

Současný přístup k očkování proti HPV

MUDr. Tomáš Fait, Ph.D.
Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Očkování proti lidským papillomavirům přináší možnost prevence nádorových lézí spojených s HPV 16 a 18, zejména karcinomu hrdla děložního. Jedná se díky zkřížené protekci proti dalším typům HPV o více jak 80% karcinomů hrdla děložního. Při užití kvadrivalentní vakcíny současně chrání proti genitálním bradavicím a dalším lézím spojeným s infekcí HPV 6 a 11. Optimálních výsledků dosahuje očkování při podání jedincům naivním, kteří dosud nepřišli s touto nejčastější pohlavně přenosnou infekcí do styku. Význam však má i u žen starších.

Klíčová slova: HPV, vakcinace, karcinom děložního hrdla, genitální bradavice.

HPV vaccination update – new recommendation

A vaccination against human papillomaviruses is primary prevention for malignant lesions joined with HPV 16 and 18 especially for cervical cancer. With the addition of cross protection against other HPV types it could cover more than 80% of cervical cancers. The usage of quadrivalent vaccine have added value in possibility to safe also against genital warts and other lesions induced by HPV 6 and 11. The best results are reached by vaccination of HPV-naive persons which have not come into contact with this most frequent sexually transmitted infection. Vaccination is useful also in older women.

Key words: HPV, vaccination, cervical cancer, genital warts.

Pediatr. pro Praxi 2009; 10(1): 31–34

Úvod

Lidské papilomaviry (HPV) jsou tvořeny dvoušroubovicí DNA, která kóduje až 8 časných (E) a 2 pozdní (L) proteiny, tvořící virovou kapsidu. Z pohledu lidského zdraví má význam 40 typů, které infikují epitel kůže a sliznic, zejména anogenitální oblasti. Dle onkogenního potenciálu se dělí na vysoce rizikové (HR) a níže rizikové (LR).

Nejníímavější je oblast přechodu dlaždicového a cylindrického epitelu (hrdlo děložní, anus, pharynx), kde viry napadají nezralé keratinocyty, ke kterým pronikají přes mikrotraumata. Tradičně je udáváno, že přenos je prakticky výhradně sexuálním stykem. Nicméně v klinické praxi se setkáváme s nemalým počtem HPV pozitivních dívek, které se infikovaly při prekoitálních aktivitách kontaminací sekrety. Známe i přenos z matky na dítě (1).

HPV je nejčastější pohlavně přenosná infekce s celoživotním rizikem až 70%, při prevalenci 14–40% s maximem mezi 18. a 25. rokem. Naštěstí u 80% infikovaných dochází k vymizení infekce. Za měsíc po infekci se aktivuje nejprve buněčná a později protilátková imunita, která se však vyvíjí pouze u 54–69% infikovaných. Perzistující (přetrvávající) infekce je spojena s klinickými projevy typickými pro jednotlivé skupiny HPV.

LR HPV se projevují genitálními bradavicemi a laryngeálními papilomy (rekurentní respirační papilomatóza, RRP). Z nich více jak 90% je spojeno s typy 6 a 11, které současně způsobují 10–15% CIN I (cervikální intraepiteliální neoplázie). Genitální bradavice se vyvíjí během několika měsíců od infekce a mají tendenci k rekurenci.

HR HPV za současného působení dalších rizikových faktorů (časné koitarché, promiskuita, kouření, multiparita, dlouhodobé užívání hormonální antikoncepce, další sexuálně přenosné choroby) vedou k rozvoji karcinomu hrdla děložního. Během 10–15 let se z malého procenta lézí nízkého stupně s histologickým ekvivalentem CIN 1 vyvinou léze vyššího stupně CIN 2/3, které jsou již považovány za prekancerózy, a pokud nedojde k jejich ošetření (konizace, loop electro-excision procedure), progredují v karcinom, který

je v 70% spojen s HR HPV typu 16 a 18. HR HPV 16 a 18 jsou rovněž podkladem 25% CIN I, 50% CIN 2/3, 70% ostatních genitálních karcinomů a 60% karcinomů konečníku. HR HPV jsou nacházeny v 99,7% spinocelulárních a v 56–94% adeno-karcinomů hrdla děložního (2).

