

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, Polskiego Towarzystwa Pediatricznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej, Polskiego Towarzystwa Wakcynologii oraz Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy w zakresie szczepień profilaktycznych przeciwko zakażeniom wirusami brodawczaka ludzkiego w Polsce

Recommendations of the Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians, Polish Paediatric Society, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Vaccinology, Polish Society of Oncological Gynaecology and Polish Society of Colposcopy and Cervical Pathophysiology on prophylactic vaccinations against infections with human papillomaviruses in Poland

Andrzej Nowakowski^{1, 2a}, Robert Jach^{3a}, Leszek Szenborn^{4a}, Mariusz Bidziński^{5, 6b},
Teresa Jackowska^{7b}, Jan Kotarski^{8b}, Agnieszka Mastalerz-Migas^{9b}, Aneta Nitsch-Osuch^{10b},
Jarosław Pinkas^{11b}, Włodzimierz Sawicki^{12b}, Piotr Sieroszewski^{13b},
Maciej Stukan^{14, 15b}, Jacek Wysocki^{16b}

¹Poradnia Profilaktyki Raka Szyjki Macicy, Centralny Ośrodek Koordynujący Program Profilaktyki Raka Szyjki Macicy, Zakład Profilaktyki Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

²Oddział Położniczo-Ginekologiczny, Mazowiecki Szpital Wojewódzki w Siedlcach, Siedlce

³Klinika Ginekologii Endokrynologicznej, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków; Prezes Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy, Wiceprezes Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, Przewodniczący Sekcji Patologii Szyjki Macicy, Kolposkopii i Cytologii Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, Członek Zarządu Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej oraz Przewodniczący Sekcji ds. profilaktyki i leczenia raka szyjki macicy PTGO

⁴Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu, Wrocław; Polskie Towarzystwo Wakcynologiczne

⁵Klinika Ginekologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie

– Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa; Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej

⁶Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Technologiczno-Humanistyczny im. Kazimierza Pułaskiego w Radomiu

⁷Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa; Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii, Polskie Towarzystwo Pediatriczne

⁸Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin; Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej

⁹Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław; Konsultant Krajowy w dziedzinie medycyny rodzinnej

¹⁰Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny; Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej

Adres do korespondencji: Andrzej Nowakowski, Zakład Profilaktyki Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, ul. Roengena 5, 02-781 Warszawa, e-mail: andrzej.nowakowski@pib-nio.pl

^akomitet redakcyjny; ^bautorzy w kolejności alfabetycznej

¹¹Szkoła Zdrowia Publicznego, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa;
Konsultant Krajowy w dziedzinie zdrowia publicznego

¹²Katedra i Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej, Wydział Lekarski Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego; Prezes Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej

¹³Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; Prezes Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników

¹⁴Oddział Ginekologii Onkologicznej, Szpitale Pomorskie sp. z o.o., Gdynia; Wiceprezes Polskiego Towarzystwa Kolposkopii
i Patofizjologii Szyjki Macicy

¹⁵Zakład Propedeutyki Onkologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

¹⁶Oddział Obserwacyjno-Zakaźny Specjalistycznego Zespołu Opieki Zdrowotnej nad Matką i Dzieckiem w Poznaniu, Katedra
i Zakład Profilaktyki Zdrowotnej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Poznań; Polskie Towarzystwo Wakcynologiczne

Streszczenie

Rocznie na świecie kilkaset milionów ludzi ulega zakażeniom genitalnymi genotypami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV). Przenoszone głównie drogą płciową infekcje przebiegają najczęściej bezobjawowo, ale mogą prowadzić do rozwoju raka szyjki macicy, sromu, pochwy, odbytu, prącia, niektórych nowotworów głowy i szyi oraz brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych). Udział HPV w etiologii chorób wynosi od prawie 100% w przypadku raka szyjki macicy do kilku/kilkunastu procent w przypadku innych nowotworów i schorzeń. Brak jest skutecznych leków przeciwko HPV (p-HPV), ale szczepionki profilaktyczne są dostępne bezpłatnie w programach immunizacji wielu krajów na świecie. W Polsce szczepienia p-HPV były dotychczas realizowane odpłatnie lub w bezpłatnych, lokalnych samorządowych programach profilaktyki, ale objęcie populacji nie przekracza 10%. Od listopada 2021 roku jedna ze szczepionek jest dostępna z 50-procentową refundacją, trwają prace nad refundacją kolejnych, a Narodowa Strategia Onkologiczna zakłada wdrożenie programu immunizacji p-HPV i objęcie 60% populacji nastolatków szczepieniami do 2028 roku. Rejestrację posiadają trzy szczepionki profilaktyczne p-HPV. Wszystkie są bezpieczne, a ich skuteczność w profilaktyce chorób wywoływanych przez genotypy szczepionkowe sięga prawie 100% pod warunkiem uzyskania pełnej odporności poszczepiennej przed kontaktem z wirusem. Priorytetową kohortę docelową dla szczepień p-HPV w Polsce stanowią dziewczęta w wieku 11–13 lat. Należy dążyć do wdrożenia rutynowych, bezpłatnych szczepień p-HPV do Programu Szczepień Ochronnych (PSO) dla wszystkich nastolatków. Osoby po 13. roku życia mogą także odnieść korzyść ze szczepień p-HPV i powinny być szczepione zgodnie z charakterystyką produktów. Oprócz bezpłatnej dostępności w ramach PSO, elementem kluczowym dla sukcesu wdrożenia szczepień p-HPV w Polsce będzie edukacja personelu medycznego oraz rodziców szczepionych nastolatków.

Słowa kluczowe: wirus brodawczaka ludzkiego; szczepionka profilaktyczna; rak szyjki macicy

Gin. Perinat. Prakt. 2022; 7, 2: 81–91

Zakażenia wirusami brodawczaka ludzkiego (HPV, *human papillomavirus*) należą do najczęstszych infekcji narządów płciowych u ludzi, w większości przebiegają bezobjawowo i ulegają samoistnej regresji. Jednak u kilku do kilkunastu procent zakażonych dochodzi do rozwoju zmian chorobowych w różnych lokalizacjach anatomicznych. **Ocenia się, iż HPV odpowiada za rozwój prawie 100% stanów przedrakowych i raków szyjki macicy, około 64–100% stanów przedrakowych i nowotworów pochwy, 90% nowotworów odbytu, 30% nowotworów prącia, 15–30% nowotworów sromu [1–4].** Wirus brodawczaka ludzkiego wywołuje także część zachorowań na nowotwory głowy i szyi (jama ustna – ok. 3,7%; nosogardziel – ok. 11%; nasada języka, migdałek – ok. 19,9%; nieokreślona część gardła – ok. 25%) [2–3]. Jest

czynnikiem etiologicznym kłykcin kończystych (brodawek płciowych) oraz nawracającej brodawczakowości krtani. Dotychczas sklasyfikowano około 200 genotypów HPV, spośród których aktualnie 14 (oznaczonych jako: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) uznaje się za genotypy wysokiego ryzyka rozwoju zmian nowotworowych. Tak zwane genotypy niskiego ryzyka 6 i 11 są odpowiedzialne za rozwój większości kłykcin kończystych oraz nawracającej brodawczakowości krtani. Częstość zakażeń, nosicielstwa i dystrybucja genotypów HPV jest zróżnicowana i zależy od lokalizacji anatomicznej zakażenia, płci, wieku oraz rejonu geograficznego i populacji. Około 70% nowotworów szyjki macicy na świecie wywołują HPV 16 i 18 [5], a genotyp 16 dominuje we wszystkich HPV-zależnych nowotworach [1]. **W polskim materiale**

oceniono, że genotypy 16 i 18 odpowiadają za rozwój około 83% HPV-DNA pozytywnych nowotworów szyjki macicy a około 85% zaawansowanych stanów przedrakowych szyjki macicy jest etiologicznie związanych z zakażeniami HPV 16, 33, 31, 52, 45 i 58 [6]. Ocenia się, że na świecie 690 000 zachorowań na nowotwory w 2020 roku [7], a w Polsce około 3000 w 2015 roku [2] było związanych z zakażeniami HPV. Pośród chorób etiologicznie związanych z HPV, zdecydowanie największym problemem dla zdrowia publicznego w Polsce jest rak szyjki macicy ze względu na najwyższą zachorowalność wśród HPV-zależnych nowotworów oraz zagrożenie dla życia i zdrowia kobiet w młodym wieku. W Polsce nie ma oficjalnych rejestrów, ale ekstrapolując dane światowe [8] zachorowalność na kłykciny kończyste oraz nawracającą brodawczakowatość krtani, można oszacować odpowiednio na kilkadziesiąt tysięcy i kilkaset przypadków rocznie.

