

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego **dotyczące szczepienia przeciwko zakażeniom HPV**

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa
Ginekologicznego w składzie:

Przewodniczący:

prof. dr hab. Jan Kotarski – I Katedra i Klinika Ginekologii
Onkologicznej i Ginekologii UM w Lublinie

Członkowie:

prof. dr hab. Antoni Basta – I Klinika Ginekologii,
Położnictwa i Onkologii Katedry Ginekologii i Położnictwa
CMUJ w Krakowie

prof. dr hab. Mariusz Bidziński – Klinika Nowotworów
Narządów Płciowych Kobiety – Centrum Onkologii
w Warszawie

prof. dr hab. Romuald Dębski – Klinika Położnictwa
i Ginekologii CMKP w Warszawie

prof. dr hab. Agata Karowicz-Bilińska – I Katedra
Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

prof. dr hab. Witold Kędzia – Klinika Onkologii
Ginekologicznej Katedry Ginekologii, Położnictwa i Onkologii
Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

prof. dr hab. Tomasz Niemiec – Katedra Zdrowia
Publicznego, Uniwersytet Zielonogórski

prof. dr hab. Ewa Nowak-Markwitz – Klinika Onkologii
Ginekologicznej Katedry Ginekologii, Położnictwa i Onkologii
Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

prof. dr hab. Anita Olejek – Katedra i Oddział Kliniczny
Położnictwa i Ginekologii ŚUM w Bytomiu

prof. dr hab. Przemysław Oszukowski – Klinika
Perinatologii i Ginekologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki
Polki w Łodzi

prof. dr hab. Ryszard Poręba – Katedra i Oddział Klinicznej
Ginekologii i Położnictwa ŚUM w Tychach

prof. dr hab. Marek Spaczyński – Klinika Onkologii
Ginekologicznej Katedry Ginekologii, Położnictwa i Onkologii
Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

prof. dr hab. Jacek Wysocki – Katedra Profilaktyki
Zdrowotnej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Przedmiot rekomendacji

Głównym celem spotkania, które odbyło się dnia 11 mar-
ca 2011 roku w Łodzi było uzupełnienie stanowiska ekspertów
Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące szczepie-
nia przeciwko zakażeniom HPV w oparciu o nowe wyniki ba-
dań, które zostały opublikowane w okresie ostatnich miesięcy
roku 2010.

Lekarze ginekolodzy i położnicy oraz pediatry powinni po-
siadać odpowiednio wysoki poziom wiedzy na temat zakażeń
wywoływanych przez HPV oraz znać biologię i objawy kliniczne
stanów przedrakowych i raka szyjki macicy, sromu i pochwy.

Szczepienia przeciwko wirusom HPV są jedną ze skła-
dowych programu profilaktyki i wczesnego wykrywania raka
szyjki macicy. Według WHO istotne efekty szczepień popula-
cyjnych będą widoczne po upływie 30 lat. Zakażenia HPV są
najbardziej powszechną infekcją przenoszoną drogą płciową
i stanowią istotny problem epidemiologiczny na świecie. Należy
przypuszczać, że w Polsce, mimo że brak jest na ten temat ba-
dań, zakażenia te są równie powszechne, jak w innych krajach.
W Europie co roku rozpoznaje się około 60 tysięcy raków szyjki
macicy, a liczba zmian HSIL jest dwa razy większa. Rak szyjki
macicy był w 2008r. na 10 pozycji wśród najczęściej występu-
jących nowotworów u kobiet w UE (12,4/100 tys.), a w Polsce
na 6 (19,1/100 tys.). Śmiertelność spowodowana rakiem szy-
jki macicy była w 2008 r. w Polsce bardzo wysoka i wynosiła
10,8/100 tys., podczas gdy w UE 5,4/100 tys.

Pierwotna profilaktyka raka szyjki macicy, nowotworu po-
wstającego w wyniku przetrwałego zakażenia onkogennymi
typami wirusa HPV, jest więc nadrzędnym celem szczepień.
Szczepienia mają również doprowadzić do zmniejszenia czę-
stości występowania chorób genitalnych zależnych od infekcji
HPV. Ponadto w systemie opieki zdrowotnej szczepienia mogą
przynieść dodatkowe korzyści ekonomiczne w postaci zmniej-
szenia liczby biopsji i innych procedur inwazyjnych związanych
z weryfikacją rzadziej formułowanych nieprawidłowych wyni-
ków badań cytologicznych.

HPV

Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV) należy do rodziny *Pa-
pillomaviridae*, która obejmuje ponad 100 typów wirusa. Ge-
nom wirusa jest kolistą cząsteczką dwuniciowego DNA składa-
jącego się z 7800 par zasad. Wyróżnia się w nim region nieko-
dujący białek wirusowych, region kodujący białka wczesne (E),
które są odpowiedzialne za procesy transkrypcyjne i regulacyj-
ne oraz region kodujący białka strukturalne kapsydu wirusa (L).
W transformacji nowotworowej biorą udział białka E6 i E7, które
są protoonkogenami. Białko E2 jest represorem ekspresji tych
protoonkogenów. Utrata funkcji białka E2 powoduje wzrost
ekspresji białek E6 i E7, które stają się onkogenami zdolnymi
do degradacji produktów genów supresorowych RB i p53.

Wyróżniamy wysokoonkogenne i niskoonkogenne typy
HPV. Poszczególne typy HPV wykazują zróżnicowane powino-
wactwo narządowe. W praktyce ginekologicznej istotne zna-
czenie mają wirusy wysokoonkogenne, które występują z różną

częstością i są oznaczone jako HPV-16, -18, -45, -31, -33, -52, -58, -35, -59, -56, -39, -51, -73, -68 i -66. Najczęściej rozpoznaje się zakażenie typami 16, 18, 45, 31 wirusa a najrzadziej typem 66. Wirusy wysokoonkogenne są związane z powstawaniem zmian przednowotworowych i nowotworów narządów płciowych, odbytu, a także pozagenitalnych – głowy i szyi (tabela 2.). Do najczęściej występujących nisko-onkogenncyh HPV zaliczamy m.in. typy 6 i 11, odpowiedzialne za powstawanie około 90% przypadków brodawek narządów płciowych oraz 10% przypadków śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy małego stopnia (CIN 1), nawrotowej brodawczakowatości dróg oddechowych (RRP).

