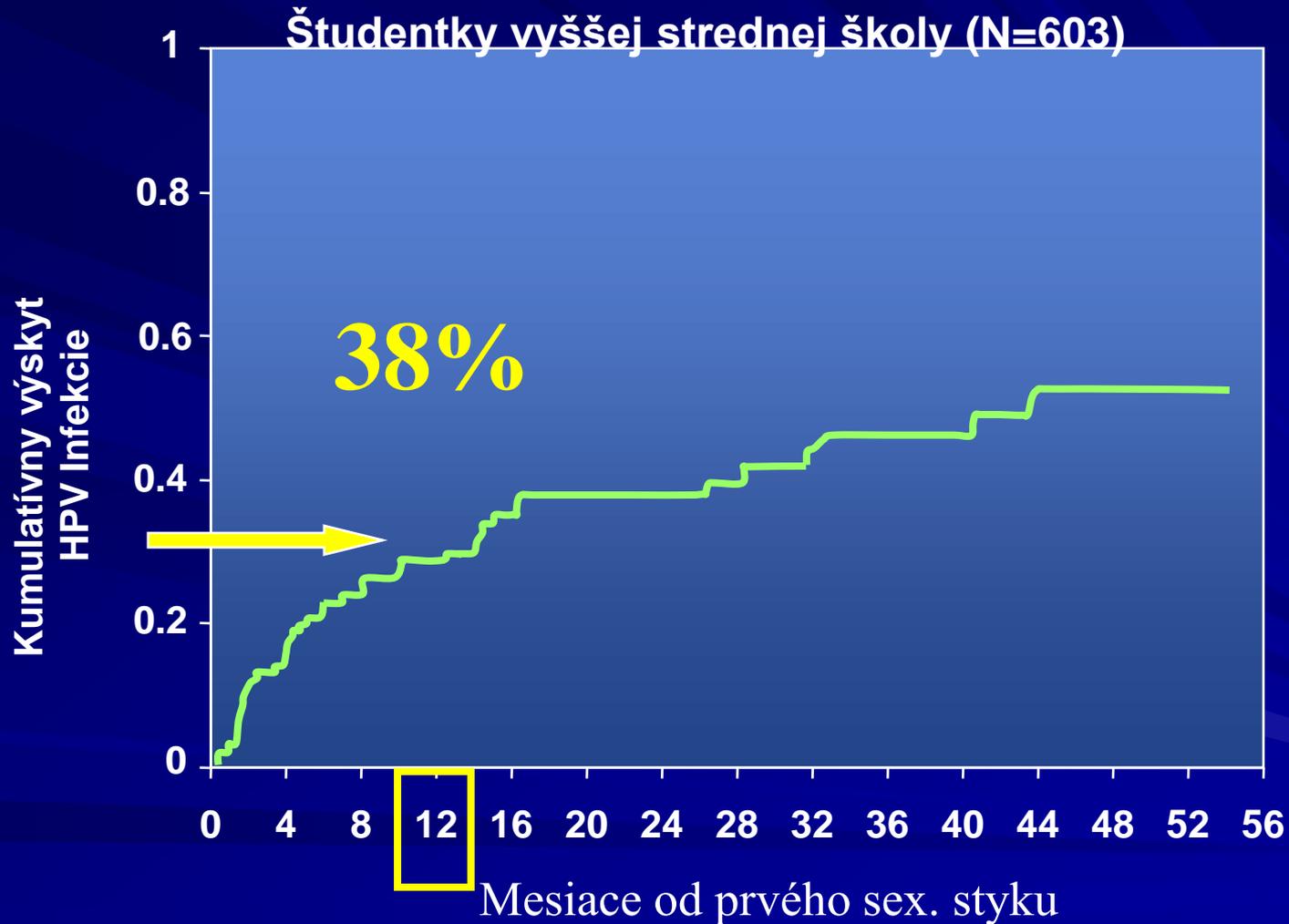


# HPV infekcia a možnosti jej prevencie

Pavol Jarčuška

Klinika pre infekčné choroby  
FNLP, Košice

# Časová závislosť HPV infekcie po prvom pohlavnom styku



# Vyššie riziko infekcie HPV u adolescentov

- nižšia produkcia hlienu – krčok maternice
- nedostatočná imunita sliznice
- nedostatočná zrelosť buniek

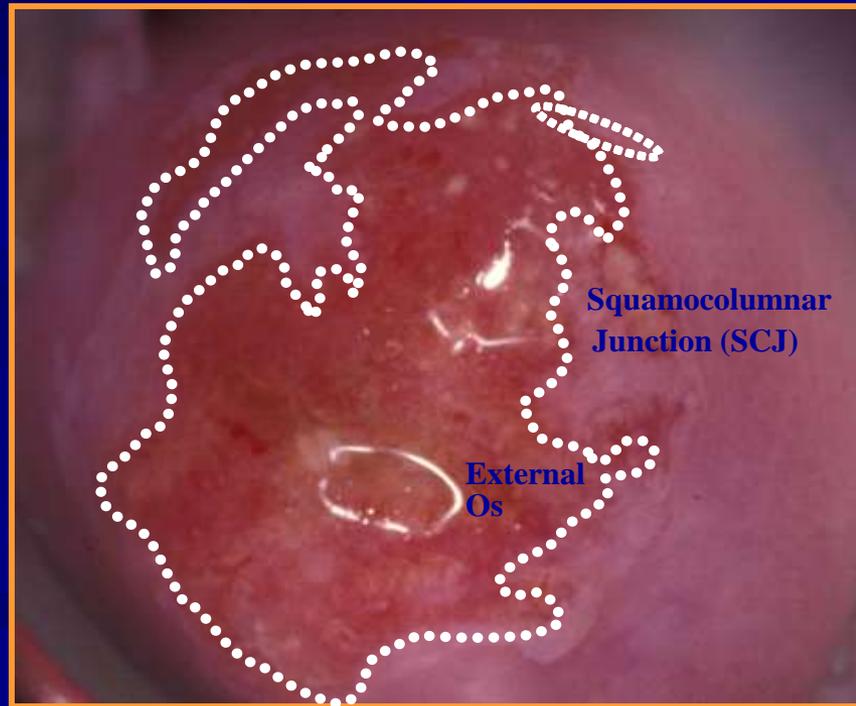


Photo courtesy of Daron Ferris, MD

Kahn et al, Curr Opin Pediat 2001  
Roger et al, Curr Women Health Rep, 2002

# >100 HPV typov

(~40 typov)

Kožné  
(~60 types)

“high-risk”  
typy  
(16,18)

“low-risk”  
typy  
(6,11)

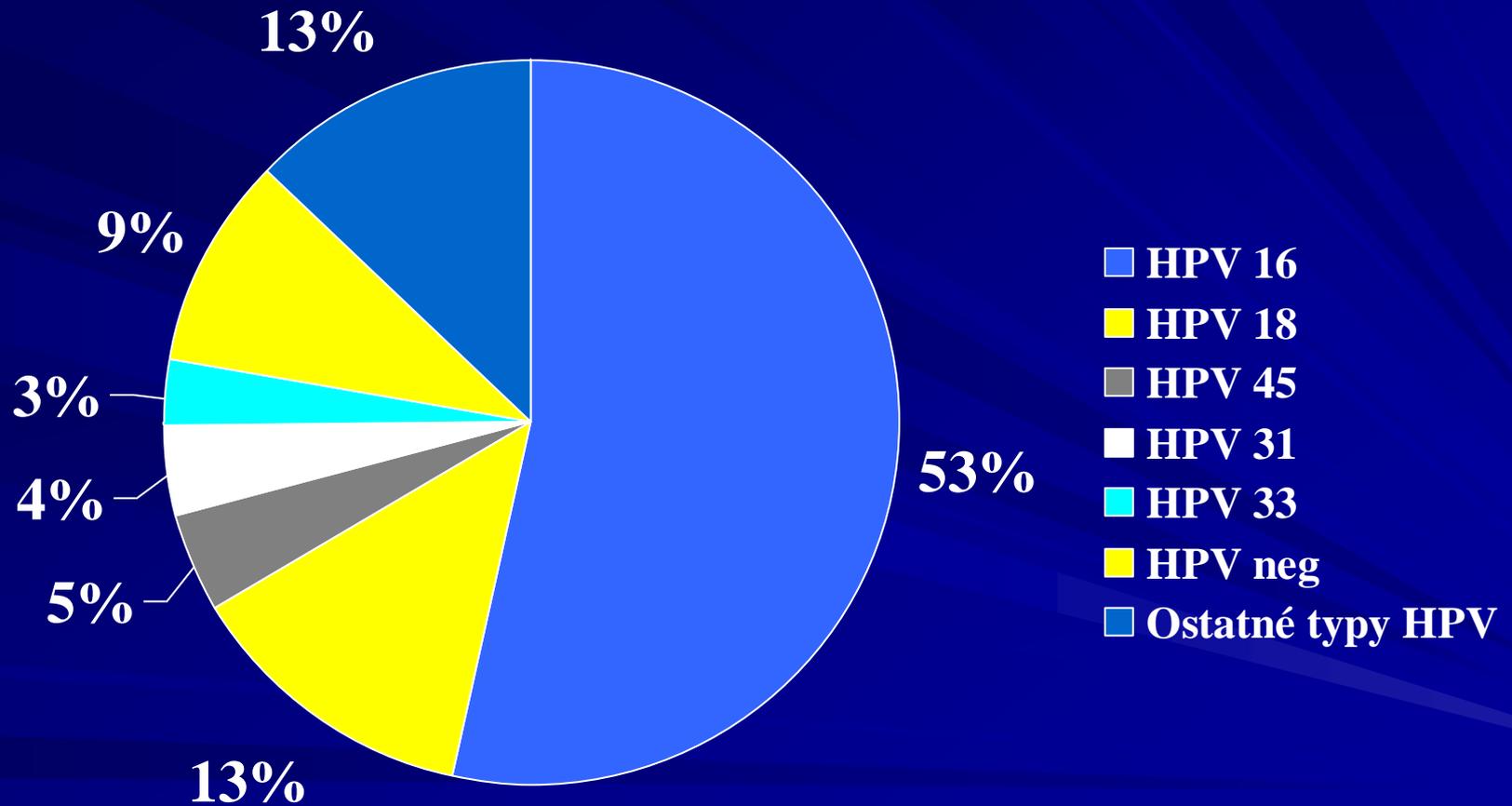
“Bradavice na tele  
a končatinách

Slizničné

- „low grade“ abnormality krčka maternice
- „high grade“ abnormality krčka maternice
- rakovina krčka maternice / konečníka

