-18

Ve studii 008 byly primární analýzy účinnosti provedeny u celkové očkované kohorty (total vaccinated cohort, TVC-1). Tato kohorta zahrnuje pouze ženy, které byly při vstupu do studie HPV DNA negativní a séronegativní na odpovídající typy HPV (HPV-16 nebo HPV-18) a dostaly nejméně jednu dávku Cervarixu nebo kontroly. Ženy se závažným stupněm cytologických změn nebo s chybějící cytologií (0,5 %) byly z analýzy účinnosti Vakcíny vyřazeny. Při vstupu do studie bylo celkem 74,0 % zúčastněných žen, které se dosud neseťkaly s HPV-16 a HPV-18.

Účinnost Cervarixu v prevenci CIN2+ spojeného s HPV-16 a/nebo HPV-18 hodnocená až do 15 měsíců po podání poslední dávky vakcíny nebo kontroly a míry 12 měsíční perzistující infekce v TVC-1 kohortě jsou uvedeny v následující tabulce: (6)

Studie 008	Cervarix		Kontrola		Účinnost (97,9 % IS)
	N	n	N	n	
CIN2+ (primární endpoint)					
HPV-16 a/nebo 18*	7788	2	7838	21	90,4 (53,4;99,3)
HPV-16	6701	1	6717	15	93,3 (47,0;99,9)
HPV-18	7221	1	7258	6	83,3 (<0,0;99,9)
12 měsíční perzistující infekce (sekundární endpoint)					
HPV-16 a/nebo 18*	3386	11	3437	46	75,9 (47,7;90,2)
HPV-16	2945	7	2972	35	79,9 (48,3;93,8)
HPV-18	3143	4	3190	12	66,2 (<0,0;94,0)
N= počet subjektů zahrnutých do každé skupiny kohorty TVC-1 N= počet případů *endpointy specifikované v protokolu					

Tab. Účinnost Cervarixu v prevenci CIN2+ spojeného s HPV 16/18 hodnocená až do 15 měsíců po posl. dávce vakcíny nebo placebo a míry 12-měsíční perzistující infekce v TVC-1 kohortě (6)

Všechny endpointy u HPV-16 dosáhly statistické významnosti. U HPV-18 nebyl v případě CIN2+ a 12 měsíční perzistující infekce rozdíl mezi očkovanou a kontrolní skupinou statisticky významný (kohorta TVC-1). V předem specifikované analýze (TVC-2), která byla identická s analýzou TVC-1 s výjimkou vyřazení žen s abnormální cytologií při vstupu do studie, však endpoint zahrnující 12 měsíční perzistující infekci dosáhl u HPV-18 statistické významnosti s účinností vakcíny 89,9 % (97,9% IS: 11,3; 99,9).

V očkované skupině byl pozorován jeden případ oproti 10 případům pozorovaným v kontrolní skupině. Několik CIN2+ lézí obsahovalo více onkogenních typů (včetně typů neobsažených ve vakcíně). Aby se určila účinnost vakcíny proti lézím, které pravděpodobně kauzálně souvisejí s HPV-16 a/nebo HPV-18, byla provedena dodatečná analýza. Tato post-hoc analýza (přiřazení klinického případu) určila kauzální souvislost HPV typu s lézí podle přítomnosti HPV typu v cytologických vzorcích před detekcí léze. Podle této metodiky analýza vyloučila 3 CIN2+ případy (2 v očkované skupině a 1 v kontrolní skupině), které

nebyly považovány za kauzálně související s infekcemi HPV-16 nebo HPV-18 získanými v průběhu studie. Podle této analýzy se v očkované skupině nevyskytly žádné případy a v kontrolní skupině bylo 20 případů (účinnost 100 %; 97,9% IS: 74,2; 100).

3) Profylaktická účinnost u žen se současnou nebo předchozí infekcí

Nebyl žádný důkaz o ochraně před onemocněním vyvolaným HPV typy, na které byly subjekty při vstupu do studie HPV DNA pozitivní. Nicméně jedinci, kteří již byli před očkováním infikováni jedním z typů HPV obsažených ve vakcíně, byli chráněni před klinickým onemocněním způsobeným zbývajícím typem HPV.

