

Imunoprolaxe herpes-simplexových rekurentních nákaz

RNDr. Marek Petráš

Specialista v oboru vakcinologie, Praha

Rekurentní herpes-simplexové nákazy patří mezi urputné a obtěžující onemocnění, které nemá dosud kauzální léčbu. Jednou z mnoha možností je v současné době také imunoprolaxe pomocí vakcín Lupidon specifických pro HSV typ 1 nebo 2. I přes významné zlepšení nelze imunoprolaxi považovat za kauzální léčbu vedoucí k vyléčení pacienta.

Klíčová slova: Lupidon, imunoprolaxe, rekurentní herpes-simplexové nákazy typu 1 nebo 2, buněčná imunita indukovaná imunoterapií.

Immunoprophylaxis of recurrent herpes simplex infections

Recurrent herpes simplex infections are a persistent and distressing disease for which there has been no causal treatment. Currently, immunoprophylaxis with Lupidon vaccines specific for type 1 or type 2 HSV is one of the many options available. Despite significant improvement, immunoprophylaxis cannot be considered to be causal treatment that results in curing the patient.

Key words: Lupidon, immunoprophylaxis, recurrent type 1 or type 2 herpes simplex infections, immunotherapy-induced cellular immunity.

Med. Pro Praxi 2009; 6(5): 235–238

Rekurentní herpes-simplexové nákazy našťastí nepostihují všechny primárně nakažené. Uvádí se, že zhruba 39% anti-HSV1 a 60% anti-HSV2 séroprevalentní populace dosahuje četnosti rekurencí vyšších než jednou ročně.

Rekurentní HSV nákazy vznikají reaktivací latentních herpes-simplex virových DNA. Reaktivace bývá přiřazována těmto vnějším faktorům: chlad, teplota, sluneční opalování, fyzická zátěž, emocionální vzrušení, úraz, gastrointestinální obtíže, menstruace, těhotenství, onemocnění oslabující imunitu, potravinová alergie atd. (1, 2).

Fyziologicky může být aktivita latentního viru spuštěna minimálně oxidačním procesem, tj. např. podáváním léčivých přípravků stimulující syntézu prostaglandinů. I když se proces reaktivace přesně nezná, množství transkripce přiřazených latencí HSV v neuronech stačí k reaktivaci herpes-simplex virové nákazy (3). A je-li imunita nedostatečná, sekundární reinfekce může vést ke vzniku rekurentních herpetických lézí.

Cílem současných terapeutických vakcín je prevence/profylaxe rekurentních reinfekcí, nikoli primoinfekcí, ačkoli už několik desítek let se usiluje vyvinout a vyrobit také klasickou preventivní vakcínu. Vzhledem k mimořádným schopnostem herpes simplexového viru vyhnout se imunitní odpovědi a vytvořit svou latenci u lidského hostitele, zůstává nadále obtížné HSV nákaze předejít imunizací.

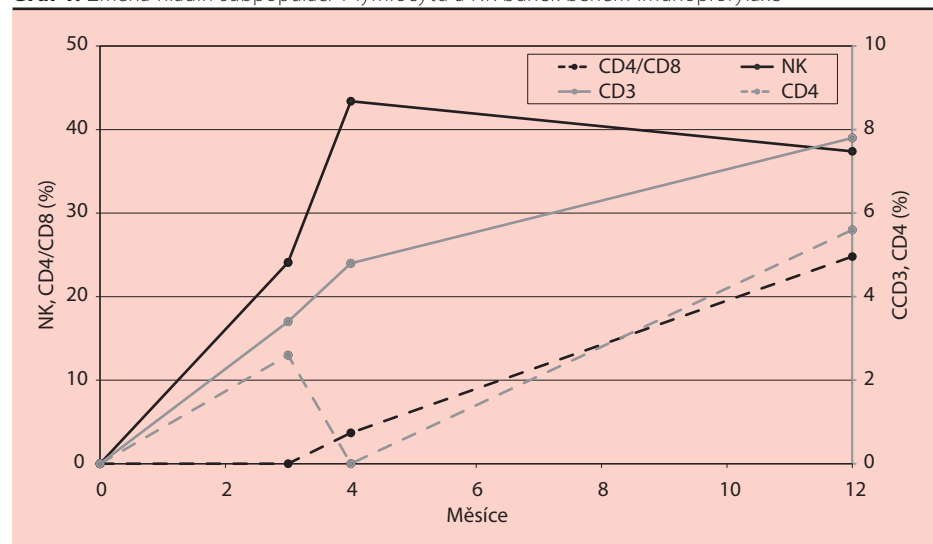
V současnosti je k dispozici v některých evropských státech imunoprolaxtický přípravek, vakcíny Lupidon, specifické pro sérotyp 1 nebo 2. Vakcína Lupidon H je určena k profylaxi rekurent-

