

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav porodní asistence

Markéta Hrbáčová

Očkování proti rakovině děložního čípku

Bakalářská práce

Vedoucí práce: doc. MUDr. Martin Procházka, Ph.D.

Olomouc 2015

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 28. dubna 2015

.....

Podpis

Touto cestou bych ráda poděkovala doc. MUDr. Martinu Procházkovi, Ph.D., za odborné vedení bakalářské práce a poskytnutí cenných rad.

ANOTACE

Typ závěrečné práce: Bakalářská práce

Téma práce: Očkování proti rakovině děložního čípku

Název práce: Očkování proti rakovině děložního čípku

Název práce v AJ: Vaccination against cervical cancer

Datum zadání: 2015-01-25

Datum odevzdání: 2015-04-28

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav porodní asistence

Autor práce: Hrbáčová Markéta

Vedoucí práce: doc. MUDr. Martin Procházka, Ph.D.

Oponent práce:

Abstrakt v ČJ:

Přehledová bakalářská práce je zaměřená na téma lidských papilomavirů a očkování proti nemocem, které způsobují. V práci jsou zahrnuty obecné informace o lidských papilomavirech a způsobu infekce. Dále se zabývá incidencí a screeningem karcinomu děložního hrdla, očkováním proti lidským papilomavírům a dostupnými vakcínami na trhu. Jedna z kapitol bakalářské práce je věnována srovnání těchto vakcín.

Abstrakt v AJ:

Overview thesis is focused on the subject of human papillomaviruses and vaccinations against diseases which are causing. The thesis includes general information about human papillomaviruses and route of infection. It also deals with the incidence and screening for cervical cancer, vaccination against human papillomaviruses and vaccines available in the market. One chapter of this thesis is dedicated to the comparison of these vaccines.

Klíčová slova v ČJ: Silgard, Cervarix, očkování proti rakovině děložního čípku, výzkum, HPV test, screening

Klíčová slova v AJ: Gardasil, Cervarix, vaccination against cervical cancer, research, HPV test, screening

Rozsah: 45 stran

OBSAH

ÚVOD.....	6
PŘEHLED PUBLIKOVANÝCH POZNATKŮ	10
1 PAPILOMAVIRY	10
2 PRŮBĚH INFEKCE	13
3 INCIDENCE KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA	15
4 SCREENING KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA	17
4.1 HPV TEST.....	18
5 INFORMACE O DOSTUPNÝCH VAKCÍNÁCH PROTI HPV	19
6 ÚČINNOST VAKCÍN PROTI HPV A KLINICKÉ STUDIE.....	21
6.1 NÁRODNÍ STUDIE	22
7 OČKOVÁNÍ PROTI HPV	25
7.1 APLIKACE A OČKOVACÍ SCHÉMA.....	26
7.2 OČKOVÁNÍ ŽEN	27
7.3 OČKOVÁNÍ MUŽŮ	28
7.4 TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ.....	29
7.5 KONTRAINDIKACE A NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY	29
7.6 OČKOVÁNÍ A VÝKON NA DĚLOŽNÍM ČÍPKU.....	31
7.7 PSYCHOLOGICKÉ ASPEKTY OČKOVÁNÍ.....	31
8 EDUKACE A OTÁZKA VZDĚLÁVÁNÍ ZDRAVOTNÍKŮ.....	33
9 ROZDÍL MEZI VAKCÍNAMI SILGARD A CERVARIX.....	34
10 SHRNUÍ TEORETICKÝCH VÝCHODISEK A JEJICH VÝZNAM	36
ZÁVĚR.....	38
REFERENČNÍ SEZNAM	40
SEZNAM ZKRATEK A TABULEK	44

ÚVOD

Tato přehledová bakalářská práce je zaměřená na předložení publikovaných poznatků o očkování proti rakovině děložního čípku, o původci tohoto onemocnění a o dostupných vakcínách na trhu. Otázkou je, zda je vakcinace proti tomuto onemocnění pro naši populaci přínosem.

Rakovina děložního čípku je zapříčiněna některými typy lidských papilomavirů. Jedná se o virus, u kterého je známo více než 100 typů a postihuje jak ženy, tak muže. Nejčastějšími infikovanými oblastmi jsou orofaryngeální, anální či genitální sliznice a kůže. Přenos infekce je nejčastěji pohlavní cestou. (Petrů, 2007, s. 76)

Existují velké rozdíly v incidenci a mortalitě ženy s rakovinou děložního čípku mezi kontinenty i v rámci nich. Pro srovnání, pokud žena onemocní v Severní Americe karcinomem děložního hrdla, její šance na vyléčení jsou vyšší jak 67 %. Naproti tomu ženy v Africe mají šanci poloviční (33 %). (Rob a kol., 2011, s. 97) WHO tedy považuje očkování proti rakovině děložního čípku hned po zajištění pitné vody za nejdůležitější akt ve prospěch zdraví. (Fait a kol., 2009, s. 47)

Celosvětově lidské papilomaviry způsobují přibližně 5% rakovin. (Adams, Wise-Draper and Wells, 2014, s. 1808)

V současné době máme na trhu dvě vakcíny proti HPV infekci, kvadrivalentní vakcínu Silgard a bivalentní vakcínu Cervarix. Obě vakcíny na základě studií vykazují 100% účinnost a pokrývají více než 70 % karcinomů hrdla děložního. (Prymula, 2007, s. 216)

Obě vakcíny jsou směřovány k prevenci proti nejběžnějším onkogenním typům HPV, které způsobují rakovinu děložního čípku. Tyto vakcíny nechrání jen proti rakovině děložního čípku, ale také proti rakovině vulvy, pochvy, anu, hlavy a krku a proti genitálním bradavicím v případě vakcíny Silgard. Současné doporučení FDA v otázce věku pro očkování je 9-26 let pro obě pohlaví. Bivalentní vakcína Cervarix chrání proti lidským papilomavirů typu 16 a 18 a kvadrivalentní vakcína proti HPV typu 6, 11, 16 a 18. (Adams, Wise-Draper and Wells, 2014, s. 1803) Vysoce rizikové onkogenní typy 16 a 18 způsobují 70% případů rakoviny děložního čípku a nízkorizikové neonkogenní typy 6 a 11 jsou příčinou 90 % genitálních bradavic a opakujících se respiračních papilomatóz. (Brotherton and Gertig, 2011, s. 627)

Mezi laickou veřejností už na začátku propagace vakcíny došlo k nesprávnému dojmu, že vakcína je určena pouze dívkám, a to před započatím sexuálního života. Tento dojem

podpořilo i hrazení vakcíny zdravotními pojišťovnami třináctiletým dívkám. (Lékařské listy, 2014, s. 4)

Dosavadní prokázaná délka účinnosti vakcíny Cervarix je 8,4 let a klinické studie dále probíhají. Délka účinnosti se totiž odhaduje na 10 let. U vakcíny Silgard je ověřená účinnost 5 let. (Sláma, 2011, s. 260) Efekt vakcíny, tzn. redukce vzniku karcinomu děložního čípku, lze však očekávat za 15 až 25 let. (Rob a kol., 2011, s. 97)

Očkování však neznamená zrušení provádění pravidelných preventivních prohlídek u gynekologa. (Petrů, 2007, s. 76)

Cílem bakalářské práce bylo předložit dohledané publikované poznatky z oblasti lidských papilomavirů a očkování proti nemocem, které způsobují. Cíl práce byl specifikován v dílčích cílech:

Cíl 1: Předložit publikované poznatky o papilomavirech, jakožto původcích karcinomu děložního čípku, a možnostech prevence proti těmto virům.

Cíl 2: Předložit publikované poznatky o dostupných vakcínách proti lidským papilomavirům na trhu.

Cíl 3: Srovnat dostupné vakcíny proti HPV.

Vstupní studijní literatura

PILKA, Radovan a kol. *Gynekologie*. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2012. 217 s. ISBN 978-80-244-3019-5.

ROZTOČIL, Aleš a kol. *Moderní gynekologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2011. 508 s. ISBN 978-80-247-2832-2.

FAIT, Tomáš a kol. *Očkování proti lidským papilomavirům: kvadrivalentní HPV vakcína Silgard tři roky v klinické praxi*. Praha: Maxdorf, 2009. 118 s. ISBN: 978-80-7345-204-9.

Popis rešeršní strategie

Rešeršní činnost byla prováděna podle následujícího algoritmu.

VYHLEDÁVACÍ KRITÉRIA:

- **klíčová slova v ČJ:** Silgard, Cervarix, očkování proti rakovině děložního čípku, výzkum, HPV test, screening
- **klíčová slova v AJ:** Gardasil, Cervarix, vaccination against cervical cancer, research, HPV test, screening
- **jazyk:** český, slovenský, anglický
- **období:** 2005-2015
- **další kritéria:** recenzovaná periodika



DATABÁZE:

MEDVIK, PROQUEST, GOOGLE



Nalezeno 258 článků



VYŘAZUJÍCÍ KRITÉRIA:

- duplicitní články
- články, které neplnily kritéria
- kvalifikační práce



**SUMARIZACE VYUŽITÝCH DATABÁZÍ A
DOHLEDANÝCH DOKUMENTŮ**

MEDVIK – 28 článků

PROQUEST – 4 články

GOOGLE – 2 články



**SUMARIZACE DOHLEDANÝCH PERIODIK A
DOKUMENTŮ**

Acta medicae – 1 článek

Alergie – 1 článek

Cancers – 1 článek

Diagnóza v ošetrovatelství – 1 článek

Expert Review of Anti-Infective Therapy – 1 článek

Expert Review of Obstetrics & Gynecology – 1 článek

Farmakoterapie – 3 články

Gynekolog – 2 články

Kongresový list – 1 článek

Kontakt – 1 článek

Labor aktuell – 1 článek

Lékařské listy – 3 články

Medi news – 1 článek

Nežádoucí účinky léčiv – 2 články

Nozokomiálne nákazy – 1 článek

Pediatric pro praxi – 5 článků

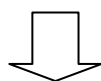
Postgraduální medicína – 1 článek

Praktická gynekologie – 1 článek

Vakcinologie – 3 články

Women's Health – 1 článek

Zdravotnické noviny – 2 články



Pro tvorbu teoretických východisek bylo
použito 34 dohledaných článků.

PŘEHLED PUBLIKOVANÝCH POZNATKŮ

1 PAPILOMAVIRY

Papilomaviry hostují na mnoha obratlovcích včetně člověka. Jejich vývoj probíhal současně s vývojem jejich hostitelů a pravděpodobně provázejí člověka od jeho vzniku jako živočišného druhu. Předek lidského papilomaviru typu 16 se objevil před více než 200 000 lety v Africe. Odtud je známo, že pochází i moderní Homo sapiens. (Fait a kol., 2009, s. 11)

Genitální bradavice, onemocnění způsobené papilomaviry, znaly už v dobách Hippokratových (400 let před n. l.), kde název condyloma má řecký původ a znamená okrouhlé zduření okolo anu. V té době byly genitální bradavice spojovány s homosexualitou, jakožto nečistým a zakázaným sexuálním chováním. Ale až v roce 1954 americký lékař Barrett potvrdil sexuální přenos genitálních bradavic, a to v souvislosti návratu vojáků z války v Korei a přenos bradavic na jejich partnerky. V současnosti jsou condylomata accuminata na seznamu pohlavním stykem přenášených nemocí (STD). (Fait a kol., 2009, s. 11)

V 19. století došlo k zjištění, že mezi sexualitou a vznikem rakoviny děložního čípku bude příčinný vztah. U jeptišek se totiž karcinom děložního čípku téměř nevyskytoval. (Feketová, 2011, s. 12)

Papilomaviry byly považovány do 80. let 20. století za poněkud neškodné viry, které způsobují u člověka pouze benigní léze. Ovšem nález genetické informace dvou nových typů lidských papilomavirů (HPV), typu 16 a 18, v buňkách karcinomu děložního hrdla na počátku 80. let nastartoval bouřlivý výzkum. Za objev HPV typu 16 a 18 vděčíme profesoru Harald zu Hausenemu, který za objev HPV jako etiologického faktoru karcinomu děložního hrdla v roce 2008 získal Nobelovu cenu. V roce 1983 se jemu a jeho spolupracovníkům podařilo izolovat HPV-16 a poté také HPV-18, a tak začalo shromažďování důkazů o etiologickém vztahu lidského papilomaviru a karcinomu děložního čípku. Poté za účelem eliminace tohoto onemocnění došlo k přípravě vakcíny. Nicméně první zmínky o vztahu mezi karcinomem děložního hrdla a viru HPV nalezneme již v práci italského lékaře Rigoni-Sterna. Jeho práce byla zaměřena na analýzu úmrtí žen ve Veroně v období 1760-1839 na nádorová onemocnění. Zjistil vysokou četnost úmrtí vdaných žen, vdov a prostitutek na nádory dělohy na rozdíl od panen a jeptišek. (Fait a kol., 2009, s. 11-12)

Lidský papilomavirus je virus tvořen DNA, která je kódována 8 časnými (E) a 2 pozdními (L) proteiny. (Fait, 2008, s. 405) Je to virus, u kterého je známo více než 100 typů a postihuje jak ženy, tak muže. (Petrů, 2007, s. 76) Přibližně 40 z nich infikuje oblast genitálního traktu. (Šimůnková, 2007, s. 60) Výskyt lidských papilomavirů v jednotlivých nádorech je popsán v tabulce č. 1.

