Przegląd danych dotyczących szczepionek przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) w kontekście programu powszechnych szczepień

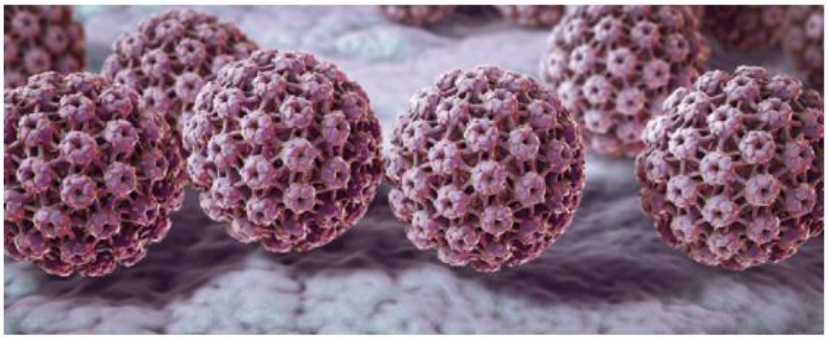
Leszczyńska A, Augustyńska J, Kopel J, Świder A, Rękawek B, Seweryn M

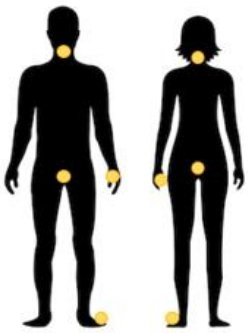
- Wysoka zachorowalność i umieralność na raka szyjki macicy stanowi w Polsce od lat nierozwiązany problem epidemiologiczny. Ponad 16% Polek jest nosicielkami HPV, który wykazuje udowodniony związek z wywoływaniem śródbłonkowej neoplazji szyjki macicy. Konsekwencją tej infekcji może być nowotwór szyjki macicy.
- Dwa spośród wielu typów wirusa HPV (16 i 18) odpowiadają w naszym regionie geograficznym za, w zależności od źródła, 73-83% przypadków raka szyjki macicy.
- Obecnie dysponujemy w Polsce dwiema szczepionkami służącymi do profilaktyki zmian przednowotworowych oraz nowotworowych narządów płciowych i odbytu związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami HPV: Cervarix oraz Gardasil 9.
- Obie szczepionki wykazują zbliżoną skuteczność w zapobieganiu zaawansowanym neoplazjom w obrębie szyjki macicy wywoływanym typami HPV 16 i 18, oscylującą w granicach 90-100%, oraz zbliżony, korzystny profil bezpieczeństwa, różniąc się przy tym znacznie ceną.
- WHO nie wskazuje wyższości żadnej z dostępnych szczepionek a wybór konkretnego preparatu zaleca oprzeć o lokalne potrzeby i możliwości. Podobnie jest w polskich wytycznych PTGiP, według których wybór szczepionki powinien uwzględniać dane kliniczne, reprezentację typów wirusa w polskiej populacji oraz cenę preparatu.
- W celu ochrony kobiet przed skutkami zakażenia HPV, prowadzącego często do chorób nowotworowych, nierzadko zakończonych zgonem (około 1 500 Polek rocznie umiera z powodu raka szyjki macicy), od czerwca 2023 roku wprowadzono szczepienia ochronne przed tym wirusem dla młodzieży w 12 i 13 roku życia. Wakcynacja w tej grupie wiekowej jest objęta pełnym finansowaniem ze środków publicznych.

Wprowadzenie

Wirus brodawczaka ludzkiego (ang. *Human papillomavirus,* HPV) to niewielki patogen, złożony z dwuniciowego, liniowego DNA, zamkniętego w białkowym kapsydzie o kształcie zbliżonym do kuli [1]. Jego jedynym rezerwuarem jest ludzka tkanka nabłonkowa. Zakażenie nim jest najczęstszą przyczyną chorób przenoszonych drogą płciową [2]. Podejrzewa się, że HPV ma także udział w etiopatogenezie raka płaskonabłonkowego przełyku i płuc [3].

Rysunek 1. Wirus brodawczaka ludzkiego i obszary ciała, które atakuje





Źródło: Sciencesource.com

Wirus jest bardzo rozprzestrzeniony: według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) około 80% aktywnych seksualnie osób zostanie zakażonych jednym lub kilkoma typami wirusa w ciągu swego życia [1]. W większości przypadków (70–90%) zakażenie przebiega bezobjawowo i ustępuje samoistnie w przeciągu roku lub dwóch dzięki naturalnej odpowiedzi obronnej organizmu, jednak u około 5–10% kobiet infekcja przechodzi w postać przetrwałą i z czasem prowadzi do śródbłonkowej neoplazji szyjki macicy (ang. *cervical intraepithelial neoplasia*, CIN). Stan ten, jeśli nie zostanie wcześnie zdiagnozowany, może skutkować nowotworem [4,5].

Współczesna medycyna nie dysponuje żadnym lekiem zdolnym do usunięcia patogena z organizmu osoby zakażonej, jedyne sposoby na walkę z chorobą to leczenie objawowe [6,7]. Cel programu profilaktyki pierwotnej to, jak tłumaczy prof. Violetta Skrzypulec-Plinta, przede wszystkim eliminacja wirusa i tym samym uniknięcie jego ekspozycji na komórki nabłonka.

Typy wirusa

Wirus jest bardzo niejednorodny – znane jest niemal 200 jego typów, spośród których około 40 uznano za odpowiedzialne wywoływania chorób okolic anogenitalnych u ludzi [1]. Część z nich potrafi doprowadzić do bardzo groźnych sytuacji klinicznych, część natomiast wywołuje łagodne, aczkolwiek uciążliwe dolegliwości.

Do typów **wysokoonkogennych** zaliczamy: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68, przy czym dwa pierwsze – **16** i **18** – odpowiadają w naszym regionie geograficznym za, w zależności od źródła, 73-87% przypadków raka szyjki macicy, sromu, pochwy, prącia i odbytu oraz do 90% nowotworów głowy i szyi (raki płaskonabłonkowe jamy ustnej, gardła, krtani i zatok przynosowych) [3,8,9,10].

„Prawie wszystkie przypadki raka szyjki macicy można przypisać zakażeniu HPV” – prof. Violetta Skrzypulec-Plinta

Typy **niskoonkogenne** to: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72 i 82. Wywołują łagodne zmiany błon śluzowych i skóry: brodawki narządów moczowo-płciowych (tzw. kłykciny kończyste) i nawracającą brodawczakowatość krtani. Są też przyczyną charakterystycznych, zaraźliwych brodawek na skórze, głównie w okolicach dłoni i stóp, popularnie zwanych kurzajkami [1,3].

Problem HPV w Polsce

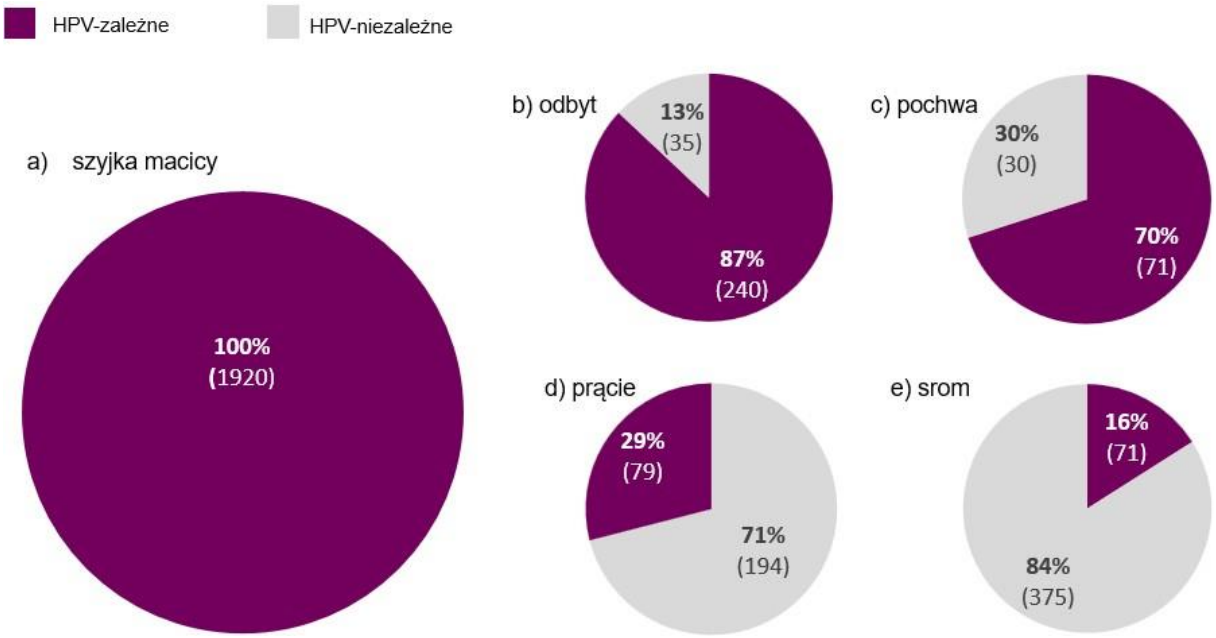
Wysoka zachorowalność i umieralność na raka szyjki macicy stanowi w Polsce od lat nierozwiązany problem epidemiologiczny [2]. Mimo zalecanego przez „Narodową Strategię Onkologiczną na lata 2020-2030” 60% wyszczepienia populacji przeciwko HPV oraz dużej dostępności szczepionek, tylko 10% Polaków poddało się szczepieniu [8,9]. W roku 2020 nowotwór szyjki macicy stanowił ósmą co do częstości przyczynę śmierci z powodu nowotworów złośliwych wśród wszystkich kobiet w Polsce, odpowiadając za 3,3% zgonów. Najgorzej jest w grupie młodych dorosłych kobiet (20-44 lat), gdzie choroba ta, przynosząc 9% zgonów, jest drugą, po raku piersi, najczęstszą przyczyną śmierci z powodu nowotworów złośliwych [11].