Přestože karcinom hrdla děložního je preventibilní onemocnění, je jeho incidence 19–22 na 100 000 žen, to je ročně 1100–1200 nových onemocnění a 400 úmrtí. Národní onkologický registr udává pro rok 2005 záchyt 1 003 případů, tedy

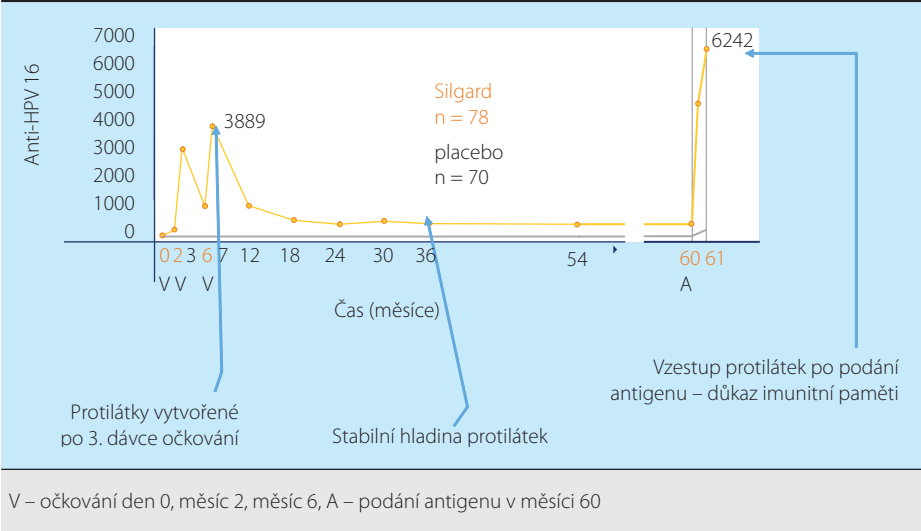
Tabulka 1. Srovnání indikační šíře HPV vakcín

	Silgard®	Cervarix®
Výrobce	MSD	GSK
Užité typy L1 HPV proteinů	6, 11, 16, 18	16, 18
Typ vakcíny	rekombinantní	rekombinantní
Indikace v prevenci		
– CIN 2/3 a ca cervicis	ano	ano
– VIN 2/3	ano	ne
– VaIN	ano	ne
– genitální bradavice	ano	ne
pro léze spojené s obsaženými HPV typy		
Prokázaná účinnost	ženy 16–26 let	ženy 15–25 let
Prokázaná imunogenita	dívky 9–15 let chlapič 9–15 let	dívky 10–25 let
Aplikační schéma (měsíce)	0-2-6 variabilní (4 měsíce až 1 rok)	0-1-6 bez variací
Aplikace	nitrosvalová	nitrosvalová
Délka ochrany	není stanovena	není stanovena
Možnost užití s jinými vakcínami	hepatitis B	nezjišťováno
Současná hormonální antikoncepce	nemá vliv	nemá vliv
Užití v těhotenství	nedoporučeno	nedoporučeno
Užití při kojení	možné	jen po zvážení přínosu

Tabulka 2. Srovnání účinnostních dat HPV vakcín ze studií fáze III

	Kvadrivalentní vakcína Silgard®	Bivalentní vakcína Cervarix®
Doba sledování	36 měsíců	15 měsíců
Zahrnuté HPV typy	6, 11, 16, 18	16, 18
Účinnost na CIN 2+ vyvolaných HPV 16 nebo 18	prokázáno	prokázáno
Účinnost HPV 16 CIN 2+	prokázáno	prokázáno
Účinnost HPV 18 CIN 2+	prokázáno	dosud neprokázáno
Účinnost HPV 16 or 18 CIN 2	prokázáno	prokázáno
Účinnost HPV 16 or 18 CIN 3	prokázáno	dosud neprokázáno
Terapeutická účinnost	ne	ne
Účinnost na VIN 2/3, ValN 2/3	prokázáno	dosud neprokázáno
Účinnost na genitální bradavice	prokázáno	nestudováno
Cross protekce (perzistentní HPV infekce)	6 měsíců	12 měsíců
Cross protekce (léze)	prokázáno	dosud neprokázáno
Délka trvání	5–6 let	5–6 let
Imunogenicita, preadolescenti a starší ženy	prokázáno	prokázáno