Zakażenie HPV

Transmisja zakażenia HPV odbywa się głównie drogą płciową. Możliwe, choć bardzo rzadko spotykane jest zakażenie nabyte inną drogą niż kontakt płciowy. W ciągu swojego życia ponad 80% aktywnych seksualnie kobiet i mężczyzn było, jest lub będzie zakażonych HPV. Połowę osób zakażonych stanowią kobiety i mężczyźni w wieku 15-25 lat. Około 70% przypadków raka szyjki macicy jest związanych z zakażeniem HPV typem 16 i 18. Zmiany przedrakowe CIN 1; CIN 2 i CIN 3 są związane z zakażeniem HPV 16 i 18 w około 50-60%. CIN 1 współistnieje z zakażeniem HPV 16 i 18 w 25%, z HPV 6 i 11 w około 10%, w pozostałych przypadkach rozpoznajemy inne typy wirusa.

Zakażenie HPV jest najczęściej przemijające, jednak zakażenie przetrwałe typem dużego ryzyka onkogennego wiąże się ściśle z rozwojem zmian CIN, VIN, VaIN a także raka szyjki macicy, pochwy, sromu, prącia i odbytu.

Według najnowszych danych wirusy HPV 16 i 18 występują najczęściej zarówno u zdrowych kobiet z prawidłowym wynikiem rozmazu cytologicznego, jak i u chorych z rakiem szyjki macicy. Globalnie wśród kobiet z rakiem szyjki macicy HPV 16 identyfikuje się u 54,4% chorych, HPV 18 u 15,9%, HPV 33 u 4,3%, HPV 45 u 3,7% i HPV 31 u 3,5%.

W Europie HPV 16 identyfikuje się u 57,9% kobiet z rakiem szyjki macicy, HPV 18 u 15,8%, HPV 33 u 4,4%, HPV 31 u 4,0%, HPV 45 u 2,9%. Według danych z roku 2010 opublikowanych w Ginekologii Polskiej wśród kobiet z CIN1 zamieszkujących Polskę środkowo-zachodnią HPV 16 wykrywa się u 53,9%, HPV 33 u 21,43%, HPV 18 u 16,67%, HPV 31 u 10,32% i HPV 45 u 7,94%. Natomiast przy rozpoznaniu CIN2/ CIN3 (HGSIL) HPV 16 wykrywa się u 80,3%, HPV 33 u 15,8%, HPV 18 u 6,6%, HPV 31 u 6,6% a HPV 45 u 3,9%.

Około 90% kłykcin narządów płciowych jest wywoływanych przez typ 6 lub 11 HPV; czasem w tych zmianach stwierdza się także zakażenie HPV 16 i 18.

Infekcja HPV występuje lokalnie i przebiega bez fazy remisji. Powinowactwo do nabłonka narządu płciowego kobiety wykazuje ok. 40 typów HPV. Zakażenie HPV może być jawne klinicznie lub przybrać formę subkliniczną, albo utajoną. Na każdym z powyższych etapów zakażenie może ulec progresji, samoistnej regresji lub stać się procesem przewlekłym. Utrzymywanie się zakażenia powyżej 24 miesięcy jest związane z przetrwałym zakażeniem wirusami wysokoonkogennymi. Liczba nowych zakażeń maleje wraz z wiekiem, ale ryzyko przejścia zakażenia w formę przetrwałą wzrasta wraz z wiekiem osoby zakażonej.

Obecny stan wiedzy nie pozwala na zidentyfikowanie wszystkich czynników, które wpływają na przetrwanie infekcji oraz jej progresję do raka szyjki macicy. Badania epidemiologiczne doprowadziły jednakże do zidentyfikowania niektórych czynników, które sprzyjają wystąpieniu infekcji HPV oraz zwiększają ryzyko infekcji przetrwałej. Są to: palenie papierosów, wysoka rodność, stosowanie doustnej antykoncepcji oraz współistnienie innych infekcji przenoszonych drogą płciową. Przewlekłe zakażenie wysokoonkogennymi typami HPV jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju raka szyjki macicy. Sposób radykalnego leczenia zakażenia HPV nie jest obecnie znany. Natomiast skuteczne metody leczenia CIN są ogólnie dostępne.

Immunogenność HPV

Naturalna immunogenność białek HPV jest niska. Spowodowane jest to specyficznym cyklem rozwojowym wirusa, który zachodzi głównie w jądrze komórki oraz tym, że białka wirusowe są produkowane w niewielkiej ilości. HPV kodują również białka, które mogą osłabić reakcję immunologiczną gospodarza. Wysokoonkogenne typy HPV wykazują powinowactwo do warstwy podstawnej i przypodstawnej nabłonka szyjki macicy. Infekcji ulegają także macierzyste komórki nabłonka. W cyklu replikacyjnym wirusa można wyróżnić dwie fazy. W fazie pierwszej genom wirusa integruje się z DNA komórki i replikuje się do około 100 kopii. W drugiej fazie komórka podstawna przesuwają się do warstwy przypodstawnej, przestaje się dzielić i rozpoczyna proces jej różnicowania. Tylko w warstwie pośredniej i powierzchniowej dochodzi do syntezy białek kapsydu.

Ekspresja białek wczesnych E1 i E2 zachodzi w jądrach komórek podstawnych nabłonka. Poziom ekspresji jest niski i komórki układu immunologicznego nie rozpoznają tych białek. W jądrach komórkowych, w warstwie przypodstawnej nabłonka ekspresji ulegają białka E6 i E7. One również nie są rozpoznawane przez komórki układu immunologicznego i przeciwciała przeciwko białkom niestrukturalnym są spotykane w zakażonym organizmie bardzo rzadko. Ekspresja białek kapsydu (L) zachodzi w jądrach komórkowych i w cytoplazmie w pełni dojrzałych keratynocytów, które ulegają złuszczeniu w ciągu 2 dni. Poziom ekspresji jest zwykle wysoki, ale czas ekspozycji białek wirusa jest bardzo krótki a komórki zdolne zaprezentować antygen wirusowy układowi immunologicznemu występują w powierzchniowej warstwie nabłonka w znikomych ilościach. Jednak w większości przypadków infekcji HPV w organizmie powstają w niewielkim stężeniu naturalne przeciwciała skierowane przeciwko białkom strukturalnym kapsydu – białkom późnym L. Przeciwciała te nie chronią przed wtórną infekcją.