Ve studii 008 byla přibližně u 26 % žen prokázána současná a/nebo předchozí infekce. U dvaceti procent žen byla prokázána předchozí infekce (to je byly HPV-16 a/nebo HPV-18 séropozitivní). Sedm procent žen bylo infikováno v době očkování (tzn. byly HPV-16 a/nebo HPV-18 DNA pozitivní); pouze 0,5 % z nich bylo DNA pozitivních na oba typy. (6)

Imunogenita

V klinických studiích došlo jeden měsíc po třetí dávce u 99,9 % původně séronegativních subjektů k sérokonverzi u obou HPV typů 16 a 18. Vakcínou indukované IgG geometrické střední titry (GMT) protilátek byly zřetelně nad titry protilátek pozorovanými u žen, které byly předtím infikované, ale u kterých došlo k vyčištění HPV infekce (přirozená infekce).

Původně séropozitivní a séronegativní subjekty dosáhly po očkování podobných titrů.

Ve studii 001/007 zahrnující ženy, kterým bylo v době očkování 15 až 25 let, byla po dobu až 64 měsíců po podání 1. dávky hodnocena imunitní odpověď proti HPV-16 a HPV-18.

Vakcínou indukované IgG geometrické střední titry protilátek (GMT) dosahovaly u obou typů HPV-16 a HPV-18 vrcholu v 7. měsíci a potom klesaly a dosáhly svého plateau od 18. měsíce až do konce sledování (64. měsíc). Na konci sledovací periody byly GMT u obou typů HPV-16 a HPV-18 stále ještě nejméně 11-krát vyšší než titry pozorované u žen, které byly předtím infikované, ale u nichž došlo k vyčištění HPV infekce a >98 % žen bylo stále séropozitivních na oba antigeny. Ve studii 008 byla imunogenita v 7. měsíci podobná odpovědi pozorované ve studii 001.

V jiné klinické studii (studie 014) provedené u žen ve věku 26 až 55 let došlo po třetí dávce (v 7. měsíci) u všech subjektů k sérokonverzi na oba typy HPV 16 a 18. Hodnoty GMT však byly u žen starších než 25 let nižší. Všechny subjekty však zůstaly po dobu sledování (až 18 měsíců) na oba typy séropozitivní a udržovaly si hodnoty protilátek řádově nad hodnotami, se kterými se setkáváme po přirozené infekci. (3, 4 , 6, 13, 15, 17)

Srovnání dostupných vakcín

Pro hodnocení efektivity vakcín se užívá jednak imunologických, jednak klinických parametrů. Navozené titry protilátek ve výše uvedených studiích převyšují přirozené titry, dosahují maxima v 7. měsíci po aplikaci a po mírném poklesu pak po celé období extendovaných studií přetrvávaly ve vysokých hodnotách. Imunogenicita vakcín byla prakticky 100%. Nejvyšší hladiny byly dosaženy aplikací v preadolescentním věku (9 - 13 let). Zabraňují jak nové infekci, tak perzistentní infekci vakcinovanými typy (perzistentní infekce byla definována v 6- resp. 12ti měsíčním intervalu) a to nezávisle na způsobu hodnocení prakticky ve 100 %. (20)

Klinickým parametrem nemohl být z etických a časových důvodů výskyt karcinomu děložního hrdla (vyvíjí se za 10 a více let perzistující HR-HPV infekce). Jako hlavní klinický cílový bod byl proto určen výskyt high-grade lézí, t.j. CIN 2 a 3, resp. adenokarcinoma in situ děložního hrdla a obdobné high-grade léze vulvy (vulvární intraepiteliální neoplázie (VIN 2/3) a vagíny (vaginální intraepiteliální neoplázie (VAIN 2/3). I zde byla dosažena podle protokolu prakticky 100% . (20)

Přímé srovnání kvadrivalentní vakcíny Silgard s bivalentní vakcínou Cervarix je pouze přibližné. Firmy používají odlišný přístup včetně jiného definování intervenčních skupin, jiné jednotky pro měření koncentrací protilátek i jinou techniku jejich stanovení. Firma MSD / Silgard / zaměřuje svoje studie na průkaz prevence lézí, firma GSK / Cervarix / zdůrazňuje koncentrace protilátek a prevenci persistující infekce.