- „low grade“ abnormality krčka maternice
- genitálne bradavice
- respiračné papilómy

# Typy HPV združené s rakovinou krčka maternice



# Ako priebeha ďalší vývoj infekcie vírusom HPV?

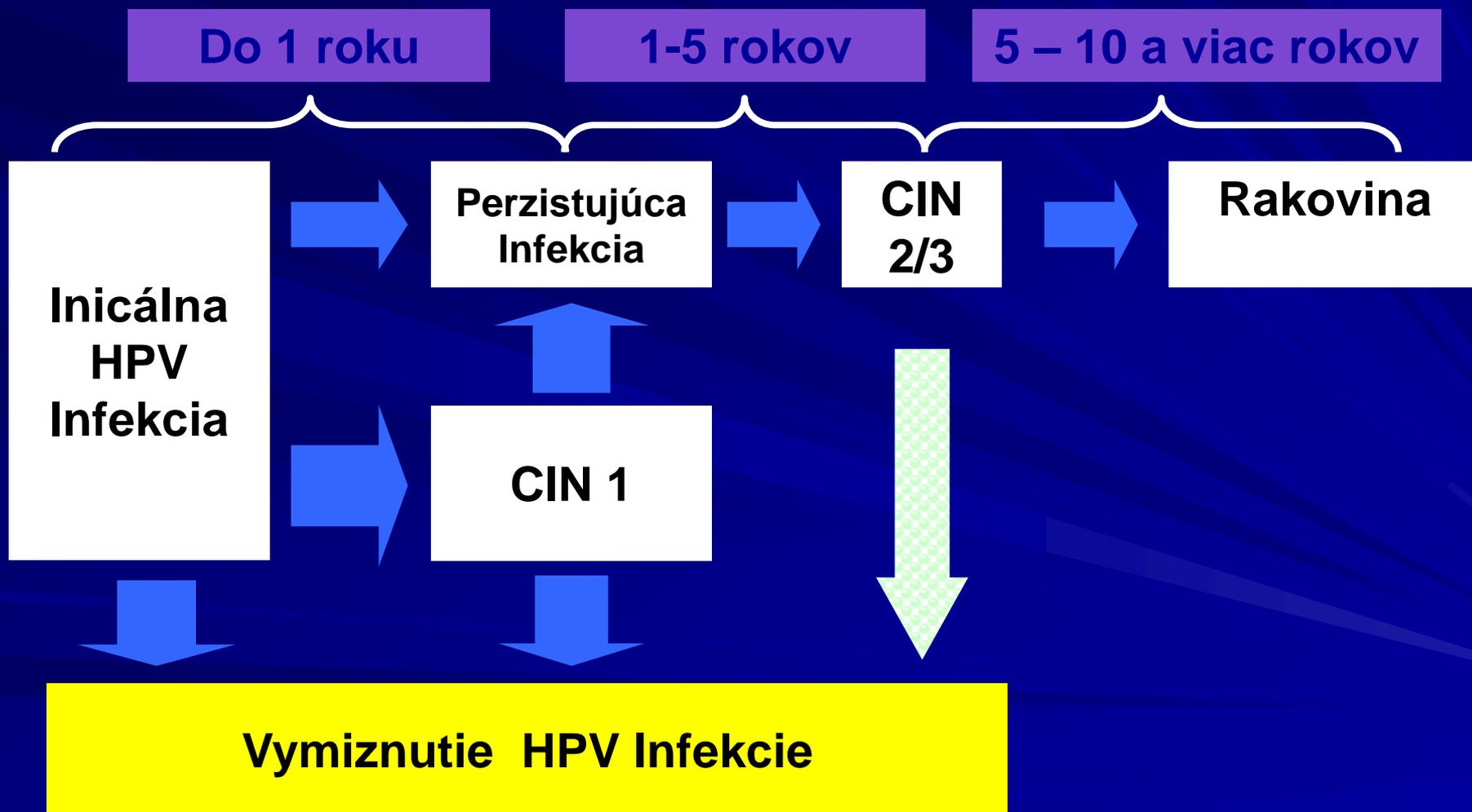


98 – 99%



1 – 2%

# Prirodzený priebeh HPV infekcie



# Predpokladané abnormálne výtery z krčka maternice – dáta z USA



# HPN

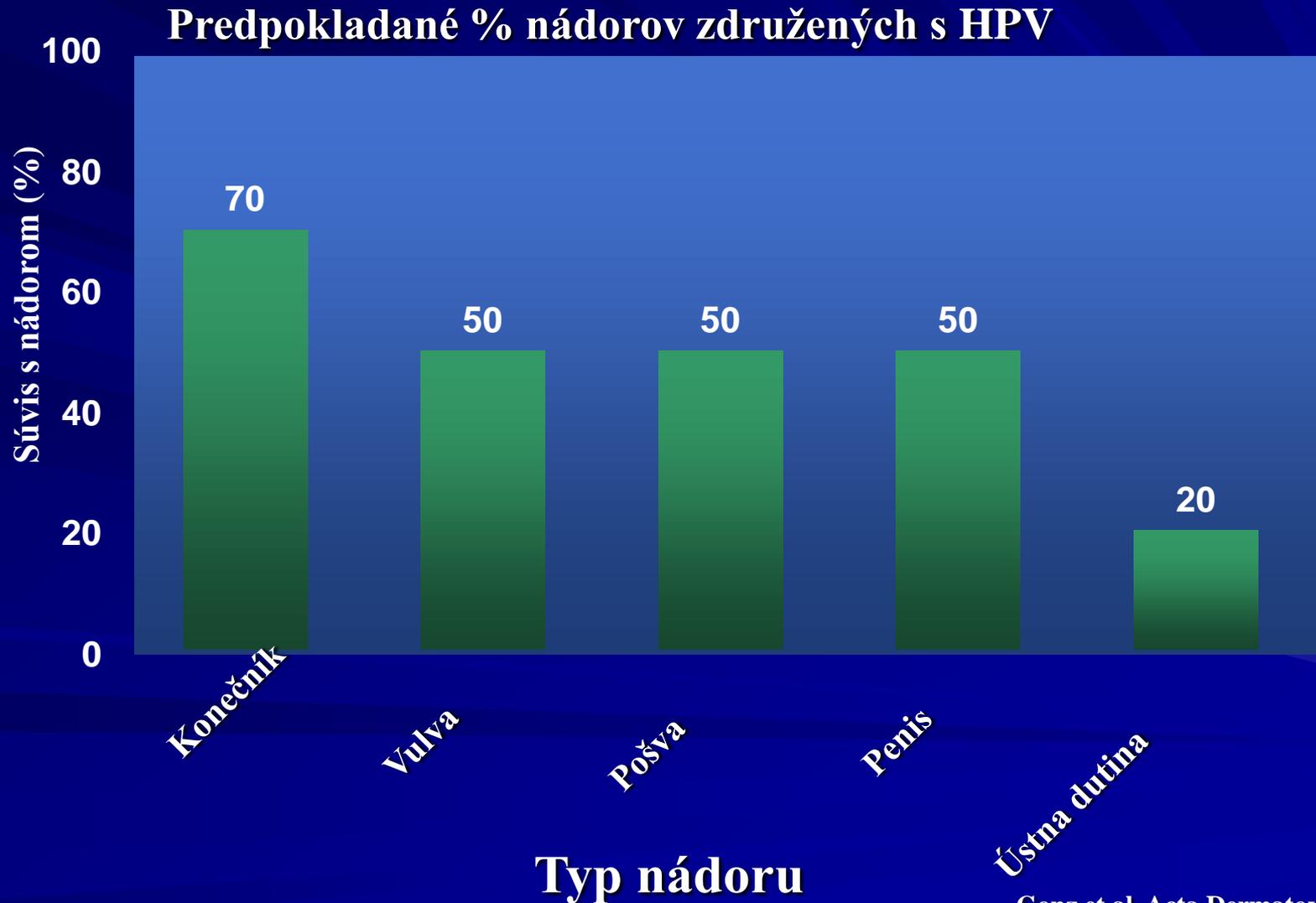
600 + 200



# Postihuje HPV infekcia iba krčok maternice?



# Ostatné nádory združené s HPV

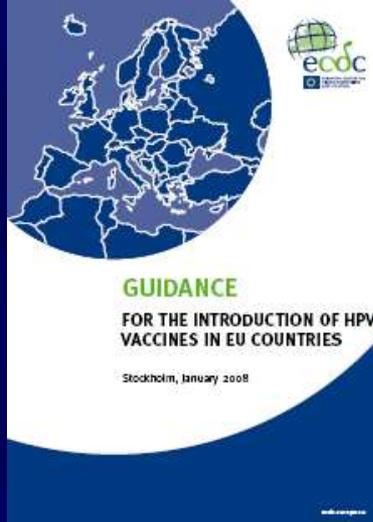


**Ako sa vieme chrániť pred  
HPV infekciou?**

# Možnost' č. 1

## Úplna sexuální abstinencia





# Možnosť č. 2 Skríning



Guidance Report | Stockholm, January 2008

Guidance for the introduction of HPV vaccines in EU countries

## 3. HPV VACCINES AND CERVICAL CANCER SCREENING

**Patricia Claeys**

Key points

- Human papillomavirus (HPV) vaccines do not eliminate the need for cervical cancer screening.
- National authorities should continue their efforts to organise and improve the coverage and quality of screening programmes, independent of vaccine introduction.
- HPV vaccines will have an impact on the efficacy of existing screening programmes, which will need to be monitored closely.
- Women need to be informed and motivated to attend screening programmes, even if they have been vaccinated.