Tabulka č. 1 Výskyt HPV v jednotlivých nádorech

Nádory	Výskyt HPV
Hrdlo děložní	95%
Anus	70%
Vulva	50%
Pochva	50%
Penis	50%
Orofarynx	20%
Hrtan a dýchací cesty	10%

Zdroj: Fait, 2012, s. 239

Přibližně 5 % všech nádorových onemocnění jsou způsobeny virem HPV. (Hamšíková, 2014, s. 230) Skutečnost, že HPV infekce způsobuje rakovinu děložního čípku je známá, ale fakt, že za poslední dekádu vzrostl čtyřnásobně výskyt genitálních bradavic a extrémně narůstá počet nádorových onemocnění hlavy a krku, které souvisí právě z papilomaviry, je daleko méně známý. (Lékařské listy, 2014, s. 4) Nádory hlavy a krku vznikají převážně v ústní části hltanu. Rostoucí incidence rakoviny krku a hlavy je připisována zvýšenému zájmu, a to převážně mladých lidí, o orální sex a o tzv. francouzské líbání (líbání s otevřenou pusou). Jejich vznik byl před objevením souvislosti s HPV infekcí připisován kouření a časté konzumaci alkoholu. (Adams, Wise-Draper and Wells, 2014, s. 1794)

Světová zdravotnická organizace (WHO) považuje HPV infekce z epidemiologického hlediska za závažnější než HIV infekce. (Lékařské listy, 2014, s. 4)

Tento virus můžeme rozdělit na dva typy. Onkogenní vysoce rizikové typy (HR HPV) s vysokým onkogenním potenciálem a na nízkorizikové neonkogenní typy (LR HPV). HR typy podmiňují vznik karcinomu děložního čípku. Ten je v 70 % spojen s HR HPV typu 16 a 18. Tyto typy HPV jsou také podkladem 50 % CIN 1, 50 % CIN 2/3, 70 % ostatních genitálních karcinomů a 60 % karcinomu konečníku. Vysoce rizikové typy také způsobují 99,7 % spinocelulárních a 56–94 % adenokarcinomu děložního hrdla. (Fait a kol., 2009, s. 49)

Spinocelulární karcinom je většinou spjat s HPV typu 16, naproti tomu adenokarcinom koreluje s infekcí HPV-18. (Adams, Wise-Draper and Wells, 2014, s. 1797) LR typy HPV dávají vznik genitálním bradavicím, laryngálním papilomům (rekurentní respirační papilomatóze) a současně způsobují asi 10 % CIN. (Fait, 2007, s. 13; Fait a kol., 2009, s. 48) Rekurentní laryngeální papilomatóza je vzácné onemocnění, které je doprovázeno vysokou morbiditou. (Hamšíková, 2014, s. 231)

Laická veřejnost není dostatečně informována o tom, že stejné kmeny lidských papillomavirů, které způsobují rakovinu děložního čípku, způsobují také přednádorové a nádorové změny na penisu, anu a v oblasti polykacích cest (kořen jazyka, patra, tonzily). Tyto nádory postihují častěji muže, a proto je vakcína proti HPV určena i jim. (Lékařské listy, 2014, s. 4)

U mužů často probíhá infekce bez klinických projevů. (Petrů, 2007, s. 76) Nová studie prováděná na 133 subjektech mužského pohlaví ve věku 7 měsíců až 82 let prokázala důležitost očkování nejen žen, ale i mužů. Byla testována přítomnost HPV v předkožce. Z této zkoumané populace bylo 19 % mužů pozitivních na nízkorizikové typy HPV a 10 % na vysoce rizikové typy, aniž by měli jakékoliv příznaky. (Dražan, 2011, s. 129 - 130) Riziko infekce závisí na sexuálním chování a na neprovedení obřízky. Promiskuita mužů u svých partnerek sedmkrát zvyšuje riziko vzniku karcinomu děložního čípku. U mužů, u kterých se vyskytly kondylomata, se v 90 % jednalo o HPV typu 6 a 11. Karcinom penisu způsobuje v 77 % HPV infekce a z toho 84 % HPV-16 a v 11 % HPV-18. (Fait a kol., 2009, s. 65)

I u žen, a to převážně mladých, probíhá infekce taktéž bez klinických příznaků. Dá se říct, že výskyt HPV infekce je poměrně častý, ale většina z nich spontánně vymizí. V případě nízké rizikových typů HPV během 5-6 měsíců a u vysoce rizikových HPV infekcí během 8-14 měsíců. Není však zcela jasné, jestli se lidský organismus viru zbaví úplně, nebo v bazálních buňkách zůstává HPV v latentní formě a současné metody jej nejsou schopné detekovat. Studie však prokázaly, že vysoce rizikové typy HPV přetrvávají v organismu průměrně 15 měsíců, zatímco nízkorizikové průměrně 11 měsíců. Z těchto studií vyplývá, že méně než polovina žen je po prvním pozitivním nálezu na děložním hrdle stále infikována. Do dvou let však vymizí až v 90 % případů pozitivní nález HPV DNA. Ovšem záleží také na síle infekce. Čím je virová nálož nižší, tím se organismus infekce rychleji zbaví. (Fait a kol., 2009, s. 14, 78)

Je prokázáno, že s HPV infekcí se do 30. roku života setká více než 80 % sexuálně aktivních žen, které měly jednoho a více partnerů. (Rob a kol., 2011, s. 98) Odhaduje se, že asi 100 milionů žen na celém světě jsou nosičkami HPV typu 16 nebo 18. (Chlíbek, Smetana a Boštíková, 2010, s. 306)

2 PRŮBĚH INFEKCE

Přenos infekce je především pohlavním stykem, a to ať hetero-, či homosexuálním. (Fait a kol., 2009, s. 13) Může k němu dojít i při prvním pohlavním styku, jelikož HPV je vysoce nakažlivý virus a k přenosu infekce tedy stačí jen jedno střetnutí. Kondom nechrání před přenosem HPV infekce. Pokrývá pouze penis a ne kůži okolo něj. K přenosu tedy může dojít touto infikovanou kůží v oblasti genitálu. (Feketová, 2011, s. 12) Přenos infekce je možný i z matky na plod/novorozence. Jeden ze způsobů tohoto přenosu je možný během porodu, a to průchodem plodu infekčními porodními cestami. (Freitag, 2006, s. 332) Císařský řez by mohl teoreticky eliminovat vertikální přenos infekce na novorozence, ale rizika tohoto výkonu mohou převažovat potenciální přínos. (Adams, Wise-Draper and Wells, 2014, s. 1797) Jelikož byl detekován papilomavirus v plodové vodě, připouští se i možnost infekce plodu in utero. Nicméně nelze vyloučit, že ke kontaminaci vzorků plodové vody nedošlo z porodních cest. Dalším místem, kde byl HPV detekován, byl trofoblast. To tedy vede ke spekulaci, že k infekci může dojít už během fertilizace oocyty HPV infikovanou spermií. Ve vzorku spermatu 8-64 % mužů bez klinických projevů byla totiž zjištěna HPV infekce. (Freitag, 2006, s. 332) K přenosu infekce ovšem může dojít i kontaminovanými předměty nebo povrchy, jelikož HPV si ve vlhkém prostředí umí zachovat svůj infekční potenciál i řadu týdnů. (Fait a kol., 2009, s. 13)

Sexuální promiskuita, časné zahájení sexuálního života a kouření stále patří mezi rizikové faktory vzniku karcinomu děložního čípku. (Petruš, 2007, s. 76) Kromě nich se na vzniku podílí ještě další karcinogenní činitele, jako jsou například dlouhodobé užívání steroidních hormonů, infekce cytomegalovirem, virem Epstein-Baarové, herpes simplex virem 2. typu, HIV nebo třeba chlamydiové infekce. (Šimůnková, 2007, s. 60)

Papilomaviry po proniknutí do organismu diferencují epiteliální buňky. Po navázání infekčních virionů na buňky v bazální vrstvě, které jsou nezralé, dochází k jejich pohlcování. Přístup k nezralým buňkám a prostup do nich může být buď přes mikroskopická poranění, anebo může dojít k přestupu v místech, kde je přestup usnadněn, a to na rozhraní dlaždicového a cylindrického epitelu, což je na děložním hrdle, anu a epiglottis. (Fait a kol., 2009, s. 15) Tato oblast se nazývá skvamokolumnární junkce. (Fait, 2011, s. 313) K mikrotraumatům může dojít během pohlavního sexu nebo při mechanickém dráždění. (Chlábek, Smetana a Boštíková, 2010, s. 308) Replikační cyklus HPV probíhá v jádrech infikovaných buněk. V neinfikovaných buňkách bazální vrstvy dochází fyziologicky k stimulaci a dělení jako náhrady za kompletně diferencované a odumírající buňky na povrchu

epitelu. K tomuto jevu však nedochází v buňkách infikovaných HPV. Vlivem jejich dělení dochází v případě kožních lézí ke ztluštění tkáně a vzniku bradavic. V bazální vrstvě se nachází nediferencované infikované buňky. Jakmile se buňka dostane do suprabazální vrstvy ztratí schopnost dělení a začíná fáze diferenciaci. Tady dochází k namnožení virové DNA na tisíce kopií na buňku a začnou se tvořit kapsidové proteiny. Buňky jsou pak kompletně diferencované a uvolňují se z odumírajících buněk. Infekce je tedy lokální, omezená na epiteliální vrstvu a nedochází k viremii ani zánětu, což by varovalo imunitní systém. Navíc na povrchu infikovaných buněk se nachází virově specifické proteiny, které velmi špatně aktivují imunitní systém, a tak je tedy imunitní odpověď hostitele nedostatečná. (Fait a kol., 2009, s. 15-16)

Inkubační doba od infekce do vývoje klinicky patrných lézí je 2–12 měsíců. (Prymula, 2007, s. 284) I doba od infekce po indukci specifické imunitní odpovědi trvá od týdnů po měsíce. (Fait a kol., 2009, s. 16)

Pokud infekce vysoce rizikovými typy HPV přetrvává dostatečně dlouho, mohou se vyvinout těžké skvamózní intraepiteliální léze (HSIL), které jsou z hlediska viru slepou uličkou, ale považují se za pravý prekurzor karcinomu děložního hrdla. Vznik karcinomu děložního čípku je proces dlouhodobý, kdy dochází k splynutí virové DNA s genomem buňky, expresi virově specifických onkoproteinů a jejich interakci s buněčnými proteiny, což má za následek stálou stimulaci dělení buňky. V buňce dochází také k změnám na úrovni genomu, ale vlivem neustálého tlaku na dělení není schopna buňka vlastní DNA opravit. V konečném výsledku tak vzniká buňka s maligním potenciálem. (Fait a kol., 2009, s. 18)