SZCZEPIONKI PROFILAKTYCZNE PRZECIWKO HPV

Obecnie w większości krajów świata oraz w Polsce zarejestrowane są trzy szczepionki. W skład wszystkich wchodzi cząsteczki wirusopodobne (VLPs, *virus-like particles*) zbudowane z oczyszczonego białka głównego kapsydu wirusowego L1, produkowanego drogą rekombinacji DNA oraz adiuwanty. Szczepionki nie zawierają żywych wirusów ani ich materiału DNA. **Szczepionki nie mogą wywołać zakażenia, a niezakaźne cząstki wirusopodobne zawarte w szczepionkach nie mają zdolności do replikacji.** Mechanizm działania szczepionek p-HPV polega na indukowaniu humoralnej odpowiedzi immunologicznej i obecności przeciwciał neutralizujących oraz ich aktywności w miejscu infekcji. Stężenia przeciwciał uzyskiwane po szczepieniu obniżają się wraz z odstępem czasu po szczepieniu, a następnie utrzymują się na stabilnym poziomie przez wiele lat, wielokrotnie przewyższając te notowane po naturalnej infekcji [9]. Szczepionki profilaktyczne p-HPV nie mają właściwości leczniczych, nie zmieniają przebiegu toczącego się zakażenia ani przebiegu klinicznego zmian chorobowych wywołanych przez wirusa. Dlatego dla uzyskania odporności poszczególnych osób oraz maksymalnego efektu populacyjnego powinny być podane osobom przed kontaktem z wirusem, czyli przed inicjacją seksualną. Z metaanalizy danych obejmujących 60 milionów zaszczepionych osób w okresie 8 lat obserwacji, największą skuteczność w zakresie prewencji stanów przednowotworowych dużego stopnia szyjki macicy oraz brodawek płciowych wykazano w grupie dziewczynek zaszczepionych do 19. roku życia (mniejszą, ale także istotną u kobiet do 29. r.ż.) [10]. Krótką charakterystykę zarejestrowanych szczepionek przedstawiono w tabeli 1.

Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo szczepień jest kluczowym aspektem dla zapewnienia odpowiedniego bilansu korzyści do potencjalnych zagrożeń płynących z zastosowania tej formy profilaktyki w populacjach młodych, zdrowych osób. **Wszystkie trzy szczepionki p-HPV były poddane odpowiednim badaniom przedrejestracyjnym, przeszły pozytywną ocenę agencji rejestracyjnych w zakresie ich bezpieczeństwa i są przedmiotem stałego nadzoru porejestracyjnego** (szczepionki dwuwalentna – HPV2 i czterowalentna – HPV4 od ponad 15 lat, a dziewięciowalentna – HPV9 od 9 lat). Niepożądane odczyny poszczepienne (NOP) obserwowane w badaniach klinicznych po wszystkich trzech szczepionkach miały podobny profil i częstość występowania. W przypadku HPV4 najczęstszymi miejscowymi objawami poszczepiennymi były: ból (84%), rumień (< 25%) i obrzęk (25%) w miejscu podania, przy czym ból występował częściej niż po podaniu placebo (roztwór soli fizjologicznej – 49%; placebo zawierające aluminium – 75%). Objawy te występowały częściej po zastosowaniu HPV2 i HPV9 [8]. Przemijające stany podgorączkowe/gorączka są jedynym ogólnoustrojowym działaniem niepożądanym występującym częściej (> 10%) u szczepionych p-HPV niż u szczepionych placebo [8]. Do częstych, ale szybko ustępujących NOP po szczepieniach p-HPV należą bóle i zawroty głowy (>10%), bóle mięśniowo-stawowe, bóle brzucha, nudności i wymioty (częstość występowania 1–10%). Szczepieniom p-HPV, podobnie jak w przypadku innych szczepionek podawanych młodzieży, towarzyszyły także omdlenia, które są klasyfikowane jako psychogenna reakcja na wkłucie igły. Anafilaksja po szczepieniach p-HPV występuje z podobną częstością jak po podaniu innych szczepionek. Dane na temat bezpieczeństwa szczepień p-HPV zgromadzono u osób od 9. roku życia i są one nadal zbierane i analizowane, wzorem innych szczepionek profilaktycznych [11].

W doniesieniach porejestracyjnych sugerowano związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy szczepieniami p-HPV a wystąpieniem między innymi zespołu Guillaina-Barrégo, zespołu złożonego bólu regionalnego (CRPS, *complex regional pain syndrome*), zespołu posturalnej tachykardii ortostatycznej (POTS, *postural orthostatic tachycardia syndrome*), przedwczesnej niewydolności jajników (POI, *premature ovarian insufficiency*) czy chorób autoimmunologicznych. Z powodu tych doniesień i związanych z nimi medialnych kontrowersji, szczepionki p-HPV należą do najwnikliwiej przebadanych i ciągle monitorowanych pod względem bezpieczeństwa. Dotychczas żadne z podejrzeń nie znalazło potwierdzenia w analizach przeprowadzonych w dużych populacjach zaszczepionych [12–14]. Pozostają jednak przedmiotem dalszych obserwacji i debat [15–17]. W analizie bezpieczeństwa HPV4 obejmującej dane łącznie z badaniami klinicznymi oraz z baz danych, w 9-letnim okresie poreje-

Tabela 1. Charakterystyka zarejestrowanych szczepionek profilaktycznych przeciwko HPV (w kolejności rejestracji w Europie)