„Polska ma jeden z najwyższych wskaźników zachorowań i umieralności w Europie, 5-letnie przeżycie uzyskuje tylko nieco więcej niż połowa pacjentek. To jest fatalny wynik w porównaniu z Europą” – prof. Tomasz Paszkowski

Według Krajowego Rejestru Nowotworów rocznie z powodu raka szyjki macicy odnotowuje się w Polsce ok. 1,5 tys. zgonów, których można by uniknąć poprzez odpowiednie działania profilaktyczne (np. szczepienia) lub skuteczną terapię [11].

Bazując na danych z Krajowego Rejestru Nowotworów z 2020 roku, podających liczbę zachorowań w konkretnych lokalizacjach [11] oraz znając odsetki przypadków HPV-zależnych w tych nowotworach [12], oszacowano liczbę przypadków poszczególnych nowotworów w 2020 roku w Polsce spowodowanych zakażeniami HPV.

Rysunek 2. Szacunkowa liczba HPV-zależnych przypadków nowotworów okolic anogenitalnych w Polsce w 2020 roku

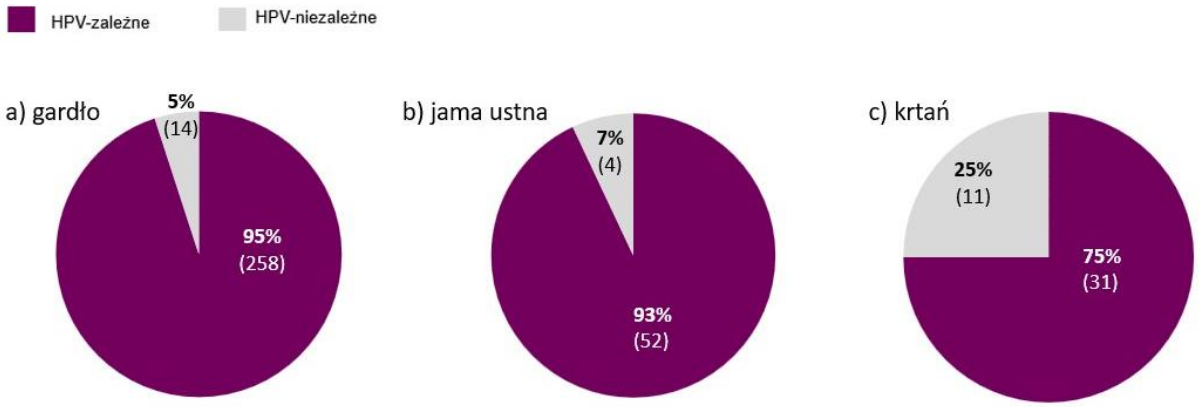


Opracowanie własne, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, 2020 [11,16]. HPV – wirus brodawczaka ludzkiego (ang. human papillomavirus).

Szacunkowa liczba nowotworów HPV-zależnych, które wystąpiły w zarejestrowanych wskazaniach szczepionek w Polsce w 2020 roku, to aż 1 920 przypadków raka szyjki macicy, 240 raka odbytu i ponad 220 przypadków raka zlokalizowanego w pochwie, okolicach sromu oraz prąciu (ta ostatnia lokalizacja nowotworu znajduje się poza wskazaniami szczepionek) (Rysunek 2).

Nowotwory występujące w okolicach głowy i szyi, a więc **lokalizacjach będących poza zarejestrowanymi wskazaniami omawianych szczepionek**, również w dużej części są HPV-zależne: szacuje się, że tylko w 2020 roku wystąpiło w Polsce 246 przypadków nowotworu gardła spowodowanego HPV typu 16/18 (91% wszystkich przypadków w tej lokalizacji) oraz 12 przypadków spowodowanych typami 31/33/45/52/58. Podobny odsetek przypadków HPV-zależnych występuje wśród nowotworów jamy ustnej: w sumie aż 93% zachorowań jest powodowanych typami HPV objętymi dostępnymi szczepionkami, w tym 91% zachorowań jest skutkiem zakażenia typami 16 i 18 (Rysunek 3).

Rysunek 3. Szacunkowa liczba HPV-zależnych przypadków nowotworów w okolicach głowy i szyi w Polsce w 2020 roku



Opracowanie własne, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, 2020 [11,16]. HPV – wirus brodawczaka ludzkiego (ang. human papillomavirus).

Zakażenia w populacji ogólnej

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, we współpracy z Międzynarodową Agencją Badań nad Rakiem (ang. *International Agency for Research on Cancer,* IARC*)* przeprowadził screening reprezentatywnej próby 834 kobiet z ogólnej populacji pod kątem zakażenia HPV: aż 16,6% zbadanych kobiet było nosicielkami wirusa. Wśród uczestniczek badania, u których stwierdzono nieprawidłowości w badaniu cytologicznym, aż dwie trzecie było zainfekowane HPV a wśród kobiet z prawidłowym obrazem cytologicznym – tylko co ósma [15]. Wynik ten dowodzi, że zakażenie omawianym wirusem jest w Polsce główną przyczyną chorób szyjki macicy [15]. Mamy delikatnie mówiąc „wstydliwe" wskaźniki epidemiologiczne dotyczące tej choroby: na Kubie, w Puerto Rico czy w Indiach wyniki te są lepsze – stwierdza prof. Tomasz Paszkowski.

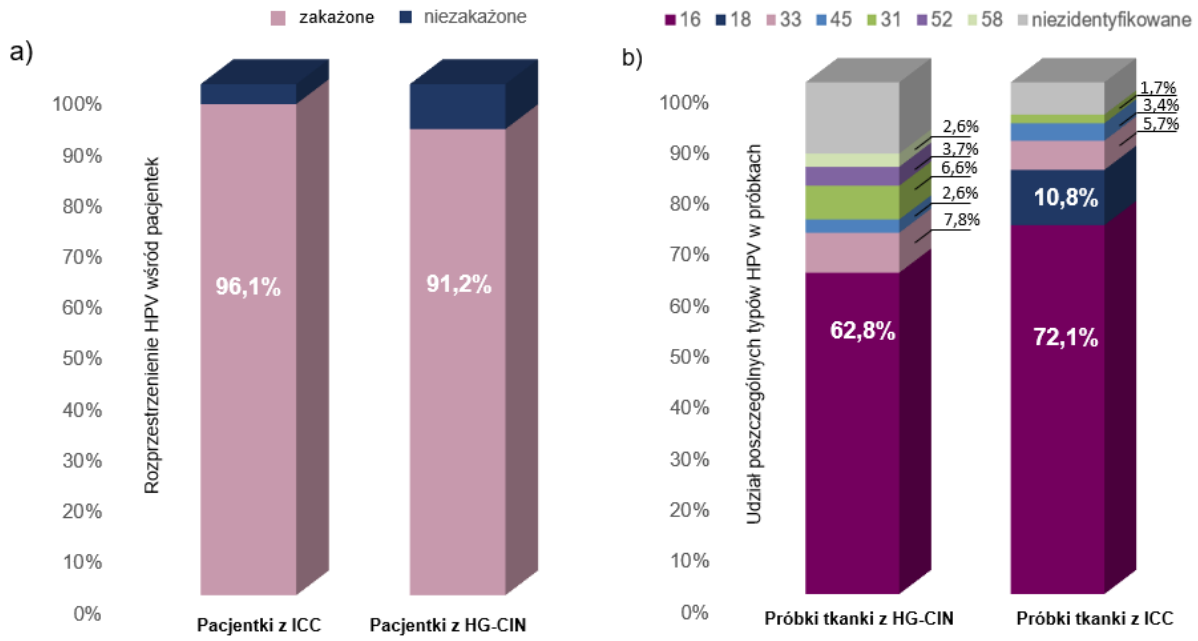
> *„Pomimo, że mamy do tego szczególne powody, Polska jest w mniejszości krajów, które jeszcze nie wprowadziły szczepień populacyjnych przeciwko HPV" – prof. Tomasz Paszkowski*

Zakażenie HPV wśród Polek z chorobami szyjki macicy

Dwa duże, prowadzone równolegle w kilkunastu krajach Europy, badania mające na celu wykrywanie obecności HPV w próbkach histologicznych uzyskiwanych od kobiet chorych na inwazyjnego raka szyjki macicy (ang. *invasive cervical cancer*, ICC) oraz kobiet z zaawansowaną neoplazją śródbłonka szyjki macicy (ang. *high grade cervical intraepithelial neoplasia*, HG-CIN) wykazały, że spośród 193 polskich uczestniczek z ICC oraz z 205

z HG-CIN, odpowiednio 96,1% oraz 91,2% było nosicielkami wirusa HPV [16]. Graficznie pokazuje to Rysunek 4a.

Rysunek 4. Odsetek chorych Polek będących nosicielkami HPV (a) oraz odsetek poszczególnych typów HPV w próbkach pobranych od kobiet chorych na HG-CIN oraz ICC (b)



Opracowanie własne, na podstawie danych z Nowakowski, 2015 [16]. HG-CIN - zaawansowana neoplazja śródbłonka szyjki macicy (ang. *high grade cervical intraepithelial neoplasia*); HPV – wirus brodawczaka ludzkiego (ang. *human papillomavirus*); ICC - inwazyjny rak szyjki macicy (ang. *invasive cervical cancer*).

Wyniki te wskazują na ścisły związek przyczynowo-skutkowy między nosicielstwem HPV a występowaniem zmian przedrakowych i rakowych w szyjce macicy. Tym samym nowotwór ten jest pierwszym spośród nowotworów występujących u ludzi, dla którego zidentyfikowano czynnik ryzyka konieczny do jego rozwoju – jest to właśnie przetrwałe zakażenie HPV [2]. Wszystkie próbki, w których wykryto wirusa, poddano szczegółowej identyfikacji pod kątem ustalenia konkretnego typu HPV obecnego w zmienionej chorobowo tkance. W grupie 193 Polek z ICC dominujące były typy **16** i **18.** Podobnie było w próbkach histologicznych uzyskanych wśród 205 kobiet z HG-ICN: tu również zdecydowaną przewagę miał typ **16** (Rysunek 4b).

