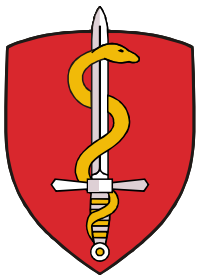


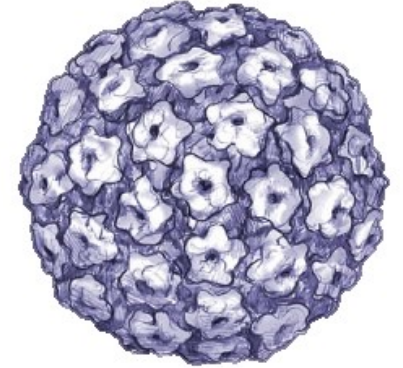
Účinnost HPV vakcinace po zahájení pohlavního života

CHLÍBEK ROMAN

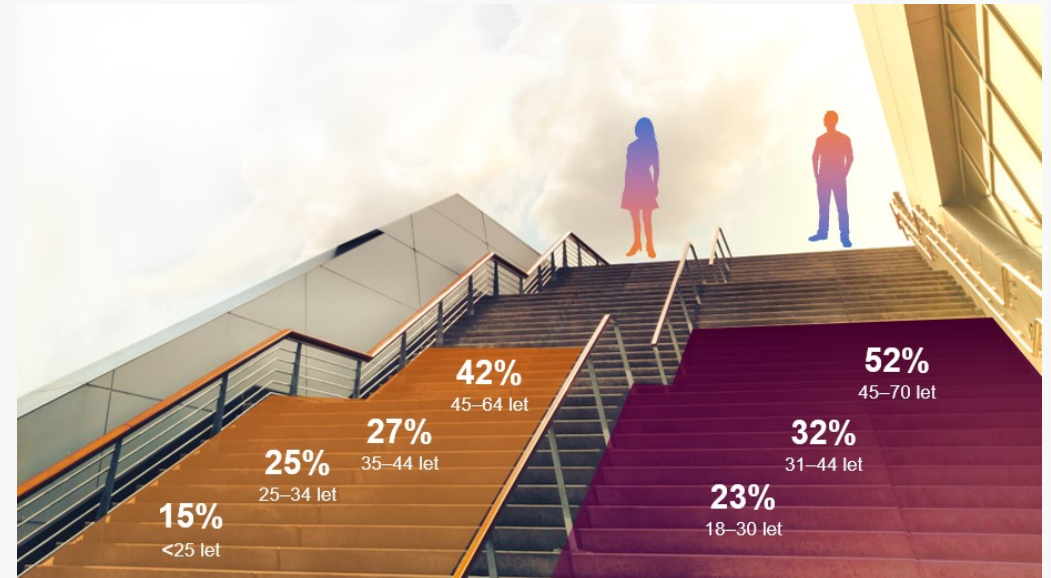
KATEDRA EPIDEMIOLOGIE
FAKULTA VOJENSKÉHO ZDRAVOTNICTVÍ
HRADEC KRÁLOVÉ
UNIVERZITA OBRANY V BRNĚ
2019



HPV infekce



- Riziko nákazy vysoké – až 80 %
- Infekce do 2 let od zahájení sexuálního života
- Nejvyšší incidence na začátku, pak pokles u žen, stabilní u mužů
- U 10 % infikovaných HPV perzistuje
 - epiteliální dysplazie u < 3 % infikovaných
 - karcinom u 1 % infikovaných
- Perzistence HPV stoupá s věkem
- Maximální účinnost vakcinace u HPV naivních
- Odlišná věková doporučení