Silgard zabírá širší spektrum účinku včetně benigních afekcí tohoto viru, jako jsou velmi časté genitální bradavice či vzácná rekurentní respirační papilomatóza.

Cervarix díky užití lipopolysacharidovému adjuvans dosahuje delšího přetrvávání vysokých koncentrací protilátek. Vzhledem k morfologické podobnosti L1 proteinů některých HPV typů chrání vakcíny částečně i proti nim. Kvadrivalentní vakcína má prokazatelnou zkříženou účinnost proti dalším deseti typům HPV 31/33/35/39/45/51/52/56/58/59. Tato účinnost dosahuje téměř 40 % pro cervikální intraepiteliální neoplazii (CIN) 2 a 3 a adenokarcinom in situ (AIS), respektive 27 % pro CIN 1 až 3 a AIS. Zkřížená ochrana bivalentní vakcínou dosáhla snížení persistentní infekce pro léze HPV-45 v 59,9 %, HPV-31 v 36 % a HPV-52 v 31 procentech.

Obě vakcíny obsahují rekombinantní virus-like partikule, které neobsahují virovou DNA, a nemohou tedy způsobit onemocnění. Obě vakcíny se jeví jako velmi bezpečné. K občasným (10 %) komplikacím patří u obou vakcín místní bolest, zarudnutí a otok. V systémových velmi častých komplikacích vykazuje Silgard pyrexii, Cervarix bolest hlavy, únavu a myalgie.

Očkování proti lidským papilomavírům přináší možnost prevence nádorových lézí spojených s HPV 16 a 18. Při užití kvadrivalentní vakcíny současně chrání proti genitálním bradavicím a dalším lézím spojeným s infekcí HPV 6 a 11. Optimálních výsledků dosahuje očkování při podání jedincům, kteří dosud nepřišli s touto nejčastější pohlavně přenosnou infekcí do styku.

Spuštění vakcinace proti papilomavírům je významným krok v medicíně. Její celospolečenský efekt může být velmi významný. Zároveň však vyžaduje potřebu osvěty, komunikace s odbornou i laickou veřejností, spolupráci se zdravotními pojišťovnami. Vakcinace však v žádném případě nesupluje stávající metodiky sekundární prevence a zavedené screeningové programy cervikálního karcinomu. (3, 4, 6, 10, 13, 15, 17)
Následující tabulka nabízí srovnání základních charakteristik obou dostupných vakcín.

Přípravek	Silgard	Cervarix
Výrobce	MSD/Merck	GSK
Indikace	Prevence prekancerózních změn děložního hrdla a zevního genitálu -vysokého stupně cervikální dysplazie (CIN 2/3) -cervikálního karcinomu -vysokého stupně vulválních dysplastických lézí (VIN 2/3) Prevence karcinomu děložního hrdla Prevence kondylomat v příčinné souvislosti s HPV typy 6,11,16,18	Prevence prekancerózní změn děložního hrdla vysokého stupně cervikální intraepiteliální neoplasie (CIN stupně 2 a 3) Prevence karcinomu děložního hrdla V příčinné souvislosti s HPV typy 16, 18
Očkovací schéma	0 – 2 – 6 měsíců	0 – 1 – 6 měsíců
Cílové HPV typy	6 / 11 / 16 / 18	16 / 18

Tvorba protilátek	100 %	100 %
Cílová věková skupina	9 – 26 let	10-25 let
Adjuvans	Al(OH) ₃	AS04
Účinnost	100,0 % - CIN 2/3 (HPV 16,18), VIN 2/3 (HPV 6,11,16,18) 99,0% - CIN 2/3 (HPV 16,18) – 5-ti letá data 98,9% - genitální bradavice (HPV 6,11,16,18)	90,4% - CIN + (HPV -16a/nebo 18) 93,3% - CIN2 + (HP – 16) 83,3% - CIN2 + (HPV-18) - statisticky nesignifikantní rozdíl

Tab. Srovnání základních charakteristik vakcín Silgard a Cervarix

Diskuse a doporučení

Preventivní vakcíny proti HPV jsou prvními vakcínami zaměřenými přímo na prevenci nádorového onemocnění. Pro populaci by měla přínos pouze plošná vakcinace, ale individuální přínos pro očkovaného jedince je neoddiskutovatelný. Volba očkovat se na vlastní náklady je ukazatelem schopnosti převzít zodpovědnost za své zdraví.