Nazwa handlowa	Gardasil (uprzednio Silgard)	Cervarix	Gardasil 9
Rejestracja w Europie Skład 1 dawki (0,5 ml)	2006 20 µg białka L1 HPV 6, 40 µg białka L1 HPV 11, 40 µg białka L1 HPV 16, 20 µg białka L1 HPV 18, adsorbowane na adiuwancie, amorficznym hydroksyfosforano- siarczanie glinu (0,225 mg Al)	2007 20 µg białka L1 HPV 16 20 µg białka L1 HPV 18 z adiuwantem AS04	2015 30 µg białka L1 HPV 6, 40 µg białka L1 HPV 11, 60 µg białka L1 HPV 16, 40 µg białka L1 HPV 18, 20 µg białka L1 HPV 31, 20 µg białka L1 HPV 33, 20 µg białka L1 HPV 45, 20 µg białka L1 HPV 52, 20 µg białka L1 HPV 58, adsorbo- wane na adiuwancie, amorficznym hydroksyfosforanosiarczenie glinu (0,5 mg Al)
Wskazania do stosowania	Zapobieganie wystąpieniu: zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy), zmian przednowotworowych odbytu, raka szyjki macicy oraz raka odbytu, brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych)	Profilaktyka zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) oraz raka szyjki macicy i raka odbytu	Czynne uodparnianie przeciwko zmianom przednowotworowym oraz rakowi szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu, brodawkom narządów płciowych (kłykcinom kończystym)
Dawkowanie	Osoby w wieku od 9 do 13 lat włącznie: Gardasil może zostać podany zgodnie z 2-dawkowym schematem (0,5 ml w 0, 6 miesiącu). Jeżeli druga dawka jest podana wcześniej niż po 6 miesiącach od podania pierwszej dawki, należy zawsze podać trzecią dawkę. Gardasil może być podany również w innym schemacie – 3-dawkowym (0,5 ml w 0, 2, 6 miesiącu). Druga dawka powinna być podana co najmniej jeden miesiąc po pierwszej dawce, a trzecia dawka powinna być podana co najmniej 3 miesiące po dawce drugiej. Wszystkie trzy dawki należy podać w ciągu 1 roku. Osoby w wieku 14 lat i starsze: Gardasil należy podawać zgodnie z 3-dawkowym schematem (0,5 ml w 0, 2, 6 miesiącu). Druga dawka powinna być podana co najmniej jeden miesiąc po pierwszej dawce, a trzecia dawka powinna być podana co najmniej 3 miesiące po dawce drugiej. Wszystkie trzy dawki należy podać w ciągu 1 roku	Dorośli i młodzież od 15 lat: 3 dawki (po 0,5 ml) w 0., 1. i 6. miesiącu; jeśli konieczna jest elastyczność schematu szczepienia, druga dawka może zostać podana w okresie 1 do 2,5 miesiąca po podaniu pierwszej dawki, a trzecia dawka w okresie od 5 do 12 miesięcy po podaniu pierwszej dawki. Dzieci i młodzież w wieku 9 do 14 lat: 2 dawki (po 0,5 ml) – druga dawka podawana w okresie od 5 do 13 miesięcy po podaniu pierwszej dawki. Jeżeli druga dawka szczepionki zostanie podana przed upływem 5. miesiąca od pierwszej dawki, konieczne jest podanie trzeciej dawki szczepionki. Konieczność podania dawki przypominającej nie została ustalona	Pacjenci w wieku od 9 do 14 lat włącznie w chwili podania pierwszej dawki: Schemat 2-dawkowy (0, 6–12 miesięcy). Drugą dawkę należy podać pomiędzy 5. a 13. miesiącem po pierwszej dawce. Jeśli druga dawka szczepionki zostanie podana wcześniej niż 5 miesięcy po pierwszej dawce, zawsze należy podać trzecią dawkę. Schemat 3-dawkowy (0, 2, 6 miesięcy). Drugą dawkę należy podać co najmniej miesiąc po pierwszej dawce, a trzecią dawkę należy podać co najmniej 3 miesiące po drugiej dawce. Wszystkie 3 dawki powinny być podane w ciągu 1 roku. Pacjenci w wieku 15 lat i starsi w chwili podania pierwszej dawki: Schemat 3-dawkowy (0, 2, 6 miesięcy). Drugą dawkę należy podać co najmniej miesiąc po pierwszej dawce, a trzecią dawkę należy podać co najmniej 3 miesiące po dawce drugiej. Wszystkie 3 dawki powinny być podane w ciągu 1 roku. Szczepionkę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami. Zaleca się, aby pacjenci, którzy otrzymali pierwszą dawkę szczepionki Gardasil 9, ukończyli cykl szczepień, stosując szczepionkę Gardasil 9. Nie określono, czy istnieje potrzeba podania dawki przypominającej
Sposób podania	Domięśniowo	Domięśniowo	Domięśniowo
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Osoby, u których po podaniu dawki szczepionki Gardasil wystąpiły objawy wskazujące na nadwrażliwość, nie powinny otrzymać kolejnych dawek szczepionki Gardasil	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą	Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Osoby, u których po wcześniejszym podaniu szczepionki Gardasil 9 lub Gardasil/Silgard wystąpiła nadwrażliwość, nie powinny otrzymać szczepionki Gardasil 9

stracyjnym, tylko omdlenia i miejscowe odczyny skórne miały związek ze szczepieniami [18]. W porównaniu do HPV4, po HPV9 notowano częstsze miejscowe NOP, ale częstość poważnych NOP była taka sama [19]. Szczepienie p-HPV nie jest zalecane u ciężarnych, niemniej jednak nie stwierdzono różnic w częstości występowania powikłań w ciąży u kobiet zaszczepionych i nieszczepionych p-HPV w okresie ciąży [20, 21].

Immunogenność

Immunogenność szczepionek p-HPV była oceniana w wielu badaniach klinicznych. Pomostowe badania poziomów przeciwciał stanowiły podstawę rejestracji szczepień u nastolatków (u których nie można było przeprowadzić badań w zakresie skuteczności) oraz 2-dawkowego schematu szczepień (miana przeciwciał nie niższe niż po zastosowaniu schematu 3-dawkowego) u młodych osób [9]. **Odsetki osób z serokonwersją po przyjęciu pełnego cyklu szczepień znacznie przekraczają 90%, a osiągnięte miana przeciwciał poszczepiennych wielokrotnie przewyższają stężenia obserwowane po naturalnej infekcji [9].** Najwyższe miana notuje się 4 tygodnie po ostatniej dawce, następnie stężenia przeciwciał osiągają plateau znacząco przekraczające poziomy po zakażeniu naturalnym [22]. Długość ochrony poszczepiennej jest prognozowana na kilkadziesiąt lat [23]. Nie ustalono dotychczas minimalnego poziomu przeciwciał zabezpieczającego przed zakażeniem ani konieczności i czasu podania dawki przypominającej.

Skuteczność

Skuteczność szczepionek oceniana w badaniach klinicznych zależała od wielu czynników, takich jak między innymi: aktualne lub przebyte zakażenie HPV, wiek i płeć osoby szczepionej, punkt końcowy (rodzaj, zaawansowanie, lokalizacja anatomiczna zmiany wywołanej zakażeniem HPV), czas obserwacji po szczepieniu [23–26]. **Najwyższą, sięgającą nawet 100%, skuteczność obserwowano w zakresie profilaktyki zaawansowanych stanów przedrakowych wywołanych szczepionkowymi genotypami HPV u osób bez wykładników aktualnego i uprzedniego zakażenia [23, 27, 28].** W przypadku HPV4 w połączonej analizie trzech badań klinicznych II/III fazy skuteczność w stosunku do śródnaślukowych zmian dużego stopnia szyjki macicy (CIN2+), pochwy/sromu (VaIN/VIN 2+) wywołanych przez typy szczepionkowe 6, 11, 16, 18 oszacowano odpowiednio na 98,2% [95% CI (*confidence interval*): 93,3–99,8] oraz 100% (95% CI: 82,6–100) u kobiet HPV-DNA i seronegatywnych pod względem typów szczepionkowych [23]. W kohorcie kobiet bez wykładników uprzedniego/aktualnego zakażenia, skuteczność HPV2 w zapobieganiu HPV-16/18-zależnym zmianom CIN3+ i CIN2+ wyniosła odpowiednio 100% (95% CI: 85,5–100) [24] i 89,8% (95% CI:

39,5–99,5) [25]. **Skuteczność HPV2 w zapobieganiu CIN3+ wywołanych przez wszystkie genotypy HPV (także nie zawarte w szczepionce) wyniosła 93,2% (95% CI: 78,9–98,7) [24] u kobiet uprzednio niezakażonych.** Wysoką skuteczność HPV9 w zapobieganiu stanom chorobowym wywołanym przez HPV 31, 33, 45, 52, 58 wykazano w badaniach porównawczych z HPV4 [19]. Skuteczność HPV4 w zapobieganiu HPV-6/11/16/18-zależnym zmianom zewnętrznym narządów płciowych u młodych mężczyzn bez uprzednich wykładników zakażenia oceniono na 90,4% (95% CI: 69,2–98,1) [26], natomiast skuteczność w zapobieganiu zaawansowanym zmianom przedrakowym odbytu wyniosła 74,9% (95% CI: 8,8–95,4). Skuteczność HPV2 w zapobieganiu zakażeniom HPV 16/18, HPV 31/45, HPV 31/33/45 w obrębie jamy ustno-gardłowej osiągnęła odpowiednio 82,4% (95% CI: 47,3–94,1), 75,3% (95% CI: 12,7–93,0) oraz 69,9% (95% CI: 29,6–87,1) [29].