Podobne wyniki osiągnięto w analizie wyników zdrowotnych u kobiet uczestniczących w badaniach klinicznych: spośród prawie czterech tysięcy zdrowych, cyklicznie kontrolowanych pod kątem obecności poszczególnych typów wirusa kobiet, co dziesiąta uległa zainfekowaniu typem 16/18 w ciągu pół roku od przystąpienia do obserwacji. W ciągu roku wśród tych wyjściowo zdrowych kobiet, aż 39 miało wykrytą zaawansowaną neoplazję śródbłonka szyjki macicy, a 38 z nich było wcześniej zakażonych właśnie typami 16/18 [17]. Wyniki te dowodzą, że **infekcja dominującymi typami wysokoonkogennymi 16 oraz 18 jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju nowotworów szyjki macicy.**

Zarówno typ 16, jak i 18 są ujęte w dostępnych obecnie w Polsce szczepionkach przeciwko HPV, co nasuwa wniosek, że **ogromnej liczby infekcji wykrywanych u Polek można było uniknąć, gdyby owe kobiety zostały w porę poddane wakcynacji**.

Profilaktyka

Celem profilaktyki pierwotnej raka szyjki macicy jest zmniejszenie zachorowalności poprzez unikanie czynników ryzyka lub zwiększenie indywidualnej odporności na te czynniki. Głównymi jej elementami są więc edukacja i kształtowanie zachowań prozdrowotnych oraz szczepienia ochronne przeciw rakotwórczym wirusom HPV [2].

„Szczepienie zapobiega śmiertelnej chorobie (…) która, gdy się pojawi i rozwinie, może uniemożliwić macierzyństwo, zdewastować funkcjonowanie rodziny” - *prof. Aneta Nitsch-Osuch*

Dziś za najlepszą strategię w profilaktyce raka szyjki macicy uważa **się szczepienie młodych kobiet i kontynuowanie cytologicznych badań przesiewowych** [2].

Szczepienie przeciwko HPV znajduje się w Programie Szczepień Ochronnych od 2009 roku jako szczepienie zalecane, ponadto rekomenduje się je w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej na lata 2020-2030 [18].

Od 2016 r. szczepienie rekomendowane było szczególnie osobom przed inicjacją seksualną, natomiast od 2021 roku grupą docelową stanowią osoby od ukończenia 9. roku życia. „Średnia wieku zapadalności się obniża, dlatego żebyśmy mogli być skutecznie zaszczepieni przeciwko HPV, prewencja powinna sięgać do lat dzieciństwa, przed inicjacja seksualną” – wyjaśnia prof. Tomasz Paszkowski.

„Rak szyjki macicy w zaawansowanej postaci jest nieuleczalny. Pacjentki przechodzą zabiegi chirurgiczne oraz radioterapię – obydwie te formy leczenia niosą ze sobą trwałe następstwa, które, zwłaszcza w przypadku młodych kobiet, prowadzą do utraty płodności, przedwczesnej menopauzy oraz znacznego obniżenia jakości życia” – *prof. Piotr Sieroszewski*

Od listopada 2021 roku w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece 2-walentna szczepionka Cervarix jest finansowana ze środków publicznych, z 50% odpłatnością pacjenta. Produkt ten refundowany jest we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, czyli u osób od ukończenia 9. roku życia [19]. Ponadto, szczepienie przeciw HPV znalazło się w lutym 2023 roku na wykazie zalecanych przez Ministerstwo Zdrowia szczepień ochronnych, których zakup od dnia 1 czerwca 2023 r. został objęty całkowitym finansowaniem ze środków publicznych [20]. **Finansowany ze środków publicznych program dotyczy populacji dziewcząt i chłopców w 12 i 13 roku życia (do ukończenia 14 r.ż.), w schemacie dwudawkowym**.

„Kraje, gdzie już kilkanaście lat temu wprowadzono populacyjne szczepienia przeciwko HPV takie jak Australia, Wielka Brytania czy Skandynawia pokazują już wyniki badań, które jednoznacznie potwierdzają, że szczepionki są skuteczne a problem raka szyjki macicy stopniowo ulega eliminacji (…). To są wiarygodne dowody uzyskane w badaniach wykonanych na dużych populacjach” – *prof. Tomasz Paszkowski*

„Australijski program profilaktyki szczepień i badań przesiewowych jest na dobrej drodze do obniżenia częstości występowania inwazyjnego raka szyjki macicy do poziomu poniżej 4 na 100 000 kobiet do 2035 r., co czyni ten kraj pierwszym krajem, który prawie całkowicie wyeliminował raka szyjki macicy” - *prof. Violetta Skrzypulec-Plinta*

Narodowa Strategia Onkologiczna (NSO) na lata 2020-2030 w zakresie profilaktyki występowania raka szyjki macicy zakłada od 2021 r. realizację szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego u dziewcząt w wieku dojrzewania. Planowane jest również do końca 2030 r. zapoznanie z zasadami Europejskiego Kodeksu Walki z Rakiem nie mniej niż 50 000 pracowników medycznych. Dwa z 12 zaleceń kodeksu [21] kierują szczególną uwagę na zapobieganie wystąpienia raka szyjki macicy (prewencja pierwotna: szczepienie dziewcząt przeciw HPV, prewencja wtórna – udział w badaniach przesiewowych raka szyjki macicy). **Oczekiwanym rezultatem NSO jest zaszczepienie przeciwko HPV przynajmniej 60% dziewcząt i chłopców w wieku dojrzewania** [22].

Eksperci o wdrażaniu szczepień:

„Jeśli szczepienie będzie faktycznie populacyjne, to można się spodziewać szybkich i dobrych efektów. Może to być jednak trudne, ze względu na nieobligatoryjny charakter przyjęcia wakcynacji” - *prof. Piotr Sieroszewski.*

„Aby program szczepień okazał się sukcesem, powinien być poprzedzony szeroko zakrojoną kampanią społeczną, rozwiewającą wszelkie mity i wątpliwości z nim związane” - *dr Aneta Nitsch-Osuch.*

„Nie do przecenienia jest tu rola lekarzy rodzinnych, pediatrów oraz ginekologów, których autorytet może przekonać dziewczęta i chłopców do skorzystania ze szczepień ochronnych przeciwko HPV. Ważne są też rozmowy lekarzy z rodzicami młodzieży, w których mogą oni przedstawić korzyści płynące z wakcynacji i przekonać ich do takiego postępowania” - *prof. Violetta Skrzypulec-Plinta.*

„Kluczem jest uświadomienie osobie szczepionej i jej rodzicom, że szczepienie jest bezpieczne i dobre dla ich zdrowia” – *prof. Piotr Sieroszewski.*

„Ważne jest, żeby rodzice byli świadomi, że ze szczepionki mogą skorzystać bezpłatnie, a samo szczepienie odbywa się w pobliskich poradniach opieki zdrowotnej” – *dr Ilona Małecka.*

Dostępne szczepionki

Obecnie dysponujemy w Polsce dwoma preparatami służącymi do profilaktyki zmian przednowotworowych oraz nowotworowych narządów płciowych i odbytu związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami HPV: **Cervarix** oraz **Gardasil 9.** Zestawienie dowodów naukowych dotyczących skuteczności obydwu preparatów w kwestii zapobiegania infekcji typami 16 i 18 HPV u dziewcząt i młodych kobiet, w porównaniu z wynikami w populacji nieszczepionej, przedstawia poniższa tabela.

Tabela 1. Podsumowanie skuteczności szczepionek względem zakażeń HPV typami 16/18 w istotnych punktach końcowych

Punkt końcowy		Cervarix	Gardasil 9*
Badania RCT			
Typy 6/11/16/18 dla Gardasilu 9* oraz 16/18 dla Cervarix	**4–6 mies. infekcje HPV**	94% (95%CI: 92; 96) [23]	brak danych
	12 mies. infekcje HPV	89,9% (95%CI: 84,0; 94,0) [24]	brak danych
	CIN 1+	96,5% (95%CI: 89,0; 99,4) [24]	brak danych
	CIN 2+	98,4% (95%CI: 90,4; 100) [24] 97,4% (95%CI: 88,0; 99,6) [25] 100% (95%CI: 17,9; 100) [26]	brak danych
	CIN 3+	100% (95%CI: 64,7; 100) [24] 94,9% (95%CI: 73,7; 99,4) [25]	brak danych
Różne typy HPV	**CIN 2+**	62% (95%CI: 47; 73) [23] 61,4% (95%CI: 29,5; 79,8) [27]	63% (95%CI: 35; 79) [23]
	CIN 3+	93% (95%CI: 79; 99) [23]	Brak danych
	Adenocarcinoma *in situ*	100% (95%CI: 31; 100) [14]	brak danych
Badania RWE			
Ryzyko progresji z CIN1 do CIN2 u kobiet zaszczepionych vs. niezaszczepionych		brak danych	1,266 *vs.* 3,472 po dwóch latach od rozpoznania u nich CIN1 (kobiety w wieku 21-45 lat, Włochy) [39]
Redukcja infekcji HPV typami 16/18		100% redukcji infekcji u kobiet szczepionych w wieku 13-16 lat, Japonia [38]	brak danych
Redukcja ryzyka CIN1		79% u kobiet szczepionych w wieku 12-13 lat, Szkocja [36,37]	brak danych
Redukcja ryzyka CIN2+		88% u kobiet szczepionych w wieku 12-13 lat, Szkocja [36,37]	brak danych
Redukcja ryzyka CIN3+		89% u kobiet szczepionych w wieku 12-13 lat, Szkocja [36,37] 97% u kobiet szczepionych w wieku 12-13 lat, Anglia [35]	brak danych
Redukcja CC		87% u kobiet szczepionych w wieku 12-13 lat, Anglia [35]	brak danych

* Gardasil 9 nie ma samodzielnych badań skuteczności, tzn. brak jest badań porównawczych z placebo.
CC – rak szyjki macicy (ang. *cervical cancer)*; CIN – dysplazja szyjki macicy (ang. *cervical intraepithelial neoplasia*); HPV - wirus brodawczaka ludzkiego (ang. *Human papillomavirus*); RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. randomised clinical trial); RWE – dane z praktyki klinicznej (ang. real-world effectiveness); VaIN2/3 - śródnabłonkowa neoplazja pochwy dużego stopnia; (ang. *vaginal intraepithelial neoplasia*); VIN2/3 - śródnabłonkowa neoplazja sromu dużego stopnia (ang. *vulvar intraepithelial neoplasia*).