Kvadrivalentní vakcína proti HPV 6/11/16/18 Silgard je registrována v 86 zemích světa k užití u žen od 9 do 26 let a v Evropské unii, Austrálii a na Filipínách pro chlapce ve věku 9 až 15 let. Se spožděním je na našem trhu dostupná též bivalentní vakcína Cervarix proti HPV 16 a 18, očekávané rozšíření věkové indikační skupiny však nepřinesla. (3)

Před očkováním není rutinně indikována HPV testace. Ženy mladší 30 let mají vysokou schopnost spontánní clearance případné infekce a výsledek testu neukáže, zda se žena s infekcí již setkala. Vzhledem k pouhé 50% až 67% sérokonverzi při přirozené infekci není přínosné ani vyšetření protilátek. Pokud je žena infikována některým z virů, jehož L1 protein je obsažen ve vakcíně, stále ještě profituje z očkování proti ostatním virům a ze zkřížené ochrany. Studie ukazují, že pouze 0,1 % žen byla nakažena všemi čtyřmi typy HPV (6, 11, 16, 18). Jak již bylo zmíněno, ani jedna z vakcín nemá terapeutický efekt. Očkování tedy nezrychlí clearance infekce ani zhojení lézí. Vakcinace chrání pouze proti virům, tedy proti infekci ostatními typy či proti reinfekci. (3,6,10)

Přímé srovnání kvadrivalentní vakcíny Silgard s bivalentní vakcínou Cervarix dle dosud dostupných studií je pouze přibližné. Firmy používají odlišný design studií včetně jiného definování intervenčních skupin, jiné jednotky pro měření koncentrací protilátek i jinou techniku jejich stanovení. Zatímco výrobce Silgardu zaměřuje svoje studie na průkaz prevence lézí, studie výrobce Cervarixu zdůrazňují hlavně koncentrace protilátek a prevenci persistující infekce. Silgard má jednoznačně širší spektrum účinku, není tedy jen vakcínou proti karcinomu hrdla děložního a dalším lézím způsobeným HPV 16/18, ale i proti afekcím spojeným s jinými typy HPV- sice benigním, ale díky sklonu k recidivě značně obtěžujícím, jako jsou velmi časté genitální bradavice či vzácná rekurentní respirační papilomatóza. U Cervarixu je naproti tomu díky užití adjuvantního systému dosaženo delšího přetrvávání vysokých koncentrací protilátek (vztaženo ke koncentracím po přirozené infekci) ve srovnání s konvenčním adjuvans. Pravděpodobně kvůli neexistenci virémie u přirozené infekce HPV však nemají koncentrace protilátek absolutní ekvivalent v účinnostních datech. Neutralizační koncentrace protilátek není známa.

Díky morfologické podobnosti L1 proteinů některých HPV typů chrání vakcíny částečně i proti nim. (detaily viz výše). (3, 4, 13, 15, 17)

Obě vakcíny obsahují rekombinantní virus-like partikule, které neobsahují virovou DNA, a nemohou tedy způsobit onemocnění ani u imunosuprimovaných jedinců. Bezpečnost obou vakcín je výborná. Během prvního roku klinického užívání Silgardu v České republice bylo bez závažné komplikace podáno více než 50 000 dávek.