Perzistence některého z > 40 HPV typů u žen a 37 HPV typů u mužů

HPV vakcinace



- 2006 – registrace první 4vHPV, děti 9-15 let + ženy 16-26 let
- 2010 – od věku 9 let (ženy, muži), *studie žen do 45, mužů do 26 let věku*
- Nové strategie
 - očkování chlapců/ mužů (ČR 2018)
 - očkování dospělých žen
- HPV vakcinace není účinná u již HPV infikovaných – co pozdní věk, co chirurgická léčba?
- Relaps v 5-30 % případů u neočkovaných
- Některá data ukazují signifikantní účinek vakcinace u žen a mužů po léčbě
 - redukce relapsů benigních (kondylomata) i maligních (prekancerózy) lézí u očkovaných

Horní věkový limit pro HPV vakcíny a účinnost



- **Evropa – EMA**

- pouze dolní věkový limit 9 let
- bez horní věkové hranice pro 2vHPV, 4vHPV a 9vHPV vakcínu (od 2010)

- **USA – FDA**

- od 2007 do 26 let pro 2vHPV a 4vHPV
- od roku 2019 do 45 let pro 2vHPV, 4vHPV a 9vHPV vakcínu
- podobně Austrálie – do 45 let pro dívky, pro chlapce do 26 let

- Účinnost HPV vakcín **vysoká** u HPV naivních osob

- Účinnost může být **nižší**

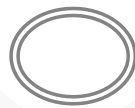
- s narůstajícím věkem, imunosuprimovaná osoba
- dospělý s více sexuálními partnery v minulosti & osoba s předchozí HPV infekcí

Doporučení k HPV vakcinaci u osob po zahájení sex života



- **Česká vakcinologická společnost ČLS JEP**
 - děti a dospělí od 9 do 26 let věku
- **Česká gynekologicko-porodnická společnost ČLS JEP**
 - všem bez rozdílu věku
- **Americký ACIP (USA) – aktualizace červen 2019**
 - všechny děti a dospělí od 9 do 26 let věku
 - dospělí >26 let do 45 let věku – není doporučeno všem – vybrané rizikové faktory (nový sexuální partner)
 - HPV vakcinace nemusí být nabízena většině dospělým osobám > 26 let věku
 - populační benefit HPV vakcinace osob 27-45 let věku je minimální
 - možný individuální benefit

Nové guidelines ČGPS ČLS JEP, zabývající se problematikou konizovaných pacientek



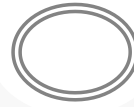
Doporučení ČGPS ČLS JEP k očkování proti HPV u žen s ošetřenou prekancerózou děložního hrdla

Vakcinace byla uvedena v naší zemi do praxe r. 2007. Zákonným ustanovením je tato aplikace hrazena ze zdravotního pojištění pro třináctileté dívky. Vakcinace je doporučována i dospělým ženám i chlapcům a mladistvým mužům.

Česká gynekologická a porodnická společnost ČLS JEP proto doporučuje vakcinaci proti HPV i ženám s diagnostikovanou prekancerózou děložního hrdla. Vakcínu lze aplikovat před ošetřením i po něm.

Doporučení a nabídka očkování pro pacientky po konizaci děložního hrdla

Účinnost HPV vakcinace u dospělých žen



- ¹Vysoká > 90% účinnost v prevenci CaCx a CIN lézí, v rámci randomizovaných, kontrolovaných studií
 - selektovaná populace mladých dívek s vysokou motivací a dodržováním protokolu
 - nemusí odpovídat reálnému životu a běžné populaci
- ²Lancet 2014 – 2vHPV, ženy 25+ (účinnost 81,1%); 26-35 (83,5%); 36-45 (77,2%)
- ³Kanadská studie 2014 „Účinnost 4v HPV vakcíny proti dysplaziím děložního hrdla“ u žen s abnormální cytologií před očkováním
- ⁴COCHRANE analýza 2018 (26 klin studií, 74 000 žen, 2vHPV a 4vHPV)
 - Ženy 18-45 let: evidence, že riziko CIN2+ lézí je podobné u očkovaných versus neočkovaných žen, RR 0,74 vs 1,04 (absence dat pro CIN3+ a AIS)

• Práce

PRO

PROTI

¹Lu B. et al. *BMC Infect Dis* 2011;11:13;

²Mahmud SM et al. *J Clin Oncol* 2014;32:438-443;

³Skinner SR et al. *Lancet* 2014;384:2213-27;

⁴Arbyn M et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 5. Art. No.: CD009069.