3 INCIDENCE KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA

Druhým nejčastějším nádorovým onemocněním u žen je právě rakovina děložního čípku, která je zároveň čtvrtou nejčastější příčinou úmrtí na maligní onemocnění. (Rob a kol., 2011, s. 97) Ročně je celosvětově diagnostikováno 500 000 nových případů onemocnění rakoviny děložního čípku a přibližně 270 000 žen na toto onemocnění ročně umírá. Z těchto čísel 80 % připadá na rozvojové země. V Evropě je hlášeno ročně asi 34 000 nových případů a 16 000 žen umírá. Největší úmrtnost je hlášena v Rumunsku a Litvě. Naopak země s nejmenší mortalitou na toto onemocnění je Finsko. (Smetana, 2011, s. 968) Ve Finsku činí incidence 4,3 na 100 000 žen. V České republice už 30 let zůstává incidence karcinomu děložního čípku stejná. Pohybuje se okolo 20 na 100 000 žen. Ročně je diagnostikováno přibližně 1000 nových karcinomů a asi 400 žen ročně na tuto diagnózu umírá. To znamená, že v průměru každých 20 hodin u nás zemře jedna žena na rakovinu děložního čípku. (Dvořák a Ondruš, 2007, s. 285) To řadí Českou republiku mezi země evropské unie s nejvyšší incidencí. (Smetana, 2011, s. 968)

Nejvyšší incidence vzhledem k věkové kategorii je v období do 25 let, kde je možné prokázat akutní infekci u 30 % a druhý vzestup je v rozmezí mezi 40. až 50. rokem života. Tento vzestup je možno připsat získávání nových infekcí od nových sexuálních partnerů. Prodělaná infekce totiž nechrání před reinfekcí. (Rob a kol., 2011, s. 99)

O potřebě vakcíny proti tomuto onemocnění hovoří data. (Fait a kol., 2009, s. 47) WHO považuje očkování proti rakovině děložního čípku hned po zajištění pitné vody za nejdůležitější akt ve prospěch zdraví. (Fait a kol., 2009, s. 47)

Vakcína proti HPV by se tedy měla stát stejně běžnou, jako je například očkování proti tetanu. (Lékařské listy, 2014, s. 4) Náklady na vakcínu proti HPV jsou však vysoké, a tento fakt se tedy stává limitujícím faktorem pro zavedení plošné vakcinace v jednotlivých zemích. I ve vyspělých zemích totiž cena vakcíny zdvojn- či ztrojnásobuje náklady na očkovací kalendář. (Prymula, 2007, s. 218) Všechny země tak čelí obtížným rozhodnutím ve vztahu k přidělování prostředků na zdravotní péči. HPV vakcíny jsou nejdražší vakcíny a je třeba je stále rozvíjet.

(Brotherton and Gertig, 2011, s. 630) Řešením by bylo vyvinutí vakcíny, na jejíž výrobu je potřeba méně nákladů, jako by tomu mohlo být u vakcíny vyrobené na rostlinách. Tento vývoj by mohl vyřešit problém i v rozvojových zemích. Je nutné podotknout, že v roce 2003 se podařilo nejméně pěti výzkumným skupinám exprimovat proteiny HPV typu 16 právě na rostlinách. Dokonce se podařilo připravit pseudovirové částice HPV a prokázat jejich imunogenitu na zvířatech po perorálním podání. Toto se podařilo na rostlinách *Nicotiana*

tabacum, Nicotiana benthamiana, na bramborách a rajčatech. (Driák, Dyrhonová a Tachezy, 2009, s. 180-185) Aby se vakcína více rozšířila je také důležité zapojení vlád jednotlivých zemí, WHO a ostatních nadací a nevládních organizací, a to převážně z důvodu ceny vakcíny. (Chlábek, Smetana a Boštíková, 2010, s. 311)

Ceny vakcín jsou sice vysoké, nicméně náklady na léčku nemocí, které HPV způsobuje, převyšující náklady na očkování. Například ve Velké Británii je na léčbu genitálních bradavic ročně potřeba přes 47 miliónů liber a na léčbu papilomatózy hrtanu, kde jsou nutné opakované chirurgické zákroky, jsou náklady na jeden rok na jedno dítě asi 4 milióny liber. (Kongresový list, 2014, s. 4) Ve spojených státech byly v roce 2010 náklady spojené s léčbou související s HPV infekcí 8 miliard dolarů. Z toho více než 10% bylo použito pouze na léčbu rakoviny děložního čípku. (Adams, Wise-Draper and Wells, 2014, s. 1794)

4 SCREENING KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA

Od 60. let 20. století jsou založeny screeningové programy na klasické onkologické cytologii. Stěr z děložního hrdla se nanese na podložní sklíčko a po fixaci a barvení je vzorek hodnocen. Mnoho let se tyto techniky zdokonalovaly a vytvářely se standardy pro hodnocení. Postupem času se ve většině zemí zvaly ženy k pravidelným kontrolám co 3 roky (některé země zvaly ženy co 5 let). Ovšem jen zemím, kde je screeningový program dobře realizovaný, se podařilo zapojit do pravidelných prohlídek a cytologických kontrol více než 80 % žen ve věku 30–55 let a tímto se podařilo incidenci karcinomů děložního hrdla snížit přibližně o 80 %. Aby docházelo k redukci incidence karcinomů, je důležitý kvalitní systém, který řeší zvaní pacientek k pravidelnému cytologickému vyšetření. Mezi země, kde screeningové programy dobře fungují, patří Anglie, Finsko, Lucembursko, Norsko, USA a Kanada. Těmto zemím se podařilo snížit výskyt nových případů na 5–7/100 000 žen. Nicméně i při dobře fungujícím screeningovém programu má sekundární prevence své limity. Část invazivních karcinomů jsou tzv. rychlé karcinomy, u kterých je doba mezi prekancerózou a invazí krátká. (Rob a kol., 2011, s. 98) Dalším problémem je, že výsledky cytologického vyšetření závisí na hodnotícím pracovníkovi a na jeho oku. Podle studií totiž mohou cytologická vyšetření vykazovat až v 50 % falešně negativní nález. I to je tedy důvod, proč je vakcinace vítána. (Šimůnková, 2007, s. 60)

Mnoho let se za vhodnou metodu screeningu považovala kolposkopie. Ta je ovšem pro svou subjektivitu, špatnou reprodukovatelnost a nemožnost kontroly kvality nevhodná. I přesto v České republice stále přetrvává zařazení kolposkopie do screeningu rakoviny děložního čípku. (Rob a kol., 2011, s. 98)

I přestože je screeningová prevence hrazena zdravotními pojišťovnami, jen přibližně 40 % žen v reprodukčním věku navštěvuje pravidelně svého gynekologa. Většina nádorů děložního hrdla je nalezena u žen, které pravidelné prohlídky u gynekologa nepodstupují. Nalezené stádium karcinomu je v tomto případě většinou v pokročilé formě. V léčbě mnohdy nelze zachovat reprodukci a je nutno odstranit celou dělohu. Navíc často dochází vlivem infiltrace karcinomu k destrukci anatomických struktur mezi pochvou a rektum a pochvou a močovým měchýřem. Vlivem těchto změn dochází často k inkontinenci moči a stolice, což snižuje kvalitu života. (Fait a kol., 2009, s. 50-51)

4.1 HPV TEST

Přítomnost HPV infekce se dá detekovat také HPV testem z buněk z děložního čípku. Tento test však není součástí klasických screeningových metod. (Feketová, 2011, s. 12) Doposud byl HPV test používán jako následný test při nejednoznačném výsledku cytologického vyšetření. V současnosti však Federální poradní výbor doporučil schválit HPV test jako primární screeningovou metodu k odhalení karcinomu děložního hrdla pro ženy starší 25 let. Nicméně HPV test v nejbližší době cytologické vyšetření nenahradí, ale stane se jen další možností v detekci karcinomu. V USA dle guidelines se doporučuje, aby ženy mezi 30 a 65 lety věku navštěvovaly gynekologa buď každých 5 let k HPV testu a cytologickému vyšetření, nebo každé 3 roky pouze k cytologickému vyšetření.

HPV test je určen k detekci 2 typů HPV viru, a to 16 a 18. Pokud vyjde HPV test negativně je to známka toho, že žena zůstane další 3 roky bez lézí na čípku. (Bálková, 2014, s. 14)

V prováděných studiích bylo zjištěno, že HPV testem lze detekovat i CIN3+ dříve než cytologií. To znamená, že je možné pacientky léčit ještě před invazí karcinomu. Navíc většina žen s karcinomem děložního čípku je při HPV testování, na rozdíl od cytologie, odhalena již při prvním vyšetření. Ve studiích, které srovnávaly HPV testaci s cytologickým vyšetřením, došli k závěru, že screeningová metoda, která obsahuje HPV test oproti cytologickému vyšetření, poskytuje o 60 až 70 % vyšší ochranu před karcinomem děložního hrdla. Data tedy podporují zahájení HPV testace jako screening karcinomu děložního hrdla v nejméně pětiletých intervalech. (Bálková, 2014, s. 13)

HPV test je tedy mnohem citlivější v detekci prekancerózních změn na děložním hrdle a dá se říct, že oproti cytologickému vyšetření je objektivnější. Nevýhodou však je, že organismus některých žen, které se HPV infekcí nakazí, se umí s virem vypořádat a tyto ženy pak zbytečně podstupují další vyšetření nebo dokonce biopsii. (Bálková, 2014, s. 14)

5 INFORMACE O DOSTUPNÝCH VAKCÍNÁCH PROTI HPV

V červnu roku 2006 byla společností Merck uvedena v USA na trh kvadrivalentní vakcína Gardasil a v září 2006 byla v celé Evropské unii schválena tato vakcína pod komerčním názvem Silgard. O rok později, v květnu roku 2007, v Austrálii konkurenční firma GlaxoSmith Kline uvedla na trh bivalentní vakcínu Cervarix. Na světový trh se pak dostala v září roku 2007. (Feketová, 2011, s. 13)

Přijetí vakcíny Silgard na trh umožnilo primární prevenci proti rakovině děložního čípku a stala se tak první registrovanou vakcínou proti nádorovému onemocnění. Je určena nejen k prevenci rakoviny děložního hrdla, ale také proti cervikálním a vulvární dyspláziím vyššího stupně a k prevenci kondylomat. Chrání proti infekcím způsobených HPV typu 6, 11, 16 a 18. (Fait, 2009, s. 26) Zkříženě chrání také proti HPV typu 31. (Sláma, 2011, s. 258) Vakcína Gardasil získala roku 2007 ocenění Prix Galien a v roce 2008 International Prix Galien pro nejlepší biomedicínskou technologii roku. (Fait, 2007, s. 13; Fait a kol., 2009, s. 7)

Vakcína Cervarix chrání proti HPV typu 16 a 18 a zkříženě proti HPV 31, 33 a 45. (Sláma, 2011, s. 258)

Principem vakcinace je vytvoření paměťových buněk a protilátek proti předloženému viru. Organismu se předkládají prázdné kapsidy vytvořené z proteinů L1. Tento protein je strukturální kapsidový protein HPV virionu. Označení vyplývá z původu vzniku, a to jako tzv. pozdní („late“) protein transkripce z late-RNA. L1 protein je specifický pro jednotlivé typy HPV. Aby došlo k imunogennímu účinku a napodobení vlastností živých HPV, dochází k seskupování L1 proteinů do virionového uspořádání podobného originálnímu HPV. Je však bez infekčního potenciálu. Takto uspořádaný protein pak nazýváme viru podobná částice (virus-like particle – VLP). L1-VLP se připravuje expresí genu na vyšších buňkách – eukaryotech. V případě kvadrivalentní vakcíny Silgard expresí na kvasinkách *Saccharomyces cerevisiae* a v případě vakcíny Cervarix na hmyzích buňkách *Spodoptera frugiperda*. Vakcína Silgard obsahuje čtyři genotypově odlišné L1-VLP částice, Cervarix dvě. Množství jednotlivých L1 proteinů v jedné dávce vakcíny (0,5ml) je rozepsáno v tabulce č. 2. Kromě toho obě vakcíny obsahují minerální nosiče, stabilizátory, nutriční a fyziologické složky a jako adjuvans je v kvadrivalentní vakcíně používán hydrofosfosulfát hlinitý a v bivalentní vakcíně lipopolysacharidová látka AS04. (Fait a kol., 2009, s. 51-52, 75-76)