Při jiném schématu očkování, než jaké je doporučeno (jiná věková skupina, kombinace očkovacích látek...), byť na přání pacientky, je nutno získat velmi dobře vypracovaný informovaný souhlas pacientky, respektive jejího zákonného zástupce. Teoreticky by své důsledky mohlo mít i to, pokud pacientku odpovídající indikačnímu spektru neinformujeme o možnosti očkování. (3)

Z epidemiologického hlediska je diskutovanou otázkou optimální věk zahájení vakcinace. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) doporučuje ve shodě s FDA vakcinaci ženám ve věku 9 – 26 let. Americký poradní výbor pro imunizační praxi (ACIP – Advisory Committee on Immunization Practices) doporučuje pro vakcinaci cílovou populaci 11-12 letých dívek, dle uvážení klinika uvádí i věk od 9 let a dále i možnost aplikovat vakcínu též již sexuálně aktivním ženám do 26 let. Česká gynekologicko-porodnická společnost ČLS JEP preferuje věk od 15 let, kdy je u nás podle sexuologických studií procento sexuálně aktivních dívek ještě velmi nízké. Na druhé straně jsou však rizikovou skupinou pro cervikální karcinom právě dívky s předčasnou koitarche, pro které by bylo vhodnější časnější zahájení vakcinace. Pro časnější vakcinaci svědčí také dosažené vyšší hodnoty titrů protilátek u nižší věkové skupiny. Vakcína chrání osoby infikované některým z vakcinačních typů (polyinfekce všemi čtyřmi typy je výjimečná) proti infekci dalšími vakcinačními typy. Navíc omezení vylučování virových partikulí může teoreticky snížit riziko infekce dosud neinfikovaných oblastí sliznice dolního genitálního traktu i riziko přenosu na sexuálního partnera. (20)

Otevřená zůstává do budoucna potřeba revakcinace booster dávkou. Perzistující vysoké hladiny titrů protilátek ji zatím neindikují. Také vakcinace mužů by mohla mít své teoretické zdůvodnění (jsou vektorem infekce) a imunogenicita vakcíny byla u nich prokázána. Pro nedostatek dat o klinické účinnosti, menší klinický dopad infekce i z ekonomických důvodů není zatím reálně zvažována, ale je možná.

Není zanedbatelné riziko event. nárůstu dominance jiných HR-HPV typů, ale předběžná data jej nepotvrzují. Dosavadní doporučení nepokládají za indikované rutinní testování na HPV před ani po skončení vakcinace. Smysluplná by naopak mohla být testace žen nad 26 let věku, pokud se pro vakcinaci chtějí individuálně rozhodnout.

Je nepochybné, že možnost individuální ochrany je významným krokem v prevenci karcinomu děložního hrdla. Z hlediska celopopulačního efektu však k poklesu incidence cervikálního karcinomu (řádově v horizontu desetiletí) může vést jen vakcinace plošná, t.j. zařazení profylaktické HPV vakcinace do celostátních vakcinačních programů, pravděpodobně cílených na populaci dívek před koitarche. To je předmětem rozhodnutí z oblasti státní zdravotní politiky. Prioritou pro finanční krytí zůstává v České republice zavedení organizovaného a auditovaného screeningu cervikálního karcinomu. Plošná vakcinace je investicí pro futuro a je třeba zvážit i možnosti jejího finančního pokrytí. (20)

Závěr

Karcinom děložního čípku představuje třetí nejčastější gynekologické nádorové onemocnění v české populaci. U mladých žen dokonce představuje druhou nejčastější příčinu úmrtí na nádorové onemocnění vůbec. Nejvýznamnějším rizikovým faktorem rozvoje prekanceróz a invazivního karcinomu děložního hrdla je infekce lidskými papillomaviry. Vzhledem k prokázané kauzalitě infekce rizikovými typy HPV pro rozvoj prekanceróz a invazivního karcinomu děložního hrdla přináší možnost vakcinace proti HPV dramatický posun v primární prevenci těchto onemocnění. Obě dostupné očkovací látky slouží k prevenci nádorových lézí spojených s HPV 16 a 18. Kvadrivalentní vakcína současně chrání proti genitálním bradavicím a dalším lézím spojeným s infekcí HPV 6 a 11. Optimálních výsledků dosahuje očkování při podání jedincům, kteří dosud nepřišli s touto nejčastější pohlavně přenosnou infekcí do styku. Při volbě očkovací látky je logickým trendem volit dle dostupných dat o účinnosti a bezpečnosti a vybírat vakcíny umožňující očkovat proti více nemocem, tedy vícevalentní. Její aplikace je v současné době prostředkem individuální ochrany. Celopopulační efekt na snížení incidence cervikálního karcinomu lze očekávat jen při zařazení HPV vakcíny do národních imunizačních programů. Zahájení vakcinace nenahrazuje v žádném případě stávající metodiky sekundární prevence a zavedené screeningové programy cervikálního karcinomu.