# Možnosť č.3

## Vakcinácia



# Kvadrival. vakcína

- Kvadruvalentná vakcína
- Rekombinantná vakcína – *Sacharomyces cerevisiae*
- Obsahuje purifikované „virus like particles“ hlavného kapsidového proteínu (L1)
  - 20 mcg HPV 6 L1 VLP
  - 40 mcg HPV 11 L1 VLP
  - 40 mcg HPV 16 L1 VLP
  - 20 mcg HPV 18 L1 VLP
  - Adjuvant: 225 mcg alumínia– sulfát alumíniumhydroxyfosfátu

# Kvadrivalentná vakcína

## Vakcinačná schéma

- 1. dávka – 0. mesiac
- 2. dávka - 2. mesiac
- 3. dávka – 6. mesiac

# Bivalentná vakcína

- **Rekombinantná vakcína** 4L1 proteín vo forme neinfekčných častíc podobných vírusu (VLP) vyrábaný technológiou rekombinantnej DNA s použitím bakulovírusového expresného systému, ktorý používa bunky Hi-5 Rix4446 pochádzajúce z *Trichoplusia ni*.
- **Obsahuje purifikované „virus like particles“ hlavného kapsidového proteínu (L1)**
  - 20 mcg HPV 16 L1 VLP
  - 20 mcg HPV 18 L1 VLP
  - Adjuvans: ASO4 (MPL + Al(OH)<sub>3</sub>) - 0,5 mg Al

# Bivalentná vakcína – Vakcinačná schéma

- 1. dávka – 0. mesiac
- 2. dávka - 1. mesiac
- 3. dávka – 6. mesiac

# Nestačí na ochranu proti HPV prekonanie infekcie v minulosti?



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



Vaccine 24 (2006) 5571–5583

---

---

Vaccine

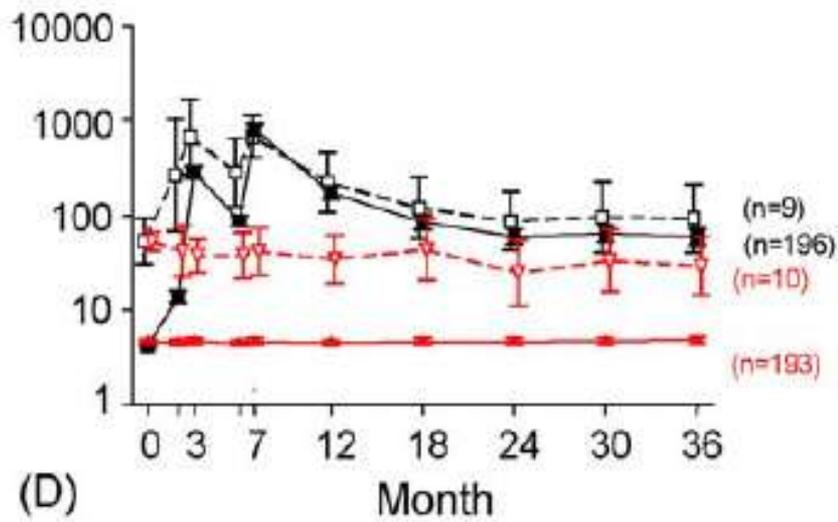
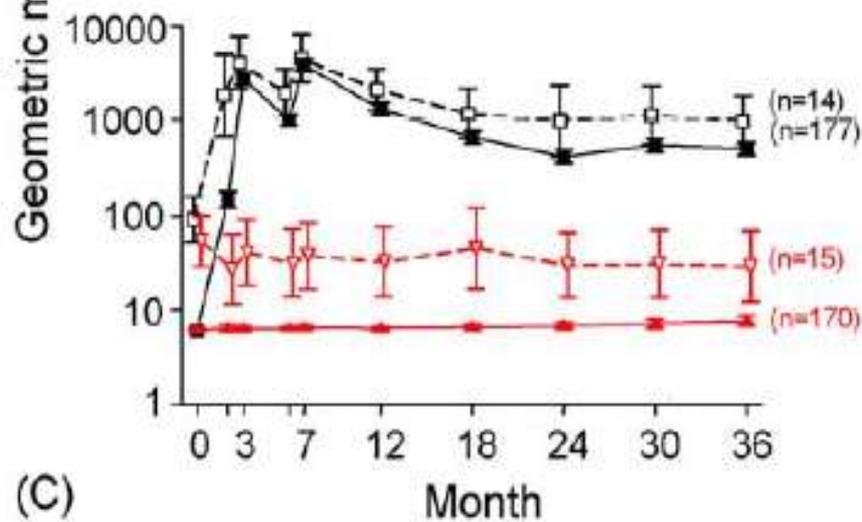
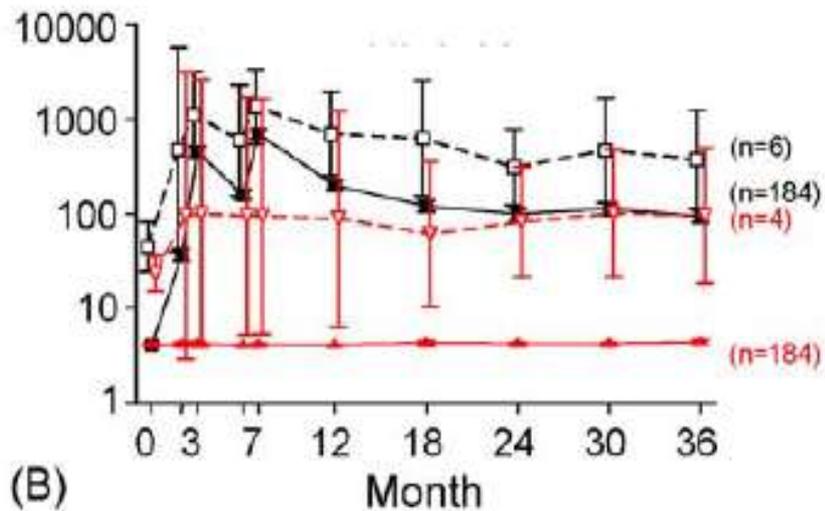
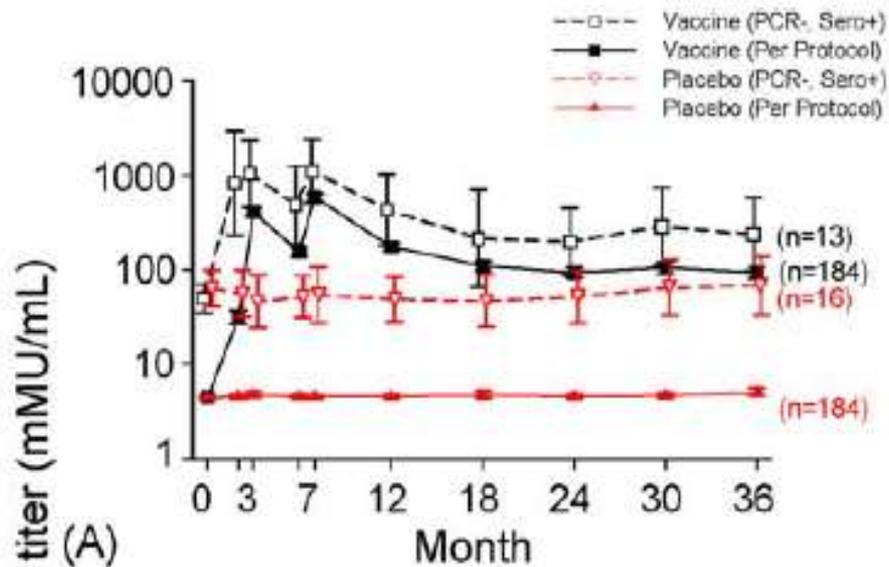
---

---

[www.elsevier.com/locate/vaccine](http://www.elsevier.com/locate/vaccine)

## Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18

Luisa L. Villa<sup>a,\*</sup>, Kevin A. Ault<sup>b,1</sup>, Anna R. Giuliano<sup>c,2</sup>, Ronaldo L.R. Costa<sup>d</sup>, Carlos A. Petta<sup>e</sup>,  
Rosires P. Andrade<sup>f</sup>, Darron R. Brown<sup>g</sup>, Alex Ferenczy<sup>h</sup>, Diane M. Harper<sup>i</sup>, Laura A. Koutsky<sup>j</sup>,  
Robert J. Kurman<sup>k</sup>, Matti Lehtinen<sup>l</sup>, Christian Malm<sup>l</sup>, Sven-Eric Olsson<sup>m</sup>, Brigitte M. Ronnett<sup>k</sup>  
, Finn Egil Skjeldestad<sup>n</sup>, Margareta Steinwall<sup>o</sup>, Mark H. Stoler<sup>p</sup>, Cosette M. Wheeler<sup>q</sup>,  
Frank J. Taddeo<sup>r</sup>, Jimmy Yu<sup>s</sup>, Lisa Lupinacci<sup>s</sup>, Radha Railkar<sup>s</sup>, Rocio Marchese<sup>r</sup>,  
Mark T. Esser<sup>r</sup>, Janine Bryan<sup>r</sup>, Kathrin U. Jansen<sup>r</sup>, Heather L. Sings<sup>t</sup>,  
Gretchen M. Tamms<sup>u</sup>, Alfred J. Saah<sup>u</sup>, Eliav Barr<sup>u</sup>