Efekty populacyjne

Wysoka skuteczność szczepień p-HPV w badaniach klinicznych w zakresie redukcji częstości zakażeń HPV i ich manifestacji klinicznych ma wpływ na redukcję częstości zakażeń i chorób związanych z HPV, co obliczono nie tylko w modelach [30], ale wykazano już w metaanalizach badań populacyjnych [10]. **Opublikowane ostatnio dane angielskie wskazują na zmniejszenie ryzyka zachorowania na inwazyjnego raka szyjki macicy i CIN3 odpowiednio o 87% (95% CI: 72–94) i 97% (95% CI: 96–98) u dziewcząt zaszczepionych w wieku 12–13 lat [31].** Prawie 90-procentową redukcję zachorowalności na raka szyjki macicy odnotowano ostatnio także wśród szwedzkich dziewcząt zaszczepionych przed 17. rokiem życia [32]. W Danii, po wdrożeniu populacyjnych, bezpłatnych szczepień p-HPV, odnotowano istotny spadek zachorowalności na raka szyjki macicy, szczególnie w populacji, która otrzymała szczepienia przed 16. rokiem życia [33]. Skuteczność HPV4 w zapobieganiu kłykcinom kończystym na poziomie populacyjnym oceniono na 74% (95% CI: 68–79) w regionie Walencji [34]. Osiem lat po wprowadzeniu populacyjnych szczepień p-HPV w Australii stwierdzono zmniejszenie częstości występowania porodów przedwczesnych (3,2%; 95% CI: 1,1–5,3) oraz urodzeń noworodków z niską masą urodzeniową (9,8%; 95% CI: 8,2–11,4), co może być związane ze zmniejszeniem częstości zabiegów resekcyjnych z na szyjce macicy u młodych kobiet [35]. Po wdrożeniu populacyjnych, bezpłatnych szczepień p-HPV przed 16. rokiem życia, odnotowano odpowiednio 85% i 78% zmniejszenie ryzyka zachorowania na śródnaślukową neoplazję dużego stopnia pochwy i sromu w analizie obejmującej ponad 500 000 kobiet [36]. Wykazanie skuteczności szczepionek p-HPV w redukcji zachorowalności na rzadziej występujące HPV-zależne nowotwory: głowy

i szyi, sromu i pochwy oraz inne zmiany chorobowe, jak nawracająca brodawczakowatość krtani będzie wymagało dłuższych obserwacji i dużych kohort badanych osób. Dotychczas wykazano prawie 90-procentową redukcję zakażeń HPV 16/18/6/11 w zakresie jamy ustnej u szczepionych względem nieszczepionych młodych Amerykanów [37].

SZCZEPIENIA PRZECIWKO HPV W SZCZEGÓLNYCH KOHORTACH I SYTUACJACH KLINICZNYCH

Niedobory odporności, między innymi w przebiegu zakażeń HIV i stosowania leków immunosupresyjnych są najsilniejszym znanym czynnikiem ryzyka nabycia, utrzymywania się i progresji zakażeń HPV do zmian chorobowych (stanów przedrakowych, nowotworów, zmian brodawkowatych) [38–40]. Wydaje się więc, iż osoby immunoniekompetentne mogą odnieść korzyści ze szczepień przeciwko HPV chociaż brakuje wyników dużych, prospektywnych badań w tym zakresie.

Chociaż szczepionki profilaktyczne nie mają efektu terapeutycznego to pojawiło się jednak szereg dowodów świadczących o niższym odsetku nawrotów zmian przedrakowych szyjki macicy u kobiet szczepionych p-HPV niż u nieszczepionych [41–43]. Z obserwacji części autorów niniejszego stanowiska wynika, iż Polki diagnozowane i leczone z powodu stanów przedrakowych szyjki macicy są grupą chętnie poddającą się szczepieniom p-HPV. Kobiety te bardzo często pytają prowadzących leczenie ginekologów także o możliwość szczepienia swoich dzieci. Częściowa refundacja daje dodatkową możliwość wykorzystania potencjału szczepień w tej grupie pacjentek.

ZALECENIA INNYCH ORGANIZACJI I TOWARZYSTW

Dzięki bardzo korzystnym danym z badań klinicznych odnośnie do immunogenności, skuteczności i bezpieczeństwa szczepień p-HPV oraz rejestracji pierwszej szczepionki w 2006 roku, począwszy od 2007 roku szczepienia p-HPV uzyskiwały rekomendacje opiniotwórczych towarzystw i organizacji oraz zaczęły być wdrażane do programów immunizacji w szeregu krajów na świecie. Polska dotychczas nie znalazła się w gronie niemal 90% krajów o wysokim dochodzie według klasyfikacji Banku Światowego, które wdrożyły szczepienia przeciwko HPV do krajowych PSO [44]. **Ogłoszona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, World Health Organization) w 2020 roku Globalna Strategia na Rzecz Przyspieszenia Eliminacji Raka Szyjki Macicy jako Problemu Zdrowia Publicznego, wśród trzech kluczowych celów zakłada pełne zaszczepienie 90% populacji dziewcząt do 15. roku życia do 2030 roku [42].** Kluczowe zapisy

wcześniejszego stanowiska WHO z 2017 roku brzmią następująco: 1) szczepienia p-HPV powinny być wdrożone do krajowych programów immunizacji, 2) priorytetem jest profilaktyka raka szyjki macicy, 3) szczepienia p-HPV powinny być realizowane u dziewcząt przed inicjacją seksualną, 4) szczepienia powinny być realizowane jako element skoordynowanej strategii obejmującej między innymi edukację w zakresie zagrożeń zakażeniami HPV, szkolenia personelu medycznego oraz informację dla kobiet w zakresie badań przesiewowych, 5) priorytetową kohortą dla szczepień są dziewczęta pomiędzy 9. a 14. rokiem życia, 6) szczepienie drugorzędowych grup docelowych (dziewcząt > 15. r.ż. oraz chłopców) zaleca się, tylko jeśli jest wykonalne, efektywne kosztowo i nie powoduje ograniczeń środków finansowych na szczepienia kohorty priorytetowej oraz programy badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy [8]. Stanowisko Europejskiego Centrum Prewencji i Kontroli Chorób z 2020 roku poświęcone jest głównie szczepieniu osób z HIV, chłopców oraz wprowadzeniu HPV9 [45]. Wśród kluczowych wniosków wskazuje między innymi na: 1) skuteczność HPV9 w profilaktyce zakażeń i zmian związanych z HPV 31, 33, 45, 52 i 58 (wysoka jakość danych) oraz HPV 6, 11, 16, 18 (dane pośrednie, umiarkowana jakość) 2) brak bezpośrednich danych w zakresie skuteczności HPV2 u mężczyzn (dowody na jej wysoką immunogenność), 3) wysoką zależność efektywności kosztowej od priorytetów i lokalnej sytuacji w danym kraju (jeśli priorytetem jest profilaktyka raka szyjki macicy najbardziej efektywną kosztową strategią jest maksymalne objęcie szczepieniami dziewcząt; szczepienie chłopców może poprawiać efektywność kosztową przy niskim objęciu kohort dziewczynki; powszechne szczepienia dziewcząt i chłopców zaleca się jeśli celem jest profilaktyka różnych konsekwencji zakażeń HPV). Amerykański Komitet Doradczy ds. Immunizacji: 1) zaleca rutynowe szczepienie 11–12-letnich osób oraz szczepienia uzupełniające osób niezaszczepionych do 26. roku życia, 2) wskazuje na minimalne korzyści dla zdrowia publicznego płynące ze szczepienia osób pomiędzy 26. a 45. rokiem życia i zaleca podejmowanie łączonych (lekarz-pacjent) decyzji w tym zakresie, gdyż w indywidualnych sytuacjach osoby te mogą odnieść korzyści ze szczepienia [46]. Narodowa Strategia Onkologiczna na lata 2020–2030 w Polsce zakłada rozpoczęcie procesu szczepień dziewcząt i chłopców odpowiednio w 2021 i 2026 roku oraz zaszczepienie minimum 60% nastolatków do roku 2028 i przewiduje także konieczność przeprowadzenia kampanii informacyjnej na temat korzyści płynących ze szczepień p-HPV [47]. Szczepionki p-HPV posiadają rekomendacje Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [48, 49] i według stanowiska ekspertów z 2020 roku powinny stanowić integralny element kompleksowej profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce [50].