Obydwie te szczepionki zawierają immunogeny w postaci niezakaźnego rekombinantu białka L1, specyficznego dla kapsydu wirusa HPV. Białka te samoczynnie składają się w macierze naśladujące zewnętrzną powierzchnię wirionów, tworząc tzw. cząstki wirusopodobne (ang. *viral-like particles,* VLP), wywołujące odpowiedź immunologiczną gospodarza [40]. Preparaty

różnią się sposobem otrzymywania substancji czynnej a także składem substancji pomocniczych oraz adjuwantem.

Główną cechą różnicującą omawiane preparaty jest ich walentność, czyli szerokość pokrycia istniejących typów wirusa: Cervarix, będąc preparatem dwuwalentnym, pokrywa dwa typy HPV, natomiast Gardasil 9 to szczepionka dziewięciowalentna, z założenia redukująca dziewięć typów wirusa. W przypadku szczepionki Cervarix udowodniono ponadto, że oprócz dwóch podstawowych typów (16 i 18), działa ochronnie wobec zakażeń i ich następstw powodowanych przez kolejne trzy, bliskie filogenetycznie typy w ramach odporności krzyżowej (typy HPV: 31, 33 i 45) [28]. Pomimo różnic, obydwie szczepionki wykazują zbliżoną skuteczność w zapobieganiu zaawansowanym zmianom neoplastycznym w obrębie szyjki macicy związanymi z wyżej wymienionymi typami HPV oraz zbliżony, korzystny profil bezpieczeństwa.

„Szczepionki powinny być przede wszystkim bezpieczne i takie są. Nie ma możliwości, aby były dopuszczane preparaty które nie przeszły wszystkich etapów badań klinicznych” – *prof. Violetta Skrzypulec-Plinta*

Duża różnica między omawianymi preparatami występuje na poziomie finansowym z perspektywy pacjenta: Gardasil 9 kosztuje obecnie – w zależności od apteki - od 3 do prawie 6 razy więcej niż Cervarix (po uwzględnieniu refundacji aptecznej) [41]. Zestawienie poszczególnych cech każdego z preparatów wraz z uwagami uzupełniającymi (na różowych polach) zawiera poniższa tabela.

Tabela 2. Charakterystyka szczepionek Cervarix oraz Gardasil 9

Cervarix	Gardasil 9
Wskazanie	
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 HPV. Dla osób powyżej 9 roku życia [28]	Profilaktyka zmian przednowotworowych oraz nowotworów szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu, wywoływanych przez szczepionkowe typy HPV oraz profilaktyka brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) wywoływanych przez określone typy HPV. Dla osób powyżej 9 roku życia [29]
Typ szczepionki i skład antygenowy	

Cervarix	Gardasil 9
Dwuwalentna: 16/18	Dziewięciowalentna: 6/11/16/18/31/33/45/52/58
Szczepionka zawiera dwa najczęstsze typy wysokoonkogenne, odpowiadające za wystąpienie ok. 83% przypadków ICC w Polsce. Ponadto badania wykazały, że Cervarix jest skuteczny w zapobieganiu rozwoju zmian neoplastycznych szyjki macicy wysokiego stopnia, spowodowanych przez typy 31, 33 i 45, mimo braku tych VLP w swoim składzie (jest to tzw. odporność krzyżowa, osiągana dzięki podobieństwu filogenetycznemu poszczególnych typów wirusa) [30,31]	Zwielokrotnienie ładunku antygenów wpływa na profil tolerancji szczepionki, zaobserwowano zwiększoną liczbę niepożądanych reakcji miejscowych, co może wpłynąć negatywnie na akceptację społeczeństwa do wykonywania szczepień [32]
Ilość µg VLP najpopularniejszych typów wysoce onkogennych	
VLP 16: 20 µg; VLP 18: 20 µg	VLP 16: 60 µg; VLP 18: 40 µg; pozostałe VLPs łącznie: 170 µg W sumie Gardasil 9 zawiera aż 270 µg immunogenów, w tym trzykrotnie więcej VLP 16 i dwukrotnie więcej VLP 18 niż dawka szczepionki Cervarix.
Droga otrzymywania VLPs	
Infekcja owadzich linii komórkowych zakażonym bakulowirusem	Rekombinowane komórki drożdży *S.cerevisiae*
Substancje pomocnicze	
NaCl, dwuwodny diwodofosforan sodu, woda do wstrzykiwań	NaCl, histydyna, polisorbat 80, tetraboran sodu, woda do wstrzykiwań
Adjuwant	
Adjuvant System 04 (AS04) Jest to adjuwant nowej generacji. Składa się z agonisty receptora *toll-like*4 (tu: MPL) adsorbowanego na uwodnionych solach glinu [33]. Adjuwant ten zwiększa kilkukrotnie odpowiedź układu immunologicznego w zakresie produkcji przeciwciał, komórek B i Th4, co powoduję silną odpowiedź krzyżową na typy HPV filogenetycznie powiązane z 16 i 18	Bezpostaciowy hydroksyfosforosiarczan glinu
Dawkowanie w populacji 9-14 lat wg ChPL	
Dwie, ewentualnie trzy dawki, w zależności od wieku i stanu zdrowia pacjenta	Dwie, ewentualnie trzy dawki, w zależności od wieku i stanu zdrowia pacjenta
Utrzymywanie się poszczepiennej odpowiedzi immunologicznej	
Poziom poszczepiennej odpowiedzi immunologicznej istotnie przewyższa poziom odpowiedzi po naturalnej infekcji, co potwierdzono badaniami rzeczywistymi po 10 latach od wakcynacji [42] i stan ten utrzymywać się będzie, według badań predykcyjnych, przez co najmniej 20 lat [44].	Badania rzeczywiste po 8 latach od szczepienia potwierdziły, że w organizmie wciąż istnieje istotny poziom poszczepiennej odpowiedzi immunologicznej [43]
„W przypadku szczepionki przeciw HPV najwyższe miana notuje się 4 tygodnie po ostatniej dawce szczepienia, następnie stężenia przeciwciał osiągają stały poziom znacząco przekraczający poziomy po zakażeniu	

Cervarix	Gardasil 9
naturalnym. Długość ochrony poszczepiennej jest prognozowana na kilkadziesiąt lat" - prof. Violetta Skrzypulec-Plinta	
Zdarzenia niepożądane występujące po szczepieniu, według ChPL	
Bardzo często: ból w miejscu wstrzyknięcia 78%, bóle mięśniowe, ból głowy **Często**: dolegliwości ze strony układu pokarmowego oraz świąd skóry Objawy przebiegają zwykle łagodnie lub z umiarkowanym nasileniem [28]	**Bardzo często**: obrzęk w miejscu wstrzyknięcia 85%, ból głowy 13% **Często**: nudności, zawroty głowy, gorączka zmęczenie Objawy przebiegają zwykle łagodnie lub z umiarkowanym nasileniem [29]
„Działania niepożądane nie różnią się od innych szczepionek. Nie ma żadnych niepokojących sygnałów co do poważnych działań niepożądanych, także tych odroczonych w czasie. Nie ma danych, że szczepienie HPV zwiększa ryzyko chorób nowotworowych, chorób autoimmunologicznych czy niepłodności" - dr Ilona Małecka	
Cena detaliczna	
276,36 zł za dawkę [45]	417,99 - 789,99 zł za dawkę [41]
Po 50% refundacji cena dla pacjenta wynosi aktualnie 138,18 zł za dawkę [45,41]	

CC – rak szyjki macicy (ang. *cervical cancer*); ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; CIN – 13eoplazją śródbłonka szyjki macicy (ang. *cervical intraepithelial neoplasia*); HG-CIN – zaawansowana 13eoplazją śródbłonka szyjki macicy (ang. *high grade cervical intraepithelial neoplasia*); HPV – wirus brodawczaka ludzkiego (ang. *human papillomavirus*); ICC – inwazyjny rak szyjki macicy (ang. *invasive cervical cancer*); MPL – 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A; NaCL – chlorek sodu; RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. *Randomised Controlled Trial*); RWE – dowody pochodzące z praktyki klinicznej (ang. *Real-World Evidence*); VLP – cząstka wirusopodobna (ang. *viral-like particle*).

Nie jest możliwe precyzyjne określenie, która z dostępnych na rynku szczepionek jest bardziej skuteczna, gdyż badania porównawcze *head-to-head* między szczepionką dwu- i dziewięciowalentną nie zostały jeszcze przeprowadzone.

Na podstawie wyników pochodzących z dostępnych publikacji ocenia się, że obie szczepionki **są skuteczne** w warunkach eksperymentalnych. W przypadku szczepionki Cervarix dysponujemy również dowodami skuteczności pochodzącymi z praktyki klinicznej (RWE, ang. *real-world effectiveness*).

„Mamy twarde dowody potwierdzające skuteczność szczepień zgromadzone na przestrzeni 17 lat od wprowadzenia pierwszej szczepionki przeciwko HPV". –

prof. Tomasz Paszkowski

„Wiemy bardzo dużo i trzeba to akcentować, szczególnie z uwagi na dezinformację. Jest bardzo dużo danych z badań klinicznych, ale korzystamy także z kilkunastu lat doświadczenia innych krajów w realizacji szczepień przeciwko HPV w programach powszechnych szczepień" - dr Ilona Małecka

Szczepionka Gardasil 9 weszła do obrotu dopiero kilka lat temu, w związku z tym nie ma jeszcze zbyt wielu publikacji RWE referujących efekty osiągane w populacji przy jej zastosowaniu.