Graf 1. Průkaz imunitní paměti u kvadrivalentní vakcíny Silgard



Tabulka 3. Doporučení ČGPS ČLS JEP k očkování proti HPV ze dne 23. 3. 2007

- Pro naprostou většinu ženské populace ČR vidíme jako optimální dobu pro vakcinaci období těsně po dosažení 15. roku věku. Výrazným přínosem je ale vakcína i pro ženy starší, sexuálně aktivní.
- Vakcinované pacientky (u dětí rodiče) je nutno důkladně poučit o tom, že preventivní prohlídky u gynekologa jsou pro ně po začátku sexuálního života nutné, jejich frekvence se neliší od osob nevakcinovaných. Součástí informace pro dospívající má být i poučení o papilomavirové infekci, pohlavně přenosných nemocích a kontracepci.
- Při dodržování uvedeného poučení není rozhodující odbornost lékaře, který vakcínu podá. V podmínkách ČR půjde v naprosté většině případů o registrující gynekology a praktické lékaře pro děti a dorost.
- Provedení jakéhokoli vyšetření či testu (HPV test, onkologická cytologie, kolposkopie) před vakcinací není nutné, žena má být ale upozorněna na nutnost pravidelných gynekologických kontrol. Na screeningu karcinomu děložního hrdla se u očkovanych nic nemění.
- Očkovány mohou být i ženy s abnormním výsledkem onkologické cytologie, kondylomaty či ošetřenou prekancerózou v anamnéze. Tyto pacientky je nutno informovat o tom, že vakcíny nemají terapeutický efekt a že benefit vakcinace bude pro ně nižší.
- Vakcinace žen nad 26 let a vakcinace mužů není postupem non lege artis. I zde je nutné důkladné poučení.
Toto doporučení vychází ze situace v ČR v březnu 2007, kterou lze charakterizovat:
 - vakcína není hrazena z veřejných prostředků, jedná se o osobní investici do svého zdraví, či zdraví svých blízkých.
 - účinnost vakcíny je prokázána na dobu 5 let, lze předpokládat období výrazně delší, nicméně vycházejí pouze z faktů.

incidenci 19,11 na 100000 žen. Doposud byl totiž screening spočívající v pravidelném cytologickém vyšetření hrdla děložního oportunní. Od roku 2008 je ustanoven program screeningu cervikálního karcinomu s plošným zvaním pacientek, programem kontroly kvality cytologických laboratoří i vyjmutí cytologického vyšetření z indukované péče.

Možnosti očkování proti HPV

Před dvěma roky, na podzim roku 2006, byla na trh uvedena kvadrivalentní vakcína proti lidským papilomavirům (HPV) typu 6/11/16/18 Silgard®. Do klinické praxe se tak poprvé dostala možnost očkování proti této nejčastější pohlavně přenosné infekci a ve svém důsledku proti lézím spojeným s infekcí těmito typy HPV – rakovině děložního čípku, cervikálním (CIN), vulvárním (VIN) a vaginálním (ValN) intraepiteliálním dyspláziím a genitálním bradavicím (3, 4).

Rok po zavedení kvadrivalentní vakcíny byla na trh přivedena další – tentokráte bivalentní – vakcína proti HPV typu 16/18 Cervarix®. Vzhledem k tomu, že neobsahuje virus like partikule z L1 proteinů HPV 6/11, nemá žádný vliv na léze spojené s těmito typy HPV (5).

Kvadrivalentní vakcína proti HPV 6/11/16/18 Silgard® (MSD) je registrována ve více jak 100 zemích světa k užití u žen od 9 do 26 let a u chlapců ve věku 9–15 let. Bivalentní vakcína Cervarix® (GSK) proti HPV 16/18 je registrována pro ženy ve věku 10 až 25 let a v Austrálii pro ženy do 45 let (tabulka 1).