# Hladiny titra protilátok GMT

1. Prekonaná infekcia + vakcína
2. Vakcína
3. Prekonaná infekcia
4. Placebo bez prekonanej infekcie

# Kedy je najvýhodnejšie očkovať?

## Comparison of the Immunogenicity and Reactogenicity 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

Stan L. Block, MD<sup>a</sup>, Terry Nolan, PhD, MBBS<sup>b</sup>, Carlos Sattler, MD<sup>c</sup>, Eliav Barr, MD<sup>c</sup>, Katherine E. D. Giacoletti, MStat<sup>c</sup>, Colin D. Marchant, MD<sup>d</sup>, Xavier Castellsagué, MD, PhD, MPH<sup>e</sup>, Steven A. Rusche, MS<sup>c</sup>, Suzanne Lukac, BS<sup>c</sup>, Janine T. Bryan, PhD<sup>c</sup>, Paul F. Cavanaugh, Jr, PhD<sup>c</sup>, Keith S. Reisinger, MD, MPH<sup>f</sup>, for the Protocol 016 Study Group

PEDIATRICS Volume 118, Number 5, November 2006

**TABLE 2 Noninferiority of GMTs in Girls and Boys Versus Women at Month 7 in the PPI Population**

Assay (cLIA)	Girls		Boys		Women		GMT Ratio (95% CI)	
	<i>n</i>	GMT <sup>a</sup> (mMU/mL)	<i>n</i>	GMT <sup>a</sup> (mMU/mL)	<i>n</i>	GMT <sup>a</sup> (mMU/mL)	Girls/Women	Boys/Women
Anti-HPV 6	423	959	428	1042	320	575	1.67 <sup>b</sup> (1.46–1.91)	1.81 <sup>b</sup> (1.58–2.08)
Anti-HPV 11	423	1220	428	1318	320	706	1.73 <sup>b</sup> (1.50–2.00)	1.87 <sup>b</sup> (1.60–2.17)
Anti-HPV 16	424	4697	427	5638	306	2548	1.84 <sup>b</sup> (1.54–2.20)	2.21 <sup>b</sup> (1.84–2.66)
Anti-HPV 18	426	916	429	1212	340	453	2.02 <sup>b</sup> (1.71–2.39)	2.68 <sup>b</sup> (2.24–3.19)

<sup>a</sup> Based on a statistical model adjusting for region.

<sup>b</sup> Noninferiority  $P < .001$ .

**TABLE 3 Noninferiority of Seroconversion Response at Month 7 in the PPI Population**

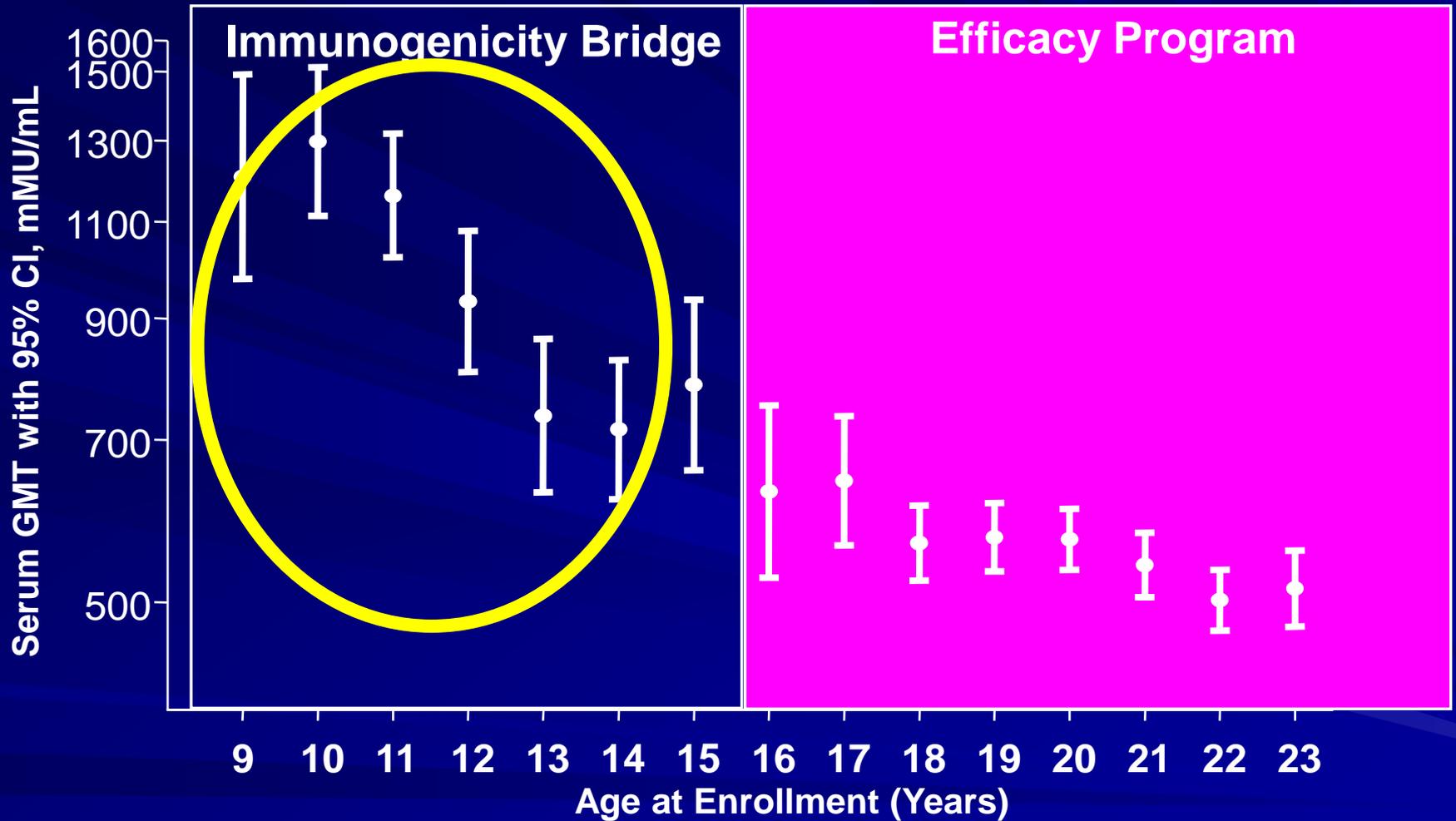
Assay (cLIA)	Girls		Boys		Women		Difference <sup>b</sup> Girls-Women (95% CI)	Difference <sup>b</sup> Boys-Women (95% CI)
	<i>n</i>	Seropositive, % <sup>a</sup>	<i>n</i>	Seropositive, % <sup>a</sup>	<i>n</i>	Seropositive, % <sup>a</sup>		
Anti-HPV 6	423	100	428	100	320	100	0.0 (–0.9 to 1.3) <sup>c</sup>	0.0 (–1.0 to 1.3) <sup>c</sup>
Anti-HPV 11	423	100	428	100	320	100	0.0 (–0.9 to 1.3) <sup>c</sup>	0.0 (–1.0 to 1.3) <sup>c</sup>
Anti-HPV 16	424	100	427	100	306	100	0.0 (–0.9 to 1.3) <sup>c</sup>	0.0 (–1.0 to 1.4) <sup>c</sup>
Anti-HPV 18	426	100	429	99.7	340	99.1	0.8 (–0.2 to 2.5) <sup>c</sup>	0.6 (–0.6 to 2.4) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Based on a statistical model adjusting for region. Seropositivity determined relative to thresholds of 20, 16, 20, and 24 mMU/mL for HPV 6, 11, 16, and 18, respectively.