ních HSV1 reinfekcí, zatímco vakcína Lupidon G rekurentních HSV2. Od letošního května lze obě vakcíny používat i v České republice v rámci tzv. specifického léčebného programu schváleného MZ ČR a doporučeného Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Tento program vymezuje jejich používání lékaři v oboru alergologie-imunologie, pro dospělé pacienty s relativně častými recidivujícími HSV manifestacemi (četnější než

8krát ročně), u nichž stávající léčba buď selhává, nebo je nedostatečná.

Imunoprolaxe vakcínami Lupidon se podobá alergenové imunoterapii, tzn. v prvním roce léčby se subkutánně aplikuje 20 dávek v pozvolně se prodlužujících intervalech od jednoho týdne až po jeden měsíc. Následující roky se interval mezi dávkami dále prodlouží na 2–3 měsíce, případně i déle podle potřeby pacienta.

Graf 1. Změna hladin subpopulací T lymfocytů a NK buněk během imunoprolaxe



Tabulka 1. Schéma imunoprolaxe pro obě vakcíny Lupidon

Období léčby	Subkutánní dávka	Počet ampulí (dávek)
Od 1. do 3. měsíce	1 dávka týdně	12 ampulí (dávek)
Od 4. do 5. měsíce	1 dávka každé 2 týdny	4 ampule (dávky)
Od 6. do 9. měsíce	1 dávka měsíčně	4 ampule (dávky)
Od 10. do 29. (nebo 39.) měsíce	1 dávka každé 2–3 měsíce	10 ampulí (dávek)

Tabulka 2. Přehled terapeutické účinnosti jednoleté imunoprofylaxe vakcínami Lupidon

Parametr	Počet pacientů (Imunoprofylaxe/Antiherpetika)	Změna před léčbou a po minimálně jednoleté léčbě	
		Imunoprofylaxe	Antiherpetika
Snížení počtu ročních rekurencí	397/152	68,8% (63,2–74,4)	6,6% (-3,5–16,6)
Zkrácení délky doby trvání rekurence	308/172	63,6% (54,6–72,5)	17,5% (4,3–30,7)
Snížení počtu dní manifestace HSV za 1 rok	167/70	88,0% (80,0–96,0)	43,0% (23,3–63,3)
Zlepšení stanovené skórem subjektivního hodnocení léčby	69/57	76,5% (64,9–88,1)	32,5% (19,1–45,9)

Účinnou látkou imunoprofylaktických vakcín Lupidon jsou tepelně inaktivované suspenze herpes-simplex viru I nebo II. Vakcinační kmen HSV1, kmene L3, se izoloval v roce 1979 z labiální léze pacienta na pracovišti v Ústavu experimentální dermatologie při Nadaci Alfreda Maschionini. O 10 let dříve se získal z vaginální léze pacientky na Univerzitě McMaster v Kanadě, vakcinační HSV2 virus, kmene Silow.