Tabulka č. 2 Množství L1 proteinů v jedné dávce vakcín Silgard a Cervarix

Protein L1	Silgard	Cervarix
HPV-6	20µg	-
HPV-11	40µg	-
HPV-16	40µg	20µg
HPV-18	20µg	20µg

Zdroj: Fait a kol., 2009, s. 51-52

Zda se mohou jednotlivé L1-VLP ve vakcíně ovlivňovat cíleně zkoumáno nebylo, nicméně bylo zjištěno, že genotypově odlišné vakcinační antigeny působí synergicky, a zesilují tak imunitní odpověď. (Fait a kol., 2009, s. 87)

Jedna studie hodnotila velikost vakcinační dávky na základě bezpečnosti, imunogenity a účinnosti. Hodnocena byla kvadrivalentní vakcína ve třech formulacích koncentrace. Nejnižší koncentrace byla 20/40/40/20 µg pro HPV typy 6/11/16/18, střední koncentrace byla 40/40/40/40 µg a vysoká 80/80/40/80 µg pro již zmiňované typy HPV. Všechny tři formulace dosáhly ve studii srovnatelných výsledků v oblasti imunogenity a účinnosti. Zjištěný poměr ročního výskytu perzistujících HPV infekcí vlivem HPV-6/11/16/18 na 100 žen byl pro dané formulace 0,7; 1,3 a 0,5 (pro nízkou, střední a vysokou vakcinační dávku). (Fait a kol., 2009, s. 86-87)

6 ÚČINNOST VAKCÍN PROTI HPV A KLINICKÉ STUDIE

U kradivalentní vakcíny bylo v jedné studii na podskupině (241 žen) prokázána po 5 letech od očkování proti HPV 100% účinnost proti genitálním bradavicím a 96% účinnost v prevenci perzistující infekce HPV očkovaných typů. (Fait a kol., 2009, s. 57) Ve studii sledující účinnost monovalentního očkování proti HPV typu 16 zjistily po 9,5 letech od očkování účinnost 100 % proti CIN 1-3 a 96% účinnost proti infekci HPV-16. (Fait a kol., 2009, s. 58-59) Lze však předpokládat ochranu 10-15 let. U 20 % očkovaných došlo přibližně po 15 letech ke ztrátě imunologické paměti, a to bez ohledu na typ použité vakcíny. (Fait a kol., 2009, s. 90)

Účinnost vakcíny v prevenci HPV-6, 11, 16 a 18 bez ohledu na stav při zahájení očkování byla pro všechny CIN a AIS 46,4 %, pro VIN 2/3 a VaIN 49 %. (Fait a kol., 2009, s. 56-57) Pouze u vakcíny Silgard byla studována účinnost vakcinace v prevenci prekanceróz vulvy a vagíny. Nepředpokládá se však odlišná účinnost při použití vakcíny Cervarix, protože karcinomy vulvy, vagíny, penisu, anu a orofaryngu jsou většinou způsobeny HPV infekcí typu 16. (Sláma, 2011, s. 259)

Účinnost vakcíny byla prokázána také proti análnímu karcinomu a anální intraepiteliální neoplazii (AIN) u mužů ve věku 9-26 let. Proti genitálním bradavicím byla zjištěna, u mužů této věkové kategorie, 100% účinnost. Proti AIN, spojené s HPV infekcí typu 6, 11, 16 a 18, stupně 1/2/3 byla prokázána účinnost 77,5 %. (Fait, 2012, s. 14)

V tuto chvíli jsou u nonavalentní vakcíny ukončeny klinické studie III. fáze. Tato vakcína je od společnosti Merck Sharp&Dohme Corp. a jedná se o vakcínu, která obsahuje kromě antigenů HPV typu 6, 11, 16 a 18, také dalších 5 onkogenních typů HPV-31, 33, 45, 52 a 58. Pokud bude tato vakcína uvedena na trh, měla by zabránit o téměř 20 % více případům karcinomu děložního hrdla naproti kvadrivalentní vakcíně Silgard. (Hamšíková, 2014, s. 231)

U části odborné veřejnosti došlo k obavám, že po zahájení plošné vakcinace dojde k přizpůsobení se viru na podmínky a nádory budou způsobovat typy HPV, které dosud způsobovaly jen malé množství lézí. Avšak data z Austrálie a ze státu Victoria, kde bylo plošné očkování zavedeno, mluví o poklesu výskytu genitálních bradavic a cervikálních lézí. (Fait, 2012, s. 242)

Zkřížená protekce znamená, že vakcína může chránit i před HPV typy, které nejsou ve vakcíně obsaženy. Toto je možné díky podobnostem mezi L1 proteiny příslušných HPV typů. Například u podání kvadrivalentní vakcíny Silgard HPV negativním ženám ve věkové kategorii 16-26 let byla po 3 letech zjištěna 38% účinnost proti CIN 2/3 a AIS způsobených

deseti HR HPV typy (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 a 59). Těchto deset typů lidského papilomaviry způsobuje přibližně 20% karcinomů děložního hrdla. (Fait a kol., 2009, s. 59) Nicméně zkřížená ochrana je, na rozdíl od cílené ochrany vyvolané vakcinačními typy HPV, individuální a podmíněna časem a okolnostmi. (Petraš, 2012, s. 6)

Účinnost vakcíny v oblasti snížení výskytu HPV infekce a onemocnění souvisejících s ní bude poměrně složité sledovat. Vlivem rozdílného vzorku populace pro očkování v jednotlivých zemích a rozdílným HPV očkovacím programem dané země bude srovnávání výsledků mezi jednotlivými zeměmi náročné. WHO však neuvedla monitorování HPV onemocnění jako podmínku nebo nezbytný předpoklad pro HPV očkovací programy.

Výsledky dopadu očkování na incidenci jednotlivých onemocnění spojených s HPV infekcí se dají rozdělit na krátkodobé, střednědobé a dlouhodobé. Mezi krátkodobé patří například genitální bradavice, kdy výsledky očkování můžeme pozorovat během měsíců. Incidenci cervikálních lézí a recidivujících respiračních papilomatóz můžeme sledovat během několika let. Avšak incidence mortality na rakovinu anogenitální a orofaryngeální oblasti se projeví až za několik desítek let. (Brotherton and Gertig, 2011, s. 631)

6.1 NÁRODNÍ STUDIE

Národní studie, která měla za cíle zjistit prevalenci HPV-specifických protilátek v populaci žen, které se dobrovolně rozhodly podstoupit očkování, a zjistit výskyt předchozí, současné a přetrvávající infekce očkovánými typy, zahrnovala sexuálně aktivní ženy a dívky, které se v období 2007-2012 rozhodly pro očkování proti lidským papilomavirům. Do studie bylo zapojeno 256 dívek a žen ve věku 15-49 let. Tyto ženy byly rozděleny do šesti věkových kategorií (15-17 let, 18-20 let, 21-23 let, 24-26 let, 27-30 let a více než 30 let). Před aplikací první vakcinační dávky byla všem ženám odebrána krev na stanovení přítomnosti protilátek proti HPV, dále byl odebrán stěr z děložního čípku na detekci přítomnosti HPV-DNA a stěr k cytologickému vyšetření, pokud u dané ženy nebyl stěr prováděn za poslední 3 měsíce před očkováním. Stejně odběry se pak provádí či budou provádět za 1, 3 a 5 let od aplikace poslední vakcinační dávky. Výsledky této studie byly následující.

Ve sledovaném souboru bylo zjištěno 37,4 % HPV-DNA pozitivních žen, kde 11,3 % z toho byly infekce HPV typu 16/18. 24,8 % žen bylo infikováno vysoce rizikovými typy a 7,1 % nízko rizikovými typy HPV. Prevalence HPV-DNA positivity stoupala s věkem, kde svého maxima dosáhla ve věkové kategorii 24-26 let. Poté měla klesající tendenci. Ve věkové skupině nad 30 let nebyl zaznamenán žádný případ pozitivní HPV-DNA. Nejčastěji

detekované typy HPV byly pro HR typy HPV typ 16 a pro LR typy HPV-42. U 25,3 % žen byl dokonce zaznamenán výskyt 2 až 4 typů HPV současně.

Prevalence séropozitivity je popsána v tabulce č. 3. Protilátky proti jakémukoliv testovanému typu HPV byly nalezeny u poloviny žen. I séropozitivita proti HR typy HPV stoupala s věkem. Svého maxima však dosáhla u žen starších 30 let a naopak ve skupině nejmladších dívek nebyl zaznamenán žádný případ séropozitivity. U nízko rizikových typů tomu bylo naopak. V nejmladší věkové skupině bylo zaznamenáno 45,5 % žen pozitivních na protilátky proti HPV typu 6 nebo 11 a u nejstarších žen 21,1 %. (Hamšíková, 2014, 231-234)

Tabulka č. 3 Prevalence séropozitivity

Typ HPV	Prevalence v %
6	31,3
11	21,5
16	17,6
18	9,8
31	15,2
33	13,3

Zdroj: Hamšíková, 2014, 232

Na účinnost vakcíny může mít vliv přítomnost infekce u ženy. V této studii byl zkoumán i výskyt současné, přetrvávající a předchozí infekce, kde současná infekce je charakterizována HPV-DNA pozitivitou a séronegativitou, přetrvávající přítomností obou sledovaných znaků a předchozí infekce HPV-DNA negativitou, ale séropozitivitou. V celém souboru bylo nalezeno 4,7 % žen s aktuální infekcí, 6,7 % žen s přetrvávající infekcí a 15,4 % žen, které už někdy infekci HPV prodělaly, ale jejich tělo se s touto infekcí vypořádalo. Dá se tedy říct, že celkem je snížením účinností vakcinace proti HPV typu 16/18 ohroženo 11,1 % žen. Přetrvávající infekce byla detekována nejčastěji u věkové kategorie 24-26 let, kde byla téměř čtvrtina infikována HPV 16/18. Současná infekce byla nejčastější u nejmladších dívek a naopak u nejstarších žen byla často detekována předchozí infekce.