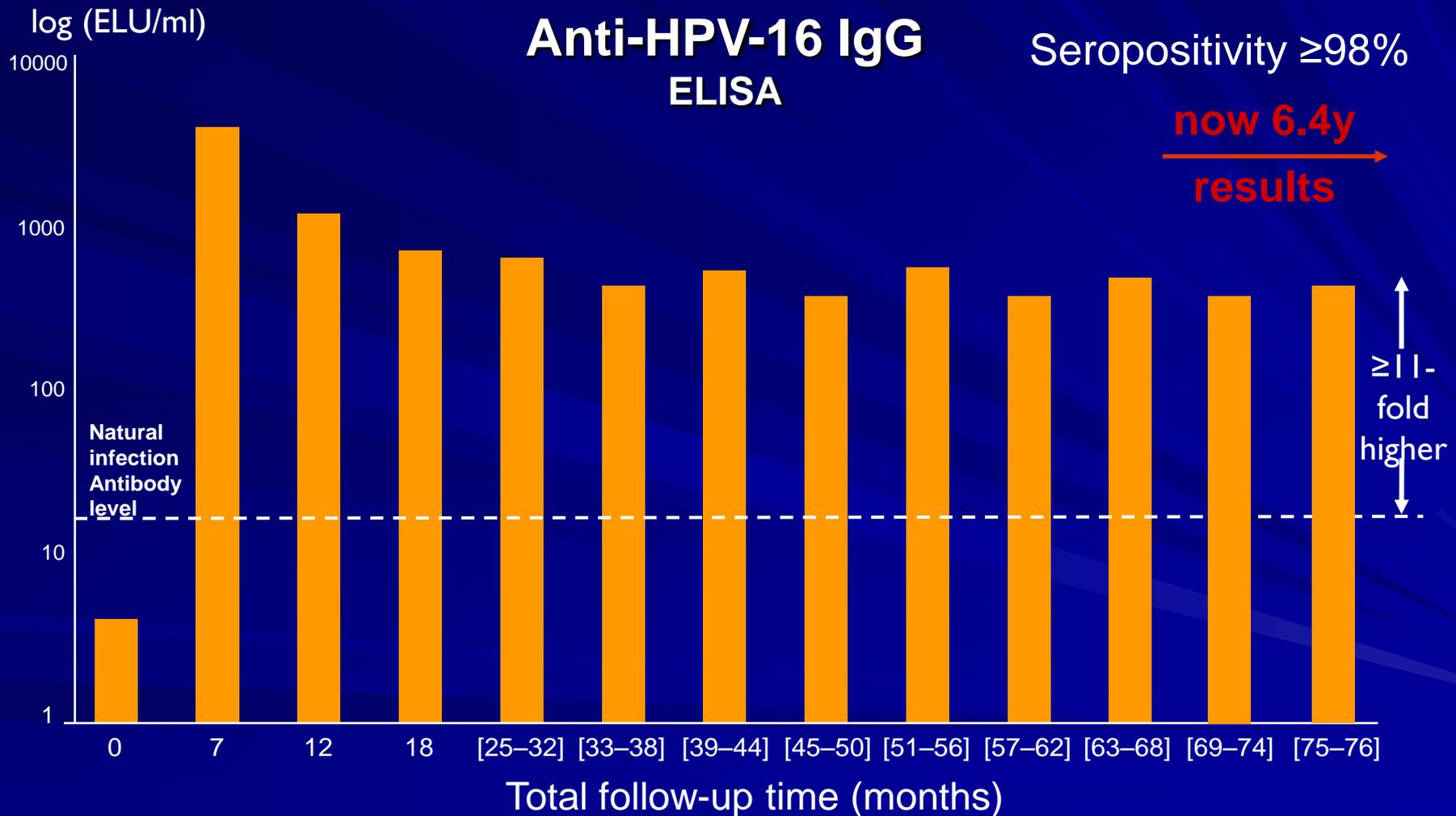
<sup>b</sup> Percentage point difference.

<sup>c</sup> Noninferiority  $P < .001$ .

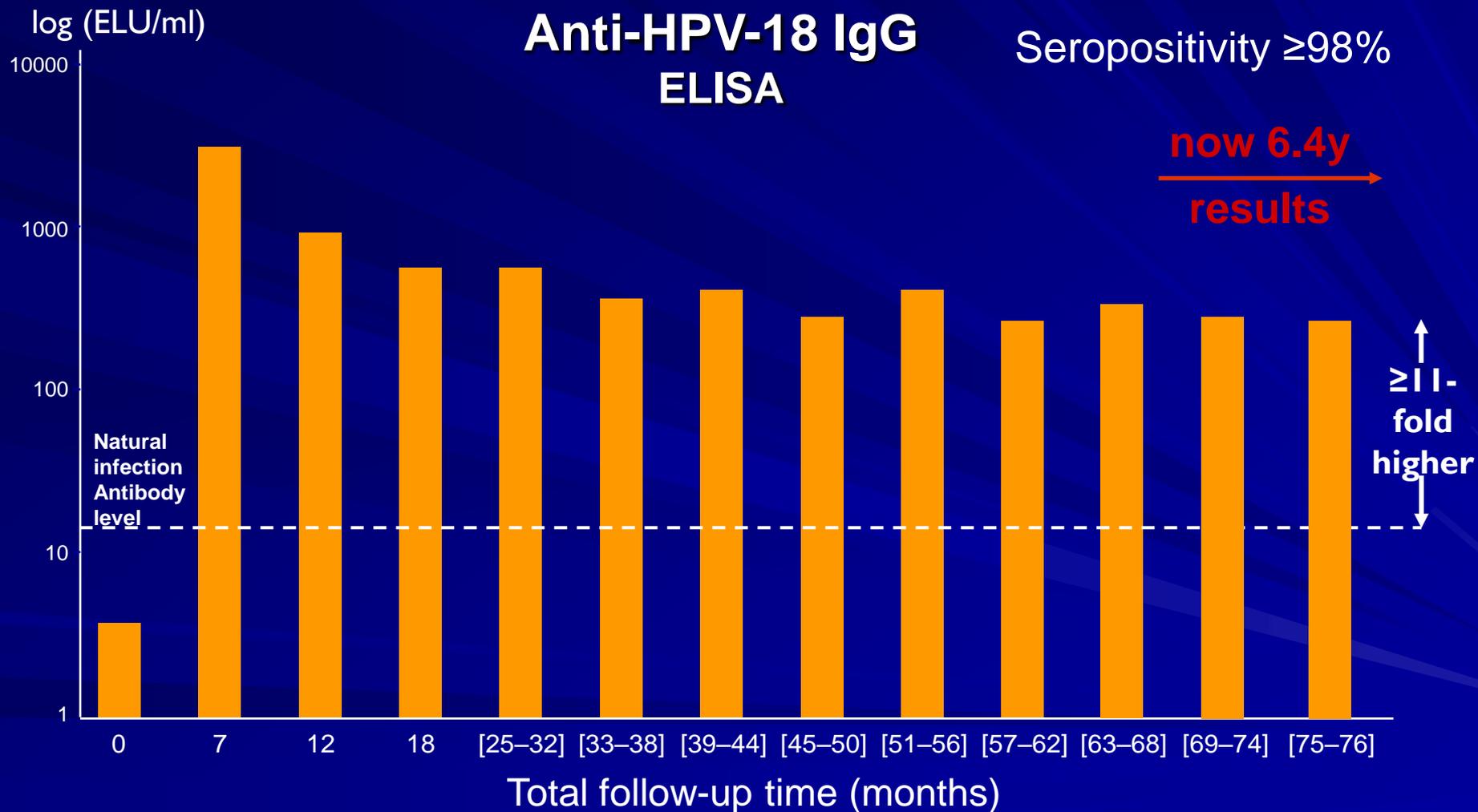
# Hladina titra protilátok po 7 mesiacoch od začatia vakcinácie v závislosti na veku



# Bivalentná vakcína HPV 16 – 6,4 ročné pretrvávanie hladín protilátok



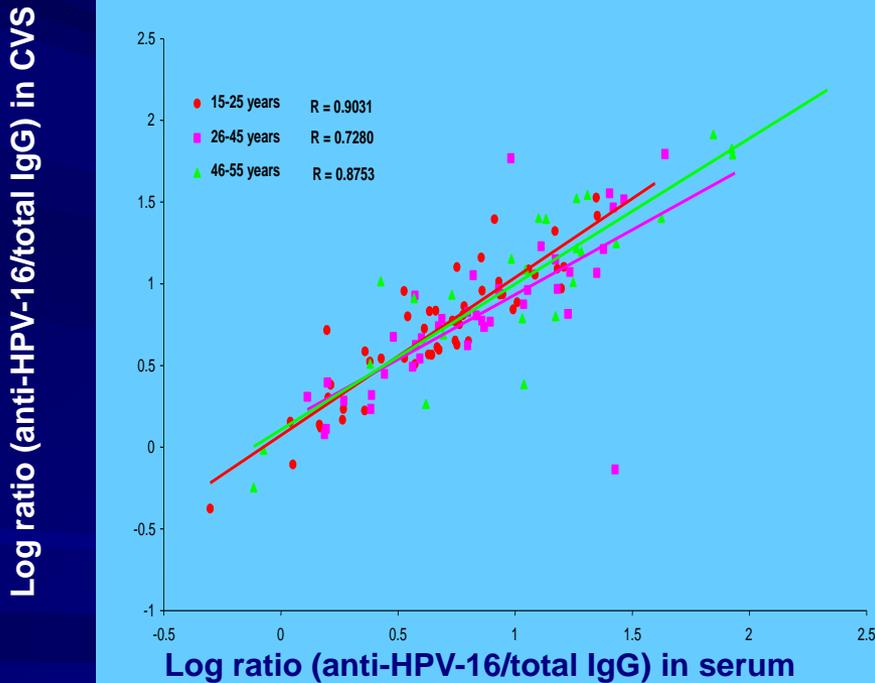
# Bivalentná vakcína HPV 18– 6,4 ročné pretrvávanie hladín protilátok