REVIEW



Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. A Cochrane review of randomized trials

M. Arbyn and L. Xu

Sciensano, Unit of Cancer Epidemiology/Belgian Cancer Centre, Brussels, Belgium

Cochrane review

Vynikající protekce CIN2+/AIS u mladých, HPV naivních dívek

PROTI

Neprokázaná protekce CIN2+ lézí u ženy 24-45 let bez ohledu na HPV status před očkováním

Outcome	A hr HPV DNA- ≥ 1 dose	B HPV16/18 DNA- 3 doses	C Regardless of HPV ≥ 1 dose
---------	------------------------------	-------------------------------	------------------------------------

Age group 15-26

High-grade intraepithelial neoplasia associated with HPV16/18			
1	CIN2+ 0.01 (0.00 to 0.05) ^{b2q1} [Fig1] ⊕⊕⊕⊕	0.07 (0.03 to 0.15) ^{b2q2} [Fig2a] ⊕⊕⊕⊕	0.46 (0.37 to 0.57) ^{b1q2} [F3a] ⊕⊕⊕⊕
2	CIN3+ 0.01 (0.00 to 0.10) ^{b1q1} ⊕⊕⊕⊕	0.07 (0.02 to 0.29) ^{b1q2} ⊕⊕⊕⊕	0.55 (0.45 to 0.67) ^{b1q1} ⊕⊕⊕⊕
3	AIS+ 0.10 (0.01 to 0.82) ^{b1q1} ⊕⊕⊕	0.12 (0.02 to 0.70) ^{b1q2} ⊕⊕⊕	0.36 (0.17 to 0.78) ^{b1q1} ⊕⊕⊕

Any high-grade intraepithelial neoplasia irrespective of HPV types			
4	CIN2+ 0.33 (0.25 to 0.43) ^{b4} ⊕⊕⊕⊕ 0.57 (0.44 to 0.76) ^{q1} ⊕⊕⊕	0.40 (0.25 to 0.64) ^{b2q1} ⊕⊕⊕⊕	0.70 (0.58 to 0.85) ^{b2q1} [F4a] ⊕⊕⊕⊕
5	CIN3+ 0.08 (0.03 to 0.23) ^{b2} ⊕⊕⊕⊕ 0.54 (0.36 to 0.82) ^{q1} ⊕⊕⊕	-	0.55 (0.43 to 0.71) ^{b2} [Fig4] ⊕⊕⊕⊕ 0.81 (0.69 to 0.96) ^{q1} [Fig4] ⊕⊕⊕
6	AIS+ 0.10 (0.01 to 0.76) ^{b1q1} ⊕⊕⊕	-	0.32 (0.15 to 0.67) ^{b1q1} ⊕⊕⊕⊕

Persistent HPV16/18 infection			
7	6M persisting 0.07 (0.05 to 0.90) ^{b1} ⊕⊕⊕	0.06 (0.05 to 0.08) ^{b4} ⊕⊕⊕⊕	0.44 (0.38 to 0.51) ^{b2} ⊕⊕⊕

Age group 24-45

High-grade intraepithelial neoplasia associated with HPV16/18			
8	CIN2+ -	0.16 (0.04 to 0.74) ^{b1q1} [Fig2b] ⊕⊕⊕	0.74 (0.52 to 1.05) ^{b1q1} [Fig3b] ⊕⊕⊕
9	CIN3+ -	-	-
10	AIS+ -	-	-

Any high-grade intraepithelial neoplasia irrespective of HPV types			
11	CIN2+ -	-	1.04 (0.83 to 1.30) ^{b1q1} [F4b] ⊕⊕
12	CIN3+ -	-	-
13	AIS+ -	-	-