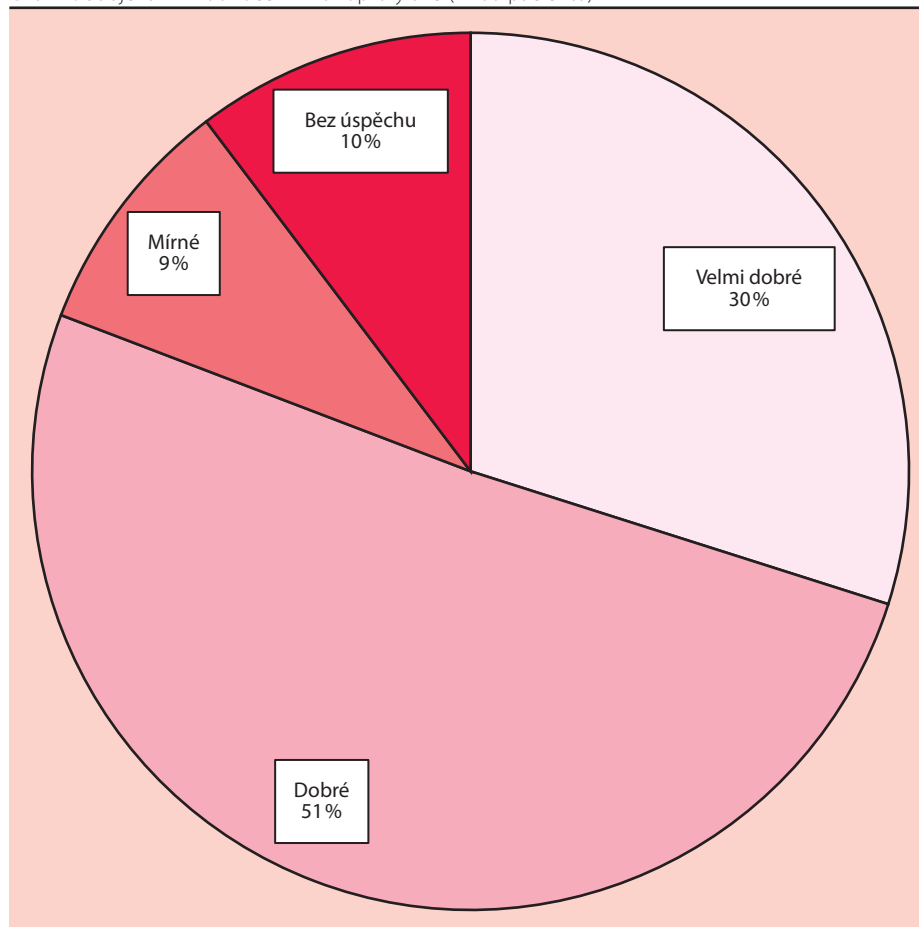
Oba vakcinační herpes-simplex viry deklaroval profesor Rapp z Pensylvánské Univerzity jako viry bez potencionální onkogenní aktivity. Před zavedením do výroby se dále adaptovaly a oslabily několikanásobnou kultivací na vaječných membránách s kuřecím zárodkem a na kuřecích fibroblastech.

Konečná tekutá vakcína se formuluje ve fosfátovém pufru, při konečné koncentraci 10 ng/ml inaktivované virové suspenze, která odpovídá aktivitě zhruba 10 000 EID₅₀. Oba přípravky neobsahují žádné konzervansy.

Přesný mechanismus účinku nebyl dosud jednoznačně objasněn. Velmi nízká koncentrace účinné látky neumožňuje stimulovat humorální imunitní odpověď, tj. tvorbu protilátek. Existuje vysoce pravděpodobná hypotéza, která předpokládá, že vakcinační antigen ve velmi nízkých koncentracích je schopen preferovaně stimulovat buněčnou imunitu, podporující jak specifickou, tak nespecifickou obranu, s absencí protilátkové odpovědi (4, 5).

Tento předpoklad potvrzují také výsledky řady studií sledující imunologii vakcín Lupidon (16, 17, 19, 24). Imunoterapie většiny pacientů významně zvýšila jejich hladiny subpopulací T lymfocytů (CD3, CD11 a CD4), NK buněk a poměr CD4/CD8.

Už jednoletá imunoprofylaxe vakcínami Lupidon zvyšuje statisticky významně ($p < 0,05$) hladiny některých T lymfocytů (CD4 a CD11) minimálně o 10%. Hladiny CD3 T lymfocytů a NK buněk, účastnících se především na nespecifickém obranném mechanismu, se mohou zvýšit dokonce až o 40%. Nárůst hladin sledovaných buněk imunitního systému je pozvolný, koreponující s imunomodulací bez dramatického vzplanutí imunitního systému. Oproti tomu

Graf 2. Subjektivní hodnocení imunoprofylaxe (1 408 pacientů)

hladiny cytotoxických T lymfocytů a B buněk (HLA-DR) se nemění.