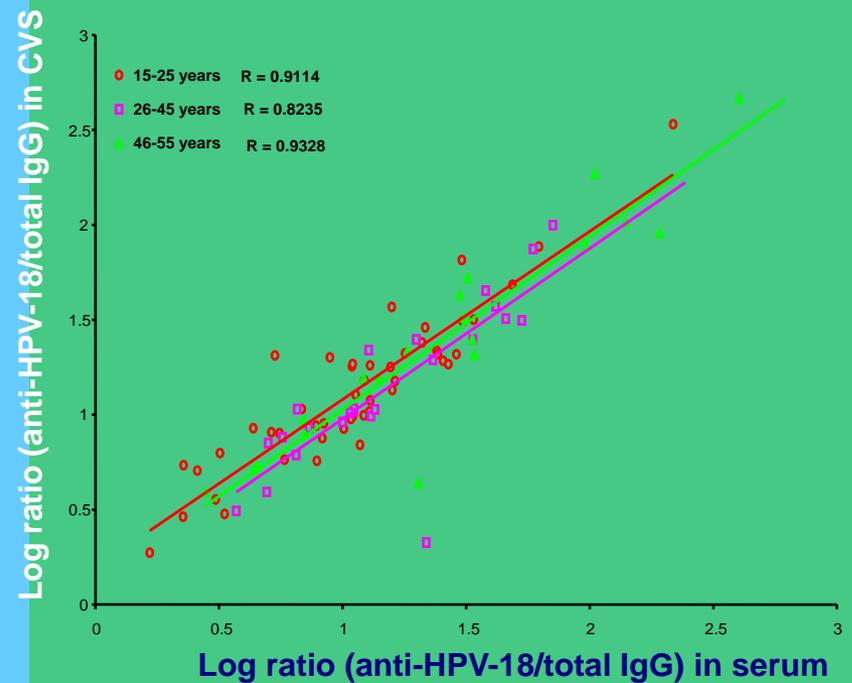


# Bivalentná vakcína – korelácia medzi hladinou protilátok v sére a hladinou protilátok v cervikálnom hliene.

Anti-HPV-16



Anti-HPV-18

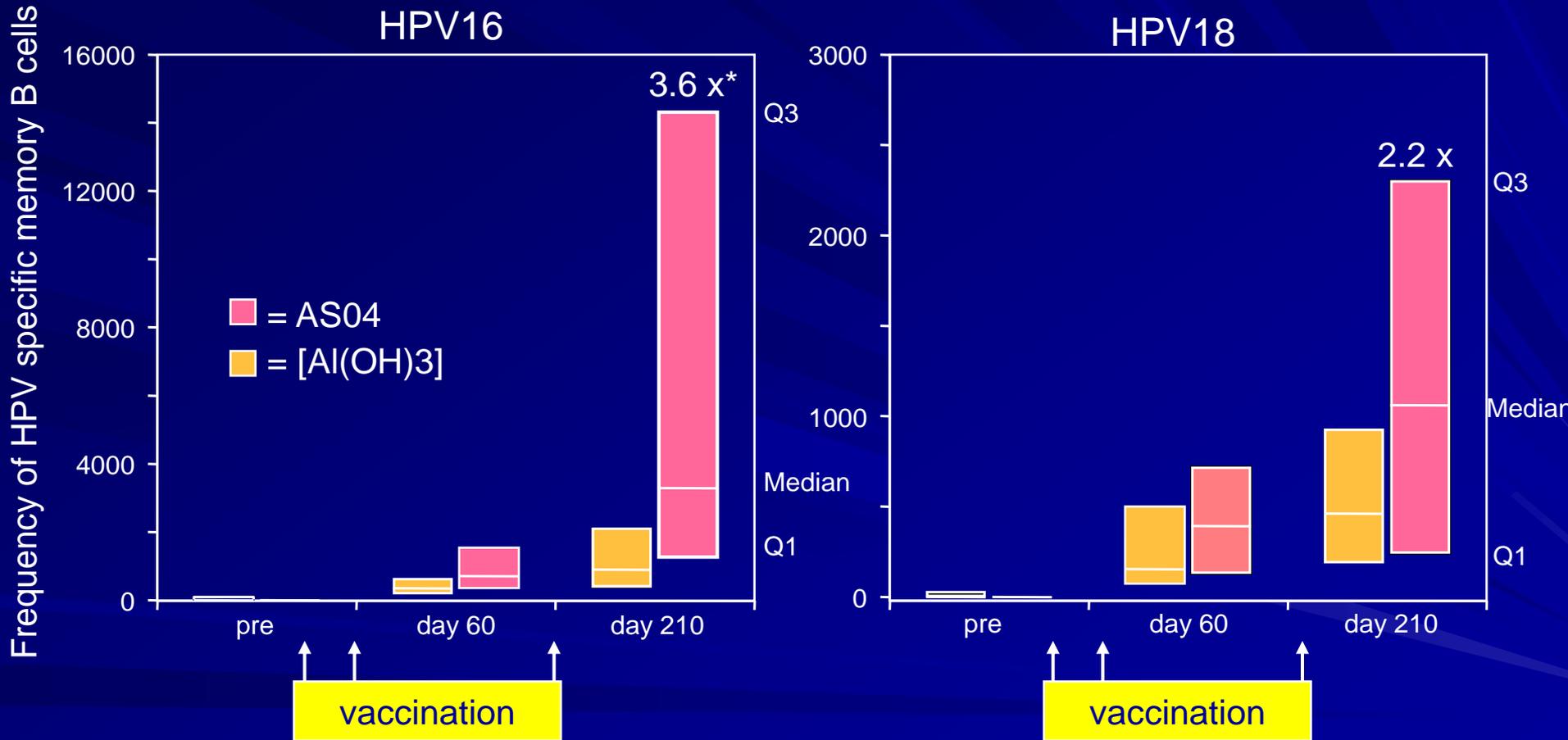


**Hladina protilátok v mieste infekcie je veľmi dôležitá**

# GSK HPV vakcína: AS04 vs Al(OH)<sub>3</sub>

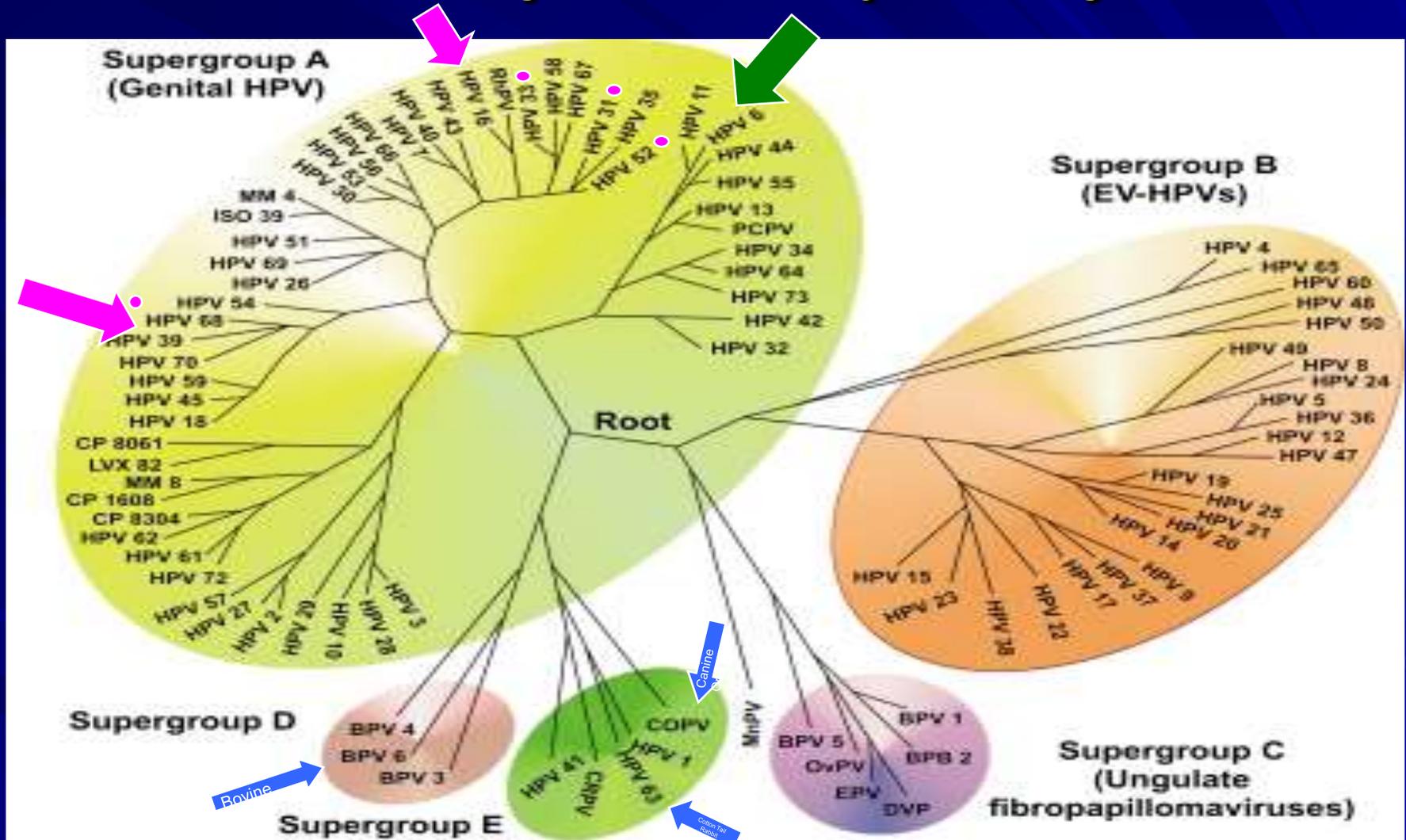
## Fáza II. kl. skúš. Pamäťová odpoveď B lymfocytov