POLSKIE REKOMENDACJE W ZAKRESIE SZCZEPIEŃ PRZECIWKO HPV

Dotychczasowe stanowiska polskich towarzystw naukowych w sprawie szczepień p-HPV mają już ponad 10 lat. Podkreślono w nich, iż szczepienia profilaktyczne powinny być praktyką komplementarną do prowadzonego regularnie skriningu cytologicznego [51]. Wskazano także na ważną rolę pediatrów i lekarzy rodzinnych w edukacji i profilaktyce pierwotnej raka szyjki macicy w Polsce [52].

SAMORZĄDOWE PROGRAMY SZCZEPIEŃ PRZECIWKO HPV W POLSCE I DOŚWIADCZENIA Z NICH PŁYNĄCE

Szczepienia p-HPV w latach 2010–2017 były najczęściej realizowanymi programami samorządowymi pozytywnie zaopiniowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (aktualnie Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji). Jednak ogólny stopień zaszczepienia docelowej populacji dziewcząt był bardzo niski i w latach 2015–2017 wynosił zaledwie 1–1,5%. Najwięcej szczepień w tym okresie przeprowadzono w województwach dolnośląskim, pomorskim, śląskim, wielkopolskim i mazowieckim (63% spośród wszystkich w Polsce). W 2017 roku szczepienia p-HPV refundowały 223 samorządy, w tym 9 także dla chłopców. **W ciągu 10 lat działalności programów samorządowych zaszczepiono około 180 tysięcy dziewczynek.** Wyszczepialność zależała od regionu Polski – wyższa na zachodzie niż na wschodzie kraju – średnio około 55% uprawnionych [53]. W 12 edycjach wrocławskiego programu szczepień p-HPV, w latach 2010–2021, zaszczepiono średnio 75,2% trzynastoletnich uczennic/uczniów ($n = 16\ 301$). Szczepienia uczennic były wykonywane w poradniach rejonowych. Realizacji programu corocznie towarzyszyły kompleksowe działania edukacyjne skierowane do rodziców, uczniów obojga płci, nauczycieli, lekarzy oraz pielęgniarek z punktów szczepień. W spotkaniach edukacyjnych wzięło udział 28 632 rodziców (średnio 60%) oraz 33 949 uczniów (średnio 70%). W pierwszych 5 latach średni odsetek zaszczepionych wynosił 83% [54]. W okresie szczytowego nasilenia medialnej propagandy antyszczepionkowej i emisji filmu „Vaxxed” przypadającym na edycje programu w 2016/17 i 2017/18 odsetek zaszczepionych spadł do krytycznego poziomu 62%. Przeprowadzono badania wśród rodziców, uczniów i pielęgniarek szczepiących. Wykazano, że pielęgniarki, uczestniczące w programie nie były wystarczająco świadome swojej roli w budowaniu akceptacji szczepień ochronnych. Wśród determinant wątpliwości dotyczących szczepienia przeciwko HPV wśród wrocławian wykazano przede wszystkim strach przed działaniami niepożąda-

nymi szczepień oraz brak zaufania wobec skuteczności szczepienia. W odróżnieniu od wyników badań nad wątpliwościami dotyczącymi szczepienia HPV z innych krajów, badani wrocławianie nie zgłaszali obawy związanej z rzekomym promowaniem promiskuityzmu na skutek szczepienia [55]. Wprowadzono zmiany w programach edukacyjnych, które poszerzono o elementy treningu z zakresu umiejętności komunikacji z pacjentem i zintensyfikowano monitorowanie zjawiska wątpliwości dotyczących szczepienia p-HPV. Zmiany te zaowocowały ponownym wzrostem wyszczepialności do satysfakcjonującego poziomu 70% [56]. Podobne wnioski płyną z programów szczepień w Europie i USA. **Największe odsetki zaszczepionych w docelowej populacji osiągnięto poprzez szczepienia organizowane w szkołach w ramach zorganizowanych programów [57], w połączeniu ze spójnymi rekomendacjami lekarskimi i prowadzeniem publicznej edukacji [58, 59].**

ZALECENIA DLA POLSKI

1. Szczepienia profilaktyczne p-HPV powinny stanowić integralną część kompleksowej profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce. Umożliwiają one także zmniejszenie zachorowalności na inne stany chorobowe związane etiologicznie z zakażeniami HPV
2. Priorytetową grupę docelową dla szczepień p-HPV stanowią dziewczęta w wieku 11–13 lat.
3. W następnej kolejności szczepieniami powinny zostać objęte dziewczęta powyżej 13. roku życia oraz chłopcy w wieku 11–13 lat.
4. Należy dążyć do jak najszybszego docelowego objęcia bezpłatnymi szczepieniami p-HPV nastolatków w wieku 11–13 lat w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO).
5. Populacyjne szczepienia przeciwko HPV powinny być realizowane docelowo w ramach obowiązujących, sprawdzonych, rozwiązań organizacyjnych w PSO w celu jak najszerzego objęcia docelowych kohort.
6. Kwalifikacja do szczepienia p-HPV nie różni się od innych szczepień. Zgodnie z ogólnymi zaleceniami jedynym trwałym, bezwzględny przeciwwskazaniem do dalszego wykonywania szczepień ochronnych w tym p-HPV jest reakcja anafilaktyczna, która wystąpiła po poprzedniej dawce szczepionki lub podaniu jakiegokolwiek jej składnika. Łagodne lub umiarkowane odczyny po podaniu poprzedniej dawki szczepionki, takie jak ból, zaczerwienienie czy obrzęk w miejscu podania, niewielka lub umiarkowana gorączka po poprzedniej dawce szczepionki, nie stanowią przeciwwskazania do szczepienia. Nie ma potrzeby wykonywać testu ciężarowego. Stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie ma wpływu na odpowiedź immunologiczną. Do przeciw-

wskazań czasowych/względnych należą: ostra choroba o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu, niezależnie od tego czy przebiega z gorączką czy bez, na przykład angina paciorkowcowa, grypa, ostre zapalenie oskrzeli czy ostra biegunka. Ponadto przeciwwskazaniem czasowym względny jest zaostrzenie przewlekłego procesu chorobowego. W tych przypadkach szczepienie odracza się do czasu ustąpienia ostrych objawów chorobowych, a w chorobach przewlekłych do uzyskania remisji i ustabilizowania się stanu pacjenta.