Szczepionki przeciwko zakażeniu HPV

Naturalna zdolność białek otoczki wirusowej do wywołania reakcji immunologicznej została wykorzystana do stworzenia profilaktycznej szczepionki przeciwko zakażeniom HPV. Rekombinowana przez drożdże lub systemy bakulowirusowe proteina L1 jest zdolna do samodzielnego utworzenia konformacji trójwymiarowej, co powoduje powstanie podobnej strukturalnie do wirusa cząsteczki VLP (*virus-like-particle*). Nie zawiera ona materiału genetycznego i nie jest żywym ani atenuowanym wirusem. Pierwszorzędownym mechanizmem działania szczepionki profilaktycznej jest wywołanie odpowiedzi humoralnej przeciw białkom L1 HPV.

Tabela I. Profile szczepionek (w opracowaniu wykorzystano charakterystykę produktu leczniczego i wyniki badań klinicznych).

	Cervarix™	Silgard®	Uwagi
Skład antygenowy	rekombinowane białko zewnętrznej warstwy kapsydu HPV-16, -18 (20, 20 µg) w postaci cząsteczek wirusopodobnych (VLP)	rekombinowane białko zewnętrznej warstwy kapsydu HPV-16, -18, -6, -11 (40, 20, 20, 40 µg) w postaci cząsteczek wirusopodobnych (VLP)	nie zawierają DNA HPV - nie stwarzają ryzyka zakażenia
Adiuwant	system adiuwantowy AS04: - monofosforylolipid A (MPL) 50 µg - wodorotlenek glinu 500 µg	amorficzny siarczan wodorofosforanu glinu 225 µg	Sole glinu – adiuwant, nieswoiście stymuluje odpowiedź immunologiczną na podane antygeny. AS04 – adiuwant nowej generacji, swoiście wzmacnia odpowiedź immunologiczną poprzez stymulację receptorów TLR-4
Konserwanty	brak	brak	nie zawiera tiomersalu
Wskazania (wg Charakterystyki Produktu Leczniczego)	Profilaktyka zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z określonymi typami HPV	Profilaktyka zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) i raka szyjki macicy oraz brodawek zewnętrznych narządów płciowych, związanych przyczynowo z określonymi typami HPV	
Grupa docelowa	dziewczęta i kobiety od 10 do 25 lat	Dziewczęta i kobiety w wieku od 9 lat oraz osoby płci męskiej	
Schemat szczepienia	domięśniowo (m. naramienny) szczepienie podstawowe (3 dawki): 0, 1, 6 miesiąc dawki przypominające: aktualnie brak zaleceń	domięśniowo (m. naramienny) szczepienie podstawowe (3 dawki): 0, 2, 6 miesiąc dawki przypominające: aktualnie brak zaleceń	Wszystkie 3 dawki należy podać w ciągu 12 miesięcy. Jeżeli cykl szczepienia został przerwany po 2 dawkach, trzecią należy podać jak najszybciej (nie ma konieczności rozpoczynania od początku)
Skuteczność kliniczna w zapobieganiu śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy – CIN2+ związanej przyczynowo z HPV 16/18	Skuteczność profilaktyczna przed zakażeniem HPV-16/18 u kobiet nienarażonych wcześniej na HPV-16 i (lub) HPV-18 u młodych niezakażonych kobiet onkogennymi serotypami HPV w okresie ok.4 lat - 98,9 % (95% CI: 93,8-100,0); w innym badaniu: - w okresie ok. 6,4 lat 100% (95CI:50,3-100) - w okresie 8,4 roku 100% (95CI:<0-100)	Skuteczność u kobiet, u których nie wykryto obecności odpowiedniego(ich) typu(ów) HPV zawartych w szczepionce: w okresie 2 lat - 100% (95% CI: 92,9-100) w okresie ok. 4 lat - 98,2% (95% CI: 93,5-99,8)	
Skuteczność kliniczna w zapobieganiu zaawansowanym zmianom przedrakowym (śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy – CIN2+ bez względu na typ HPV w zmianie	- w ciągu 6,4 lat u młodych kobiet niezakażonych HPV - w profilaktyce CIN2+ - 70,2%; - w ciągu ok. 4 lat u młodych kobiet niezakażonych HPV - w profilaktyce CIN2+ - 64,9 %; - w profilaktyce CIN3+ - 93%; - w ciągu ok. 4 lat w przeciętnej populacji młodych kobiet aktywnych seksualnie - w profilaktyce CIN2+ - 33,1% - w profilaktyce CIN3+ - 45,6%	w ciągu śr. 3,6 lat u młodych kobiet niezakażonych HPV - w profilaktyce CIN2+ - 43%; - w profilaktyce CIN3+ - 45,5%; w ciągu śr. 3,6 lat w przeciętnej populacji młodych kobiet aktywnych seksualnie - w profilaktyce CIN2+ - 19%; - w profilaktyce CIN3+ - 19%	Nie porównano bezpośrednio skuteczności klinicznej obu szczepionek w jednym badaniu.
Skuteczność kliniczna w zapobieganiu zaawansowanym zmianom przedrakowym (śródnamłonkowej neoplazji pochwy lub sromu – VaIN2+ [VaIN2, VaIN3, rak <i>in situ</i>] lub VIN2+ [VIN2, VIN3, rak <i>in situ</i>]) bez względu na typ HPV w zmianie	w trakcie badań	w ciągu średnio 3,6 lat u młodych kobiet niezakażonych HPV : - 77%; NNT: 198 w ciągu średnio 3,6 lat w przeciętnej populacji młodych kobiet aktywnych seksualnie: - 51%; NNT: 282	HPV-16 lub HPV-18 odpowiada za 95% zmian typu VaIN2+ lub VIN2+ w tych badaniach HPV-16 lub HPV-18 odpowiada za 90,5% zmian typu VaIN2+ lub VIN2+ w tych badaniach

Tabela 1. c.d. Profile szczepionek (w opracowaniu wykorzystano charakterystykę produktu leczniczego i wyniki badań klinicznych).