Pamäťová odpoveď B lymfocytov



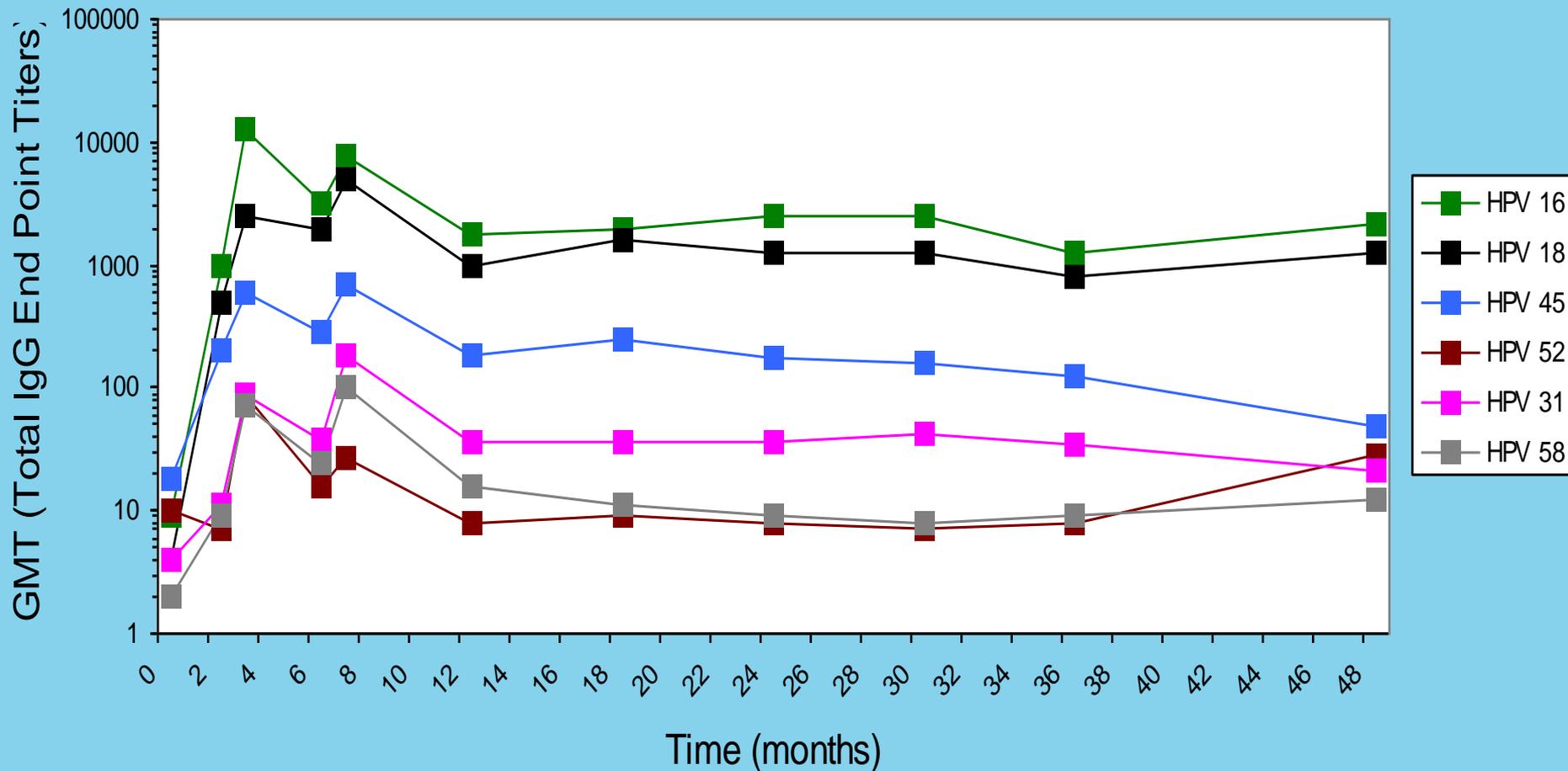
Porovnávaná vakcína obsahuje Al(OH)<sub>3</sub>

Môže byť vakcína účinná aj proti typom HPV, ktoré neobsahuje a ktoré vyvolávajú Ca?



# Dôkaz tvorby „skřížených protilátok“ u kvadruvalentnej vakcíny Silgard.

Gardasil Total IgG Geometric Mean End Point Titers



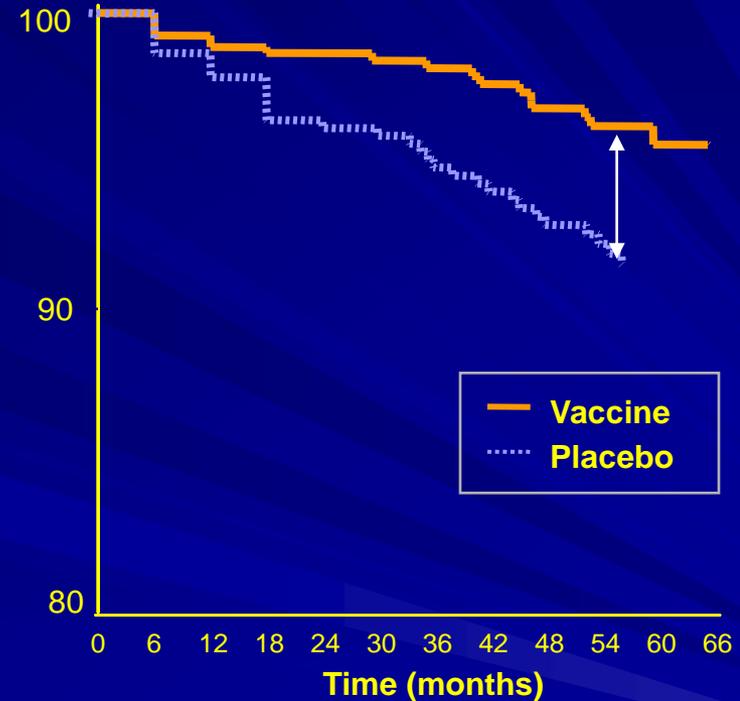
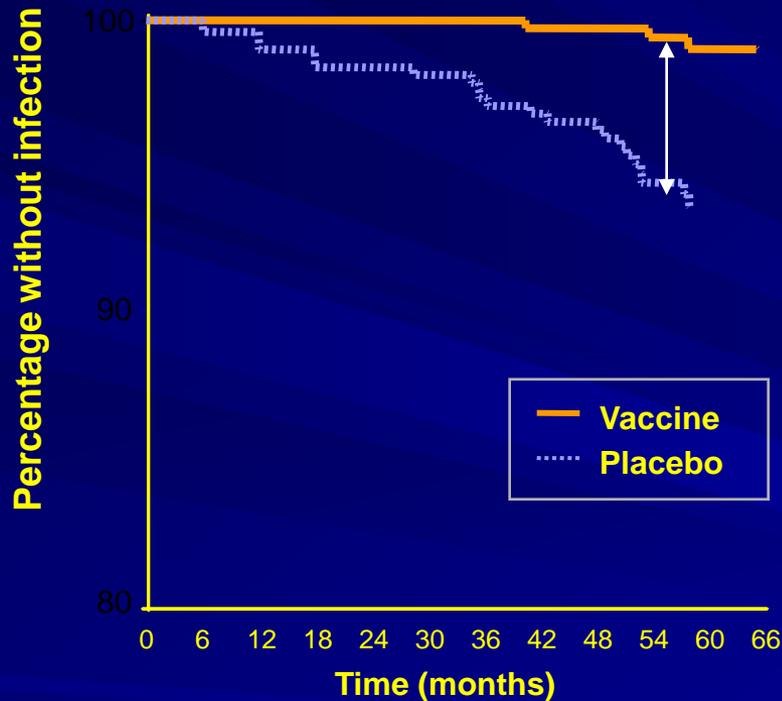
# Účinnosť bivalentná vakcína na najčastejšie sérotypy HPV – HPV 008 - sekundárny endpoint

HPV-types	N	VE (%)	95% CI
HPV-45 (A7)	8734	83	43, 97
HPV-31 (A9)	8734	42	-17, 72
HPV-45/31	8734	60	28, 79
HPV-45/31/33/52/58	8734	41	20, 56
HPV-39/45/59/51/56 (A7+)	8734	29	8, 46
HPV-31/33/35/52/58 (A9)	8734	33	11, 50

# 5.5 Year Results: Evidence of sustained Cross Protection against incident infection with types 45 & 31

## HPV-45

## HPV-31



**Vaccine efficacy: 88% [61-98]**

**Vaccine efficacy: 54% [15-76]**

**HPV-45 and 31: 3rd and 4th most common types found in cervical cancer globally**

A similar picture has been observed for both HPV 45 and 31 up to 6.4 years

# Klinické štúdie s HPV vakcínou

# Kadrivalentná vakcína

## Poolovaná analýza 4 štúdií

- 4 štúdie - 20 541 žien
  - predovšetkým fáza III
- FUTURE\* TRIAL
- Vek 16-26 rokov
- 73% pacientiek bez predchádzajúcej expozície k 4 hlavným typom HPV (naïve to HPV 6, HPV 11, HPV 16, HPV 18)
- 27% pacientiek malo predchádzajúcu expozíciu alebo prebiehajúcu infekciu jedným zo 4 hlavných typov HPV

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 10, 2007

VOL. 356 NO. 19

Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus  
to Prevent High-Grade Cervical Lesions

The FUTURE II Study Group\*

# Per protocol analýza

End Point	Vaccine Group (N = 6087)			Placebo Group (N = 6080)			Vaccine Efficacy  % (95% CI)‡
	Total Subjects	No. of Cases	Rate†	Total Subjects	No. of Cases	Rate†	
<b>Lesions associated with HPV-16 or HPV-18</b>							
Subjects in per-protocol susceptible population	5305	1	<0.1	5260	42§	0.3	98 (86–100)¶
Lesion type							
Cervical intraepithelial neoplasia grade 2	5305	0	0	5260	28	0.2	100 (86–100)
Cervical intraepithelial neoplasia grade 3	5305	1	<0.1	5260	29	0.2	97 (79–100)
Adenocarcinoma in situ	5305	0	0	5260	1	<0.1	100 (<0–100)
HPV type							
HPV-16	4559	1	<0.1	4408	35	0.3	97 (84–100)
HPV-18	5055	0	0	4970	11	0.1	100 (61–100)