Zajímavé je rozhodnutí australského federálního PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee), který schválil bivalentní vakcínu k podání i ženám od 27 do 45 let. Na rozdíl od kvadrivalentní vakcíny Silgard® (užívané zde pod názvem Gardasil®), která je státem plně hrazena pro ženy ve věku 12 až 26 let v rámci Národního imunizačního programu, však bivalentní vakcína nezáskala úhradu s odůvodněním, že neprokázala žádnou výhodu oproti stávající očkovací látce Silgard®. Ještě jasněji se vyjadřují polské a francouzské národní doporučení k očkování, která zdůrazňují, že bivalentní vakcína postrádá:

- účinnost na léze spojené s HPV 6 a 11 (kondylomata a CIN),
- důkaz o účinnosti na vulvární léze druhého a vyššího stupně,
- formální důkaz o účinnosti proti lézím CIN 2 a vyšším spojeným s HPV 18 (ačkoli je pravděpodobná),
- dostatečná data prokazující dlouhodobou bezpečnost adjuvantního systému AS04. Kvadrivalentní vakcína Silgard má jednoznačně širší spektrum účinku a více dat prokazujících její účinnost (tabulka 2).

Imunogenicit a imunitní paměť

Obě vakcíny prokázaly vynikající **imunogenicitu** 100 % sérokonverzí po očkování. Bivalentní vakcína Cervarix® díky užití adjuvantního systému 04 obsahujícího vedle hliníkového nosiče rovněž 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A (imunostimulans antigenní struktury *Salmonella minnesota*) dosahuje vyšších hladin protilátek (vztaženo k hladinám po přirozené infekci) ve srovnání s konvenčním adjuvans Al(OH)₃ (6). Pravděpodobně kvůli neexistenci virémie u přirozené infekce HPV však hladiny protilátek nemají absolutní ekvivalent v účinnostních datech. V současné době není znám korelát mezi výší titrů a klinickou účinností, neboli není známa minimální výše protilátek pro dosažení klinické účinnosti (7). Pro hodnocení účinnosti HPV vakcín a přínos pro praxi jsou klinicky významné výsledky prevence onemocnění. Z dostupných studií je patrné, že mezi titrem protilátek a klinickou účinností není u HPV vakcín přímá úměrnost.

Délka ochrany obou vakcín je dosud prokázána na 5,5 let u kvadrivalentní (8), respektive 6,4 let u bivalentní vakcíny (9). Vakcíny, které poskytují dlouhodobou ochranu, jsou obvykle charakterizovány schopností vytvoření imunitní paměti. V klinické studii s kvadrivalentní vakcínou byl proveden test podáním antigenu v 61. měsíci od zahájení očkování v malém podsouboru očkováných, který jednoznačně prokázal **imunitní paměť** očkováných jedinců. Tento průkaz imunitní paměti předpokládá u kvadrivalentní vakcíny dlouhodobou ochranu (10). Po zkušební aplikaci dávky antigenu došlo kokamžitěmu navození protilátkové odpovědi vyšší než po ukončení základního očkování (graf 1).

Zkřížená účinnost a účinnost u starších jedinců

Díky morfologické podobnosti L1 proteinů některých HPV typů chrání vakcíny částečně i pro-

Tabulka 4. Doporučení výboru OSPDL k vakcinaci proti HPV

- Dívky do 15 let (před zahájením pohlavního života) vakcinovat u praktického lékaře pro děti a dorost v souladu s očkovacím schématem a dle možností očkovacího kalendáře. Nezbytné je poučení o nutnosti preventivních prohlídek u gynekologa. Údaj o očkování je třeba zaznamenat do očkovacího průkazu.
- Dívky nad 15 let před zahájením pohlavního života je možné vakcinovat u PLDD, případně u gynekologa, praktického lékaře pro dospělé nebo u jiného lékaře provádějícího očkování.
- Dívky nad 15 let a mladé ženy do 26 let, pokud již zahájily pohlavní život, by měly v posledním roce před vakcinací absolvovat preventivní prohlídku u gynekologa. Těm, které na prohlídce nebyly, by mělo být doporučeno tuto preventivní prohlídku před vakcinací absolvovat.

ti nim – cross protekce. Kvadrivalentní vakcína má prokazatelnou zkříženou účinnost proti dalším deseti typům HPV 31/33/35/39/45/51/52/56/58/59. Tato účinnost dosahuje 38 % pro cervikální intraepiteliální neoplázii 2 a 3 a adenokarcinom in situ (AIS) u těchto 10 HPV typů neobsažených ve vakcíně a 62 % u HPV typů 31 a 45. Zkřížená ochrana bivalentní vakcínou dosáhla snížení perzistentní infekce pro léze HPV 45 v 59,9 %, HPV 31 v 36 % a HPV 52 v 31 %.