7. Szczepionki p-HPV można podawać jednocześnie lub w dowolnych odstępach czasu z innymi szczepionkami, ale w inne miejsce – na przykład przeciwległe ramię, albo z minimalnym odstępem 2,5 cm od miejsca podania pierwszej szczepionki. Zbadano i wykazano bezpieczeństwo jednoczesowego podawania szczepionek p-HPV ze szczepionkami przeciwko krztuścowi, błonicy, tężcowi, inaktywowaną szczepionką przeciwko polio, szczepionkami przeciwko zapaleniom wątroby typu A i B, meningokokom, COVID-19. Ze względu na podawanie szczepionki p-HPV nastolatkom, często w ramach akcji szczepień całych grup młodzieży, może pojawić się NOP pod postacią omdlenia, które w tym przypadku jest wywoływane przez ból lub niepokój. Osoby, które zemdlały, mogą upaść i zranić się, jeśli nie będą siedzieć lub leżeć w momencie utraty przytomności. Wykazano, że podawanie pacjentom napoju, przekąski, zapewnienie o bezpieczeństwie procedury oraz szczepienie w pozycji leżącej lub siedzącej zapobiega omdleniom związanym z zabiegiem szczepienia. Ponadto pacjenci powinni być obserwowani przez 30 minut po szczepieniu. Jeżeli pacjent zemdleje po szczepieniu, powinien być obserwowany przez personel medyczny do czasu odzyskania przytomności (zwykle w ciągu kilku minut), aby było możliwe określenie ewentualnego dalszego postępowania medycznego.
8. W celu osiągnięcia optymalnych efektów populacyjnych w przypadku konieczności wyboru jednego produktu do realizacji szczepień w ramach PSO, wybór szczepionki powinien być dokonany na podstawie niezależnej analizy farmakoeconomicznej uwzględniającej między innymi dane z badań klinicznych w zakresie skuteczności wobec kluczowych punktów końcowych, cenę szczepionki osiągniętą w przetargu/konkursie oraz dystrybucję genotypów HPV w zmianach chorobowych w Polsce.
9. Osoby starsze niż planowane do objęcia bezpłatnymi szczepieniami w ramach PSO mogą także odnieść korzyści ze szczepień przeciwko HPV i powinny być szczepione zgodnie z zapisami charakterystyki

produktów leczniczych dla wszystkich trzech zarejestrowanych szczepionek.

10. Szczepienia p-HPV należy zalecać kobietom diagnozowanym i leczonym z powodu stanów przedrakowych szyjki macicy, gdyż mogą one odnieść korzyści w postaci niższego ryzyka nawrotu zmian chorobowych.
11. Niezmiernie istotnym elementem realizacji szczepień p-HPV są działania edukacyjne w populacjach docelowych dla szczepień oraz ich opiekunów, dla personelu medycznego oraz całego społeczeństwa, które powinny być prowadzone zarówno centralnie (kampanie medialne etc.), regionalnie/lokalnie (konferencje naukowo-szkoleniowe, działalność edukacyjno-informacyjna producentów etc.) oraz indywidualnie (w poradniach i gabinetach) w celu maksymalnego przekazu rzetelnych informacji dotyczących korzyści płynących ze szczepień p-HPV.

Najczęściej zadawane pytania i odpowiedzi w zakresie szczepień przeciwko HPV zostaną opublikowane na stronie internetowej Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej.

Konflikt interesów

AN – udział w radzie doradczej, wykłady, przygotowanie raportu naukowego (GSK); RJ – grant (GSK), opinia na temat szczepionki Cervarix dla Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; LS – wykłady i udział w badaniach klinicznych (GSK, MSD); MB – brak konfliktu interesów; TJ – brak konfliktu interesów; JK – brak konfliktu interesów; AMM – udział w radzie doradczej (MSD); ANO – udział w radzie doradczej, wykłady (GSK, MSD); JP – brak konfliktu interesów; WS – brak konfliktu interesów; PS – brak konfliktu interesów; MS – wykłady (MSD); JW – udział w badaniach klinicznych szczepionek HPV, udział w radzie doradczej (GSK, Pfizer, MSD)

Finansowanie

Powstanie niniejszych rekomendacji nie było finansowane z żadnych zewnętrznych źródeł, a autorzy nie otrzymali wynagrodzenia za ich przygotowanie.

Oświadczenie autorów

Ze względu na interdyscyplinarność poruszanej problematyki oraz w celu dotarcia do jak największej rzeszy odbiorców tekst niniejszych rekomendacji zgłoszono jednocześnie do druku w następujących czasopismach: „Ginekologia Polska”, „Ginekologia i Perinatologia Praktyczna”, „Lekarz POZ”, „Family Medicine & Primary Care Review”, „Onkologia po Dyplomie”, „Pediatria Polska”, „Przegląd Pediatryczny”.

Abstract

Several hundred million people are infected with genital genotypes of the human papillomavirus (HPV) annually in the world. The infections transmitted mainly through sexual routes are usually asymptomatic, but can lead to the development of cervical, vulvar, vaginal, anal, penile cancers, some head and neck cancers and genital warts (condylomas). The fraction HPV-related cancers ranges from nearly 100% in the case of cervical cancer to several/over a dozen percent in the case of other cancers and diseases. There are no effective drugs against HPV, but prophylactic HPV vaccines are available free of charge in immunization programmes in many countries around the world. In Poland, HPV vaccinations have so far been executed out on the pocket or in free-of-charge, local-governmental prevention programmes, but the vaccination coverage of the target population does not exceed 10%. From November 2021, one of the vaccines is available with a 50% reimbursement, work is underway to reimburse the next ones, and the National Oncology Strategy assumes the implementation of the HPV immunization programmes and vaccination of 60% of the teen population by 2028. Three prophylactic HPV vaccines are registered. All of them are safe and their effectiveness in the prevention of diseases caused by vaccine genotypes reaches almost 100%, provided that full post-vaccination immunity is obtained before the contact with the virus. Girls aged 11–13 are the priority target cohort for HPV vaccination in Poland. The implementation of routine, free-of-charge HPV immunization in the Preventive Immunization Programme (PIP) for all adolescents should be pursued. Persons over the age of 13 may also benefit from HPV vaccination and should be vaccinated according to product specifications. In addition to free access under the PIP, the key element for the success of the implementation of HPV vaccinations in Poland will be the education of medical personnel and parents of adolescents to be vaccinated.