Imunoprofylaxe neovlivňuje specifické hladiny IgG a IgM protilátek v souladu s B buňkami (16, 17, 26), pravděpodobně i proto, že perzistují v relativně vysokých hladinách v důsledku recidivující HSV nákazy. Jejich přítomnost ale může specificky podpořit působení NK buněk inhibující replikaci herpes-simplex virů obnovených z latentních reziduí.

Během prvních tří měsíců intenzivní fáze imunoprofylaxe (iniciační fáze) se pozoruje rychlejší vzestup hladin NK buněk a CD3 T lymfocytů, zatímco CD4 T lymfocyty se proliferyují pozvolněji, „zrají“ spíše v pozdější fázi imunoprofylaxe (16, 17, 19, 23, 24). Tomu odpovídá i klinická manifestace recidivujících HSV, které se právě během prvních třech měsíců imunoprofylaxe dramaticky snižují u pacientů s velmi častým

výskytem (1–2 rekurence za měsíc před zahájením imunoprofylaxe).

Právě indukce buněčné imunity pacientů s recidivujícími herpes-simplex virovými nákazami imunoprofylaxí představuje možné řešení jejich častých manifestací. Zdá se totiž, že stimulace protilátkové odpovědi nepřináší požadovaný účinek. Nepřímým důkazem toho je také absence ochranného účinku po očkování prototypy preventivních vakcín.

Terapeutický účinek imunoprofylaxe vakcínami Lupidon se hodnotil roční četností rekurencí, délkou doby jejich trvání, délkou doby bez výskytu rekurencí, subjektivním skórováním pacienty a velikostí herpetické léze. Bez ohledu na uspořádání klinické studie, tj. kontrolované nebo otevřené, výsledky sledovaných parametrů konzistentně potvrdily význam a smysl této imunoprofylaxe. Nejistil se žádný rozdíl mezi

vakcínami Lupidon G a Lupidon H, a výsledky platí ve shodě pro obě vakcíny (10, 14–29).

U pacientů léčených vakcínami Lupidon došlo ke statisticky významnému snížení počtu ročních rekurencí (o 68,8%; 95% limit spolehlivosti: 63,2–74,4%) a zkrácení jejich délky doby (o 63,6%; 95% limit spolehlivosti: 54,6–72,5%) ve srovnání s obdobím před imunoprophylaxí. Zlepšení klinického stavu bylo u těchto pacientů velmi významné ve srovnání s kontrolními pacienty užívající antiherpetickou léčbu.

Zjistilo se, že během jednoleté imunoprophylaxe se pacientům prodlouží období bez projevu herpes-simplex virové nákazy až o 88% (14, 19). Mimo to většina pacientů subjektivně hodnotila klinické zlepšení snížením skóre obtíží o 76,5% (15–18).

Účinnost imunoprophylaxe vakcínami Lupidon se v jedné studii (20) hodnotila plochou herpetických lézí. Jejich průměrná plocha před zahájením léčby měla velikost $25,44 \pm 14,23 \text{ mm}^2$ a po jednoleté imunoprophylaxi se významně zmenšila v průměru na $10,38 \pm 6,84 \text{ mm}^2$.

Téměř 81% pacientů (z celkem 1 400) subjektivně hodnotilo imunoprophylaxi v kontrolovaných i otevřených studiích jako velmi dobrou nebo dobrou a jen 10% nepozorovalo žádné zlepšení klinického stavu po 2 až 24 měsících léčby (8–13, 16).

V klinických studiích se bezpečnost imunoprophylaxe vakcínami Lupidon hodnotila u minimálně 1 400 pacientů ve věku 7–60 let. Průměrná délka doby léčby byla 12 měsíců s minimálním počtem 20 dávek.

Výskyt nežádoucích účinků byl vzácný, ve většině případů lokálního charakteru, s krátkodobým trváním a se spontánním vymizením. Nejčastěji se pozorovalo mírné zarudnutí, otok, vyrážka, bolest, svědění a pálení v místě vpichu u maximálně 5% léčených pacientů (9, 12–16, 18, 21–23, 25, 28, 29). V ojedinělých případech se objevily mírná bolest hlavy, nevolnost, zvýšená teplota, přechodná hypotenze (ve 2 případech), nebo parestezie paže (1 případ), hyperbilirubinémie (1 případ u pacienta s Gilbertovým syndromem) (12, 13, 18, 22). Žádný z těchto nežádoucích účinků nevedl k ukončení nebo přerušení imunoprophylaxe. Pouze v jednom případě, kdy došlo k lokální bolesti v místě vpichu s ulcerací, byla léčba přerušena (29).