<p>Skuteczność kliniczna w zapobieganiu brodawkom płciowym (bez względu na typ HPV w zmianie)</p>	<p>nie badano</p>	<p>w ciągu średnio 3,6 lat u młodych kobiet niezakażonych HPV: - 83%, w ciągu średnio 3,6 lat w przeciętnej populacji młodych kobiet aktywnych seksualnie: - 62%; w ciągu średnio 2,3 lat u młodych mężczyzn niezakażonych HPV: - 89%; w ciągu średnio 2,3 lat w przeciętnej populacji młodych mężczyzn aktywnych seksualnie: - 62%;</p>	
<p>Immunogenność i trwałość odpowiedzi immunologicznej</p>	<p>-100% odsetek serokonwersji wobec HPV-16 i -18 miesiąc po 3. dawce - immunogenna u kobiet do 55. roku życia</p>	<p>- 100% odsetek serokonwersji miesiąc po 3. dawce ok. 100% - po ok. 41 miesiącach po podaniu 3. dawki ok. 40% młodych kobiet seronegatywnych wobec HPV-18, a stężenie swoistych przeciwciał zmniejsza się w ciągu 2 lat do wartości obserwowanych po naturalnym zakażeniu; - immunogenna u kobiet do 45. roku życia</p>	<p>W badaniu bezpośrednio porównującym obie szczepionki 1,12 i 18 miesięcy po podaniu 3. dawki w grupie szczepionej preparatem Cervarix w porównaniu z preparatem Silgard : - podobny odsetek serokonwersji oraz różnice w: stężeniu przeciwciał, odsetku występowania przeciwciał w ślinie szyjkowym, odsetku komórek B i T. Na razie nie wiadomo czy te różnice w immunogenności będą miały znaczenie w skuteczniejszej ochronie przed CIN2+ i rakiem szyjki macicy lub trwałości tej ochrony (tzn. konieczności podawania dawek przypominających)</p>

Obecnie są dostępne dwie szczepionki profilaktyczne zawierające jako antygeny białko L1 kapsydu wirusowego: szczepionka czterowalentna Silgard/Gardasil firmy MSD oraz szczepionka dwuwalentna Cervarix firmy GSK. Szczepionka czterowalentna zawierająca białko strukturalne kapsydu HPV 6, 11, 16 i 18, rekombinowane w komórkach drożdży jest skierowana przeciwko czterem najczęściej występującym typom HPV wywołującym szerokie spektrum zmian rozrostowych, niezłośliwych, przednowotworowych i nowotworowych na błonach śluzowych narządów płciowych i innych okolic ciała. Szczepionka czterowalentna Silgard/Gardasil została zarejestrowana do zapobiegania rakowi szyjki macicy, sromu, pochwy zmian przednowotworowych (CIN, VIN, VaIN) oraz brodawek zewnętrznych narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego. Szczepionka dwuwalentna Cervarix skonstruowana jest również w oparciu o technologię VLP, przy czym gen L1 HPV 16 i 18 wprowadzony został do wektora, którym jest bakulowirus, a następnie do komórek owadów, w których dochodzi do ekspresji białek L1. Cervarix został zarejestrowany ze wskazaniem do profilaktyki zmian przednowotworowych oraz raka szyjki macicy. Szczepionki zawierają różne adiuwanty; w przypadku szczepionki czterowalentnej jest to amorficzny siarczan wodorofosforanu glinu, a w przypadku szczepionki dwuwalentnej adiuwant nowej generacji oznaczony jako AS04, który składa się ze związku glinu oraz ufosforylowanego lipidu A. W badaniu klinicznym oceniającym wpływ adiuwanta AS04 na immunogenność szczepionki, wykazano, że indukuje on kilkakrotnie wyższe miana przeciwciał niż produkt zawierający jedynie wodorotlenek glinu. Badania oceniające znaczenie kliniczne różnicy immunogenności adiuwantów dla ochrony przeciwwirusowej są nadal kontynuowane.

Obie szczepionki są przygotowane w formie płynnej do podawania parenteralnego.

Skuteczność szczepionek

Badania kliniczne szczepionki SILGARD wykazały 100% skuteczność w zapobieganiu przed gruczolowym rakiem szyjki macicy zależnym od zakażenia HPV 16, 18, 98,8% skuteczność w protekcji rozwoju zmian przednowotworowych typu CIN2/3 oraz 98,1% ochronę przed rozwojem CIN 3. Wykazano również wysoką skuteczność szczepionki w zapobieganiu powstania zmian przednowotworowych sromu i pochwy, typu VIN 2/3 i VaIN 2/3 oraz powstawaniu brodawek płciowych.

Skuteczność szczepionki czterowalentnej w zakresie zapobiegania zakażeniom HPV 6, 11, 16 i 18 u kobiet seronegatywnych i przed rozpoczęciem cyklu szczepień w wieku 15 do 26 lat, wynosi 100% w ciągu 5 lat obserwacji. Badania wykazały, że w omawianej populacji szczepionka ta jest wysoce skuteczna w zapobieganiu zmianom CIN1 i CIN2, AIS, przewlekłej infekcji HPV, VIN1-3, VaIN 1-3 a także zmianom niezłośliwym wywołanym przez niskoonkogenne typy 6 i 11.

W badaniach klinicznych wykazano również 38% skuteczność krzyżową w zapobieganiu zmianom klinicznym typu CIN 2/3 lub AIS powodowanym przez 10 kolejnych typów HPV niezawartych w szczepionce: HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59.

Wysoką skuteczność szczepionki czterowalentnej SILGARD potwierdzono także u kobiet powyżej 26 roku życia. Badania kliniczne wykazały 91% skuteczność w zapobieganiu zmianom CIN (1-3) lub brodawkom płciowym u kobiet w wieku 24-45 lat. Badania oceniające wieloletnią skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki czterowalentną SILGARD są nadal kontynuowane.