Key words: human papillomavirus; prophylactic vaccination; cervical cancer

Gin. Perinat. Prakt. 2022; 7, 2: 81–91

Piśmiennictwo

- <https://hpvcentre.net/>. (20.10.2021).
- <https://www.mp.pl/szczepienia/artykuly/przegladowe/186457,-co-wiadomo-o-populacyjnych-efektach-szczepien-przeciwko-hpv>. (20.10.2021).
- de Martel C, Plummer M, Vignat J, et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017; 141(4): 664–670, doi: [10.1002/ijc.30716](https://doi.org/10.1002/ijc.30716), indexed in Pubmed: [28369882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28369882/).
- Robenek M, Olejek A, Witek L, Augusciak-Duma A, Drozdowska B, Gabriel I. Presence of human papilloma virus in Caucasian women living in the central Europe diagnosed with vulvar intraepithelial neoplasia. *Ginekol Pol*. 2020;91(4):181-184. doi: [10.5603/GP.a2020.0035](https://doi.org/10.5603/GP.a2020.0035).
- de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010; 11(11): 1048–1056, doi: [10.1016/S1470-2045\(10\)70230-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70230-8), indexed in Pubmed: [20952254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20952254/).
- Nowakowski A, de Souza SC, Jach R, et al. HPV-type distribution and reproducibility of histological diagnosis in cervical neoplasia in Poland. *Pathol Oncol Res*. 2015; 21(3): 703–711, doi: [10.1007/s12253-014-9877-4](https://doi.org/10.1007/s12253-014-9877-4), indexed in Pubmed: [25547828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25547828/).
- https://gco.iarc.fr/causes/infections/tools-pie?mode=2&sex=0&population=who&continent=0&country=0&population_group=0&cancer=0&key=attr_cases&lock_scale=0&pie_mode=1&nb_results=5. (20.10.2021).
- World Health Organization. *Weekly Epidemiological Record*. 2017; 92(19): 241–268.
- Stanley M. HPV vaccines: alternative dosage schedules. *Expert Rev Vaccines*. 2019; 18(12): 1309–1316, doi: [10.1080/14760584.2019.1704261](https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1704261), indexed in Pubmed: [31847625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31847625/).
- Drolet M, Bénard É, Pérez N, et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2019; 394(10197): 497–509, doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)30298-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30298-3).
- Gidengil C, Goetz MB, Newberry S, et al. Safety of vaccines used for routine immunization in the United States: An updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2021; 39(28): 3696–3716, doi: [10.1016/j.vaccine.2021.03.079](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.079), indexed in Pubmed: [34049735](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34049735/).
- Andrews N, Stowe J, Miller E. No increased risk of Guillain-Barre syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England. *Vaccine*. 2017; 35(13): 1729–1732, doi: [10.1016/j.vaccine.2017.01.076](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.076), indexed in Pubmed: [28245941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28245941/).
- Hviid A, Thorsen NM, Valentiner-Branth P, et al. Association between quadrivalent human papillomavirus vaccination and selected syndromes with autonomic dysfunction in Danish females: population based, self-controlled, case series analysis. *BMJ*. 2020; 370: m2930, doi: [10.1136/bmj.m2930](https://doi.org/10.1136/bmj.m2930), indexed in Pubmed: [32878745](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32878745/).
- Barboi A, Gibbons CH, Axelrod F, et al. American Autonomic Society, American Autonomic Society. Human papillomavirus (HPV) vaccine and autonomic disorders: a position statement from the American Autonomic Society. *Clin Auton Res*. 2020; 30(1): 13–18, doi: [10.1007/s10286-019-00608-w](https://doi.org/10.1007/s10286-019-00608-w), indexed in Pubmed: [31475305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31475305/).

15. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. EMA's mishandling of an investigation into suspected serious neurological harms of HPV vaccines. *BMJ Evid Based Med.* 2022; 27(1): 7–10, doi: [10.1136/bmjebm-2020-111470](https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111470), indexed in Pubmed: [33514652](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33514652/).
16. Tatang C, Arredondo Bisonó T, Bergamasco A, et al. Human Papillomavirus Vaccination and Premature Ovarian Failure: A Disproportionality Analysis Using the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Drugs Real World Outcomes.* 2022; 9(1): 79–90, doi: [10.1007/s40801-021-00271-6](https://doi.org/10.1007/s40801-021-00271-6), indexed in Pubmed: [34510402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34510402/).
17. Bonaldo G, Vaccheri A, D'Annibali O, et al. Safety profile of human papilloma virus vaccines: an analysis of the US Vaccine Adverse Event Reporting System from 2007 to 2017. *Br J Clin Pharmacol.* 2019; 85(3): 634–643, doi: [10.1111/bcp.13841](https://doi.org/10.1111/bcp.13841), indexed in Pubmed: [30569481](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30569481/).
18. Vichnin M, Bonanni P, Klein NP, et al. An Overview of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety: 2006 to 2015. *Pediatr Infect Dis J.* 2015; 34(9): 983–991, doi: [10.1097/INF.0000000000000793](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000793), indexed in Pubmed: [26107345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26107345/).
19. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. Broad Spectrum HPV Vaccine Study. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med.* 2015; 372(8): 711–723, doi: [10.1056/NEJMoa1405044](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405044), indexed in Pubmed: [25693011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25693011/).
20. Goss MA, Lievano F, Buchanan KM, et al. Final report on exposure during pregnancy from a pregnancy registry for quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Vaccine.* 2015; 33(29): 3422–3428, doi: [10.1016/j.vaccine.2015.04.014](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.04.014), indexed in Pubmed: [25869893](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25869893/).
21. Scheller NM, Pasternak B, Mølgaard-Nielsen D, et al. Quadrivalent HPV Vaccination and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med.* 2017; 376(13): 1223–1233, doi: [10.1056/NEJMoa1612296](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612296), indexed in Pubmed: [28355499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28355499/).
22. Schwarz TF, Huang LM, Lin TY, et al. Long-term immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in 10- to 14-year-old girls: open 6-year follow-up of an initial observer-blinded, randomized trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33(12): 1255–1261, doi: [10.1097/INF.0000000000000460](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000460), indexed in Pubmed: [24978856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24978856/).
23. Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res (Phila).* 2009; 2(10): 868–878, doi: [10.1158/1940-6207.CAPR-09-0031](https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-09-0031), indexed in Pubmed: [19789295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19789295/).
24. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler C, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *The Lancet Oncology.* 2012; 13(1): 89–99, doi: [10.1016/s1470-2045\(11\)70286-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(11)70286-8).
25. Hildesheim A, Wacholder S, Cateau G, et al. CVT Group. Efficacy of the HPV-16/18 vaccine: final according to protocol results from the blinded phase of the randomized Costa Rica HPV-16/18 vaccine trial. *Vaccine.* 2014; 32(39): 5087–5097, doi: [10.1016/j.vaccine.2014.06.038](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.06.038), indexed in Pubmed: [25018097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25018097/).
26. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med.* 2011; 364(5): 401–411, doi: [10.1056/NEJMoa0909537](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909537), indexed in Pubmed: [21288094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21288094/).
27. Olsson SE, Restrepo JA, Reina JC, et al. Long-term immunogenicity, effectiveness, and safety of nine-valent human papillomavirus vaccine in girls and boys 9 to 15 years of age: Interim analysis after 8 years of follow-up. *Papillomavirus Res.* 2020; 10: 100203, doi: [10.1016/j.pvr.2020.100203](https://doi.org/10.1016/j.pvr.2020.100203), indexed in Pubmed: [32659510](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32659510/).
28. Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, et al. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic countries. *EclinicalMedicine.* 2020; 23: 100401, doi: [10.1016/j.eclinm.2020.100401](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100401), indexed in Pubmed: [32637895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32637895/).
29. Lehtinen M, Apter D, Eriksson T, et al. Effectiveness of the AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine in reducing oropharyngeal HPV infections in young females-Results from a community-randomized trial. *Int J Cancer.* 2020; 147(1): 170–174, doi: [10.1002/ijc.32791](https://doi.org/10.1002/ijc.32791), indexed in Pubmed: [31736068](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31736068/).
30. Brisson M, Bénard É, Drolet M, et al. Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. *Lancet Public Health.* 2016; 1(1): e8–ee17, doi: [10.1016/S2468-2667\(16\)30001-9](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(16)30001-9), indexed in Pubmed: [29253379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29253379/).
31. Falcaro M, Castañón A, Ndlela B, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet.* 2021; 398(10316): 2084–2092, doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)02178-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02178-4), indexed in Pubmed: [34741816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34741816/).
32. Lei J, Ploner A, Elfström KM, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1340–1348. doi:[10.1056/NEJMoa1917338](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917338).
33. Kjaer SK, Dehlendorff C, Belmonte F, et al. Real-World Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2021; 113(10): 1329–1335, doi: [10.1093/jnci/djab080](https://doi.org/10.1093/jnci/djab080), indexed in Pubmed: [33876216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33876216/).
34. Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, Díez-Domingo J, et al. Human papillomavirus vaccines effectiveness to prevent genital warts: A population-based study using health system integrated databases, 2009-2017. *Vaccine.* 2022; 40(2): 316–324, doi: [10.1016/j.vaccine.2021.11.062](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.11.062), indexed in Pubmed: [34865874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34865874/).
35. Yuill S, Egger S, Smith M, et al. Has Human Papillomavirus (HPV) Vaccination Prevented Adverse Pregnancy Outcomes? Population-Level Analysis After 8 Years of a National HPV Vaccination Program in Australia. *J Infect Dis.* 2020; 222(3): 499–508, doi: [10.1093/infdis/jiaa106](https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa106), indexed in Pubmed: [32386228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32386228/).
36. Dehlendorff C, Baandrup L, Kjaer SK. Real-World Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Vulvovaginal High-Grade Precancerous Lesions and Cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2021; 113(7): 869–874, doi: [10.1093/jnci/djaa209](https://doi.org/10.1093/jnci/djaa209), indexed in Pubmed: [33377930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33377930/).
37. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, et al. Effect of Prophylactic Human Papillomavirus (HPV) Vaccination on Oral HPV Infections Among Young Adults in the United States. *J Clin Oncol.* 2018; 36(3): 262–267, doi: [10.1200/JCO.2017.75.0141](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.0141), indexed in Pubmed: [29182497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29182497/).
38. Denny LA, Franceschi S, de Sanjosé S, et al. Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine.* 2012; 30 Suppl 5: F168–F174, doi: [10.1016/j.vaccine.2012.06.045](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.045), indexed in Pubmed: [23199960](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23199960/).
39. Tanweer MS, Aljurf M, Savani BN, et al. Lower Genital Tract Precancer and Cancer in Hematopoietic Cell Transplant Survivors and the Role of HPV: A Systematic Review and Future Perspectives. *Clin Hematol Int.* 2019; 1(3): 142–153, doi: [10.2991/chi.d.190519.001](https://doi.org/10.2991/chi.d.190519.001), indexed in Pubmed: [34595424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34595424/).