Persistent HPV16/18 infection			
14	6M persisting -	0.11 (0.06 to 0.20) ^{b1q1} ⊕⊕⊕⊕	0.57 (0.47 to 0.69) ^{b1q1} ⊕⊕⊕⊕

Level of protection (RR)
Excellent: RR ≤ 0.10, 1 excluded from CI
Good: RR > 0.10 & ≤ 0.20, 1 excluded from CI
Moderate: RR > 0.20 & ≤ 0.80, 1 excluded from CI
Weak: RR > 0.80 & < 1, 1 excluded from CI
No protection: 1 included in CI
Adverse protection: RR > 1 and 1 excluded from CI

Quality of evidence*
High ⊕⊕⊕⊕
Moderate ⊕⊕⊕
Low ⊕⊕
Very low ⊕

Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Against Cervical Dysplasia in Manitoba, Canada

Salaheddin M. Mahmud, Erich V. Kliewer, Pascal Lambert, Songul Bozat-Emre, and Alain A. Demers

Účinnost 4v HPV vakcíny proti dysplaziím děložního hrdla

PROTI

24% redukce LSIL u 15-17letých versus bez protektivního účinku u starších

Table 3. Vaccine Effectiveness Against Aggregated Cervical Dysplasia by Age Group at Enrollment and History of an Abnormal Cytology Before Enrollment

Age Group	ASCUS or Worse				LSIL or Worse			
	Crude		Adjusted*		Crude		Adjusted*	
	VE (%)	95% CI	VE (%)	95% CI	VE (%)	95% CI	VE (%)	95% CI
All participants								
15-17 years	30	14 to 44	16	-5 to 33	42	23 to 56	24	-1 to 43
≥ 18 years with no abnormal cytology before enrollment	-8	-31 to 11	-8	-32 to 11	1	-25 to 22	0	-28 to 22
≥ 18 years with ≥ 1 abnormal cytology before enrollment	26	2 to 44	20	-7 to 40	13	-20 to 36	5	-31 to 31
Had ≥ 1 Pap smear after enrollment								
15-17 years	45	32 to 56	31	14 to 45	54	39 to 65	38	16 to 53
≥ 18 years with no abnormal cytology before enrollment	13	-5 to 29	8	-12 to 25	22	0 to 38	17	-7 to 35
≥ 18 years with ≥ 1 abnormal cytology before enrollment	12	-17 to 33	4	-29 to 28	-4	-43 to 24	-16	-59 to 16

Abbreviations: ASCUS, atypical squamous cells of undetermined significance; LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion; VE, vaccine effectiveness.

*Model adjusted for age, urban/rural residence, income quintile, history of Pap screening in the 3-year period before enrollment, and history of previous abnormal cytology.

Limitace studie

- Krátké sledování (medián 3,1 roků)
- 13 % pouze 1 dávku
- > 25 let věku pouze 11 %