ORIGINAL ARTICLE

# Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases

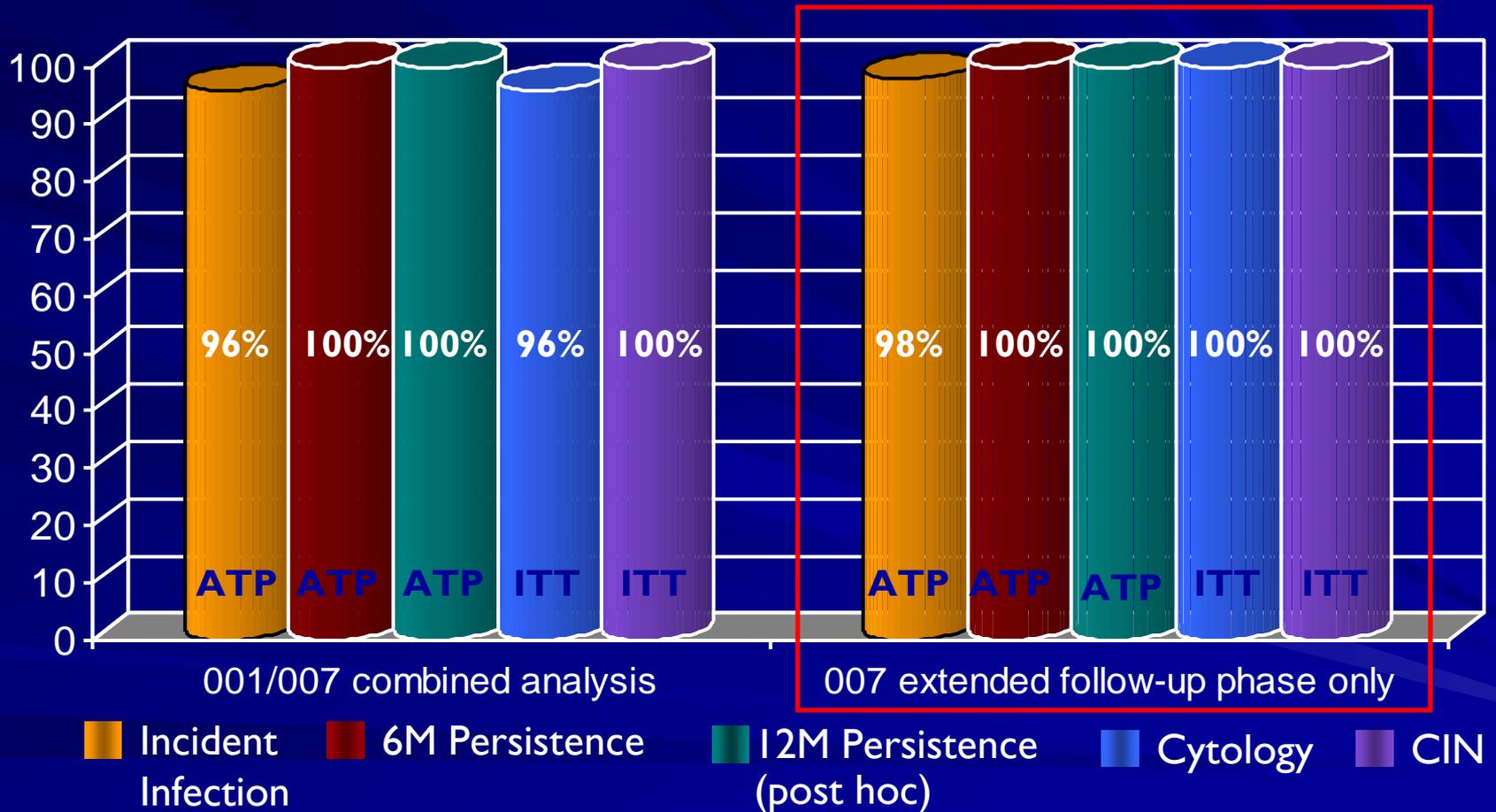
Suzanne M. Garland, M.D., Mauricio Hernandez-Avila, M.D.,  
Cosette M. Wheeler, Ph.D., Gonzalo Perez, M.D., Diane M. Harper, M.D., M.P.H.,  
Sepp Leodolter, M.D., Grace W.K. Tang, M.D., Daron G. Ferris, M.D.,  
Marc Steben, M.D., Janine Bryan, Ph.D., Frank J. Taddeo, Ph.D., Radha Railkar, Ph.D.,  
Mark T. Esser, Ph.D., Heather L. Sings, Ph.D., Micki Nelson, B.S., John Boslego, M.D.,  
Carlos Sattler, M.D., Eliav Barr, M.D., and Laura A. Koutsky, Ph.D.,  
for the Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical  
Disease (FUTURE) I Investigators

End Point	Vaccine Group (N= 2723)			Placebo Group (N= 2732)			Efficacy  % (95% CI)
	No. of Subjects	No. of Cases	Rate per 100 Person-Years at Risk	No. of Subjects	No. of Cases	Rate per 100 Person-Years at Risk	
<b>Lesions associated with vaccine-type HPV</b>							
Per-protocol susceptible population†							
External anogenital and vaginal lesions	2261	0	0	2279	60	1.1	100 (94–100)
According to type of lesion							
Condyloma	2261	0	0	2279	48	0.9	100 (92–100)
Vulvar condyloma	2261	0	0	2279	47	0.8	100 (92–100)
Vaginal condyloma	2261	0	0	2279	6	0.1	100 (14–100)
VIN grade 1 or VaIN grade 1	2261	0	0	2279	9	0.2	100 (49–100)
VIN grade 2 or 3 or VaIN grade 2 or 3	2261	0	0	2279	9	0.2	100 (49–100)
According to vaccine-type HPV							
HPV-6	1978	0	0	1991	41	0.8	100 (91–100)
HPV-11	1978	0	0	1991	12	0.2	100 (64–100)
HPV-16	1890	0	0	1855	12	0.3	100 (65–100)
HPV-18	2120	0	0	2136	3	0.1	100 (<0–100)
Cervical lesions	2241	0	0	2258	65‡	1.2	100 (94–100)
According to grade of lesion							
CIN grade 1	2241	0	0	2258	49	0.9	100 (92–100)
CIN grade 2	2241	0	0	2258	21	0.4	100 (81–100)
CIN grade 3	2241	0	0	2258	17	0.3	100 (76–100)
Adenocarcinoma in situ	2241	0	0	2258	6	0.1	100 (15–100)
According to vaccine-type HPV							
HPV-6	1961	0	0	1975	12	0.3	100 (64–100)
HPV-11	1961	0	0	1975	4	0.1	100 (<0–100)
HPV-16	1888	0	0	1847	39	0.9	100 (90–100)
HPV-18	2102	0	0	2120	16	0.3	100 (74–100)

# HPV-001/007

## Graf zobrazujúci účinnosť bivalentnej vakcíny

Vaccine efficacy against HPV-16/18 endpoints (%)



Aká bezpečná je vakcinácia  
proti HPV?

**Russisch Roullete mit der Impfspritze?** Bisher wurden warnende Stimmen von der Mehrheit der Bevölkerung als Ausdruck irrationaler Ängste einer kleinen Minderheit angesehen. Doch das könnte sich jetzt schnell ändern.



Foto: bilderbox.com

# Závažné vedľajšie príhody (SAE) v štúdiách s bivalentnou vakcínaou

Safety Outcomes	HPV	Placebo	HAV360	HAV720
<b>Serious Adverse Events (throughout study- up to 5.5 yrs)</b>				
<b>Women reporting at least one SAE</b>	<b>2.8%</b>	<b>2.2%</b>	<b>2.4%</b>	<b>3.5%</b>
<b>Number of SAEs (reported as % of N)</b>	<b>3.4%</b>	<b>2.5%</b>	<b>2.7%</b>	<b>4.0%</b>
<b>Subject withdrawal from study</b>				
<b>Withdrawal due to AE (%)</b>	<b>0.16%</b>	<b>0.23%</b>	<b>0.19%</b>	<b>0.03%</b>
<b>Withdrawal due to SAE (%)</b>	<b>0.04%</b>	<b>0.05%</b>	<b>0.09%</b>	<b>0.05%</b>

**Neboli zistené žiadne rozdiely v bezpečnosti, výskyte vedľajších príhod a nutnosti prerušenia liečby**

# Klinicky závažné vedľajšie príhody počas vakcinácie Silgard / placebo

	Vakcína (N=6075)		Placebo (N=6076)	
	n	(%)	n	(%)
<b>Pacienti v sledovaní</b>	<b>6019</b>		<b>6031</b>	
Počet (%) pacientov s:				
závažnejšími vedľ. príhodami (AE)	17	(0.3)	16	(0.3)
Závažnejšími s vakcínou združenými AE	3	(<0.1)	2	(<0.1)
Prerušenie vakcinácie pre závažnejšie AE	2	(<0.1)	1	(<0.1)
prerušenie pre závažnejšie AE združené s podaním vakcíny	0	(<0.1)	1	(<0.1)
prerušenie pre úmrtie*	2	(<0.1)	0	(0)

\*Úmrtia: 1x dopravná nehoda, 1x predávkovanie drogou

- Celé roky hľadalo ľudstvo liek na liečbu a prevenciu rakoviny. Teraz, keď máme na jeden z typov rakoviny najúčinnnejšiu prevenciu – vakcináciu, hľadajú mnohí argumenty ako a prečo ju nepoužiť.