

# ÚČINNOST LÉKU 2LPAPI U PACIENTEK S VYSOCE RIZIKOVOU GENITÁLNÍ INFEKČÍ HPV

## HPV infekce a onkologické riziko

Infekce genitálního traktu žen lidskými papilomaviry (HPV) patří k nejrozšířenějším sexuálně přenosným onemocněním. Je známo, že určité typy HPV jsou významným etiopatogenetickým faktorem vzniku prekanceróz a následných maligních onemocnění, především karcinomu děložního hrdla, ale i onkologických onemocnění v dalších lokalizacích, např. anu, vulvy a vaginy či orofaryngeální oblasti. Nejnebezpečnější je infekce tzv. vysoce rizikovými typy viru (HR-HPV), především genotypy 16 a 18. HPV se přenáší genitálním kontaktem. Největší prevalence je u žen mezi 20. a 30. rokem věku. Základní roli v rozvoji infekce HPV hraje imunita, a to obě její složky – vrozená i získaná. HPV v rámci rané etapy virového buněčného cyklu exprimuje několik proteinů. Dva z nich (E6 a E7) jsou významným předpokladem vzniku karcinomu, protože inaktivují onkosupresorové proteiny: p53 (který je vazbou na E6 degradován, což zabrání apoptóze a podporuje replikaci viru) a pRb (degradace vazbou na E7). Proteiny E6 a E7 hrají také roli v imunotoleranci díky down-regulaci exprese HLA-I antigenu na leukocytech.

## Možnosti prevence a léčby

Pokud jde o prevenci prekanceróz způsobených HPV infekcí, jsou k dispozici vakcíny proti HR-HPV. Komplikovanějším problémem je léčba HR-HPV; dosud není k dispozici plně účinná terapie. Dosavadní zkušenosti ukazují, že u značného počtu žen vymizí HPV infekce i tzv. low-grade intraepiteliální léze děložního hrdla spontánně, zvláště u mladších žen. Doporučuje se monitoring se specifickými pravidly, např. u žen s cytologickým nálezem klasifikovaným jako ASCUS (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) nebo CIN I (Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade I) jednou za půl roku kontrola, u CIN II konizace cervixu. Výzkum na poli imunologie přináší určitou naději pro léčbu infekce žen infikovaných HR-HPV. Zajímavou informací v tomto směru přináší publikace v časopise *Advances in Infectious Diseases*.<sup>1</sup> Autoři v ní popisují výsledky studie, v níž byl ženám s HR-HPV infekcí podáván kombinovaný imunomodulační přípravek 2LPAPI (LaboLife, Belgie). O výsledcích této studie stručně referujeme.

## Uspořádání studie

Do této prospektivní studie bylo zařazeno 36 pacientek s cytologicky potvrzenou HR-HPV infekcí ve věkovém rozmezí 20 až 45 let. Výběr pacientek probíhal v gynekologické ambulanci. Pokud byla při první kontrole zjištěna low-grade léze děložního čípku (klasifikovaná jako ASCUS nebo CIN I), následoval diagnostický test na HR-HPV infekci. Skupina žen, které splňovaly obě podmínky (léze a HR-HPV infekce), byla rozdělena

na podskupinu, v níž byl podáván po dobu 6 měsíců přípravek 2LPAPI v denní dávce 1 kapsle (resp. obsah kapsle) sublinguálně, a kontrolní podskupinu (běžné sledování bez medikace). V obou podskupinách bylo po 18 ženách. Při kontrolách po 6 a 12 měsících byl u žen proveden test na přítomnost HR-HPV infekce a zkontrolován nález ve stěru z děložního čípku. Hlavním endpointem byla účinnost 2LPAPI na vymizení HR-HPV infekce a cytologii (vymizení léze a návrat nálezu k normě) a porovnání aktivní a kontrolní skupiny pokud jde o tyto parametry.