Analizując dostępne publikacje daje się zauważyć prawidłowość, że skład antygenowy szczepionek nie przekłada się liniowo na skuteczność szczepienia. Byłoby tak w przypadku absolutnej (nieosiągalnej w praktyce) skuteczności preparatu względem typów, na które posiada VLP. Z drugiej strony, w obliczu istnienia zjawiska odporności krzyżowej (udowodnionej względem preparatu Cervarix), dana szczepionka może przejawiać skuteczność również względem typów HPV niezawartych w jej składzie.

Wnioski dotyczące skuteczności szczepionek należy więc formułować wyłącznie na podstawie wiarygodnych badań klinicznych, nie zaś na podstawie ich składu antygenowego [46].

Wytyczne

Rekomendacje światowe

Światowa Organizacja Zdrowia zaktualizowała 16 grudnia 2022 roku swoje wytyczne dotyczące szczepień profilaktycznych przeciwko HPV, ustanawiając je fundamentalnym filarem *Globalnej Strategii WHO na Rzecz Przyspieszenia Eliminacji Raka Szyjki Macicy Jako Problemu Zdrowia Publicznego* [5,47].

Priorytetową grupą docelową szczepień są, według dokumentu, dziewczęta w wieku 9-14 lat, przed rozpoczęciem aktywności seksualnej [5]. Szczepienia w innych grupach społecznych, takich jak chłopcy i starsze kobiety, także są – w miarę możliwości – zalecane.

WHO nie wskazuje konkretnego preparatu – zaznacza, że wszystkie dopuszczone do obrotu szczepionki przeciwko HPV zapewniają porównywalną immunogenność i skuteczność w zapobieganiu nowotworom szyjki macicy, które są wywoływane przez HPV typu 16 i 18.

Wybór preparatu powinien, według WHO, uwzględniać dominujący problem zdrowotny, który chcemy wyeliminować z populacji (nowotwory szyjki macicy czy np. brodawki), musi też być oparty na indywidualnej ocenie lokalnych możliwości takich jak cena produktu i obowiązujące programy profilaktyki zdrowotnej [48]. W ślad za WHO, żadna z ogólnoeuropejskich instytucji onkologicznych[1] nie wskazuje konkretnej szczepionki przeciwko HPV, uznając równoważność kliniczną wszystkich trzech preparatów i pozostawiając wybór miejscowym decydentom.

Rekomendacje krajowe

Wydane w 2022 roku rekomendacje **Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGiP), Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego (PTP), Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (PTMR), Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (PTGO), Polskiego Towarzystwa Wakcynologii (PTW)** oraz **Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy (PTKiPSM)** w zakresie szczepień profilaktycznych przeciwko zakażeniom wirusami brodawczaka ludzkiego w Polsce jako priorytetową grupę do szczepienia przeciwko HPV podają dziewczynki w wieku 11-13 lat, w następnej kolejności zalecają szczepienie dziewcząt powyżej 13 roku życia oraz chłopców w wieku 11-13 lat [8]. Wybór szczepionki powinien, według wymienionych Towarzystw, uwzględniać dane kliniczne, reprezentację typów wirusa w polskiej populacji oraz cenę preparatu [8].

„Debata na temat sensu szczepień jest już nieaktualna, bo ich skuteczność została potwierdzona twardymi dowodami. Teraz powinno się dyskutować o tym jak skonstruować program bezpłatnego szczepienia populacyjnego i jak go skutecznie zaimplementować” – prof. Tomasz Paszkowski

Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy (PTKiPSM) zgadza się ze stanowiskiem WHO [49], proponując jednocześnie skorzystanie z alternatywnego (mniejsza liczba dawek), schematu szczepień, uznanego przez Światową Organizację Zdrowia za porównywalnie efektywne (na tą chwilę schemat ten jest jednak niezgodny z polskimi zaleceniami) [50]. Zwiększyłoby to, według PTKiPSM, dostępność do szczepionki oraz zmniejszyło koszty organizacyjne całego przedsięwzięcia. Towarzystwo to proponuje traktowanie obu szczepionek jako społecznie akceptowalnych oraz zastosowanie równej

[1] *International Agency for Research on Cancer, European Cancer Organisation, European Centre for Disease Prevention and Control, European Federation for Colposcopy and European Society of Gynaecological Oncology*

refundacji kwotowej dla szczepionek Cervarix i Gardasil 9, jeśli ta druga nie wykaże efektywności ekonomicznej w polskich warunkach [49].

Najnowsza „Aktualizacja rekomendacji szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) u dzieci", wydana przez **Specjalistyczny Zespół Opieki Zdrowotnej Nad Matką i Dzieckiem w Poznaniu** zaleca, by wobec braku dowodów świadczących o przewadze którejkolwiek z dostępnych w Polsce szczepionek, o wyborze preparatu do powszechnego szczepienia zadecydowała efektywność ekonomiczna [51].

„Nie ma lepszego prezentu jaki matka może dać córce niż szczepienie przeciw HPV – to jest prezent na całe życie, który z bardzo wysokim prawdopodobieństwem uchroni ją przed bezlitosnym zabójcą jakim jest rak szyjki macicy" – prof. Tomasz Paszkowski

W Programie Szczepień Ochronnych na rok 2023 opublikowanym przez **Głównego Inspektora Sanitarnego** szczepienie przeciwko HPV znajduje się obecnie na liście szczepień zalecanych, **nie wskazano jednak konkretnej szczepionki, która powinna być zastosowana** [52].

„Szczepienia powinny być dostępne i bezpłatne" – prof. Violetta Skrzypulec-Plinta

Rada Przejrzystości działająca przy Prezesie **Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji** wydała w grudniu 2022 roku opinię, w której z powodu braku wiarygodnych dowodów na wyższość kliniczną którejkolwiek z dostępnych szczepionek przeciwko HPV, **o wyborze powinna decydować cena i wynikająca z niej efektywność ekonomiczna** [53].

Popularyzacja szczepień

Najważniejsze, by przedstawiciele wszystkich specjalizacji mówili „jednym głosem", wskazując na potrzebę szczepień, wyjaśniając błędne obawy z nimi związane." – tłumaczy prof. Aneta Nitsch-Osuch. Prof. Tomasz Paszkowski twierdzi, że ginekolodzy bardzo starają się zachęcać swoje pacjentki do podejmowania działań mających na celu uchronić je przed rakiem szyjki macicy, jednak nie są w stanie sami udźwignąć całego ciężaru zadania jakim jest promowanie szczepień. „Musimy mieć sojuszników, głównie pediatrów i lekarzy POZ. W promocję zachowań prozdrowotnych powinny być zaangażowane też inne specjalności oraz pielęgniarki i położne. Ogromną rolę pełnią także media, które powinny promować te zachowania na podstawie dowodów naukowych a nie sensacji" – dodaje.

Profesor Aneta Nitsch-Osuch, dr Ilona Małecka oraz prof. Piotr Sieroszewski uważają, że o bezpieczeństwie i korzyściach płynących ze szczepień (niezależnie do rodzaju szczepionek) warto rozmawiać z rodzicami już wtedy, gdy oczekują narodzin dziecka, po to by budować i rozwijać właściwą, pozytywną postawę i postrzeganie szczepień. W kontekście tego, że szczepienie przeciw HPV należy wykonać przed rozpoczęciem życia seksualnego, wydaje się słusznym założenie, iż to albo pediatra, albo lekarz rodzinny odegrają najważniejszą rolę w ich promowaniu. Ginekolodzy powinni zachęcać do szczepień młode kobiety, które też mogą odnieść korzyści z wykonania tej procedury profilaktycznej natomiast swoje starsze pacjentki powinni informować o możliwości zaszczepienia ich dzieci i wnuków.

„W procesie edukacji rodziców bardzo przydatne mogą się okazać profesjonalne strony internetowe zajmujące się edukacją w zakresie szczepień. Na stronach ***szczepienia.info*** *już jest dostępny ebook dedykowany rodzicom” – dr Ilona Małecka*

Dr Ilona Małecka zauważa, że rozmowa z rodzicami dzieci powinna być spokojna i merytoryczna, pozbawiona oceniania czy deprecjonowania ich wątpliwości. „Jeśli zaczynamy naszą rozmowę od dróg przenoszenia wirusa, szczególnie przy dziecku, to część rodziców się na tę rozmowę zamyka, wychodząc z założenia, że to ich dziecka jeszcze nie dotyczy (…). Dlatego trzeba się skupić na wytłumaczeniu rodzicom, że wykonujemy te szczepienia właśnie w tym wieku z uwagi na potwierdzoną badaniami najlepszą odpowiedź immunologiczną i tym samym skuteczność” – precyzuje.

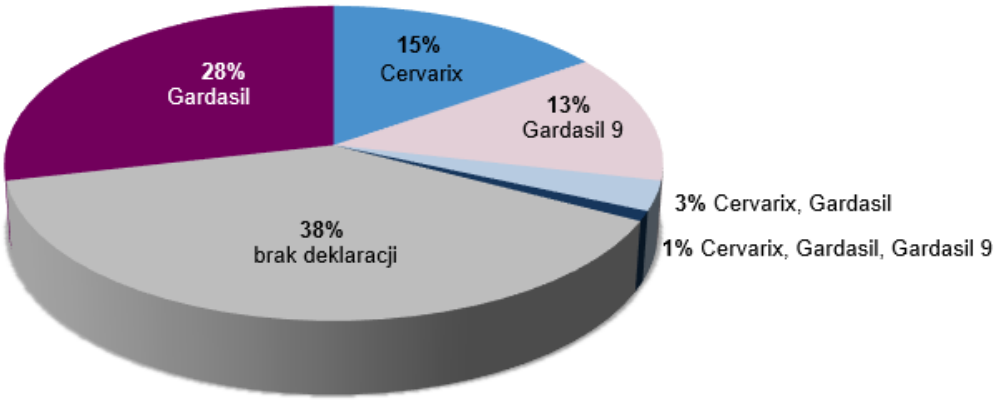
Według prof. Tomasza Paszkowskiego każda okazja spotkania lekarza z pacjentem jest dobra do promocji zachowań prozdrowotnych. Dzięki temu możliwe jest stworzenie przeciwwagi dla różnych fałszywych tez antyszczepionkowych. „Należy także otwarcie informować rodziców, że medycy mają świadomość skali dezinformacji dotyczącej szczepień w Internecie. Właściwa postawa personelu medycznego wobec wątpliwości rodziców ma kluczowe znaczenie” – konkluduje dr Ilona Małecka.