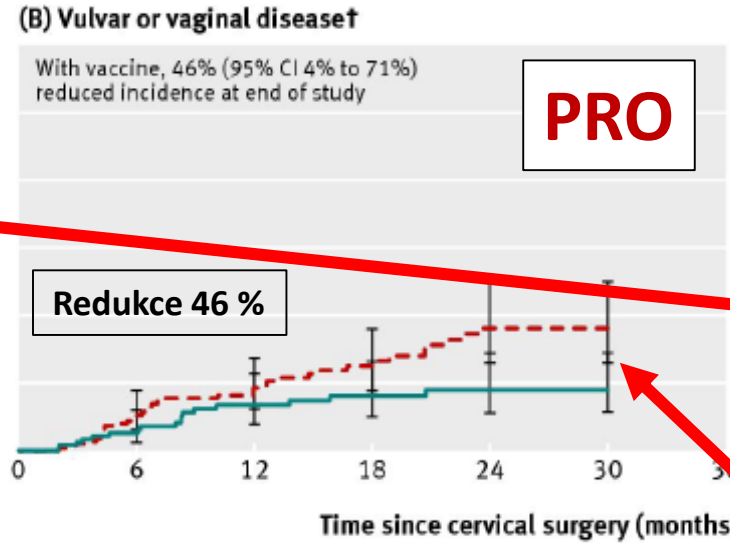
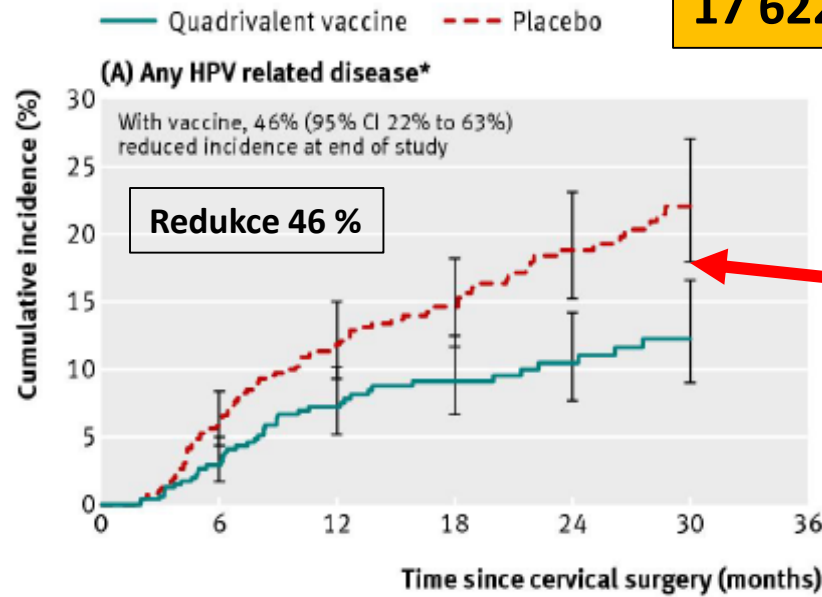
Závěr: signifikantní % očkovanych žen nemusí být chráněno proti dysplaziím, jsou-li očkovány ve vyšším věku (≥18 let) nebo mají-li abnormální cytologii před očkováním

38% redukce LSIL u 15-17letých s abnormální cytologií versus bez protektivního účinku u starších

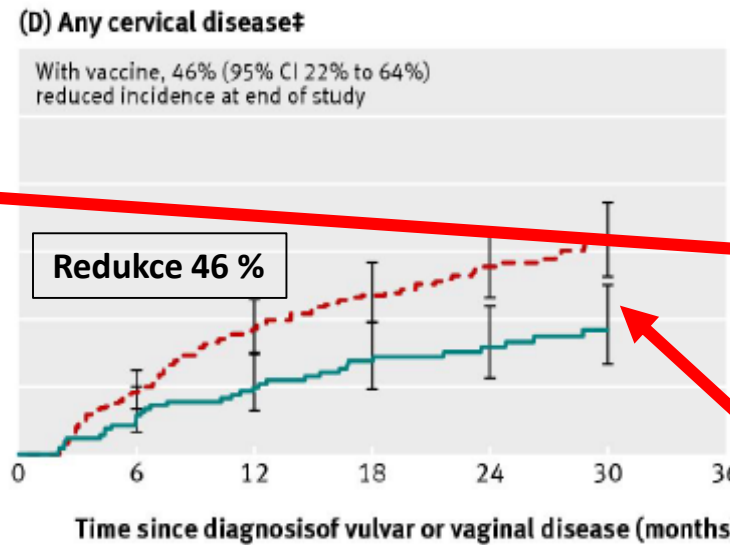
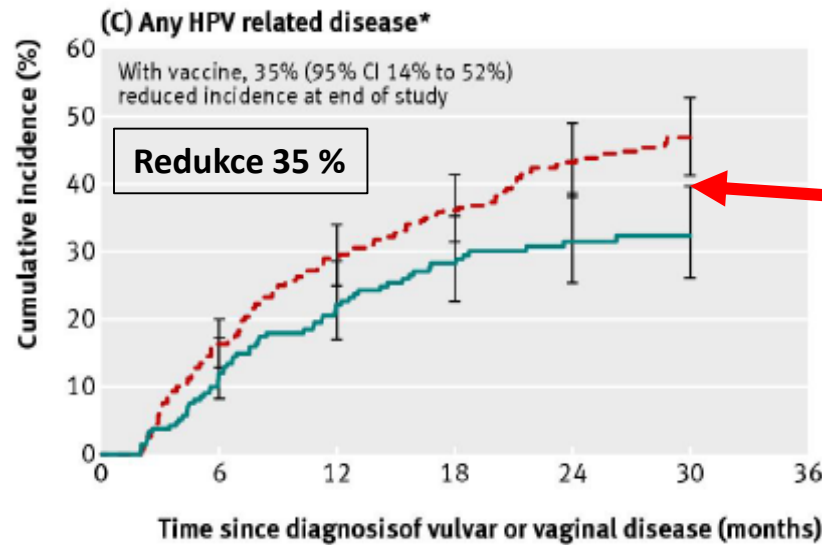
17 622 žen, očkované před, < 4 partneři