Z této studie tedy plyne, že ženy, které jsou v době očkování infikované některými typy HPV a jsou HPV-DNA pozitivní, jsou vystaveny riziku snížené účinnosti vakcíny, jelikož vakcína má pouze preventivní charakter a nikoliv terapeutický. Očkování se ovšem nevylučuje, protože se nepředpokládá, že by byla žena infikována oběma vakcinovanými HR typy HPV. Vakcína tedy může být účinná alespoň proti typu, který nebyl ve stěru detekován. V případně séropozitivní žen, ale HPV-DNA negativních, by měla být vakcinace vysoce účinná. Nicméně

může se stát, že se infekce v těle vyskytuje v latentní fázi, není pro nás detekovatelná, ale může se kdykoliv reaktivovat. V takovém případě by tedy mohlo dojít opět ke snížení účinnosti. (Hamšíková, 2014, 231-234)

7 OČKOVÁNÍ PROTI HPV

Očkování proti HPV může provést gynekolog nebo praktický lékař. (Prymula, 2007, s. 286) Podle doporučení výboru Odborného sdružení praktických dětských lékařů je možné dívky před zahájením sexuálního života očkovat u praktického lékaře pro děti a dorost. Je však nutné očkování zaznamenat do očkovacího průkazu a dívkám zdůraznit a poučit je o nutnosti preventivních prohlídek u gynekologa. (Fait a kol., 2009, s. 68) Dokonce se dá říct, že je vhodné, aby očkování prováděl pediatr, a to z důvodu větší informovanosti o konkrétním jedinci. Právě pediatr zná zdravotní stav dítěte, a může tak určit případné kontraindikace, orientuje se ve schématu povinného a doporučeného očkování a hlavně pediatri mají dlouholeté zkušenosti s podáváním vakcín proti infekčním chorobám. (Feketová, 2011, s. 13) Ne všichni praktičtí lékaři jsou však přesvědčeni o důležitosti vakcinace proti HPV a nedostatečně doporučují tuto ochranu vybrané věkové kategorii, kde je vakcinace hrazena z veřejných prostředků. (Kongresový list, 2014, s. 6)

Očkování se může provádět pouze se souhlasem pacienta, který byl před očkováním řádně poučen o účelu výkonu, možných důsledcích, známých alternativách a předpokládaných rizicích očkování. Rozhodnutí o formě souhlasu je na daném zdravotnickém zařízení. (Fait a kol., 2009, s. 101) Alternativy očkování jsou samozřejmě screening, používání kondomů a mužská obřízka. Ta se však moc nedoporučuje, kvůli falešnému pocitu bezpečí a následnému zvýšení rizika infekce. (Prymula, 2007, s. 218)

Dle České gynekologické a porodnické společnosti ČLS JEP není nutné před očkováním proti HPV provést jakékoliv vyšetření či test (onkologická cytologie, kolposkopie). Vakcinované pacientky (u dětí rodiče) však musí být řádně poučeny o důležitosti a nutnosti pravidelných gynekologických prohlídek. (Prymula, 2007, s. 286) Očkování neznamená zrušení provádění pravidelných preventivních prohlídek u gynekologa. (Petrů, 2007, s. 76)

Očkování mohou podstoupit i ženy s abnormálním výsledkem onkologické cytologie, kondylomaty nebo s ošetřenou prekancerózou v anamnéze. Je ovšem nutné tyto pacientky informovat o možném nižším efektu vakcinace. Navíc vakcína nemá terapeutický efekt. (Prymula, 2007, s. 286)

U plošného očkování, které je hrazené ze zdravotního pojištění, je vždy vybrána jedna z vakcín. Tento výběh záleží na daném státě. Například v Austrálii zvolili v roce 2007 kvadrivalentní vakcínu Silgard. Naproti tomu ve Velké Británii zvolili roku 2008 bivalentní vakcínu Cervarix, ale na základě australských dat došlo ke změně a k plošné vakcinaci se od roku 2011 používá také vakcína Silgard. (Fait, 2012, s. 242)

7.1 APLIKACE A OČKOVACÍ SCHÉMA

Očkování se skládá z 3 dávek vakcíny po 0,5 ml, které se aplikují intramuskulárně. (Petrů, 2007, s. 76) Doporučeným místem aplikace je deltový sval, popřípadě horní anterolaterální část stehenního svalu. Aplikace do gluteální oblasti není doporučována z důvodu různé vrstvy tuku a menší lymfatické drenáže. Vakcína se nesmí podávat intravaskulárně a s intradermálním a subkutánním podáním nejsou zkušenosti. Zvýšenou pozornost je nutno věnovat osobám s poruchami koagulace, protože i po intramuskulární aplikaci může dojít ke krvácení. (Driák, Dyrhonová a Tachezy, 2009) Vakcína se skladuje v ledničce a před aplikací je důležité důkladné protřepání, kdy se z čiré tekutiny stane bílá, zkalená suspenze. (Freitag, 2006, s. 329-330)

Očkovací schéma u vakcíny Silgard je 0, 2, 6. Druhá dávka vakcíny se aplikuje za 2 měsíce od 1. a 3. za 4 měsíce od 2. očkovací dávky. (Petrů, 2007, s. 76) Vakcína Cervarix se aplikuje v časovém schématu 0, 1, 6 měsíců. (Driák, Dyrhonová a Tachezy, 2009) Pokud je nutné vakcinační schéma upravovat, u vakcíny Silgard je nutný rozestup mezi první a druhou dávkou minimálně jeden měsíc a mezi druhou a třetí dávkou tři měsíce. U vakcíny Cervarix lze druhou dávku aplikovat mezi 1. až 2,5. měsícem po první dávce a třetí dávku mezi 5. až 12. měsícem po první dávce. Celá vakcinace však musí u obou vakcín proběhnout maximálně během jednoho roku. (Sehnal, 2013, s. 24) Nutnost dalšího přeočkování zatím nebyla stanovena. (Petrů, 2007, s. 76) Vakcíny jsou nekompatibilní a nelze je tedy kombinovat. Je nutné aplikovat vždy 3 dávky téže vakcíny. (SÚKL, 2008, s. 2) Pokud je někdo naočkovaný bivalentní vakcínou Cervarix a projeví poté zájem nechat se naočkovat i proti genitálním bradavicím, není z imunologického hlediska žádný důvod k nepřeočkování. (Kongresový list, 2014, s. 7)

Dosavadní prokázaná délka účinnosti vakcíny Cervarix je 8,4 let a klinické studie dále probíhají. Délka účinnosti se totiž odhaduje na 10 let. U vakcíny Silgard je ověřená účinnost 5 let. (Sláma, 2011, s. 260) K průkazu vytvoření imunitní paměti došlo v jedné studii, kdy byla podskupině očkovaných jedinců aplikována po 5 letech od začátku vakcinace provokační dávka a došlo k silné a rychlé anamnestické odpovědi, která převyšovala hodnotu protilátek proti HPV naměřených po 1 měsíci po třetí dávce očkování. (Fait a kol., 2009, s. 53) Za humorální imunitní odpověď jsou zodpovědné paměťové B buňky, kdy byla prokázána jejich přítomnost v postvakcinačním období. Paměťové buňky se ukrývají v lymfoidní tkáni a jsou tedy přístupné kdekoliv. Sekundární imunitní odpověď je tak díky nim robustnější a rychlejší. (Fait a kol., 2009, s. 89)

Efekt vakcíny, tzn. redukce vzniku karcinomu děložního čípku, lze očekávat za 15–25 let. (Rob a kol., 2011, s. 97)

7.2 OČKOVÁNÍ ŽEN

Nejvyšší ochrana po vakcinaci byla u obou vakcín dosažena u očkování populace, která se s HPV infekcí ještě nesetkala. U sexuálně aktivních žen byla efektivita snížena vlivem zastoupení pacientek, které byly séropozitivní, HPV DNA pozitivní a pacientek s abnormálním cytologickým nálezem. (Sláma, 2011, s. 259)

V otázce ideálního věku pro očkování je důležité zohlednit některé rizikové skupiny adolescentních dívek, které začínají svůj sexuální život poměrně brzo. Komise ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) v USA doporučuje pro očkování dívek věk 11-12 let. (Sehnal a kol., 2012, s. 73) Podle České gynekologické a porodnické společnosti ČLS JEP je pro vakcinaci optimální doba po těsném dosažení 15. let. (Prymula, 2007, s. 286) Nesmíme zapomínat na fakt, že dívky v adolescentním věku jsou vystaveny vyššímu riziku nákazy, a to z důvodu dozrávání pohlavních orgánů. Přibližně do 15. roku života dochází k vývoji děložního čípku a ke zvětšování dělohy do své tzv. ženské podoby. V tomto věku teprve dochází k tvorbě cervikálního hlenu, který zabezpečuje zdravé přirozené poševní prostředí. Dívky tedy do tohoto vývoje nemají dostatečnou slizniční imunitu, a nejsou tak chráněny před vstupem HPV infekce do organismu. (Feketová, 2011, s. 13)

V České republice od roku 2012 je očkování 13letých dívek hrazeno zdravotními pojišťovnami. Už na konci roku 2010 bylo u nás naočkováno 145 tisíc dívek a žen ve věkové skupině 9-26 let, což je přibližně 12 %. Z toho počtu se 71 % nechalo očkovat vakcínou Silgard a 29 % očkovací látkou Cervarix. (Fait, 2012, s. 242)

FDA (Food and Drug Administration) zamítl schválení očkování žen ve věku 27–45 let z důvodu neprokázání účinnosti vakcíny na tuto věkovou kategorii. (Dražan, 2011, s. 129) Otázkou je, zda právě tyto ženy nejsou vlivem současného trendu odkladu reprodukce vystaveny vyššímu riziku nově získané infekce z důvodu hledání životního partnera. Je sice možné, že tyto ženy už jsou nositelkami viru, ale očkování přináší ochranu před reinfekcí a infekcí dalšími typy HPV. (Fait a kol., 2009, s. 60-61) Musíme však myslet i na to, že efektivita vakcíny s věkem klesá a je úměrná věku a potenciálnímu riziku získání nové infekce. To znamená, že s navyšujícím se počtem nových partnerů se zvyšuje i riziko nákazy HPV infekcí. (Rob a kol., 2011, s. 100)

Ve studiích bylo zjištěno, že u očkováných žen se v cervix-vaginálním sekretu nachází specifické protilátky. Zjistila se přítomnost IgA a IgG protilátek. Zatímco účast slizničních

IgA protilátek na ochraně je jen částečná a okrajová, IgG protilátky se objevily u všech očkováných a předpokládá se jejich schopnost transdukce přes cervikální epitel a to v takovém množství, aby mohly přímo lokálně zabránit rozvoji infekce. Ukázalo se také, že jejich hladiny se v souvislosti s menstruačním cyklem mění. Nejvyšších hodnot dosahují v proliferační fázi cyklu a naproti tomu nejnižších během ovulace. Zatím však není známo, zda nízké hladiny protilátek během ovulace mohou souviset se zvýšeným rizikem infekce v tomto období menstruačního cyklu. Při užívání hormonální antikoncepce se hodnoty IgG protilátek neměnily. Byly stabilní během celého menstruačního cyklu. Sérové IgG protilátky jsou v krvi v podstatně vyšších hladinách než v cervikálním sekretu. (Fait a kol., 2009, s. 80) Hladiny protilátek po vakcinaci jsou vyšší než po prodělané přirozené infekci, a to z důvodu, že u přirozené infekce nevzniká virémie, nejsou přítomny známky zánětu, nezpustí se produkce zánětlivých cytokinů a dojde k nedostatečné aktivaci antigen prezentujících buněk. (Chlábek, Smetana a Boštíková, 2010, s. 308)

Užívání hormonální antikoncepce neovlivnilo ve studiích imunitní odezvu. Současné užívání hormonální antikoncepce ve studiích dosáhlo 57,5 %. (Fait a kol., 2009, s. 64)

7.3 OČKOVÁNÍ MUŽŮ

V otázce očkování mužů se doporučuje očkovat nejen proti vysoce rizikovým typům, ale také proti nízké rizikovým. (Fait a kol., 2009, s. 65) Navíc jediná indikovaná očkovací látka proti HPV pro chlapce a mladé muže je Silgard. (Fait, 2012, s. 241) FDA nově uznala data, která prokazují ochranu proti análnímu karcinomu a rozšíření věku pro vakcinaci mužů do 26 let. Vakcína je tedy určena pro muže od 9 do 26 let. (Fait, 2012, s. 14, 19) Vakcinace mužů má smysl, ovšem vzhledem k vysokým nákladům je jejich očkování diskutabilní. (Prymula, 2007, s. 219) V plošné vakcinaci mužů totiž dojde ke snížení incidence HPV infekce pouze o 2–3 % (Sláma, 2011, s. 260)

„Pro nedostatek údajů o imunogenitě, bezpečnosti a účinnosti se nedoporučuje očkovat děti mladší 9 let.“ (Petrů, 2007, s. 76) Nicméně WHO zařadila vakcínu proti HPV mezi nejbezpečnější na nejúčinnější dostupné vakcinační metody. Vakcíny jsou vyráběny pomocí genetického inženýrství, a jsou tedy absolutně neinfekční. (Lékařské listy, 2014, s. 4)