Tabela II. Zakażenie poszczególnymi typami wirusa HPV w zależności od typu histopatologicznego guza.

Typ wirusa	Rak gruczołowy	Rak płaskonabłonkowy
HPV 16	49%	55%
HPV 18	36%	13%
HPV 45	6%	5%
Razem (HPV 16,18,45)	90%	73%

Tabela III. Szacowana wartość protekcyjna szczepień przeciwko HPV w stosunku do zachorowalności na raka szyjki macicy i CIN.

Typ HPV	Rak płaskonabłonkowy	Rak gruczołowy	CIN 2/3 HSIL	CIN1 LSIL
16/18	70%	89%	53%	25%
31/45	6%	6%	7%	11%
Razem: 16/18/31/45	76%	95%	60%	36%

Skuteczność szczepionki CERVARIX u kobiet szczepionych w wieku od 15 do 25 lat, w analizie po zakończeniu badania PATRICIA (44-48 m-cy), oceniono na 99,8% protekcji przeciwko zmianom CIN2+ związanym z zakażeniem HPV 16 i 18. Przy stosowaniu szczepionki dwuwalentnej wykazano także wysoką odporność krzyżową względem infekcji przetrwałych – 6-miesięcznych wywołanych onkogennymi typami HPV45 (79,0%), 31 (77,1%) i 33 (43,1%), oraz w zapobieganiu zmianom CIN2+ spowodowanym HPV45 (100,0%), 31 (89,4%) i 33 (82,3%).

W kohorcie kobiet, które przyjęły chociaż 1 dawkę szczepionki i były na początku badania seronegatywne a nie stwierdzono u nich DNA HPV 14 typów onkogennych, skuteczność szczepionki w zapobieganiu zmianom CIN2+ wyniosła 64,9%, a w zapobieganiu zmianom CIN3 wyniosła 93,2%.

W kohorcie kobiet, które przyjęły chociaż jedną dawkę szczepionki i niezależnie od statusu serologicznego i obecności DNA HPV (populacja odpowiadająca kobietom aktywnym seksualnie) skuteczność szczepionki w zapobieganiu zmianom CIN2+ wyniosła 33,1%, a w zapobieganiu zmianom CIN3 wyniosła 45,6%. Oczekuje się, że u młodych kobiet szczepienia w ciągu 2-3 lat zmniejszą o około 25% ilość CIN1, w ciągu 5-7 lat zmniejszą ilość CIN2/HSIL i ACIS o 50% i w ciągu 15- 20 lat ilość raków płaskonabłonkowych zmniejszy się o 76% a raka gruczołowego o 95%. (Tabela III).

Od momentu wprowadzenia populacyjnych szczepień szczepionką czterowalentną (SILGARD/GARDASIL) w Australii liczba przypadków brodawek narządów płciowych w populacji objętej szczepieniami znacznie spadła. Australijski model redukcji występowania brodawek narządów płciowych sugeruje bezpośredni wpływ szczepień na występowanie zmian związanych z typami zawartymi w szczepionce czterowalentnej.

Immunogenność szczepionek przeciw HPV

Długotrwała ochrona po szczepieniu ma decydujące znaczenie dla skuteczności szczepień z uwagi na wieloletni okres

ekspozycji kobiet na zakażenie. W przypadku obu szczepionek maksymalny efekt immunologiczny można uzyskać szczepiąc nastolatki przed inicjacją seksualną. Badania immunogenności wykazały, że 8,4 lat po szczepieniu szczepionką Cervarix u 100% zaszczepionych nastolatek i młodych kobiet (w wieku 15–25 lat) w surowicy stwierdzono swoiste przeciwciała wobec HPV-16 i -18, a ich średnie stężenie utrzymywało się na stałym, wysokim poziomie (≥ 10 razy większym niż po naturalnym zakażeniu) przez cały okres obserwacji.

Dla szczepionki Silgard około 4 lata po rozpoczęciu szczepienia swoiste przeciwciała przeciw HPV-16 są obecne u ponad 98% kobiet w wieku 16–26 lat, a ich średnie stężenia są około 3–4 razy większe niż po naturalnym zakażeniu. Natomiast 60% kobiet po tym okresie jest seropozytywnych wobec HPV-18, a średnie stężenie swoistych przeciwciał w całej grupie po szczepieniu stopniowo obniża się do wartości jak po naturalnym zakażeniu. Jednak badania kliniczne dowodzą, że obserwowany spadek miana przeciwciał nie miał wpływu na skuteczność kliniczną w zapobieganiu CIN.

Działania niepożądane po szczepieniu

Obie szczepionki czterowalentna i dwuwalentna wykazywały w trakcie badań klinicznych niewiele działań niepożądanych. Poważne działania niepożądane obserwowano u kilku kobiet i ich związek ze szczepieniem określono jako prawdopodobny.

Czasami (1/10) po szczepieniu obserwowano bóle w miejscu podania, odczyn w miejscu wkłucia obejmujący: ból, zaczerwienienie, świąd.

Do objawów często (1/100 do 1/10) obserwowanych po szczepieniu należą zaburzenia ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha), ze strony skóry obejmują one rumień, świąd, pokrzywkę (nie tylko w miejscu wkłucia) oraz bóle stawów.

Rzadko (1/1000) obserwowano zawroty głowy, miejscowe zaburzenia czucia, infekcję górnych dróg oddechowych.

Obserwowane objawy uboczne były krótkotrwałe i ustępowały najpóźniej po kilku dniach po podaniu szczepionki.

Wskazania do szczepienia

Obie szczepionki: dwuwalentna i czterowalentna są szczepionkami profilaktycznymi. Szczepienie nie ma działania terapeutycznego, ale indukuje powstanie przeciwciał zapobiegających wtórnym autoinfekcjom. Badanie na obecność HPV przed szczepieniem nie jest rekomendowane, ponieważ nie istnieją metody oceny wcześniejszej ekspozycji na HPV a dostępne testy wykrywają tylko aktualną infekcję.

KAŻDA AKTYWNA SEKSUALNIE KOBIETA PRZED ROZPOCZĘCIEM SZCZEPIENIA MUSI MIEĆ WYKONANY WYMAZ CYTOLOGICZNY! NALEŻY W TEN SPOSÓB WYKLUCZYĆ ISTNIEJĄCE ZMIANY CIN LUB RAKA SZYJKI MACICY.