Efekt 4vHPV vakcinace u žen 15-26 let s onemocněním vulvy a hrdla děložního*

**Studie nebyla nastavena pro tuto analýzu*



PRO



46% pokles incidence jakýchkoli HPV onemocnění u žen po konizaci; 65% CIN2+

46% pokles incidence vulvovaginálních onemocnění u žen po konizaci

35% pokles incidence jakýchkoli HPV onemocnění u žen po vulvovaginálním onemocnění

46% pokles incidence jakýchkoli onemocnění hrdla u žen po vulvovaginálním onemocnění

*Cervical intraepithelial grade I or worse, genital warts, vulvar intraepithelial neoplasia grade I or worse, or vaginal intraepithelial neoplasia grade I or worse
 †Genital warts, vulvar intraepithelial neoplasia grade I or worse, or vaginal intraepithelial neoplasia grade I or worse
 ‡Cervical intraepithelial grade I or worse

Table 3. Vaccine efficacy against subsequent histopathologically confirmed disease and cytological abnormalities in women who underwent surgical treatment for a first lesion during the study

Endpoint	Interval since surgery for first lesion	HPV type in lesion	Group	N	Cases	Rate (95% CI) ¹	Efficacy (95% CI)
CIN2+	≥60 days	Irrespective of HPV DNA	Vaccine	190	1	0.24 (0.01–1.32)	88.2% (4.8 to 99.7)
			Control	264	9	2.01 (0.92–3.81)	
		HPV-16/18	Vaccine	190	0	0.00 (0.00–0.87)	100% (–63.1 to 100)
			Control	265	4	0.87 (0.24–2.24)	
CIN1+	≥60 days	Irrespective of HPV DNA	Vaccine	190	12	2.91 (1.50–5.08)	42.6% (–21.1 to 74.1)
			Control	264	22	5.07 (3.18–7.68)	
		HPV-16/18	Vaccine	190	0	0.00 (0.00–0.87)	100% (26.1 to 100)
			Control	265	7	1.55 (0.62–3.19)	
LSIL	≥60 days	Irrespective of HPV DNA	Vaccine	101	27	13.40 (8.83–19.50)	–30.5% (–142.7 to 29.0)
			Control	110	21	10.27 (6.36–15.70)	
		HPV-16/18	Vaccine	160	1	0.29 (0.01–1.61)	89.5% (21.6 to 99.8)
			Control	163	8	2.75 (1.19–5.41)	
HSIL	≥60 days	Irrespective of HPV DNA	Vaccine	159	0	0.00 (0.00–1.04)	100% (–59.4 to 100)
			Control	215	4	1.07 (0.29–2.74)	
		HPV-16/18	Vaccine	174	0	0.00 (0.00–0.95)	100% (–3950.4 to 100)
			Control	234	1	0.25 (0.01–1.38)	

