

DVA ROKY KLINICKÉ PRAXE S KVADRIVALENTNÍ HPV VAKCÍNOU SILGARD®

Kvadrivalentní vakcína proti HPV Silgard je určena k prevenci karcinomu hrdla děložního, cervikálních dysplazií vyššího stupně (CIN 2/3), vulvárních dysplazií vyššího stupně (VIN 2/3) a k prevenci kondylomat způsobených infekcí HPV typů 6, 11, 16 a 18 u dívek a žen ve věku 9–26 let. Na základě prokázané imunogenity je indikována také pro chlapce ve věku 9–15 let jako prevence kondylomat a karcinomů spojených s HPV.

Vakcína prokazuje 100% účinnost proti CIN 2/3, adenokarcinomu *in situ* (AIS), VIN 2/3, vaginální intraepiteliální neoplazii (VaIN) 2/3, 99% účinnost v ochraně před kondylomaty a 95% účinnost proti CIN všech stupňů vyvolaným HPV 6, 11, 16, 18 u žen bez předchozí infekce.

Očkování kvadrivalentní vakcínou chrání před HPV, které jsou v příčinné souvislosti s více než 70% případů karcinomu hrdla děložního. Díky zkřížené protekci částečně chrání i proti HPV typů 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 a 59, jež způsobují dalších skoro 20% cervikálních karcinomů.

MUDr. Tomáš Fait, Ph.D.,

**Gynekologicko-porodnická klinika
1. LF UK a VFN Praha**

Na podzim roku 2006 byla na světový farmaceutický trh uvedena vakcína Silgard, umožňující primární prevenci karcinomu hrdla děložního, ale i dalších nemocí spojených s vakcinovanými typy lidských papilomavirů (HPV). Kvadrivalentní vakcína proti HPV typů 6, 11, 16 a 18 tak byla první registrovanou vakcínou proti nádorovému onemocnění.

Protilátková odpověď po třetí dávce očkování byla vytvořena proti všem čtyřem typům HPV u 99% očkovanych v hladině několikanásobně vyšší než po přirozené infekci. Nedávno byla prokázána i imunologická paměť. Dosavadní prokázaná délka účinnosti dosahuje 5 let, s 96% (83,8–99,5) účinností v prevenci perzistující infekce HPV očkovanych typů a 100% (12,4–100)

účinností v ochraně před sledovanými genitálními lézemi.

Podle dostupných údajů není těhotenství očkováním ohroženo, příslušné studie však chybějí, proto při známém těhotenství doporučujeme očkování odložit. Rovněž při kojení nebylo zjištěno vyšší ohrožení kojence ve srovnání s placentem. Nejsou známy žádné významné lékové interakce.

Stejnou účinnost prokazuje kvadrivalentní vakcína nejen v klasickém schématu, kdy se aplikuje druhá dávka po 2 měsících a třetí po 6 měsících od první, ale i ve zkráceném režimu (po 1 a 4 měsících) či při prodloužení do maximálně 12 měsíců.

Z celospolečenského hlediska má význam pouze celoplošná vakcinace, ale přínos pro reprodukční zdraví a kvalitu života jedince je nesporný. Vzhledem ke zbývajícím procentům je i u vakcinovaných žen nutno pokračovat ve screeningu cervikálního karcinomu.

IMUNOLOGIE OČKOVÁNÍ PROTI HPV

RNDr. Marek Petráš,

specialista v oboru vakcinologie, Praha

Vakcinační antigeny HPV vakcíny, tj. VLP L1 proteinové částice, patří mezi velmi silné imunogeny a jsou schopny vyvolávat vysoké hladiny protilátek

Imunitní protilátková odpověď po očkování HPV vakcínou je zprostředkována jak přímým zacílením na panenské B-buňky, tak nepřímo prostřednictvím fagocytů za uvolnění cytokinů a při T-buněčné prezentaci VLP L1 HPV antigenu. Důležitým produktem imunitní odpovědi se stávají i paměťové B-buňky specifické vůči vakcinačním sérotypům HPV. Aby se imunitní systém nezhroutil, je imunitní odpověď regulována nadbytečným množstvím protilátek. Znamená to, že větší množství vakcinačního antigenu nemůže zvýšit množství protilátek.

Adjuvantní vakcína vede k tvorbě ještě dalších protilátek jako důsledek antigenů nesoucích podíl jak adjuvans, tak VLP L1 HPV. Analýza výsledků ELISA protilátek stanovených po očkování adjuvantní a neadjuvantní bivalentní vakcínou potvrzuje odlišnou kvalitu vzniklých protilátek. Znamená to, že ELISA protilátky tvoří jak ochranné protilátky, vyvolávané vakcinačním antigenem VLP L1 HPV, tak protilátky strukturní a jinak spřízněné, které však nehrají roli

v ochraně vůči HPV, neboť protektivní účinnost tohoto očkování nebyla přítomností adjuvans ovlivněna. Sérologické výsledky po očkování adjuvantní bivalentní vakcínou jsou přeceňovány. Dokonce i její sérokonverze je stanovena jen vůči limitu detekovatelnosti metody, tj. vůči asi 3–7,5krát nižšímu limitu, než jsou hladiny ELISA protilátek po prožití infekce. Naopak protilátky po očkování kvadrivalentní vakcínou byly stanovovány jako monoepitopové (kompetitivní luminexová imunozkouška) a sérokonverze se vyhodnocovala k hladinám protilátek po prožití přirozené nákazy. V důsledku toho jsou postvakcinační hladiny ochranných

protilátek významně podceněny a sérokonverze je nižší.

Určujícím faktorem spolehlivosti očkování je dosažená protektivní účinnost, nikoliv sérokonverze či výše hladin protilátek. Protektivní účinnost je tedy pro obě vakcíny vysoká a srovnatelná, i když lépe zůstává prověřená u kvadrivalentní vakcíny (tj. prokázané významné snížení incidence většího rozsahu klinických manifestací onemocnění způsobených HPV).

Obě vakcíny vyvolávají zkříženou protektivní účinnost vůči jiným než vakcinačním sérotypům, která vzniká heterogenitou protilátek indukovaných vakcinačními antigeny vysoce homologními s nevakcinačními sérotypy (především typ 45, 31 a 33). Spolehlivost zkřížené ochrany však zůstává variabilní (9–95%), pravděpodobně v závislosti na velikosti infekční dávky, bez jednoznačně prokazatelného vlivu dodatečného adjuvans. (*Celá přednáška je součástí odborného semináře AESCULAP 2009.*)