40. Wielgos AA, Pietrzak B. Human papilloma virus-related premalignant and malignant lesions of the cervix and anogenital tract in immunocompromised women. *Ginekol Pol.* 2020;91(1):32-37. doi: [10.5603/GP.2020.0008](https://doi.org/10.5603/GP.2020.0008). PMID: [32039466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32039466/).
41. Gómez de la Rosa AG, Quesada López-Fe A, Vilar Chesa M, et al. Efficacy of Human Papillomavirus Vaccination 4 Years After Conization for High-Grade Cervical Neoplasia. *J Low Genit Tract Dis.* 2021; 25(4): 287–290, doi: [10.1097/LGT.0000000000000625](https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000625), indexed in Pubmed: [34456270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34456270/).
42. Di Donato V, Caruso G, Petrillo M, et al. Adjuvant HPV Vaccination to Prevent Recurrent Cervical Dysplasia after Surgical Treatment: A Meta-Analysis. *Vaccines (Basel).* 2021; 9(5), doi: [10.3390/vaccines9050410](https://doi.org/10.3390/vaccines9050410), indexed in Pubmed: [33919003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33919003/).
43. Sand FL, Frederiksen K, Kjaer SK, et al. Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse after conization in relation to HPV vaccination status. *Int J Cancer.* 2020; 147(3): 641–647, doi: [10.1002/ijc.32752](https://doi.org/10.1002/ijc.32752), indexed in Pubmed: [31648368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31648368/).
44. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva, 2020.
45. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance on HPV vaccination in EU countries: focus on boys, people living with HIV and 9-valent HPV vaccine introduction. Stockholm, 2020.
46. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, et al. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019; 68(32): 698–702, doi: [10.15585/mmwr.mm6832a3](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6832a3), indexed in Pubmed: [31415491](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31415491/).
47. Uchwała nr 10 Rady Ministrów z dnia 4 lutego 2020 r. w sprawie przyjęcia programu wieloletniego pn. Narodowa Strategia Onkologiczna na lata 2020-2030, Dz.U. 2019 poz. ; 969.
48. Rekomendacja nr 128/2021 z dnia 25 listopada 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Gardasil, szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18] we wskazaniu: zapobieganie wystąpienia u osób w wieku od 9 lat: zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy), zmian przednowotworowych odbytu, raka szyjki macicy oraz raka odbytu, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV); brodawek narządów płciowych (kłykciny kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.
49. Rekomendacja nr 54/2021 z dnia 18 maja 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Cervarix, szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 16 i 18] we wskazaniu: profilaktyka zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) oraz raka szyjki macicy i raka odbytu związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) u osób od ukończenia 9. roku życia.
50. Nowakowski A, Arbyn M, Turkot MH, et al. A roadmap for a comprehensive control of cervical cancer in Poland: integration of available solutions into current practice in primary and secondary prevention. *Eur J Cancer Prev.* 2020; 29(2): 157–164, doi: [10.1097/CEJ.0000000000000528](https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000528), indexed in Pubmed: [31517672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31517672/).
51. Bidziński M, Debski R, Kedzia W, et al. Stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego na temat profilaktyki raka gruczołowego szyjki macicy. *Ginekol Pol.* 2008; 79(10): 710–714.
52. Chybicka A, Jackowska T, Dobrzańska A, et al. Zalecenia grupy ekspertów dotyczące pierwotnej profilaktyki rakaszyjki macicy u dziewcząt i młodych kobiet. *Pediatr Pol* 2010; 85 (4): 360–370.
53. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Profilaktyka zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w ramach programów polityki zdrowotnej Warszawa. Raport w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów polityki zdrowotnej – materiały dla Rady Przejrzystości AOTMiT. Warszawa, 2019. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2019/RPT/19.10.29_raport_zalec_tech_n_art_48aa_profilaktyka_hpv.pdf (20.10.2021).
54. Wydział Zdrowia i Spraw Społecznych Urzędu Miejskiego Wrocławia. Wrocławski program profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego. <https://hvp.um.wroc.pl/?p=561> (20.10.2021).
55. Ludwikowska KM, Szenborn L, Krzyżanowska I, et al. Potrzeba, bezpieczeństwo oraz realizacja szczepień przeciwko HPV - perspektywa wrocławska. *Klin Pediatr.* 2018; 26(1): 26–30.
56. Ludwikowska KM, Biela M, Szenborn L. HPV vaccine acceptance and hesitancy - lessons learned during 8years of regional HPV prophylaxis program in Wrocław, Poland. *Eur J Cancer Prev.* 2020; 29(4): 346–349, doi: [10.1097/CEJ.0000000000000556](https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000556), indexed in Pubmed: [31770346](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31770346/).
57. Nguyen-Huu NH, Thilly N, Derrough T, et al. HPV Policy working group. Human papillomavirus vaccination coverage, policies, and practical implementation across Europe. *Vaccine.* 2020; 38(6): 1315–1331, doi: [10.1016/j.vaccine.2019.11.081](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.11.081), indexed in Pubmed: [31836255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31836255/).
58. Brown B, Gabra MI, Pellman H. Reasons for acceptance or refusal of Human Papillomavirus Vaccine in a California pediatric practice. *Papillomavirus Res.* 2017; 3: 42–45, doi: [10.1016/j.pvr.2017.01.002](https://doi.org/10.1016/j.pvr.2017.01.002), indexed in Pubmed: [28720455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28720455/).
59. Facciola A, Visalli G, Orlando A, et al. Vaccine hesitancy: An overview on parents' opinions about vaccination and possible reasons of vaccine refusal. *J Public Health Res.* 2019; 8(1): 1436, doi: [10.4081/jphr.2019.1436](https://doi.org/10.4081/jphr.2019.1436), indexed in Pubmed: [30997357](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30997357/).