Obecnie w Polsce należy preferować program profilaktyki opartej o schemat; matka-skrining cytologiczny, córka-szczepienie przeciwko HPV. Szczepienia populacyjne są rekomendowane u dziewcząt przed inicjacją seksualną.

Ginekolog powinien wskazać kobiecie zagrożenia związane z wcześniejszą ekspozycją na HPV i potencjalnymi korzyściami, jakie może odnieść po zaszczepieniu. Należy pamiętać, że 96% aktywnych seksualnie kobiet powyżej 26 roku życia jest HPV16/18 DNA negatywna. Z pozostałych 4%, jedna czwarta jest seronegatywna i odniesie korzyść ze szczepienia przeciwko HPV 16/18.

Kobiety HPV DNA-pozytywne mogą także być zaszczepione. Wykazano, że indukowany szczepionką poziom przeciwciał jest u nich bardzo wysoki. Trwają badania, które oceniają wpływ szczepienia HPV na rozwój, progresję lub regresję CIN u kobiet zakażonych HPV w momencie podania szczepionki.

Ze względu na naturalnie długi okres powstawania CIN wyniki będą znane za kilka lat. Szczepienie nie zmienia jednak przebiegu infekcji już nabytej. Z tego powodu nie można tą szczepionką leczyć już istniejących zmian CIN lub VIN. Jednak ważny jest aspekt profilaktycznego działania poekspozycyjnego u osób aktywnych seksualnie, u których zakażenie może mieć postać latentną lub subkliniczną.

U wszystkich zaszczepionych kobiet musi być nadal prowadzony skrining cytologiczny! Szczepionki nie chronią przed wszystkimi typami HPV, które mogą być przyczyną raka szyjki macicy.

Szczepienie mężczyzn i chłopców

Szczepionka Silgard jest zarejestrowana do zapobiegania wystąpienia brodawek zewnętrznych narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem typami 6, 11 wirusa brodawczaka ludzkiego również w populacji płci męskiej. Szczepionka czterowalentna jest zarejestrowana w USA również do szczepienia mężczyzn i chłopców w profilaktyce raka odbytu.

Kwalifikacja i cykl szczepienia

Warunkiem prawidłowego wykonania szczepienia jest przeprowadzenie u pacjenta prawidłowej kwalifikacji. Kwalifikacje do szczepienia powinny być wykonane u dziewczynek przez lekarzy pediatrów i przez lekarzy ginekologów i położników u nastolatek i kobiet. Zasadniczą rolę w prawidłowej kwalifikacji

odgrywa dobrze zebrany wywiad lekarski, który powinien dotyczyć przede wszystkim:

- aktualnego stanu zdrowia, chorób ostrych (w tym gorączkowych) oraz przewlekłych, na które cierpi pacjent,
- uczuleń na leki, pokarmy, składniki szczepionki,
- objawów niepożądanych po wcześniej podawanych szczepionkach,
- uzyskania odpowiedzi, czy pacjent choruje na padaczkę,
- wyjaśnienia, czy pacjent choruje na choroby upośledzające funkcję układu odpornościowego,
- sprawdzenia, czy pacjenta w ciągu minionych 3 miesięcy leczono kortyzonem, prednizonem lub innymi kortykosteroidami, cytostatykami lub poddawano radioterapii,
- uzyskania informacji, czy kobieta kwalifikowana do szczepienia jest w ciąży lub karmi piersią.

Odpowiedzi na powyższe pytania pozwalają zwiększyć bezpieczeństwo wykonywanego szczepienia. Warto pamiętać, że:

- u osób chorujących na ostre choroby gorączkowe odracza się szczepienie do czasu ustąpienia objawów choroby,
- w przypadku szczepionki przeciwko HPV uczuleń na leki i pokarmy nie stanowią istotnego przeciwwskazania, natomiast każdy przypadek objawów niepożądanych po poprzednich szczepionkach powinien być dokładnie przeanalizowany pod kątem ich przyczyny i możliwości ponownego wystąpienia takich objawów po szczepionce HPV; szczególną uwagę należy poświęcić poważnym objawom niepożądanym, czyli zagrażającym życiu lub wymagającym hospitalizacji pacjenta,
- w przypadku padaczki na ogół wymaga się, aby pacjent był wolny od napadów przynajmniej 1 rok przed szczepieniem (np. w wyniku prawidłowej terapii); często konieczne jest zasięgnięcie opinii neurologa,
- choroby upośledzające odporność chorego, a także leczenie immunosupresyjne mogą zaburzać powstawanie odporności poszczepiennej, dlatego w takich sytuacjach należy się odwołać do rekomendacji producenta; jeśli nie wymienia się tych stanów jako przeciwwskazania, można szczepienie wykonać, chociaż skuteczność nie jest pewna,
- zasadą w przypadku większości szczepień jest odraczanie ich u kobiet w ciąży, jeśli nie ma odpowiednich badań bezpieczeństwa; także w przypadku szczepionki przeciwko HPV nie zaleca się szczepienia ciężarnych (Cervarix może być stosowany w okresie karmienia piersią wyłącznie gdy potencjalne korzyści z jego stosowania przeważają nad potencjalnym ryzykiem).

Przeprowadzenie kwalifikacji do szczepienia powinno zostać odnotowane w dokumentacji pacjenta.

Gabinet, w którym wykonuje się szczepienia, powinien być odpowiednio przystosowany do tego celu.

Szczegółowe regulacje można znaleźć w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia1) z dnia 21 grudnia 2010 r. w sprawie niepożądanych odczynów poszczepiennych oraz kryteriów ich rozpoznawania (Dz. U. z dnia 30 grudnia 2010 r.) oraz w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2002 r. w sprawie wykazu obowiązkowych szczepień ochronnych oraz zasad przeprowadzania i dokumentacji szczepień (Dz.U. nr 237, poz.2018 z późniejszymi zmianami).

Profilaktyczną szczepionkę przeciwko zakażeniom HPV podaje się domięśniowo według niżej podanych schematów.