Conclusion

Cervical cancer represents the third most common gynecologic malignancy in the Czech population and the second most common cause of death from malignancy in young women. The most important risk factor of the development of precancerosis and invasive cervical carcinoma is the infection by the human papilloma viruses. Given the proven causality of infection by high-risk HPV in the development of precanceroses and invasive cervical carcinoma, the option of vaccination against HPV represents a dramatic shift in the primary prevention of these diseases. Both available vaccines are designed for the prevention of tumorous lesions caused by HPV types 16 and 18. In addition, the quadrivalent vaccine offers protection against genital verrucas and other lesions caused by HPV types 6 and 11. Optimal results are achieved in individuals who have not come into contact with this most common sexually transmitted disease. The choice of the vaccine type is influenced by the safety and efficacy profile and the logical step is to choose the vaccine offering protection against more diseases-that means polyvalent vaccines. At the present, its application represents a form of individual protection. A population-wide effect on the reduction of the incidence of cervical carcinoma can be expected only upon its inclusion in national immunisation programmes. The vaccination by no means substitutes the present methods of secondary prevention and established screening programmes of cervical carcinoma.

Seznam literatury

1. Citterbart K. et al.: Gynekologie, 2001, str. 156 - 164
2. Door A.,: Karcinom děložního čípku, 2006 , on line,
http://www.mou.cz/mou/upload/Rubriky/pro_odborniky/protokoly/053.pdf
3. Fait T.,: Otázky kolem vakcinace proti lidským papilomavirům, Medical Tribune, ročník IV, č.2, 28. ledna 2008
4. Fait T.,: Kvadrivalentní vakcína proti HPV, Farmakoterapie reprint, ročník 3, 5/2007, str. 467-470
5. Fischer, J.: Karcinom čípku děložního, Doporučené postupy pro praktické lékaře, reg. č. a/030/109
6. GlakoSmithKline s.r.o.: Souhrn údajů o přípravku (Cervarix), 2007, str. 1-4
7. Karešová J.,: Karcinom děložního hrdla a jeho prevence, 2.1.2006
8. Macků F.,: Gynekologie, 2000 , str. 205-209, 189-193
9. Medicína- odborné forum lékařů a farmaceutů 5/Roč.IX/ strana 14, on line,
<http://www.zdrava-rodina.cz/med/med0502/med0525.html>
10. Merck & Co, USA.,: Souhrn údajů o přípravku (Silgard), 2006 , str. 1-8
11. Pluta M., Rob L, Robová H., Kačírek J.,: Onemocnění spojená s infekcí humánním papilomavirem, Farmakoterapie reprint, ročník 3, 5/2007, str. 529-532
12. Rokyta Z., J. Bouda J.jun., V. Kokeš V.: Poznámky ke screeningu rakoviny děložního hrdla, časopis Gynekolog, ročník 2005, číslo 2, str.67
13. Cabrnchová, H.: Odborníci o vakcíně, on line, <http://www.cabrnchova.cz/t-odbornici-o-vaccine.html>
14. Laboratoř HPV diagnostiky, on line, www.hpv.cervix.cz/klasifikace.html
15. Vše o HPV, on line, www.hpvinfo.cz/hpvtext.html
16. MSD, Merck & Co., on line, <http://www.hpv-vakcina.cz/secure/>
17. Onkogyn, on line, www.onkogyn.cz/clanek.php?id=184
18. Mikyšková I., Dvořák V., Michal M.: Lidské papilomaviry jako příčina vzniku gynekologických onemocnění, Praktická gynekologie 4/2003
19. Farmakoterapeutické informace, číslo 4/2007, str. 1-2, on line,
www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR.
20. Kostiuk, P.: Vakcinace proti lidským papillomavirům, on line, www.medicina.cz