2LPAPI je imunomodulační přípravek s obsahem tří cytokinů (Interleukin-1 [IL-1], IL-2, Interferon alfa [IFN-alfa]), ribonukleové kyseliny [RNA], cyklosporinu A a specifických nukleových kyselin zaměřených na virové proteiny a humánní gen pro HLA II. Účinky jednotlivých složek, které jsou v přípravku obsaženy ve velmi nízkých (ultra low) dávkách, jsou podle výrobce zaměřeny na blokování jednotlivých fází množení viru, modulaci imunitní reakce a inhibici rozvoje patologických změn v postižené tkáni. Sublinguální cesta aplikace umožňuje působení na imunokompetentní buňky sliznice dutiny ústní.

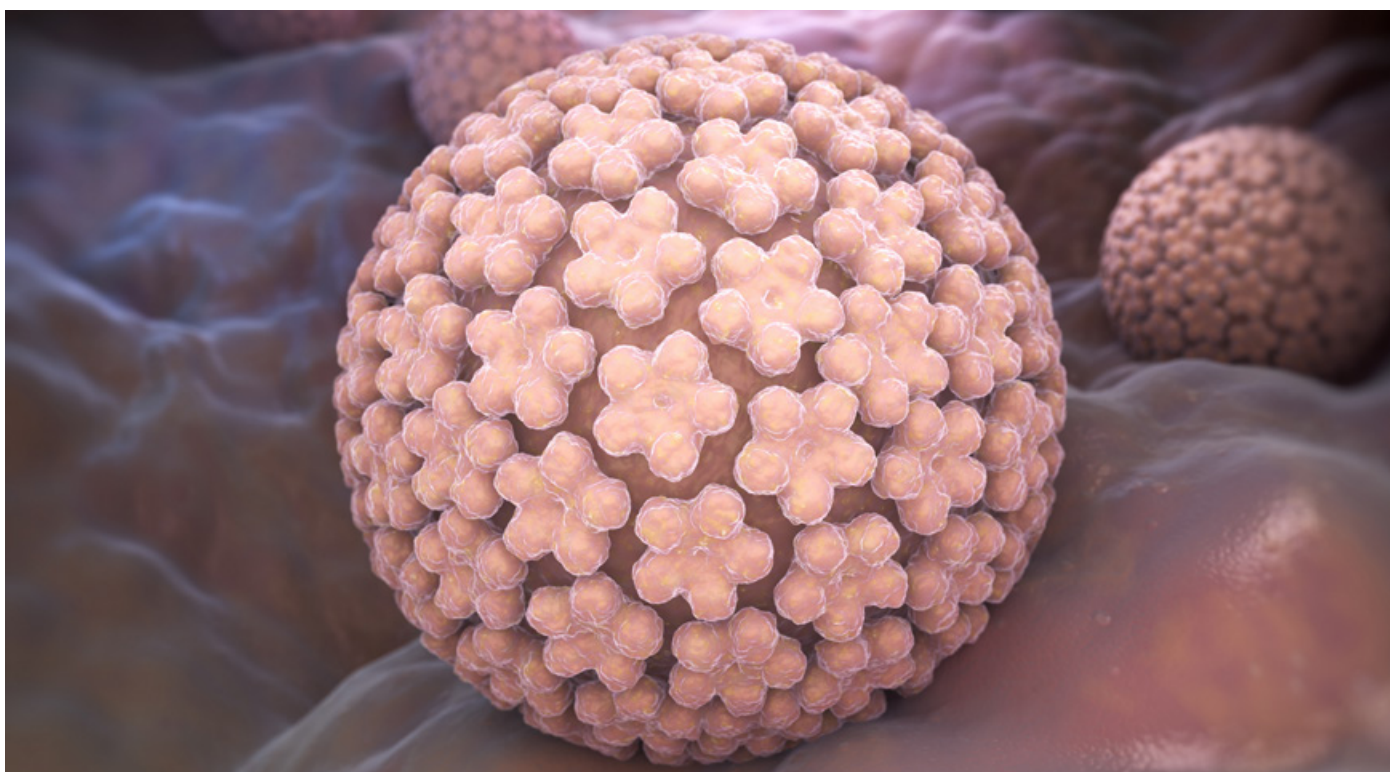
## Výsledky studie

Výsledky této studie ukázaly, že k vymizení známek infekce HR-HPV (primární endpoint) došlo po 6 týdnech léčby (tj. bezprostředně po ukončení léčby) u 5 pacientek léčených 2LPAPI (27,8 %) a jen u 2 pacientek kontrolní skupiny (11,1 %). Po dalších 6 měsících sledování ve skupině léčené 2LPAPI vymizela infekce u 14 pacientek (77,8 %), v kontrolní skupině jen u 8 pacientek (44,4 %). Uvedené rozdíly ve prospěch 2LPAPI při hodnocení celých skupin sice nedosáhly hranice statistické významnosti, ale pokud se vyčlenila skupina žen starších než 25 let, nález po 12 měsících léčby vymizel u 13 žen léčených 2LPAPI (81,3 %), a jen u 2 žen kontrolní skupiny (20 %). Tento rozdíl byl již signifikantní ( $p = 0,004$ ).

Změny v cytologii byly zvoleny jako sekundární endpoint. Nález abnormalit buněk cervixu během studie se mezi skupinami statisticky významně nelišil, přestože zlepšení se vyskytovalo častěji u léčených pacientek. Např. zlepšení o 2 stupně u 2 pacientek v léčené skupině (11,1 %) a u žádné pacientky v kontrolní skupině; zlepšení o 1 stupeň u 7 žen z léčené skupiny (38,9 %) a 4 žen kontrolní skupiny (22,2 %). Obdobně tomu bylo, pokud jde o stupeň dysplázie – rozdíl mezi skupinami nebyl významný, ale zlepšení o 2 stupně se vyskytlo častěji u léčených žen (22,2 %) než u kontrol (16,7 %), zlepšení o 1 stupeň u 50 % léčených a jen u 27,8 % kontrol. Při hodnocení skupiny žen starších než 25 let byl rozdíl ve prospěch léčených 2LPAPI opět výraznější, na konci 12. měsíce dosáhl téměř hranice statistické významnosti ( $p = 0,053$ ). Pokud jde o bezpečnost léčby, pacientky tolerovaly přípravek 2LPAPI velmi dobře, nežádoucí účinky se nevyskytly.