Szczepionka czterowalentna:

- 1 dawka - dzień pierwszy,
- 2 dawka – 2 miesiące po pierwszej dawce,
- 3 dawka – 6 miesięcy po pierwszej dawce.

Jeśli konieczny jest inny schemat szczepienia, 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.

Szczepionka dwuwalentna:

- 1 dawka – dzień pierwszy.
- 2 dawka – 1 miesiąc po pierwszej dawce.
- 3 dawka – 6 miesięcy po pierwszej dawce.

Jeżeli konieczne jest wprowadzenie elastycznego schematu szczepienia, druga dawka może zostać podana w okresie od 1 do 2,5 miesiąca od momentu podania pierwszej dawki. Trzecią dawkę należy podać w okresie od 5 do 12 miesięcy od podania pierwszej dawki.

W obu typach szczepionek swoiste przeciwciała w wysokim stężeniu są produkowane po drugiej dawce szczepionki. Przerwanie cyklu szczepień po pierwszej dawce nie zapewnia odpowiednio wysokiego miana przeciwciał i cały cykl szczepień musi zostać powtórzony w pełnej formie. Przerwanie cyklu szczepień po drugiej dawce szczepionki zapewnia dość wysoki poziom przeciwciał, jednak brak jest danych, czy takie szczepienie zapewnia pełną ochronę przed zakażeniem HPV.

Przeciwwskazania do szczepienia

Przeciwwskazaniami do szczepienia przeciwko zakażeniu HPV są:

- znana reakcja alergiczna na drożdże – szczepionka czterowalentna jest rekombinowana przez drożdże,
- ciężkie choroby układowe,
- ciąża,
- trombocytopenia i inne skazy krwotoczne, które mogą być przyczyną powstania krwiaka w miejscu wkłucia,
- stany gorączkowe,
- u osób z reakcjami uczuleniowymi na liczne antygeny (atopia) należy zachować szczególną ostrożność.

Szczepienia przeciwko HPV a inne szczepienia

Na obowiązujący w Polsce Program Szczepień Ochronnych składa się kilka części:

I. Szczepienia obowiązkowe – kalendarz szczepień:

- A. Szczepienia obowiązkowe dzieci i młodzieży według wieku.
- B. Szczepienia obowiązkowe osób narażonych w sposób szczególny na zakażenie.

II. Szczepienia zalecane – niefinansowane ze środków budżetu Ministerstwa Zdrowia

Szczepienia wymienione w punkcie I są finansowane przez Ministerstwo Zdrowia.

Szczepienia zalecane zawierają listę wartościowych szczepionek, które powinny być zastosowane w różnych grupach osób, ale, na które obecnie nie wystarcza środków budżetowych. W tym przypadku koszt szczepionek nie jest pokrywany ze środków Ministerstwa Zdrowia, wobec czego musi za nie

zapłacić pacjent. Możliwe jest jednak inne finansowanie ich zakupu. Coraz częściej samorządy lokalne decydują się na finansowanie szczepień dla wybranych grup mieszkańców swojego terenu w ramach programów profilaktycznych. Obserwuje się także inicjatywy organizacji pozarządowych, zakładów pracy i innych sponsorów na rzecz zakupu różnych szczepionek. W większości krajów Unii Europejskiej profilaktyka pierwotna raka szyjki macicy u dziewcząt jest już częściowo lub całkowicie refinansowana.

W Programie Szczepień Ochronnych na rok 2011 (ogłoszonym Komunikatem Głównego Inspektora Sanitarnego Załącznik do Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 28 października 2010 roku (Dz. Urz. MZ. z dnia 29 października 2010 r. Nr 12, poz. 70); szczepienie przeciwko HPV jest wymienione w części II – szczepienia zalecane. Oznacza to, że obowiązkiem lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, wybranego przez osobę ubezpieczoną, jest poinformowanie o zalecanym szczepieniu przeciw wirusom brodawczaka ludzkiego, zgodnie z ustawą z dnia 5 grudnia 2008 r o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi) (Dz. U. z dnia 30 grudnia 2008 r.).

Program Szczepień Ochronnych nie zawiera szczegółowych informacji dotyczących podawania szczepionek, a najczęściej odwołuje się w tym zakresie do zaleceń producenta. Jeżeli szczepionka przeciw HPV ma być podana równocześnie z inną szczepionką w postaci wstrzyknięcia, szczepionki należy zawsze podawać w różne miejsca ciała. Równoczesne podanie tych szczepionek z dawkami przypominającymi szczepionek dTpa, dTpa-IPV oraz szczepionkami przeciw wzv B oraz wzv AiB zostało przebadane i nie wykazało klinicznie istotnego wpływu na wytwarzanie przeciwciał przeciwko wirusowi HPV oraz innym antygenom. Ponieważ szczepionka przeciwko HPV nie zawiera żywych drobnoustrojów, ani DNA wirusa, nie jest konieczne zachowanie określonych odstępów czasowych pomiędzy podaniem HPV a wykonaniem innych szczepień.

Szczepienia przeciwko HPV a ciąża

W prowadzonych badaniach nad szczepionkami nie wprowadzono obowiązku stosowania antykoncepcji w okresie pełnego zakresu szczepień. W związku z tym doszło do koncepcji u około 1000 kobiet otrzymujących szczepionkę. Liczba niepowodzeń położniczych u zaszczepionych, zarówno poniżej 30 dni jak i powyżej 30 dni przed koncepcją, nie różniła się istotnie od liczby niepowodzeń w grupie kontrolnej. Odsetek utrat ciąż, jak i wad rozwojowych także nie był wyższy niż w grupie kontrolnej. Pomimo tego brak jest dostatecznych danych aby zalecić stosowanie szczepionki przeciwko HPV podczas ciąży. Szczepienie zaleca się odroczyć do czasu zakończenia ciąży. Brak jest przeciwwskazań do karmienia piersią oraz karmienie piersią nie stanowi przeciwwskazania do szczepienia przeciwko HPV. Przeciwciała anty HPV mogą przechodzić do mleka matki jednak nie wiadomo, jak długo są obecne u dziecka. Zaszczepienie kobiety w pierwszych dniach lub tygodniach ciąży nie jest wskazaniem do jej terminacji.