Koncem roku 2007 byla poprvé prezentována data pro kvadrivalentní vakcínu v prevenci HPV onemocnění žen ve věku 24–45 let. Podání kvadrivalentní vakcíny dosáhlo 91 % účinnosti v prevenci perzistentní infekce, cervikálních, vulvárních a vaginálních lézí vyvolaných HPV typy 6/11/16/18.

Obě vakcíny prokazují imunogenicitu v subpopulaci žen do 45 let (11).

Bezpečnost, HPV testace před očkováním a doporučení

Bezpečnost obou vakcín je výborná. Velmi časté (tedy více jak v 10 %) komplikace pro Silgard jsou systémové pyrexie a místně bolest, zarudnutí a otok. Cervarix velmi často způsobuje systémové bolesti hlavy, únavu a myalgie, lokálně bolest, zarudnutí a otok.

Vakcína Silgard má v protokolu nejen základní schéma 0-2-6 měsíců (druhá dávka dva

měsíce od první dávky a třetí dávka šest měsíců od první dávky), ale i minimální intervalové schéma, kdy mezi první a druhou dávkou jsou 4 týdny, mezi druhou a třetí dávkou 12 týdnů. Dojde-li k přerušení mezi první a druhou dávkou, druhá dávka se podá co nejdříve a třetí dávka pak nejdříve za 12 týdnů od dávky druhé. V případě, že dojde k přerušení mezi druhou a třetí dávkou, je nutné podat třetí dávku co nejdříve. Celé schéma by mělo být podáno nejpozději v průběhu jednoho roku (12). Vakcína Cervarix má jako protokolární schváleno pouze základní schéma 0-1-6 měsíců.

Doporučení k očkování u nás vytvořila Česká gynekologicko-porodnická společnost (tabulka 3) i Odborná společnost praktických dětských lékařů (tabulka 4). Tato doporučení je nutné brát jako na sebe navazující a vycházející z péče obou skupin o věkově odlišnou populaci. V každém případě vzhledem k dosavadní neurčitosti délky trvání ochrany po očkování je vhodné očkovat nedlouho před začátkem sexuálních aktivit, na druhé straně k přenosu infekce v genitálních sekretech může dojít i při aktivitách nekoitálních.

Testování stavu HPV infekce před očkováním se nedoporučuje, protože infekce všemi čtyřmi typy virů současně je velmi vzácná (13). Očkování tak vždy přinese ochranu před zbývajícími typy HPV. Dokonce doporučení americké ACIP (The Advisory Committee on Immunization

Tabulka 5. Doporučení Národní referenční laboratoře pro papilomaviry pro užití vakcíny Silgard firmy MSD (www.papillomavirus.cz)

Zdůvodnění doporučení

Poslední výsledky klinických zkoušek této vakcíny ukazují, že vakcína má 100 % účinek proti vakcinálním kmenům HPV před infekcí. Vzhledem k tomu, že se během 2 let po zahájení pohlavního života nakazí 60 % dívek, tento 100 % účinek lze očekávat u těch, které ještě pohlavní styk neměly. Klinické studie ukázaly, že u žen, které se s infekcí setkaly, ale v současnosti infikované nejsou (HPV DNA negativní, pozitivní na protilátky), je účinnost vakcíny pro závažné léze na hrdle děložním spojené s vakcinálními typy 100 %. U žen, které jsou dlouhodobě infikované (aktivní perzistentní infekce) (pozitivní na protilátky, které se tvoří 9–12 měsíců po infekci, HPV DNA pozitivní), je účinnost vakcíny prakticky nulová a u těch, které jsou nově infikované (negativní na protilátky, ale HPV DNA pozitivní), je účinnost vakcíny 28 %. Případná vakcinace těchto žen mohla mít jistý efekt, ale až po vyčištění aktivní infekce (HPV DNA negativní). Vyčištění infekce není nereálné, neboť u 80 % mladších žen je HPV infekce tranzitní.