Dostępność i wykorzystanie szczepionek na świecie

Według danych publikowanych w przez *International Vaccine Access Center* wraz z *Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health* wynika, że spośród 119 krajów świata, które udostępniły informacje o stosowanych lokalnie szczepionkach przeciwko HPV, dostępne

w Polsce Cervarix i Gardasil 9 są preparatami z wyboru odpowiednio w 30 i 26 krajach. Dwa kraje stosują wszystkie dostępne preparaty, 6 krajów korzysta ze szczepionki Cervarix albo niepopularnej już w Europie czterowalentnej szczepionki Gardasil. Pozostałe 55 krajów deklaruje stosowanie tylko czterowalentnego preparatu Gardasil i są to głównie kraje o niskich dochodach. Aż 77 krajów nie złożyło żadnej deklaracji [54]. Udział krajów wybierających poszczególne preparaty w skali globalnej (stan na luty 2023) przedstawia poniższy rysunek.

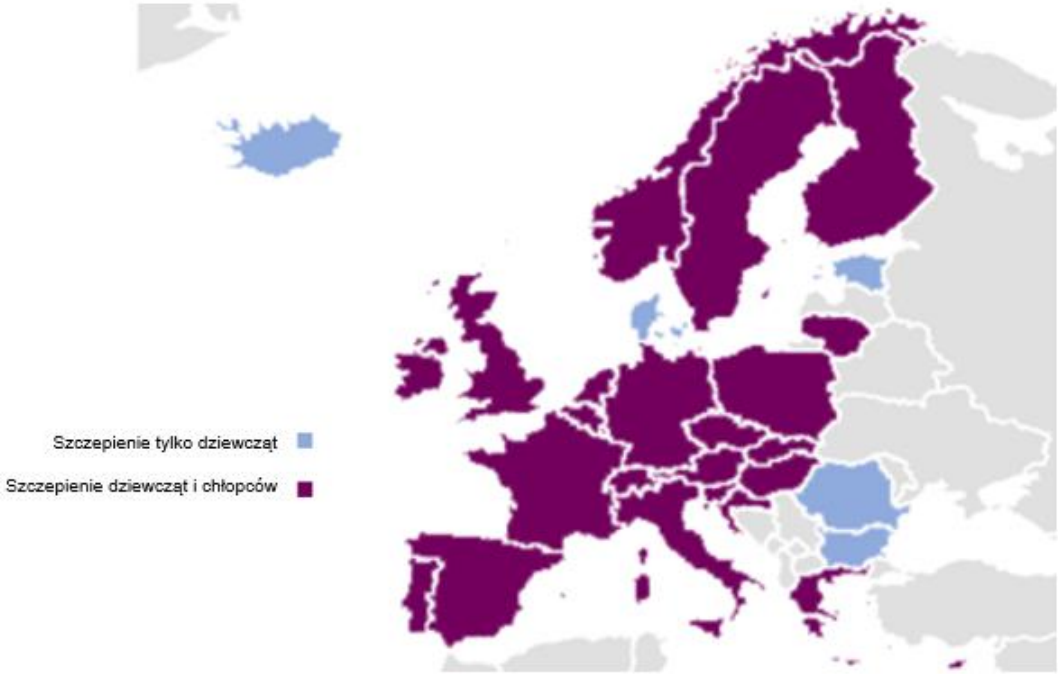
Rysunek 5. Zastosowanie poszczególnych szczepionek przeciwko HPV w krajach świata



Opracowanie własne, na podstawie danych z portalu View-Hub International Vaccine Access Center [54]

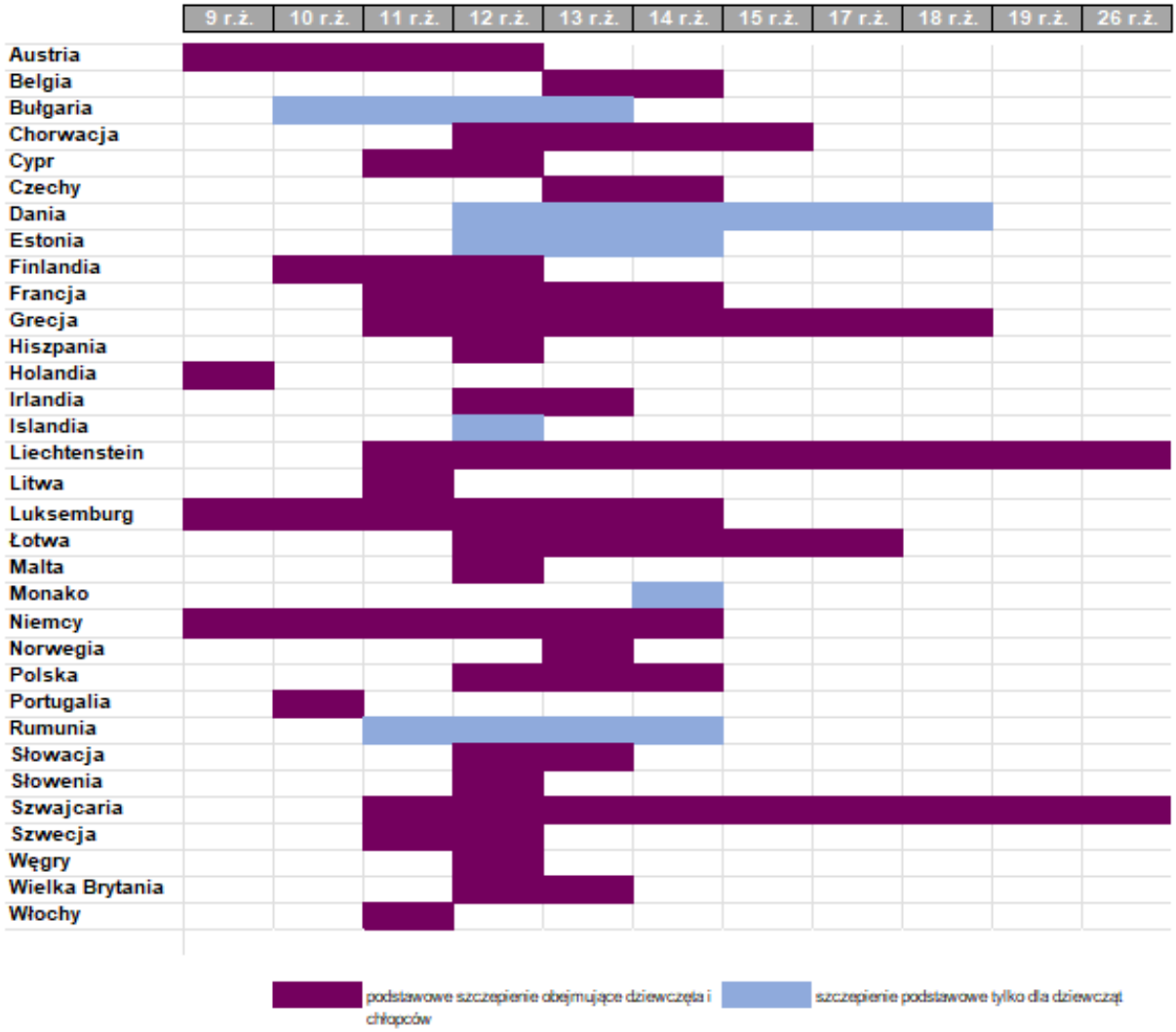
Refundacja szczepień obejmuje najczęściej zarówno dziewczęta jak i chłopców, choć zdarzają się nieliczne kraje jak Islandia, Bułgaria czy Estonia, w których płatnik publiczny finansuje wyłącznie szczepienia dziewcząt. Wszystkie kraje – poza Rumunią – refundują szczepienia przeciwko HPV ze środków publicznych.

Rysunek 6. Szczepienia dziewcząt i chłopców w krajach europejskich



Zestawienie informacji dotyczących refundowanych szczepień w podziale na wiek i płeć szczepionych osób (tylko Rumunia nie refunduje szczepień) we wszystkich krajach Europy zamieszczono na Rysunku 7.

Rysunek 7. Dostępność programów szczepień przeciwko HPV w poszczególnych krajach Europy [55-87]



Refundacja szczepień w Polsce

Od listopada 2021 roku w Polsce dostępna jest szczepionka Cervarix z 50% refundacją. Szczepionka jest dostępna na receptę w aptekach, w całym swoim zakresie zarejestrowanych wskazań [88].

Bezpłatne szczepienia prowadzone są w ramach Programów Polityki Zdrowotnej realizowanych przez jednostki samorządu terytorialnego w niektórych miastach i gminach: w 2017 roku szczepienia refundowały 223 polskie samorządy, w tym 9 także dla chłopców [8,88].

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2023 r. w sprawie wykazu zalecanych szczepień ochronnych, dla których zakup szczepionek został objęty finansowaniem, **od dnia 1 czerwca 2023 r. szczepienia przeciw HPV są bezpłatne** zarówno dla **dziewcząt, jak i chłopców w 12 i 13 roku życia (do ukończenia przez nich 14 roku życia).** Według obwieszczenia MZ szczepienie przeciw HPV ma być stosowane w schemacie dwudawkowym [89].

Leczenie chorób nowotworowych jest niezwykle drogim leczeniem, bardzo specjalistycznym, wymagającym zastosowania drogich terapii. Zarówno leczenie operacyjne, jak i radioterapia generuje olbrzymie koszty, które są nieporównywalnie wyższe od kosztów samego szczepienia – wyjaśnia prof. Piotr Sieroszewski. Szczepienie populacyjne przeciw HPV jest znakomitą inwestycją w zdrowie społeczeństwa, bo pozwala w dużej mierze wyeliminować raka szyjki macicy, którego leczenie stanowi ogromne obciążenie społeczne i ekonomiczne w naszym kraju. Obniżenie ilości zachorowań pozwoli skierować siły i środki na wiele innych palących problemów opieki zdrowotnej – konkluduje prof. Tomasz Paszkowski.