Přestože se dosud nepozoroval žádný případ přecitlivělosti, doporučuje se u osob s možnou přecitlivělostí na vaječné proteiny těmito vakcínami neléčit.

Nežádoucí účinky spojené s přítomností virové DNA nebo teplem inaktivovaného viru nebyly po celou dobu používání obou vakcín

pozorované jak v Německu (20 let), tak v Itálii (30 let). Nejčastější otázkou je, zda vakcíny Lupidon mohou představovat onkogenní potenciál. Zde je několik argumentů, proč je takové riziko vyloučeno:

1. Virové vakcinační kmeny, které testoval Dr. Fred Rapp z Pensylvánské Univerzity (významný expert v tomto oboru), postrádají typické charakteristiky potenciálních onkogenů (6);
2. Obě vakcíny jsou indikovány pacientům, kteří jsou vystaveni mnohonásobně vyššímu riziku živého HSV viru v několikanásobně vyšších koncentracích než je množství inaktivovaného viru ve vakcínách Lupidon ($< 30 \text{ ng/ml}$);
3. Velmi přísné zkoušky karcinogenity stejně jako onkogenního potenciálu obou vakcín, provedené profesorem Petersenem (7) potvrdily absenci karcinogenního rizika u obou vakcín Lupidon.

Podobně jako u jiných očkovacích látek proti virovým nákazám se doporučuje vyvarovat se imunoprophylaxe během těhotenství, zejména v prvním trimestru, i když dlouhodobé klinické sledování a preklinické studie nenaznačují teoretická rizika. Nebyla zjištěna žádná interference imunoprophylaxe vakcínami Lupidon při souběžné léčbě jinými přípravky včetně antivirotik.

Obě vakcíny, Lupidon H a Lupidon G, se mohou stát další možností, třeba i poslední volbou léčby urputných a často se opakujících herpes-simplex virových reinfekcí. Další informace jsou k dispozici na www.lupidon.info.

Literatura

1. Scopp, Irwin Walter. Oral Medicine: A Clinical Approach with Basic Science Correlation 1969; 87–89.
2. Darby ML, Bushee EJ. Mosby's: Comprehensive Review of Dental Hygiene. Second Edition 1991; 207–208, 258, 268–269.
3. Avitabile E, Ward PL, Di Lazzaro C, Torrisi MR, Roizman B, Campadelli-Fiume G. The herpes simplex virus UL20 protein compensates for the differential disruption of exocytosis of virions and viral membrane glycoproteins associated with fragmentation of the Golgi apparatus. *J Virol*. 1994; 68(11): 7397–7405.
4. Hakama M, Louhivouri K. In: Herpes and Papilloma Viruses, Vol. II. De Palo G., Rilke F. Zur Hausen H. Sero Symposia Publications from Raven Press, New York, Vol. 46, 1986.
5. Giovarelli M, Viano I, Zucca M, Valbonesi R, Dianzani F. Infect. Immun. 1977; 16(3): 849–852.
6. Rapp F. University of Pennsylvania (USA). Reinbeker Kolloquium. Tel Aviv 1976.
7. Petersen EE. Oncogenität von Herpes simplex Viren und Lupidon. *Haut Kr.* 1977; 52(7): 417–426.
8. Qadripur SA. Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Studie mit dem Herpes-antigen Lupidon gegen Placebo. *Aktuelle Dermatologie* 1976; 3: 131–136.
9. Weitgasser H. Kontrollierte klinische Studie mit den Herpes-Antigenen Lupidon H und Lupidon G. *Boll. Ist. Sieroter. Milan*. 1977; 66(6): 625–628.
10. Koinis G, et al. Bericht über eine Herpes-simplex-Vakzine (Lupidon H und G) für die Behandlung des rezidivieren-

den Herpes simplex. *Schweiz. Rundschau Med. Praxis* 1975; 64(37): 1176–1179.