Doporučení NRL pro papilomaviry pro použití vakcíny SILGARD firmy MSD

- a) Dívky před zahájením pohlavního života vakcinovat u pediatra bez omezení, pouze se správným poučením o nutnosti preventivních prohlídek u gynekologa po zahájení sexuálního života. Údaj o vakcinaci by měl být zapsán do očkovacího průkazu.
- b) Mladé ženy do 26. roku věku, pokud již zahájily pohlavní život, by měly v posledním roce před vakcinací absolvovat preventivní prohlídku u gynekologa. Pokud předloží potvrzení o preventivní prohlídce a normálním cytologickým nálezu, je možné provést tuto vakcinaci i na jiném než gynekologickém pracovišti. Těm, které na prohlídce nebyly, by vakcína neměla být aplikována a mělo by jim být doporučeno tuto preventivní prohlídku před vakcinací absolvovat.
- c) Pro ženy nad 26 let věku nemá tato vakcína registraci a rozhodnutí o vakcinaci mimo věkovou kategorii 9–26 let je plně na uvážení a zodpovědnosti daného lékaře (poznámka: nad 30 let věku roste pravděpodobnost perzistentní infekce HPV, která je nezbytnou podmínkou pro vznik cervikálních neoplázií. Proto by možná limitace cytologie – daná omezenou citlivostí testu – mohla být kompenzována provedením testu na přítomnost HR HPV. Vyčištění infekce je možné, ale pravděpodobnost s věkem klesá. Test na přítomnost HR HPV by neměl být opakován dříve než za 6 měsíců. U HR HPV DNA pozitivních žen nemá vakcinace význam ve smyslu prevence cervikálních lézí).

Tabulka 6. Aktuální příspěvky zdravotních pojišťoven

Pojišťovna	Věk	Příspěvek (Kč)	Administrativa/podmínky
Oborová zdravotní pojišťovna	12–15 let	1 500/rok	orig. účet o platbě/kopie očkovacího průkazu
	15–19 let	1 000/rok	
Všeobecná zdravotní pojišťovna	13–18 let + 365 dní	1 500	nebo 3 × 500 Kč po každé dávce
		1 500/rok	oba rodiče pojištěni u HZP nebo matka samoživitelka
Hutnická zaměstnanecká pojišťovna 205	do 18 let	4 500/rok	rodiče převedou peníze ze svých balíčků
		500/rok	u HZP pouze dítě
		1700/rok	od roku 2009
Revírní bratrská pokladna	12–26 let	3 000	po ukončení aplikace
Metal - Alliance	12–17 let	2 000–4 000	dle počtu pojištěnců v rodině
Zdravotní pojišťovna Ministerstva vnitra (ZP MV ČR)	dívky 13–18 let chlapci 9–15 let	2 000/rok + 500/rok z preventivního balíčku	oba rodiče jsou pojištěni také u ZP MV ČR
	nad 18 let neomezeně	1 000	
Česká národní ZP	do 18 let	1 500	AKCE!!: u dětí 13–18 let bude v roce 2009 prvním 2 000 zájemců o kompletní očkování poskytnut příspěvek ve výši 10 000 Kč
ZP Škoda	12–18 let	5 000	
		1 500	pojištěna pouze očkováná
AGEL	12–19 let	3. dávka	pojištěn i jeden z rodičů
		max. 3 500	
Vojenská zdravotní pojišťovna	13–19 let	2 500	

Practices) je podávat Gardasil i ženám s abnormálními cytologií, genitálními bradavicemi či pozitivním DNA testem na HPV (12). V tomto posledním bodě je poněkud skeptičtější doporučení Národní referenční laboratoře pro papilomaviry (tabulka 5).

Vzhledem k tomu, že současná vakcinace pokrývá přes 80 % HPV infekcí spojených s nádorem hrdla děložního, je i u vakcinovaných žen nutno pokračovat ve screeningu (14).