7.4 TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ

Chybějí studie, které by vylučovaly ohrožení plodu při očkování během těhotenství, proto se doporučuje očkování odložit. (Fait, 2009, s. 26) Pokud by byla žena před otěhotněním očkovaná pouze jednou očkovací dávkou, očkování se přeruší a po porodu se celá vakcinace opakuje a žena dostane plnou sérii 3 dávek. Pokud žena absolvovala dvě dávky očkování, třetí dávka se aplikuje až po porodu. Vakcinace je v tomto případě považována za úplnou a dostatečně účinnou. Pokud žena podstoupila celé očkování, 3 vakcinační dávky, není to důvod k přerušení těhotenství. (Chlíbek, Smetana a Boštíková, 2010, s. 310) Během vývojového programu uvedlo alespoň jedno těhotenství 3 315 žen. 1 657 žen dostalo očkovací vakcínu Silgard a 1 658 placebo. U těhotenství, kde se jeho počátek předpokládal do 30 dnů od vakcinace, se objevilo 5 případů vrozených vývojových vad u očkovaných žen oproti 0 případům ve skupině žen s placebem. U těhotenství, jehož začátek byl více než 30 dní od vakcinace, se vyskytlo 10 vrozených anomálií ve skupině očkovaných žen ve srovnání s 16 případy vrozených anomálií žen dostávajících placebo. Nicméně tyto druhy anomálií se shodovaly s druhy obecně se vyskytujícími u těhotných žen ve věku 16 až 26 let. Vakcína proti HPV tak byla zařazena Úřadem pro potraviny a léčiva v USA ve vztahu k očkování těhotných do kategorie B. To znamená, že očkování se nedoporučuje, ale ve studiích na zvířatech nebyly prokázány teratogenní účinky. (Fait a kol., 2009, s. 63) Během kojení rovněž nebylo zjištěno vyšší riziko ohrožení oproti užívání placeba. (Fait, 2009, s. 26) Během klinických studií dostávalo celkem 995 kojících matek vakcínu Silgard nebo placebo a výsledky nežádoucích účinků byly srovnatelné. I vakcinační imunogenita byla srovnatelná u kojících a nekojících žen. (Fait a kol., 2009, s. 63)

7.5 KONTRAINDIKACE A NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Mezi kontraindikace očkování patří přecitlivělost na kteroukoliv složku vakcíny a akutní horečnaté stavy. (Prymula, 2007, s. 284)

V USA bylo v předregistračních studiích zjištěno vysoké procento výskytu vazovagálních synkop po očkování. Během nich došlo k úrazům hlavy, zlomeninám a subdurálním nebo subarachnoidálním hematomům. Synkopy jsou však velmi častou komplikací u jakéhokoliv očkování mladých lidí. Proto se také doporučuje po očkování posečkat v čekárně lékaře ještě 20-30 minut po očkování, aby se předešlo úrazům a také pro možnost včasného zabránění anafylaktickému šoku. (SÚKL, 2008, s. 2-3) V peregistračním vyhodnocování nežádoucích účinků bylo zaznamenáno 19 případů synkop s tonicko-klonickými záškuby. (SÚKL, 2009, s. 3) Z hlášení VAERS pro kteroukoliv vakcínu bylo celkem hlášeno 35 % synkop ve věkové

kategorii 10-18 let v letech 1990-2004. Od zahájení očkování bylo celosvětově aplikováno okolo 40 milionů dávek a nebyla zaznamenána závažná komplikace, která by prokazatelně souvisela s očkováním vakcínou Silgard. (Fait a kol., 2009, s. 61) Vztah potíží k očkování Silgardem nebyl prokázán a přínos očkování pořád převažuje nad možnými riziky. (SÚKL, 2009, s. 3)

V dalších sedmi studiích, které byly prováděné na 11 778 lidech ve věku 9-26 let a na 9 686 kontrolách, kde sledovaly bezpečnost, došli k výsledkům, které jsou popsány v tabulce č. 4. (Fait a kol., 2009, s. 61)

Tabulka č. 4 Nežádoucí účinky po očkování vakcínou proti HPV

Nežádoucí účinek	Četnost v % při podání vakcíny	Četnost v % při podání placebo
Bolest	83,9	75,4
Otok	25,4	15,8
Erytém	24,6	18,4
Svědění	3,1	2,8
Horečka	10,3	8,6

Zdroj: Fait a kol., 2009, s. 61

Nežádoucí účinky jsou obvykle místní a jejich trvání je přechodné a průměrně trvá 3,3 dny. Byly zjištěny častější nežádoucí účinky po použití bivalentní vakcíny. Tento jev je připisován intenzivnější stimulaci imunitních mechanismů vlivem použitého adjuvans systému AS04. (Sláma, 2011, s. 25)

Po prvním roce očkování bylo dle amerických dat hlášeno patnáct případů rozvoje Guillain-Barré syndromu po očkování. Jedná se o akutní autoimunitní polyradikuloneuropatii. Nejzávažnějším hlášeným nežádoucím účinkem je úmrtí. To bylo hlášeno dvakrát na území EU (v Německu a Rakousku) a třikrát v USA. Nicméně ani v jednom případě se nepotvrdila souvislost mezi úmrtím a očkováním. (SÚKL, 2008, s. 2-3)

7.6 OČKOVÁNÍ A VÝKON NA DĚLOŽNÍM ČÍPKU

Ukázalo se, že u vakcinované populace se snížil výskyt jak přednádorových změn na děložním hrdle, tak výskyt genitálních bradavic. (Lékařské listy, 2014, s. 4) Vakcinace má také nepřímý přínos. Vlivem snížení prekanceróz děložního hrdla dochází také k redukci excizních výkonů na děložním hrdle. Ty jsou spojeny s negativním dopadem na průběh těhotenství. V účinnostních studiích byl zjištěn pokles excizních výkonů na děložním hrdle o 42 % po vakcinaci kvadrivalentní vakcínou a o 69 % u použití bivalentní vakcíny. (Sláma, 2011, s. 260)

Při studiích došlo k analýze specifické skupiny žen (1701 žen), které buď byly očkovány kvadrivalentní vakcínou (686 žen), anebo očkovány vůbec nebyly (1015 žen) a musely poté v souvislosti s HPV infekcí podstoupit zákrok na děložním čípku, pochvě nebo vulvě. Bylo potvrzeno, že předešlé očkování mělo příznivý dopad na riziko vývoje nového onemocnění po prodělaném zákroku. Toto riziko se téměř dvojnásobně snížilo po zákroku na děložním čípku a 1,5x po zákroku na vulvě nebo pochvě. Předpokládá se totiž, že během zákroku dojde k naprosté eliminaci HPV a neočkované ženy tedy zůstávají na rozdíl od očkováných v setrvávajícím riziku rozvoje nového onemocnění. Výsledky tedy podporují toto cílené očkování, kdy by mělo stačit u žen, u kterých bylo zjištěno některé z těchto závažných onemocnění, zahájit očkování nebo podat alespoň dvě vakcinační dávky a po neodkladném zákroku by bylo očkování dokončeno. (Petráš, 2012, s. 5-6)

7.7 PSYCHOLOGICKÉ ASPEKTY OČKOVÁNÍ

Očkování je nejúčinnější opatření k zábraně rozvoji mnoha infekčních nemocí. Musíme si však uvědomit, že děti a dospívající se mnohdy očkování bojí a vzbuzuje v nich strach nejen ze samotného očkování, ale i z možných nežádoucích účinků, které mohou očkování doprovázet. U mnoha jedinců už samotná injekční stříkačka může vyvolat negativní postoje. Už pouhé slovo nádor v mnoha lidech vyvolává strach. Podle statistik, které uvádějí, že každý třetí člověk v ČR onemocní rakovinou a každý čtvrtý umírá, se s rakovinou ve svém blízkém či vzdáleném okolí setká každý člověk. Možná právě z toho důvodu se zvyšuje zájem rodičů a dospívajících o očkování jako prevenci rakoviny děložního čípku. Snižujícím faktorem počtu očkováných může být i fakt, že přibližně 20 % dívek, kterým rodiče nabízejí očkování, již sexuální zkušenosti mají a nedostatečná informovanost je vede k demotivaci k očkování proti HPV. Vysoké riziko představuje i orální sex, který je v dnešní době čím dál více rozšířený. S touto rostoucí oblibou orálního sexu roste i incidence rakoviny úst a krku, což vyplynulo z amerických studií. Mnoho lidí si toto riziko neuvědomuje. Papillomavirus je

stokrát nakažlivější než HIV virus. Musíme si uvědomit, že ani kondom nezaručuje 100% ochranu. (Fait a kol., 2009, s. 93, 94) Je velmi nutné podávat informace veřejnosti o nemocech způsobených lidskými papilomaviry a o ochraně proti nim. (Lékařské listy, 2014, s. 4)

Méně rizikové typy HPV způsobují kondylomata. Jejich léčba probíhá lokální destrukcí a jedná se o relativně snadnou metodu. Nicméně tendence kondylomat k rekurenci je vysoká a časté návraty způsobují u člověka frustraci. Už samotné kondylomata negativně ovlivňují jak sebehodnocení jedince, tak jeho sexuální život a k tomu se ještě navíc přidává fakt, že po odstranění rozsáhlejších lézí zůstávají jizvy. (Fait a kol., 2009, s. 48-49)

8 EDUKACE A OTÁZKA VZDĚLÁVÁNÍ ZDRAVOTNÍKŮ

Edukace jedinců, popřípadě rodičů mladých dívek, kteří se rozhodnou pro očkování proti HPV, je nutná, a to z důvodu zabránění nedorozumění, že očkování chrání jedince před všemi sexuálně přenosnými infekcemi. Navíc jelikož vakcinace proti HPV není zacílená proti všem typům lidských papilomavirů, je v edukaci důležité zdůraznit přetrvávající potřebu pravidelných gynekologických prohlídek. (Brotherton and Gertig, 2011, s. 630)

Je třeba mít na paměti, že vzdělávání zdravotníků je potřeba řešit, protože mají důležitou roli v oblasti edukace pacientů. Je třeba, aby byli schopni dát ženám/mužům přesné a přiměřené informace vzhledem k věku v oblasti jak screeningu, tak v očkovacích programech zaměřených na prevenci HPV infekce. Je důležité, aby byli schopni podat přesné informace o výhodách a nevýhodách. Edukace nezahrnuje jen komunikační schopnost, ale je nutné vzít v úvahu i kulturu, hodnoty a přesvědčení, a to jak pacientů, tak i zdravotníků. Nedávný průzkumu pediatriů v USA zjistil, že lékaři, kteří měli silnou náboženskou víru a byli konzervativnější, doporučovali vakcínu proti lidským papilomavirů svým klientům méně. Různí lidé mohou využívat stejné informace z různých pohledů. Úroveň vzdělání tedy hraje důležitou roli v chápání jakýchkoliv informací, které jsou prezentovány. Vzdělávání, školení a motivace zdravotníků hraje významnou roli v pomoci ženám a mužům, v pochopení významu screeningových metod a očkování jakožto ochraně před lidskými papilomaviry. Samozřejmě by se nemělo zapomínat na vliv medií, kdy i mediální příběhy mohou zvýšit zapojení se žen do pravidelných screeningových programů. Nicméně stále se objevují nové informace o vakcínách a také o HPV obecně a náročným úkolem je, aby poskytovatelé zdravotní péče znali nové skutečnosti a drželi krok s událostmi. (Szarewski, 2011, s. 41-42)

9 ROZDÍL MEZI VAKCÍNAMI SILGARD A CERVARIX

Poprvé výsledky srovnávacích studií zazněly na 25. světovém kongresu s tematikou lidského papilomaviry, který se konal od 8. do 14. 5. 2009 ve švédském městě Malmö. (Chlíbek, 2009, s. 14)

Vakcína SILGARD je zaměřena proti 4 typům HPV (6, 11, 16 a 18) na rozdíl od bivalentní vakcíny CERVARIX (proti typům 16 a 18). Obě vakcíny jsou vysoce efektivní, bezpečné a prokazují minimum nežádoucích účinků. Jejich rozdíl spočívá v odlišné výrobní technologii s rozdílem použitého adjuvans. Přidaná hodnota kvadrivalentní vakcíny spočívá v ochraně před neonkogenními typy, které dávají vznik kondylomatům, a přidaná hodnota bivalentní vakcíny tkví ve zkřížené protekci i proti blízkým nevakcinačním typům. Zejména protektivitu proti HPV typu 45. Ten je v naší populaci zastoupen u 5 % spinocelulárních karcinomů a 17 % adenokarcinomů. Částečný efekt prokazuje taky u typů 31, 33 a 35. (Rob a kol., 2011, s. 99)

V šesti klinických studiích hodnotících obě vakcíny, kde bylo zařazeno 47 236 očkovaných žen, došli k závěru, že po vakcíně Cervarix měly ženy méně lézí na anu, vulvě, pochvě a cervixu s 93% účinností a u vakcíny Silgard s 62% účinností.