11. Eichman A. Therapie von Herpes simplex Rezidivans. *Z. Hautkr.* 1977; 52(8): 475–482.
12. Schmersahl P, et al. Behandlungsergebnisse mit dem Herpes simplex-antigen Lupidon H bzw. Lupidon G. *Sonderdruck aus Zeitschrift für Hautkrankheiten*. 1975; 50(3): 105–111.
13. Schneider J, et al. Zur Antigentherapie des Rezidivierenden Herpes simplex mit dem Herpes simplex-Impfstoff Lupidon H and G. *Z. Hautkr.* 1972; 47(24): 973–980.
14. Mastrolorenzo A, et al. Multicentre clinical trial with Herpes simplex virus vaccine in recurrent herpes infection. *Int. J. Std & AIDs*. 1995; 6: 431–435.
15. Altomare GF, et al. Recurrent Herpes simplex specific immunotherapy with killed virus. *Acta Toxicologica et Therapeutica*, 1986; 7(3): 201–210.
16. Bleidl D, et al. Herpes labialis and Herpes genitalis therapy by means of specific immune stimulation. *Acta Toxicologica et Therapeutica*, 1987; 8(1): 13–33.
17. Veneroni G, et al. Specific immunostimulation in the therapy of recurrent Herpes simplex 1 or 2. *Bollettino Istituto Sieroterapico Milanese*, 1987; 66(1): 427–434.
18. Cristofolini M, et al. Controlled clinical trial of the immunological therapy of recurrent Herpes simplex infections. *Rassegna di Dermatologia e Sifilografia*, 1987; 40: 13–22.
19. Tiradritti L, et al. Clinical and immunological effect of an antiherpes vaccine in patients suffering from recurrent facial or genital Herpes: a preliminary study. *Farmacologia e Terapie*, 1988; 5(3): 195–205.
20. Lombardo N, et al. Clinical evaluation of anti-Herpes vaccine in relapsing Herpes simplex infections. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 1993; 128: 57–62.
21. Catanzaro C, et al. Valutazione dell'efficacia del vaccino antiherpetico nelle infezioni recidivanti da Herpes Simplex Virus. *Chron. Derm.* 1995; V(3): 347.
22. Calista D, et al. Prophylactic treatment of recurrent herpes infections with specific immunostimulation with Lupidon G/H. *Italian Journal of Dermatology and Venerology*, 1997; 132(1): 27–32.
23. Pivetti-Pezzi P, et al. Herpes Simplex Virus vaccine in recurrent herpetic ocular infection. *Cornea*, 1999; 18(1): 47–51.
24. Accorinti M, et al. Prevention of herpetic eye disease by specific immunotherapy with heat-inactivated HSV1. *Boll. Ocul. Anno 1996; 75(1): 1996, 1–12.*
25. Battista MC, et al. Use of antiherpetic vaccine, derived from herpes simplex virus heat killed, in the prevention of recurrent eye infections from HSV. *Boll. Ocul. Anno 1996; 75(1): 13–28.*
26. Ferrante M, et al. Clinical and immunological evaluation of the efficacy of an antiherpes simplex I vaccine therapy and hypothesis of management of relapsing herpetic keratitis. *Boll. Ocul. Anno 1996; 75(1): 29–39.*
27. Martello C. Anti-herpes vaccine: personal experience on the treatment of keratouveitis by HSV1. *Boll. Ocul. Anno 1996; 75(1): 41–49.*
28. Salvat ML. Clinical use of heat-inactivated herpes simplex virus vaccine in the prophylaxis of herpetic dendritic and stromal recurrent keratitis. *Boll. Ocul. Anno 1996; 75(1): 51–74.*
29. Actis G. Further notes on the therapeutic results and immunological response of a heat-inactivated anti-herpes vaccine. *Minerva Ophthalmologica*. Aprile-Giugno 1977; 19(2): 48–80.
30. De Maria A. Use of an antiherpetic vaccine in the HSV1 recurrent infections: preliminary results. *Rivista di patologia clinica*. 1993; XLVIII(2).

RNDr. Marek Petráš

Specialista v oboru vakcinologie
Za Návší 2450/11, 106 00 Praha 10
petras@vakciny.net