18 644 žen (15-25 let), 87 % sex zkušenost



Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: *Post-hoc* analysis from a randomized controlled trial

Suzanne M. Garland¹, Jorma Paavonen², Unnop Jaisamram³, Paulo Naud⁴, Jorge Salmerón⁵, Song-Nan Chow⁶, Dan Apter⁷, Xavier Castellsagué^{8†}, Júlio C. Teixeira⁹, S. Rachel Skinner^{10,11}, James Hedrick¹², Genara Limson¹³, Tino F. Schwarz¹⁴, Willy A.J. Poppe¹⁵, F. Xavier Bosch⁸, Newton S. de Carvalho¹⁶, Maria Julieta V. Germar¹⁷, Klaus Peters¹⁸, M. Rowena Del Rosario-Raymundo¹⁹, Grégory Catteau²⁰, Dominique Descamps²⁰, Frank Struyf²⁰, Matti Lehtinen²¹, and Gary Dubin²² for the HPV PATRICIA Study Group

Benefit z 2v HPVvaksinace přetrvává i po chirurgické léčbě HPV léze (očkované před léčbou)

Účinnost proti následné CIN2+ bez ohledu na typ HPV, ale i HPV 16/18 lézi

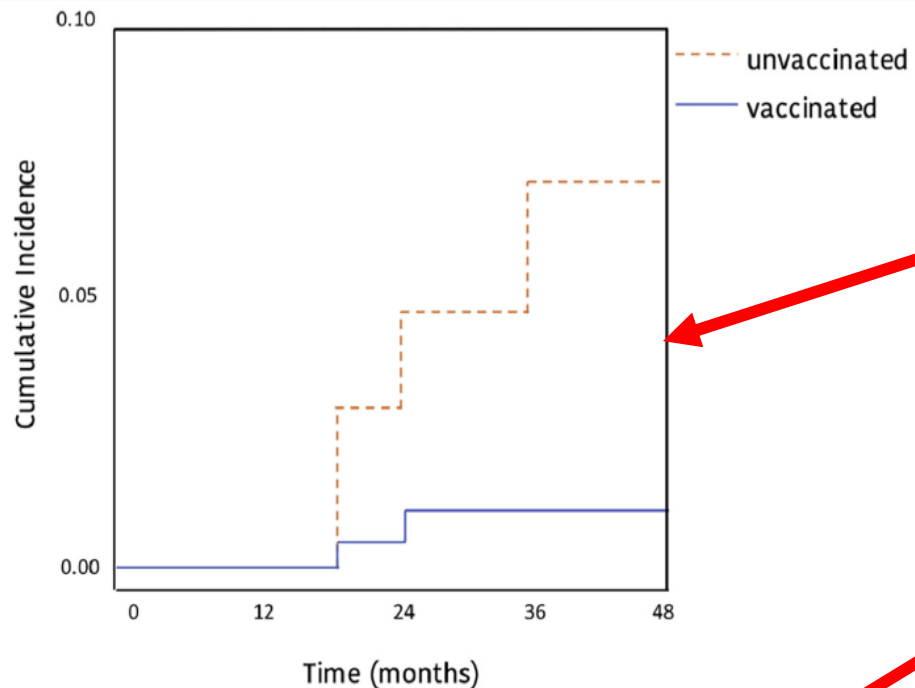
PRO

Neúčinnost proti následné LSIL léze bez ohledu na typ HPV, ale **účinnost** proti následné LSIL HPV 16/18 lézi



PRO

SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+

Alessandro Ghelardi ^{a,*}, Fabio Parazzini ^b, Francesca Martella ^c, Annalisa Pieralli ^d, Paola Bay ^a, Arianna Tonetti ^a, Alessandro Svelato ^a, Gloria Bertacca ^e, Stefania Lombardi ^e, Elmar A. Joura ^f

CDR irrespective of causal HPV type (CIN2+)			
	V-group	NV-group	% risk reduction in rate with vaccine
No. of evaluable women	172	172	
No. of women with CDR	2	11	
recurrence rate (%)	1.2	6.4	81,2% [95% CI: 34,3-95,7]

Legend: CDR: clinical disease relapse; V-group: vaccinated patients; NV-group: unvaccinated patients. Impact of quadrivalent HPV vaccine on incidence of subsequent disease relapse among women who had undergone cervical conization; 95% CI: confidence interval of the estimates.