Kritériem pro hodnocení imunitní odpovědi na očkování je měření specifických sérových anti-L1 VLP protilátek. Nicméně u každé z vakcín se používá jiná metoda, a proto nemohou být výsledky srovnávány. U vakcíny Silgard se pro hodnocení používá kompetitivní radioimunoesej nebo kompetitivní Luminex imunoesej, kdežto pro vakcínu Cervarix je používá klasická ELISA metoda. Aby mohly být vakcíny porovnány, byla provedena srovnávací studie na 1 106 ženách ve věku 18-45 let, kde polovina žen dostala kvadrivalentní vakcínu a polovina bivalentní vakcínu. U obou vakcín pak byla použita k vyhodnocení analytická metoda pseudovirionová neutralizační esej. Očkované ženy byly rozděleny do tří věkových kategorií, a to 18-26, 27-35 a 36-45 let. Hodnotily se hladiny neutralizačních protilátek jeden měsíc po třetí očkovací dávce, a to pro HPV typu 16 a 18. Proti HPV-16 byly hladiny protilátek u vakcíny Cervarix 2,3-4,8x vyšší oproti vakcíně Silgard a pro HPV typu 18 byly hladiny u Cervarixu dokonce 6,8-9,1x vyšší. Bylo také zjištěno, že pronikání IgG protilátek do cervikálního sekretu je u obou vakcín srovnatelné, ale tím, že se u Cervarixu tvoří více sérových protilátek, byl obsah protilátek v cervikálním sekretu u bivalentní vakcíny 3x vyšší než u kvadrivalentní vakcíny Silgard. V otázce indukce paměťových B buněk byla hodnota v 7. měsíci 2,7x vyšší u Cervarixu oproti Silgardu. (Chlíbek, Smetana a Boštíková, 2010, s. 309-310)

Nicméně vakcíně Cervarix oproti kvardivalentní vakcíně Silgard chybí indikace k ochraně před kondylomaty a indikace k podávání vakcíny chlapcům. (Fait, 2008, s. 406)

10 SHRNU TÍ TEORETICKÝCH VÝCHODISEK A JEJICH VÝZNAM

Lidský papilomavirus je virus, který zapříčiňuje vznik rakoviny děložního čípku. Je známo více než 100 typů HPV a postihuje jak ženy, tak muže. Přenos infekce je nejčastěji pohlavní cestou. Sexuální promiskuita, časné zahájení sexuálního života a kouření stále patří mezi rizikové faktory. (Petrů, 2007, s. 76) Takzvané genitální typy HPV způsobují nejen rakovinu děložního hrdla, ale také podmiňují onemocnění anogenitální oblasti (rakovina vulvy, vagíny, penisu a anu) a také oblasti extragenitální, kde patří například karcinom orofaryngu a dutiny ústní a opakující se respirační papilomatózy. (Brotherton and Gertig, 2011, s. 627)

Léčba rakoviny děložního čípku je obtížná, složitá a ne vždy úspěšná. (Blažek, 2007, s. 155)

V současné době máme na trhu dvě vakcíny proti HPV infekci, kvadrivalentní vakcínu Silgard a bivalentní vakcínu Cervarix. Obě vakcíny na základě studií vykazují 100% účinnost a pokrývají více než 70 % karcinomů hrdla děložního. (Prymula, 2007, s. 216)

Kvadrivalentní vakcína Silgard se stala první registrovanou vakcínou proti nádorovému onemocnění. Je určena nejen k prevenci rakoviny děložního hrdla, ale také proti cervikálním a vulvárním dyspláziím vyššího stupně, k prevenci kondylomat a infekcí způsobených HPV typu 6, 11, 16 a 18. Současně chrání také proti části nádorů penisu a rekta. Vakcínou Silgard lze očkovat dívky ve věku 9 – 26 let a chlapce v rozmezí 9 – 15 let. (Fait, 2007, s. 13; 2009, s. 26) FDA nově uznala data, která prokazují ochranu proti análnímu karcinomu a rozšíření věku pro vakcinaci mužů do 26 let. (Fait, 2012, s. 19) Vakcína Cervarix je určena k prevenci cervikálních karcinomů a neoplázií způsobených HPV typy 16 a 18. (SÚKL, 2008, s. 2) Bivalentní vakcína je určen pro ženy a dívky ve věku 10-26 let. (Fait, 2012, s. 19)

V současné době jsou do preventivních očkovacích programů proti HPV zařazeny pouze ženy, z důvodu vysoké ceny vakcíny. Nicméně v budoucnosti by mohli být do programů zařazeni i muži, z důvodů zvýšení cenové dostupnosti vakcíny. (Brotherton and Gertig, 2011, s. 629)

Dosavadní prokázaná délka účinnosti vakcíny Cervarix je 8,4 let a klinické studie dále probíhají. Délka účinnosti se totiž odhaduje na 10 let. U vakcíny Silgard je ověřená účinnost 5 let. (Sláma, 2011, s. 260)

Efekt vakcíny, tzn. redukce vzniku karcinomu děložního čípku, lze očekávat za 15–25 let. (Rob a kol., 2011, s. 97)

Edukace očkovaných jedinců a popřípadě rodičů mladých dívek je nutná, a to z důvodu zabránění nedorozumění, že očkování chrání jedince před všemi sexuálně přenosnými

infekcemi. Navíc jelikož vakcinace proti HPV není zacílená proti všem typům lidských papilomavirů, je v edukaci důležité zdůraznit přetrvávající potřebu pravidelných gynekologických prohlídek. (Brotherton and Gertig, 2011, s. 630)

Globálně je očkování jedním z neúspěšnějších a nákladově nejefektivnějších opatření v oblasti veřejného zdraví. (De Sanjosé, Alemany, Castellsagué and Bosch, 2008, s. 598)

Téma očkování proti rakovině děložního čípku bylo zvoleno za účelem předložení publikovaných poznatků z této oblasti, prokázání přínosu pro populaci a předložení publikovaných údajů o dostupných vakcínách proti HPV. Tato práce je určena odborné veřejnosti, popřípadě porodním asistentkám, za účelem předložení základních informací, které je nutné znát pro edukaci klientů/pacientů.

ZÁVĚR

Prvním cílem bakalářské práce bylo předložit publikované poznatky o papilomavirech, jakožto původcích karcinomu děložního čípku, a možnostech prevence proti těmto virům. Lidský papilomavirus je virus, který zapříčiňuje vznik rakoviny děložního čípku. Jedná se o virus, u kterého je známo více než 100 typů a postihuje jak ženy, tak muže. (Petrů, 2007, s. 76) Přibližně 40 z nich infikuje oblast genitálního traktu. (Šimůnková, 2007, s. 60) Takzvané genitální typy HPV způsobují nejen rakovinu děložního hrdla, ale také podmiňují onemocnění anogenitální oblasti (rakovina vulvy, vagíny, penisu a anu) a také oblasti extragenitální, kam patří například karcinom orofaryngu a dutiny ústní a opakující se respirační papilomatózy. (Brotherton and Gertig, 2011, s. 627) Přijetí vakcíny Silgard na trh umožnilo primární prevenci proti rakovině děložního čípku. (Fait, 2009, s. 26) Očkování však neznamená zrušení provádění pravidelných preventivních prohlídek u gynekologa. (Petrů, 2007, s. 76) Alternativy očkování jsou screening, používání kondomů a mužská obřízka. (Prymula, 2007, s. 218) **První cíl byl splněn.**

Druhým cílem bylo předložit publikované poznatky o dostupných vakcínách proti lidským papilomavirům na trhu. V červnu roku 2006 byla společností Merck uvedena v USA na trh kvadrivalentní vakcína Gardasil a v září 2006 byla v celé Evropské unii schválena tato vakcína pod komerčním názvem Silgard. O rok později, v květnu roku 2007, v Austrálii konkurenční firma GlaxoSmith Kline uvedla na trh bivalentní vakcínu Cervarix. Na světový trh se pak dostala v září roku 2007. (Feketová, 2011, s. 13) Vakcína Silgard je určena nejen k prevenci rakoviny děložního hrdla, ale také proti cervikálním a vulvární dyspláziím vyššího stupně a k prevenci kondylomat. Chrání proti infekcím způsobených HPV typu 6, 11, 16 a 18. (Fait, 2009, s. 26) Zkříženě chrání také proti HPV typu 31. Vakcína Cervarix chrání proti HPV typu 16 a 18 a zkříženě proti HPV 31, 33 a 45. (Sláma, 2011, s. 258) Principem vakcinace je vytvoření paměťových buněk a protilátek proti předloženému viru. (Fait a kol., 2009, s. 51) **Druhý cíl byl splněn.**

Třetím cílem bylo srovnat dostupné vakcíny proti HPV. Vakcína SILGARD je zaměřena proti 4 typům HPV (6, 11, 16 a 18) na rozdíl od bivalentní vakcíny CERVARIX (proti typům 16 a 18). Jejich rozdíl spočívá také v odlišné výrobní technologii s rozdílem použitého adjuvans. (Rob a kol., 2011, s. 99) V jedné studii, která hodnotila hladiny neutralizačních protilátek jeden měsíc po třetí očkovací dávce, a to pro HPV typu 16 a 18, došli k závěru, že proti HPV-16 byly hladiny protilátek u vakcíny Cervarix 2,3-4,8x vyšší oproti vakcíně Silgard a pro HPV typu 18 byly hladiny u Cervarixu dokonce 6,8-9,1x vyšší.

Bylo také zjištěno, že pronikání IgG protilátek do cervikálního sekretu je u obou vakcín srovnatelné, ale tím, že se u Cervarixu tvoří více sérových protilátek, byl obsah protilátek v cervikálním sekretu u bivalentní vakcíny 3x vyšší než u kvadrivalentní vakcíny Silgard. V otázce indukce paměťových B buněk byla hodnota v 7. měsíci 2,7x vyšší u Cervarixu oproti Silgardu. (Chlíbek, Smetana a Boštíková, 2010, s. 309-310) Nicméně vakcíně Cervarix oproti kvadrivalentní vakcíně Silgard chybí indikace k ochraně před kondylomaty a indikace k podávání vakcíny chlapcům. (Fait, 2008, s. 406) **Třetí cíl byl splněn.**

V otázce, zda je vakcinace proti HPV přínosem, se ukázalo, že u vakcinované populace se snížil výskyt jak přednádorových změn na děložním hrdle, tak výskyt genitálních bradavic. (Lékařské listy, 2014, s. 4) Vakcinace má také nepřímý přínos. Vlivem snížení prekanceróz děložního hrdla dochází také k redukci excizních výkonů na děložním hrdle a ty jsou pak spojeny s negativním dopadem na průběh těhotenství. (Sláma, 2011, s. 260) Přínos očkování je tedy v oblasti reprodukčního zdraví a oblasti kvality života nesporný. (Fait, 2011, s. 319)