Zatímco v některých zemích již bylo očkování proti HPV zařazeno do očkovacího kalendáře s úhradou zdravotními pojišťovnami, u nás zatím jen pokrokovější pojišťovny, které chápou přínos prevence, částečně přispívají na vakcinaci (tabulka 6).

Závěr

Očkování proti lidským papilomavírům přináší možnost prevence nádorových lézí spojených s HPV 16 a 18, tedy 70 % karcinomů hrdla děložního a části nádorů rekta, penisu a nádorů oropharyngeální oblasti. Strukturální příbuznost s dalšími high risk typy HPV vede k prokazatelné ochraně před cervikálními lézemi a perzistentní infekcí v dalších více jak 10 % případů. Optimálních výsledků dosahuje očkování při podání jedincům HPV naivním, kteří dosud nepřišli s touto nejčastější pohlavně přenosnou infekcí do styku, ale vysoká účinnost je prokázána i pro vyšší věkové kategorie.

Kvadrivalentní vakcína současně chrání proti více jak 90 % případům genitálních bradavic a dalším lézím spojeným s infekcí HPV 6 a 11 (10–15 % cervikálních lézí, respirační rekurentní papilomatóza). Snížení počtu benigních cervikálních lézí sníží náklady na opakovaná cytologická vyšetření a expertní kolposkopie i obavy pacientek z opakovaných vyšetření.

Při volbě očkovací látky je logickým trendem volit dle dostupných dat o účinnosti a bezpečnosti. Zatímco bezpečnost a snášenlivost obou vakcín je srovnatelná, dostupná data pro účinnost vůči lézím HPV 16/18 hovoří ve prospěch kvadrivalentní vakcíny Silgard®. Nikoli nevýznamným bonusem pro očkování jedince je pak při užití kvadrivalentní vakcíny současná ochrana proti lézím způsobeným HPV 6/11.

Literatura

1. Bosch FX, Castellsague X, Sanjosé S. HPV and cervical cancer: screening or vaccination. Br J of Cancer 2008; 98: 15–21.
2. Fait T, Vrablík M, Česka R, a kol. Preventivní medicína. Praha: Maxdorf Jessenius 2008: 554 s.
3. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against HPV to prevent anogenital disease (FUTURE I). N Engl J Med 2007; 356(19): 1928–1943.
4. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, et al. Efficacy of quadrivalent prophylactic HPV (type 6, 11, 16, 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three clinical trials. Lancet 2007; 369: 1693–1702.
5. Crosbie EJ, Kitchener HC. Cervarix – a bivalent L1 VLP vaccine for prevention of human papillomavirus type 16-and 18-associated cervical cancer. Expert Opin Biol Ther 2007; 7, 3: 391–395.
6. Giannini SL, Hanon E, Moris P, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV 16/18 LV VLP vaccine formulated with the MLP/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. Vaccine 2006; 24: 5937–5949.
7. Fraser C, Tomassini JE, Xi L, et al. Modeling the long-term antibody response of HPV VLP type 16 prophylactic vaccine. Vaccine 2007; 25: 4324–4333.
8. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent HPV type 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow up. Brit J Cancer 2006; 95: 1459–1466.
9. Paavonen J, Jenkins D, Bosh FX, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women. Lancet 2007; 369: 2161–2170.
10. Villa LL, Ault KA, Giulian AR. Immunologic response following administration of a vaccine targeting HPV types 6, 11, 16 a 18. Vaccine 2006; 24: 557–583.
11. Harper M, Paavonen J. Age for HPV vaccination. Vaccine 2008; 26: A7–A11.
12. Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against HPV to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med 2007; 356, 19: 1915–1927.
13. Wright TC, Bosch FX. Is viral status needed before vaccination? Vaccine 2008; 26: A12–A15.
14. Franco EL, Cucic J. Cervical cancer screening following prophylactic human papillomavirus vaccination. Vaccine 2008; 26: A16–A23.
15. Saslow D, Castle PE, Cox JT, et al. American Cancer Society Guideline for HPV Vaccine Use to Prevent Cervical Cancer and Its Precursors. CA Cancer J Clin 2007; 57: 7–28.

MUDr. Tomáš Fait, Ph.D.
Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN
Apolinářská 18, 128 53 Praha 2
tfait@seznam.cz