- **Redukce rizika relapsu u žen očkovaných 4vHPV po chir.léčbě CIN2+ vs nevakcinovaná kontrola**
- 536 žen (18-45 let), konizace
- 3D schéma: 1. dávka 4vHPC 30 dnů po konizaci
- 4leté sledování

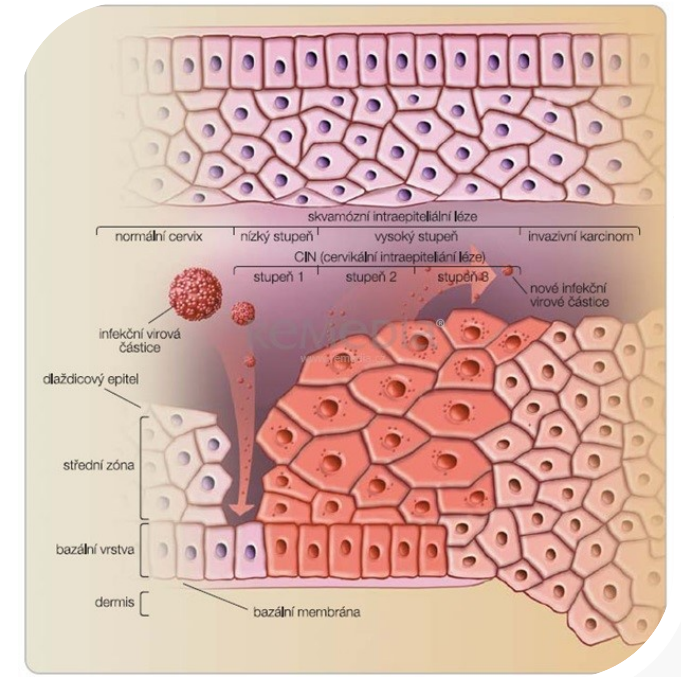
Kumulativní incidence relapsů vyšší u neočkovaných kontrol

1,2 % případů relapsu (HPV 33, 82) u očkovaných versus **6,4 %** relapsů (hl. HPV 16) u neočkovaných v průběhu 4 let po konizaci

Očkování vedlo k signifikantní redukci rizika relapsu HPV CIN2+ o **81,2 %**

Diskuse

- **Protektivní účinek HPV vakcín u žen s již probíhající infekcí je stále nejasný**
- **Vysvětlení redukce relapsu u očkovaných v dospělosti**
 - Primární prevence - proti nové, postvakcinační HPV infekci
 - Prevence reaktivace/reinfekce – posílení nedostatečné imunitní odpovědi/protektce při HPV infekci
- **Hypotéza:** HPV vakcinace po chirurgické léčbě indukuje vysoké koncentrace lokálních protilátek v bazální membráně
 - zabraňují vstupu viru – prevence autoinfekce zdravých buněk při regeneraci tkáně po výkonu
- **Časový faktor vakcinace (1-4 týdny po výkonu)**



Závěr



- HPV vakcíny indukují výbornou protekci proti perzistující HPV 16/18 infekci a lézím u HPV naivních mladých dívek do 25 let věku
- Účinnost očkování je nižší u žen s HPV infekcí - účinnost očkování klesá s věkem a vakcína nemá terapeutický efekt
- Některé studie ukazují na neúčinnost v prevenci CIN2+/AIS lézí u starších žen (>24 let) bez ohledu na HPV DNA stav při očkování
- 80% klinická účinnost v prevenci relapsu u konizovaných žen – doplněk chirurgické léčby
- Nutnost časově delšího sledování a vyhodnocování dostupných výsledků

Děkuji za pozornost