## Závěr

Autoři konstatují, že výsledky studie ukázala účinnost přípravku 2LPAPI, pokud jde o potlačení HR-HPV infekce především u žen starších než 25 let,



tedy ve skupině se zvýšeným rizikem rozvoje karcinomu děložního hrdla. V této kategorii měl také přípravek nesilnější vliv na normalizaci cytologického nálezu. Autoři zdůrazňují účinnost přípravku v nejrizikovější skupině žen a konstatují, že jde o bezpečný přípravek, který představuje možnost pro léčbu žen s infekcí vysoce rizikovými typy HPV v gynekologické praxi.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc., Edukafarm, Praha

### Literatura

1. Thomas G, Cluzel H, Lafon J, et al. Efficacy of 2LPAPI, a micro-immunotherapy drug, in patients with high-risk Papillomavirus genital infection. *Advances in Infectious Diseases* 2016;6:7-14.

### Složení

- Interleukin 1
- Interleukin 2
- Interferon alfa
- Cyclosporin A
- RNA
- SNA – HLA II
- SNA – PAPI

Obsahové látky jsou přítomny v low-dose schématu.



## DALŠÍ ZAJÍMAVÉ LÉKY ŘADY LABOLIFE

**2L ALERG:** imunitní podpora u alergických onemocnění

**2L C1-N:** imunitní podpora u onkologických pacientů se solidními nádory

**2L CMV:** imunitní podpora u infekcí způsobených cytomegalovirem a také v případech syndromu chronické únavy, který je způsoben CMV, jak za normálního, tak deficitního stavu imunitního systému

**2L EBV:** podpora imunitního systému u infekcí způsobených virem Epstein-barr a také syndromu chronické únavy, který je často způsoben EBV, jak za normálního, tak deficitního stavu imunitního systému

**2L LEID:** podpora imunitního systému u akutních, chronických a recidivujících infekcí, jak za normálního, tak deficitního stavu imunitního systému.

**2L HERP:** podpora imunity u virových infekcí způsobených virem herpes simplex typu 1 a 2

**2L INFLAM:** podpora imunity při zánětech