REFERENČNÍ SEZNAM

1. ADAMS, Allie K., Trisha M. WISE-DRAPER and Susanne I. WELLS. Human Papillomavirus Induced Transformation in Cervical and Head and Neck Cancers. *Cancers* [online]. 2014, roč. 6, č. 3, s. 1793-1820 [cit. 2015-03-25]. ISSN: 2072-6694. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers6031793>
2. BÁLKOVÁ, Olga. HPV testování zachrání život. *Labor aktuell* [online]. 2014, roč. 2014, č. 2, s. 13-14 [cit. 2015-04-11]. ISSN: 1214-7672. Dostupné z: http://roche-diagnostics.cz/LaborAktuell/LA2014/Documents/LA0214/HPV_Balkova.pdf
3. BLAŽEK, Karel. Nová možnost prevence karcinomu děložního hrdla. *Kontakt* [online]. 2007, roč. 9, č. 1, s. 155-156 [cit. 2015-02-09]. ISSN: 1212-4117. Dostupné z: <http://casopis-zsfju.zsf.jcu.cz/kontakt/administrace/clankyfile/20120327104528280815.pdf>
4. BROTHERTON, J. ML. and Dorota M. GERTING. Primary prophylactic human papillomavirus vaccination programs: Future perspective on global impact. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* [online]. 2011, roč. 9, č. 8, s. 627-639 [cit. 2015-03-25]. ISSN: 1478-7210. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.1586/eri.11.78>
5. DE SANJOSÉ, Silvia, Laia ALEMANY, Xavier CASTELLSAGUÉ and F Xavier BOSCH. Human papillomavirus vaccines and vaccine implementation. *Women's Health* [online]. 2008, roč. 4, č. 6, s. 595-604 [cit. 2015-03-25]. ISSN: 1745-5057. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.2217/17455057.4.6.595>
6. DRAŽAN, Daniel. Novinky ve vakcinologii. *Vakcinologie* [online]. 2011, roč. 5, č. 3, s. 129-131 [cit. 2014-08-04]. ISSN: 1802-3150. Dostupné z: http://kramerius.medvik.cz/search/nimg/IMG_FULL/uuid:0809a9bd-69cd-11e3-93fe-d485646517a0#page=1
7. DRIÁK, Daniel, Markéta DYRHONOVÁ a Ruth TACHEZY. Vakcinace proti lidským papilomavirům a její kontroverze. *Gynekolog* [online]. 2009, roč. 18, č. 5, s. 180-185 [cit. 2015-02-09]. ISSN: 1210-1133. Dostupné z: <http://www.gyne.cz/clanky/2009/509c13.htm>
8. DVOŘÁK, Vladimír a Jiří ONDRUŠ. Vakcinace proti HPV v ČR. *Farmakoterapie*, 2007, roč. 3, č. 3, s. 285-286. ISSN: 1801-1209.
9. FAIT, Tomáš a kol. *Očkování proti lidským papilomavirům: kvadrivalentní HPV vakcína Silgard tři roky v klinické praxi*. Praha: Maxdorf, 2009. 118 s. ISBN: 978-80-7345-204-9.

10. FAIT, Tomáš. Dva roky klinické praxe s kvadrivalentní HPV vakcínou Silgard. *Medi news* [online]. 2009, roč. 2009, č. 1, s. 26 [cit. 2014-08-04]. ISSN: 1213-9866. Dostupné z: <http://www.edukafarm.cz/soubory/farminews-2009/036.pdf>
11. FAIT, Tomáš. Klinické využití kvadrivalentní HPV vakcíny Silgard. *Zdravotnické noviny* [online]. 2007, roč. 56, s. 13 [cit. 2014-08-04]. ISSN: 1805-2355. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/klinicke-vyuziti-kvadrivalentni-hpv-vakciny-silgard-333286>
12. FAIT, Tomáš. Očkování proti nemocem spojeným s HPV infekcí. *Lékařské listy*, 2012, roč. 2012, č. 2 (Pediatrie), s. 13-14, 19.
13. FAIT, Tomáš. Praktické aspekty očkování proti HPV infekci. *Farmakoterapie*, 2008, roč. 4, č. 4, s. 405-408. ISSN: 1801-1209.
14. FAIT, Tomáš. Současný pohled na očkování proti lidským papilomavirům. *Farmakoterapie*, 2011, roč. 7, č. 3, s. 313-319. ISSN: 1801-1209.
15. FAIT, Tomáš. Úloha pediatra v prevenci karcinomu děložního čípku. *Pediatrie pro praxi* [online]. 2012, roč. 13, č. 4, s. 239-242 [cit. 2015-02-10]. ISSN: 1213-0494. Dostupné z: <http://www.pediatriepropraxi.cz/pdfs/ped/2012/04/07.pdf>
16. FEKETOVÁ, Iveta. Očkovanie proti rakovine krčka maternice z pohľadu pediatra. *Nozokomiálne nákazy* [online]. 2011, roč. 10, č. 4, s. 12-13 [cit. 2015-02-09]. ISSN: 1336-3859. Dostupné z: http://www.mediconsulting.cz/index.php?option=com_content&view=article&id=77&Itemid=28
17. FREITAG, Pavel. Papillomavirové infekce v gynekologii a pediatrii. *Pediatrie pro praxi*, 2006, roč. 7, č. 6, s. 328-333. ISSN: 1213-0494.
18. HAMŠÍKOVÁ, Eva a kol. Očkování žen proti lidským papilomavirům: výsledky studie v České republice (vstupní data). *Praktická gynekologie*, 2014, roč. 18, č. 4, s. 230-235. ISSN: 1211-6645.
19. CHLÍBEK, Roman, Jan SMETANA a Vanda BOŠTÍKOVÁ. Současnost registrovaných HPV vakcín. *Pediatrie pro praxi* [online]. 2010, roč. 11, č. 5, s. 306-311 [cit. 2015-02-09]. ISSN: 1213-0494. Dostupné z: <http://www.pediatriepropraxi.cz/pdfs/ped/2010/05/07.pdf>
20. CHLÍBEK, Roman. Novinky ve vakcinaci proti HPV – výsledky srovnávací studie. *Zdravotnické noviny* [online]. 2009, roč. 58, č. 21, s. 14 [cit. 2015-02-09]. ISSN: 1805-2355. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/mlada-fronta-zdravotnicke-noviny-zdn/novinky-ve-vakcinaci-proti-hpv-vysledky-srovnavaci-studie-424621>

21. Očkování v zrcadle faktů, příklad první: HPV. *Kongresový list*, 2014, roč. 2014, č. 2, s. 4-7.
22. PETRÁŠ, Marek. Příznivý dopad HPV očkování po léčebném zákroku. *Lékařské listy*, 2012, roč. 2012, č. 8, s. 5-6.
23. PETRŮ, Vít. Epochální možnost prevence karcinomu děložního čípku. *Alergie* [online]. 2007, roč. 9, č. 1, s. 76 [cit. 2014-08-04]. ISSN: 1212-3536. Dostupné z: http://www.tigis.cz/images/stories/Alergie/2007/01/11_konfer_epochalni_al_1-07.pdf
24. PRYMULA, Roman. Aktuální stav očkování proti HPV. *Gynekolog* [online]. 2007, roč. 16, č. 6, s. 216-220 [cit. 2015-02-10]. ISSN: 1210-1133. Dostupné z: <http://www.gyne.cz/clanky/2007/607cl1.htm>
25. PRYMULA, Roman. Novinky v očkování proti HPV. *Pediatric pro praxi* [online]. 2007, roč. 8, č. 5, s. 284 – 287 [cit. 2015-02-09]. ISSN: 1213-0494. Dostupné z: <http://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2007/05/07.pdf>
26. ROB, Lukáš a kol. Aktuální možnosti prevence karcinomu děložního hrdla. *Vakcinologie* [online]. 2011, roč. 5, č. 3, s. 97-100 [cit. 2014-08-04]. ISSN: 1802-3150. Dostupné z: http://kramerius.medvik.cz/search/nimg/IMG_FULL/uuid:046c85c8-69cd-11e3-93fe-d485646517a0#page=1
27. SEHNAL, Borek a kol. Očkování proti HPV infekci – pohled gynekologa. *Vakcinologie* [online]. 2012, roč. 6, č. 2, s. 66-75 [cit. 2014-08-04]. ISSN: 1802-3150. Dostupné z: http://kramerius.medvik.cz/search/nimg/IMG_FULL/uuid:2270d973-69cd-11e3-93fe-d485646517a0#page=1
28. SEHNAL, Borek. Nové poznatky o účinnosti HPV vakcinace. *Acta medicae*, 2013, roč. 2, č. 6 (Praktický lékař), s. 24-26. ISSN: 1805-398X.
29. SLÁMA, Jiří. Aktuální data o vakcinaci proti HPV. *Pediatric pro praxi* [online]. 2011, roč. 12, č. 4, s. 258-260 [cit. 2015-02-09]. ISSN: 1213-0494. Dostupné z: <http://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2011/04/08.pdf>
30. SMETANA, Jan a kol. HPV infekce, cervikální karcinom a vakcinace. *Postgraduální medicína*, 2011, roč. 13, č. 9, s. 968-971. ISSN: 1212-4184.
31. SÚKL, Očkování proti virům HPV. *Nežádoucí účinky léčiv* [online]. 2008, roč. 1, č. 1, s. 2-3 [cit. 2015-02-09]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-01-2008>

32. SÚKL, Silgard a riziko synkop provázených tonicko klonickými záškuby. *Nežádoucí účinky léčiv* [online]. 2009, roč. 2, č. 2, s. 3 [cit. 2014-08-04]. Dostupné z: http://www.sukl.cz/uploads/Farmakovigilance/Zpravodaj_NU_2_2009.pdf
33. SZAREWSKI, Anne. Social and psychological aspects of cervical screening. *Expert Review of Obstetrics & Gynecology* [online]. 2011, roč. 6, č. 1, s. 37-44 [cit. 2015-03-25]. ISSN: 1747-4108. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.1586/eog.10.69>
34. ŠIMŮNKOVÁ, Marta. Očkování proti karcinomu děložního hrdla. *Diagnóza v ošetrovatelství*, 2007, roč. 3, č. 2, s. 60-62. ISSN: 1801-1349.
35. Výzva k větší informovanosti pacientů o prevenci HPV onemocnění. *Lékařské listy*, 2014, č. 12, s. 4. ISSN: 0044-1996.

SEZNAM ZKRATEK A TABULEK

Seznam zkratek

μg – mikrogram

ACIP - Advisory Committee on Immunization Practices

AIN - anální intraepiteliální neoplazie

AIS – adenokarcinom in situ

AS04 – lipopolysacharidová látka, adjuvans bivalentní vakcíny Cervarix

CIN - cervikální intraepiteliální neoplazie

Corp. – corporation, korporace

č. – číslo

ČLS JEP - Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně

ČR – Česká republika

DNA - Deoxyribonukleová kyselina, nositelka genetické informace

ELISA - Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, imunologická metoda sloužící k detekci protilátek

EU – Evropská unie

FDA – Food and Drug Administration, Úřad pro kontrolu potravin a léčiv v USA

HIV - Human Immunodeficiency Virus

HPV – Human papillomavirus, lidský papilomavirus

HR HPV – vysoce rizikový typ lidského papilomaviru

HSIL – high-grade squamous intraepithelial lesion, těžké skvamózní intraepiteliální léze

IgA – slizniční protilátky

IgG – protilátky v séru

ISBN - International Standard Book Number

ISSN – International Standard Serial Number

KDH – karcinom děložního hrdla

kol. – kolektiv

L1 protein – strukturální kapsidový protein HPV virionu

LR HPV – nízkorizikový typ lidského papilomaviru

ml – mililitr

před n. l. – před naším letopočtem

RNA - Ribonukleová kyselina

roč. – ročník

s. – strana

STD – Sexually transmitted diseases, nemoci přenášené pohlavním stykem

SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

tzn. – to znamená

tzv. – takzvaný

USA – Spojené státy americké

VAERS – Vaccine Adverse Event Reporting System

VaIN – vaginální intraepiteliální neoplazie

VIN – vulvární intraepiteliální neoplazie

VLP – virus-like particle, viru podobná částice

vyd. – vydání

WHO - World Health Organization, Světová zdravotnická organizace

Seznam tabulek

Tabulka č. 1 Výskyt HPV v jednotlivých nádorech	11
Tabulka č. 2 Množství L1 proteinů v jedné dávce vakcín Silgard a Cervarix	20
Tabulka č. 3 Prevalence séropozitivity	23
Tabulka č. 4 Nežádoucí účinky po očkování vakcínou proti HPV	30