„Najbardziej opłacalnym ekonomicznie sposobem prewencji są szczepienia, to już dawno zbadano. Do dzisiaj nic się nie zmieniło – lepiej zapobiegać niż leczyć” - prof. Tomasz Paszkowski

Referencje

1. Portal Szczepienia PZH. https://szczepienia.pzh.gov.pl/dla-lekarzy/szczepienia-hpv/o-wirusie-hpv-i-chorobach/ Data dostępu: 28.02.2023
2. Portal Onkologia. https://onkologia.org.pl/ Data dostępu: 28.02.2023
3. Leszczyszyn-Pynka M. Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego. Interna Szczeklika 2018
4. Kędzia W., Małkowska-Walczak B., Józefiak A., Wadowicka A., Guglas B., Pruski D., Kędzia H., Spaczyński M. Rak przedinwazyjny sromu i szyjki macicy u 32-letniej kobiety DNA HPV 16 pozytywnej z mutacją mtDNA – opis przypadku. Ginekologia Polska 2009, 80, 533-537
5. Światowa Organizacja Zdrowia, WHO. Szczepionki przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego: stanowisko WHO (aktualizacja z 2022 r.) 16 GRUDNIA 2022 R., WYD. 97 Nr 50, 2022, 97, 645–672 http://www.who.int/wer
6. Portal Medycyna Praktyczna. Wiercińska M. HPV (wirus brodawczaka ludzkiego) – objawy, leczenie, badania i rokowania. 25.02.2022. https://www.mp.pl/pacjent/choroby-zakazne/choroby/zakazenia-wirusowe/292351,hpv-wirus-brodawczaka-ludzkiego-objawy-leczenie-badania-i-rokowania Data dostępu: 28.02.2023
7. Agencja ds. Żywności i Leków FDA. https://www.fda.gov/consumers/women/hpv-human-papillomavirus Data dostępu: 28.03.2023
8. Nowakowski A. et al. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego, 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. Ginekologia i Perinatologia Praktyczna 2022, tom 7, nr 2, strony 81–91

9. AOTMiT. Opinia Rady Przejrzystości nr 180/2022 z dnia 27 grudnia 2022 roku w sprawie oceny skuteczności szczepionek przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) w zapobieganiu nowotworowi szyjki macicy.
10. de Sanjosé S, Serrano B, Tous S, Alejo M, Lloveras B, Quirós B, RIS HPV TT, VVAP and Head and Neck study groups. Burden of Human Papillomavirus (HPV)-Related Cancers Attributable to HPVs 6/11/16/18/31/33/45/52 and 58. JNCI Cancer Spectr. 2019 Jan 7;2(4):pky045. doi: 10.1093/jncics/pky045.
11. Krajowy Rejestr Nowotworów. Wojciechowska U. et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Ministerstwo Zdrowia, 2022.
12. Nowakowski A, et al. Co wiadomo o populacyjnych efektach szczepień przeciwko HPV? https://www.mp.pl/szczepienia/artykuly/przegladowe/186457,co-wiadomo-o-populacyjnych-efektach-szczepien-przeciwko-hpv Data dostępu: 26.04.2023
13. de Sanjosé S, Serrano B, Tous S, Alejo M, Lloveras B, Quirós B, et al.; RIS HPV TT, VVAP and Head and Neck study groups. Burden of Human Papillomavirus (HPV)-Related Cancers Attributable to HPVs 6/11/16/18/31/33/45/52 and 58. JNCI Cancer Spectr. 2019 Jan 7;2(4):pky045. doi: 10.1093/jncics/pky045.
14. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X. et al. HPV PATRICIA Study Group. 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. Lancet Oncol. 2012 Jan;13(1):89-99. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70286-8. Epub 2011 Nov 8. Erratum in: Lancet Oncol. 2012 Jan;13(1):e1
15. Bardin a. et al. Human papilloma virus infections in women with and without cervical cancer in Warsaw, Poland. European Journal of Cancer 44 (2008) 557-564
16. Nowakowski A, de Souza SC, Jach R, Rosillon D, Książek A, Holl K. HPV-type distribution and reproducibility of histological diagnosis in cervical neoplasia in Poland. Pathol Oncol Res. 2015 Jul;21(3):703-11. doi: 10.1007/s12253-014-9877-4.
17. Radley D, Saah A, Stanley M. Persistent infection with human papillomavirus 16 or 18 is strongly linked with high-grade cervical disease. Hum Vaccin Immunother. 2016 Mar 3;12(3):768-72. doi: 10.1080/21645515.2015.1088616
18. Serwis Rzeczypospolitej Polskiej gov.pl. Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Żyrardowie. Program Szczepień Ochronnych na rok 2023. https://www.gov.pl/web/psse-zyrardow/program-szczepien-ochronnych-na-rok-2023 Data dostępu: 22.02.2023
19. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r.
20. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2023 r. w sprawie wykazu zalecanych szczepień ochronnych, dla których zakup szczepionek został objęty finansowaniem
21. Portal 12 Sposobów na Zdrowie. Europejski Kodeks Walki z Rakiem, IV Edycja. http://www.12sposobownazdrowie.pl/ Data dostępu: 22.02.2023
22. Portal Ministerstwo Zdrowia. Program wieloletni pn. Narodowa Strategia Onkologiczna na lata 2020-2030.
23. Harper DM, DeMars LR. HPV vaccines - A review of the first decade. Gynecol Oncol. 2017 Jul;146(1):196-204. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.04.004. Epub 2017 Apr 22. Erratum in: Gynecol Oncol. 2017 Nov;147(2):489.
24. Apter D, Wheeler CM, Paavonen J, Castellsagué X, Garland SM, Skinner SR, Naud P, HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of human papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer in young women: final event-driven analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. Clin Vaccine Immunol. 2015 Apr;22(4):361-73. doi: 10.1128/CVI.00591-14.
25. Porras, C.; Tsang, S.H.; Herrero, R.; Guillén, D.; Darragh, T.M.; Stoler, M.H. et al. Efficacy of the bivalent HPV vaccine against HPV 16/18-associated precancer: Long-term follow-up results from the Costa Rica vaccine Trial. Lancet Oncol. 2020, 21, 1643–1652.
26. Zhu, F.; Hu, S.; Hong, Y.; Hu, Y.; Zhang, X.; Zhang, Y.; Pan, Q.; Zhang, W.; Zhao, F.; Zhang, C.; et al. Efficacy, immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in Chinese women aged 18–25 years: End-of-study results from a phase II/III, randomised, controlled trial. Cancer Med. 2019, 8, 6195–6211.
27. Hildesheim A, Wacholder S, Catteau G, Struyf F, Dubin G, Herrero R; 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 Sep 3;32(39):5087-97. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.06.038.

28. European Medicines Agency. Cervarix ChPL. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cervarix-epar-product-information_pl.pdf Data dostępu: 28.02.2023
29. European Medicines Agency. Gardasil9 ChPL. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_pl.pdf Data dostępu: 28.02.2023
30. Tsang SH, Sampson JN, Schussler J, Porras C, Wagner S, Boland J. et al. Costa Rica HPV Vaccine Trial (CVT) Group. Durability of Cross-Protection by Different Schedules of the Bivalent HPV Vaccine: The CVT Trial. J Natl Cancer Inst. 2020 Oct 1;112(10):1030-1037. doi: 10.1093/jnci/djaa010.
31. Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P, et al.; HPV PATRICIA Study Group. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. Lancet Oncol. 2012 Jan;13(1):100-10. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70287-X.
32. Portal Prescrire. "Human papillomavirus 9-valent vaccine (Gardasil 9°) and cervical cancer" Prescrire Int 2018; 27 (194): 148-150.
33. Didierlaurent AM, Morel S, Lockman L, Giannini SL, Bisteau M, Carlsen H, Kielland A, Vosters O, Vanderheyde N, Schiavetti F, Larocque D, Van Mechelen M, Garçon N. AS04, an aluminum salt- and TLR4 agonist-based adjuvant system, induces a transient localized innate immune response leading to enhanced adaptive immunity. J Immunol. 2009 Nov 15;183(10):6186-97. doi: 10.4049/jimmunol.0901474.
34. Huh, W.K.; Joura, E.A.; Giuliano, A.R.; Iversen, O.-E.; De Andrade, R.P.; Ault, K.A.; et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: A randomised, double-blind trial. Lancet 2017, 390, 2143–2159.
35. Falcaro M, Castañon A, Ndlela B, Checchi M, Soldan K, Lopez-Bernal J, Elliss-Brookes L, Sasieni P. 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 Dec 4;398(10316):2084-2092. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02178-4.
36. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K, Cruickshank M. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. BMJ. 2019 Apr 3;365:l1161. doi: 10.1136/bmj.l1161
37. Brotherton JML. The remarkable impact of bivalent HPV vaccine in Scotland. BMJ. 2019 Apr 3;365:l1375. doi: 10.1136/bmj.l1375. PMID: 30944088.
38. Kurosawa, M.; Sekine, M.; Yamaguchi, M.; Kudo, R.; Hanley, S.; Hara, M.; Adachi, S.; Ueda, Y.; Miyagi, E.; Ikeda, S.; et al. Long-term effectiveness of HPV vaccination against HPV infection in young Japanese women: Real-world data. Cancer Sci. 2022.
39. Gardella B, Dominoni M, Pasquali MF, Melito C, Fiandrino G, Cesari S, La Verde M, Spinillo A. Low-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN1) Evolution: Analysis of Opportunistic Preventive Vaccination Role. Vaccines (Basel). 2023 Jan 28;11(2):284. doi: 10.3390/vaccines11020284.
40. Pinto, L.A.; Dillner, J.; Beddows, S.; Unger, E.R. Immunogenicity of HPV prophylactic vaccines: Serology assays and their use in HPV vaccine evaluation and development. Vaccine 2018, 36, 4792–4799
41. Portal Gdzie po Lek (sprawdź dostępność i cenę leku). https://www.gdziepolek.pl/produkty/88843/gardasil-9-iniekcja/apteki?pvid=224874#stacjonarne. Data dostępu: 28.03.2023
42. Schwarz, T.F.; Galaj, A.; Spaczynski, M.; Wysocki, J.; Kaufmann, A.M.; Poncelet, S.; Suryakiran, P.V.; Folschweiller, N.; Thomas, F.; Lin, L.; et al. Ten-year immune persistence and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in females vaccinated at 15–55 years of age. Cancer Med. 2017, 6, 2723–2731
43. Olsson, S.E.; Restrepo, J.A.; Reina, J.C.; Pitisuttithum, P.; Ulied, A.; Varman, M.; Van Damme, P.; Moreira, E.D., Jr.; Ferris, D.; Block, S.; 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.
44. Schwarz T, Spaczynski M, Kaufmann A, Wysocki J, Gałaj A, Schulze K, Suryakiran P, Thomas F, Descamps D. Persistence of immune responses to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15-55 years and first-time modelling of antibody responses in mature women: results from an open-label 6-year follow-up study. BJOG. 2015 Jan;122(1):107-18. doi: 10.1111/1471-0528.13070.

45. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r.
46. Argumenty z zakresu HTA dla porównania szczepionki Cervarix względem szczepionek Gardasil/Gardasil 9 stosowanych w profilaktyce zakażeń HPV"; Magdalena Mrożek-Gąsiorowska, Oskar Pankiewicz, Marcin Gąsiorowski; Wersja 1.0; Kraków, listopad 2022 r.
47. Światowa Organizacja Zdrowia, WHO. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. 2020
48. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017–Recommendations. (2017). Vaccine, 35(43), 5753–5755. doi:10.1016/j.vaccine.2017.05.069 10.1016/j.vaccine.2017.05.069
49. Rekomendacje PTKiPSM: https://kolposkopia.info/rekomendacje/stanowisko-ptkipsm-styczen2023/ data dostępu: 01.03.2023.
50. Światowa Organizacja Zdrowia, WHO. One-dose Human Papillomavirus (HPV) vaccine offers solid protection against cervical cancer. 11 April, 2022. https://www.who.int/news/item/11-04-2022-one-dose-human-papillomavirus-(hpv)-vaccine-offers-solid-protection-against-cervical-cancer Data dostępu: 28.02.2023
51. Szwedzka-Grzywacz A., Stryczyńska-Kazubska J. Specjalistyczny Zespół Opieki Zdrowotnej Nad Matką i Dzieckiem w Poznaniu. „Aktualizacja rekomendacji szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) u dzieci". Forum Pediatrii Praktycznej, luty/marzec 2023 (49). https://forumpediatrii.pl/artykul/aktualizacja-rekomendacji-szczepien-przeciwko-wirusowi-brodawczaka-ludzkiego-hpv-u-dzieci Data dostępu: 17.04.2023
52. Główny Inspektorat Sanitarny. https://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2022/113/oryginal/akt.pdf Data dostępu: 28.02.2023
53. AOTMiT. Opinia Rady Przejrzystości nr 180/2022 z dnia 27 grudnia 2022 roku w sprawie oceny skuteczności szczepionek przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) w zapobieganiu nowotworowi szyjki macicy
54. Portal View-Hub International Vaccine Access Center. https://view-hub.org/data Data dostępu: 28.02.2023
55. Refundacja szczepień w Austrii: https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfung-gegen-Humane-Papillomaviren-(HPV).html data dostępu: 01.03.2023
56. Refundacja szczepień w Belgi: https://www.vaccination-info.be/maladie/infections-a-papillomavirus-humains-hpv/ data dostępu: 01.03.2023
57. Refundacja szczepień w Bułgarii: https://www.mediapool.bg/mihail-okoliyski-szo-vaksinata-sreshtu-hpv-da-vleze-v-zadalzhitelniya-kalendar-news344210.html?fbclid=IwAR0I5A2MuKgHE36-ScK2gxZPq2iJRGXU8ylyMAJykf1vA9QL0QCQl5xVFAI data dostępu: 01.03.2023
58. Refundacja szczepień w Chorwacji: https://www.hzjz.hr/aktualnosti/cijepljenje-protiv-humanog-papiloma-virusa-hpv/#h8 data dostępu: 01.03.2023
59. Refundacja szczepień na Cyprze: https://pasykaf.org/el-hpv/ data dostępu: 01.03.2023
60. Refundacja szczepień w Czechach: https://www.vzp.cz/o-nas/nejcasteji-resite/otazka/hradi-vzp-ockovani-proti-viru-hpv data dostępu: 01.03.2023
61. Refundacja szczepień w Danii: https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/information-til-praksis/midtjylland/almen-praksis/patientforloeb/forloebsbeskrivelser/x-kvindelige-koensorganer/hpv-vaccination-mod-livmoderhalskraeft/ data dostępu: 01.03.2023
62. Refundacja szczepień w Estonii: https://ta-vaktsineeri-ee.translate.goog/et/haigused-ja-vaktsiinid/haigused/hpv-inimese-papilloomiviirus?_x_tr_sl=et&_x_tr_tl=pl&_x_tr_hl=pl&_x_tr_pto=sc data dostępu: 01.03.2023
63. Refundacja szczepień w Finlandii: https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00940 data dostępu: 01.03.2023
64. Refundacja szczepień we Francji: https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Les-Infections-a-Papillomavirus-humains-HPV data dostępu: 01.03.2023
65. Refundacja szczepień w Grecji: https://www.cosmeticdermamedicine.gr/emvolio-hpv/ data dostępu: 01.03.2023
66. Refundacja szczepień w Hiszpanii: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf data dostępu: 01.03.2023
67. Refundacja szczepień w Holandii: https://rijksvaccinatieprogramma.nl/vaccinaties/hpv data dostępu: 01.03.2023
68. Refundacja szczepień w Irlandii: https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/pubinfo/schoolprog/hpv/hpv-vaccination-programme/ data dostępu: 01.03.2023
69. Refundacja szczepień na Islandii: https://www.stjornarradid.is/efst-a-baugi/frettir/stok-frett/2022/10/21/Vidtaekari-bolusetning-gegn-HPV-veirunni-til-ad-auka-vorn-gegn-krabbameini/ data dostępu: 01.03.2023

70. Refundacja szczepień w Lichtensteinie: https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/hpv.html data dostępu: 01.03.2023
71. Refundacja szczepień na Litwie: https://nvsc.lrv.lt/lt/naujienos/nvsc-keiciasi-vakcinacijos-tvarka data dostępu: 01.03.2023
72. Refundacja szczepień w Luksemburgu: https://sante.public.lu/fr/espace-professionnel/recommandations/conseil-maladies-infectieuses/human-papilloma.html data dostępu: 01.03.2023
73. Refundacja szczepień na Łotwie: https://www.spkc.gov.lv/lv/informacija-iedzivotajiem-par-cpv?utm_source=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F data dostępu: 01.03.2023
74. Refundacja szczepień na Malcie: https://sexualhealth.gov.mt/content/hpv-vaccine data dostępu: 01.03.2023
75. Refundacja szczepień w Monako: https://monservicepublic.gouv.mc/thematiques/social-sante-et-famille/sante-publique/prevention-et-depistage/vaccination-contre-le-papillomavirus
76. Refundacja szczepień w Niemczech: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/HPV/HPV.html data dostępu: 01.03.2023
77. Refundacja szczepień w Norwegii: https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/hpv-vaksinasjon-humant-papillomavir/ data dostępu: 01.03.2023
78. Refundacja szczepień w Polsce: https://szczepienia.pzh.gov.pl/dla-lekarzy/szczepienia-hpv/programy-szczepien-przeciw-hpv/ data dostępu: 01.03.2023
79. Refundacja szczepień w Portugalii: https://www.sns24.gov.pt/tema/vacinas/programa-nacional-de-vacinacao/#que-vacinas-estao-incluidas-no-programa-nacional-de-vacinacao-2020-e-em-que-idades-devemos-vacinar data dostępu: 01.03.2023
80. Refundacja szczepień w Rumunii: https://www.reginamaria.ro/articole-medicale/ce-trebuie-sa-stii-despre-vaccinarea-anti-hpv data dostępu: 01.03.2023
81. Refundacja szczepień w Słowacji: https://www.health.gov.sk/Clanok?hpv-rakovina-ockovanie-deti data dostępu: 01.03.2023
82. Refundacja szczepień w Słowenii: https://nijz.si/nalezljive-bolezni/cepljenje/s-cepljenjem-deklic-in-deckov-proti-hpv-je-slovenija-na-poti-k-eliminaciji-rakov-ki-jih-povzrocajo-okuzbe-s-hpv/ data dostępu: 01.03.2023
83. Refundacja szczepień w Szwajcarii: https://www.krebsliga.ch/ueber-krebs/frueherkennung/gebaermutterhalskrebs/hpv-impfunghttps://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesund-leben/gesundheitsfoerderung-und-praevention/impfungen-prophylaxe.html
84. Refundacja szczepień w Szwecji: https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/pediatrik/vaccination-av-barn-oversikt/ data dostępu: 01.03.2023
85. Refundacja szczepień na Węgrzech: https://www.nnk.gov.hu/index.php/jarvanyugyi-es-infekciokontroll-foosztaly/hpv/gyakran-ismetelt-kerdesek data dostępu: 01.03.2023
86. Refundacja szczepień w Wielkiej Brytanii: https://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/hpv-human-papillomavirus-vaccine/
87. Refundacja szczepień we Włoszech: https://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioCampagneVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&menu=campagne&p=dacampagne&id=167 data dostępu: 01.03.2023
88. Refundacja szczepień w Polsce: https://szczepienia.pzh.gov.pl/dla-lekarzy/szczepienia-hpv/programy-szczepien-przeciw-hpv/ Data dostępu: 01.03.2023
89. Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2023 r. w sprawie wykazu zalecanych szczepień ochronnych, dla których zakup szczepionek został objęty finansowaniem.