Ze względu na immunosupresyjne oddziaływanie ciąży na układ odpornościowy dla uzyskania satysfakcjonującej odpowiedzi immunologicznej po podaniu szczepionki lepiej jest stosować ją poza ciążą.

Szczepienia HPV u osób HIV pozytywnych i przyjmujących leki immunosupresyjne

Pacjenci zakażeni HIV częściej zapadają na przetrwałe infekcje HPV i znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka rozwoju stanów przedrakowych i raków okolic anogenitalnych. Nie wiadomo, jaki wpływ ma status immunologiczny pacjenta z HIV (poziom wirerii i liczba CD4) na rozwój odpowiedzi immunologicznej po podaniu szczepionki przeciwko HPV. Brak jest danych, które określałyby odpowiedź immunologiczną po podaniu szczepionki u osób przyjmujących leki immunosupresyjne. Bezpieczeństwo, immunogenność i skuteczność szczepionki u osób HIV-pozytywnych oraz poddanych immunosupresji musi być określona w badaniach klinicznych zanim zostaną zaproponowane jakiegokolwiek rekomendacje.

Szczepienia przeciwko HPV a niezłośliwe zmiany narządów płciowych

Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego typu 6 i 11 może prowadzić do powstania kłykciny narządów płciowych zewnętrznych, brodawek płciowych oraz zmian przednowotworowych i nowotworów złośliwych narządów płciowych. Kłykciny kończyste i inne zmiany związane z zakażeniami HPV stwierdza się u 1% osób aktywnych seksualnie, u 5% można wykryć zmiany subkliniczne stosując wulwoskopię, peniskopię, anoskopię. Badania molekularne pozwalają wykryć DNA HPV na błonach śluzowych i skórze okolicy anogenitalnej u 15-20% osób bez klinicznych cech zakażenia. U ponad 50% osób zakażonych stwierdzane są naturalne przeciwciała przeciwko białkom kapsydu występujące w niskich mianach i niechroniące przed powtórzną infekcją HPV. U 40% partnerów kobiet, u których stwierdza się kłykciny, można także wykryć HPV, natomiast u 5% partnerów kobiet z CIN rozpoznaje się zmiany kliniczne, przy czym typy HPV zazwyczaj są niezgodne.

Dane liczbowe w powyższym opracowaniu zacytowano na podstawie:

Piśmiennictwo

- American Cancer Society Guideline for Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Use to Prevent Cervical Cancer and Its Precursors. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:7-28 <http://caonline.amcancersoc.org/cgi/content/full/57/1/7>
- HPV Master Class - Ustne doniesienia na Konferencji HPV, Madryt 2007; autorzy: Xavier Bosch, Margaret Stanley, Diane Harper, Chris Mejer, Mark A. Kane
- Danych rejestracyjnych szczepionek w Europejskiej Komisji ds. Leków: www.emea.europa.eu
- Danych z bazy NCI; www.cancer.gov
- Charakterystyka Produktu Leczniczego szczepionki SILGARD.
- Brown D (Grupa badawcza FUTURE). HPV Type 6/11/16/18 Vaccine: First Analysis Of Cross-Protection Against Persistent Infection, Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN), And Adenocarcinoma In Situ (AIS) Caused By Oncogenic HPV Types In Addition To 16/18. prezentacja G-1720b. Kongres ICAC, Waszyngton, 17-20 września 2007. Dostępne 13.11.2008 r. http://www.gynec.org/descargas/CAAC2007_XPposterBROWN_final_edumec_27_set.pdf
- Jenkins D. : A review of cross-protection against oncogenic HPV by an HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: Importance of virology and clinical endpoints and implications for mass vaccination in cervical cancer prevention. *Gynecologic Oncology* 2008 (110), 18-25
- Luna J i wsp. Safety, Efficacy, and Immunogenicity of quadrivalent HPV vaccine (Gardasil) in women aged 24-45. (Presentation #PA1-04). 24th International Papillomavirus Congress. 3-9 listopada 2007. Chiny. Dostępne 13.11.2008 r. http://ipv.meeting.orthonline.com.cn/user/en_user_login.asp Badanie FUTURE III
- Olsson S-E i wsp.: Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007 (25) 4931-4939.
- Program Szczepień Ochronnych na rok 2008.
- Charakterystyka produktu leczniczego Cervarix
- Mark H. Einstein at al. *Human Vaccines*, 2009; 5:10, 1-15; <http://www.landesbioscience.com/journals/vaccines/article/9518>.
- Skinner SR et al. 25th International Papillomavirus Conference (Abstract O-29.01), 2009
- Paavonen J et al. *Lancet* 2009; 374 (9686): 301 – 314,
- De Carvalho, N et al. 25th International Papillomavirus Conference (Abstract P-29.15), 2009
- Marie-Pierre David at al. Long-term persistence of anti-HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with the AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: Modeling of sustained antibody responses
- Kędzia W, Józefiak A, Pruski D, Spaczyński M. Genotypowanie wirusów brodawczaka ludzkiego u kobiet z CIN 1. *Ginekol Pol.* 2010, 81, 664-667.
- Kędzia W, Pruski D2, Józefiak A, [i wsp.]. Genotypowanie onkogennych wirusów brodawczaka ludzkiego u kobiet z rozpoznaniem HG SIL. *Ginekol Pol.* 2010, 81, 740-744.
- Bosch F. [et al.]. Epidemiology and natural history of human Papillomavirus infections and type – specific implantations in cervical beoplasma. *Vaccine.* 2008, 265, K1-K16.
- Rowhani-Rahbar et al. *Vaccine.* 2009, 27, 5612-5619.
- Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, Chen MY, Donovan B, Brandshaw CS, Gwałtowny spadek występowania kłykciny kończyste po wdrożeniu narodowego programu szczepień preparatem czterowalentnym przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) wśród młodych kobiet, *Sexually Transmitted Infections* 2009; 85: 499-502).

Oświadczenia:

- prof. dr hab. Marek Spaczyński
– jest wykładowcą i koordynatorem badań w firmie GSK i MSD;
członek Rady Naukowej Fundacji Zdrowia Kobiety MSD
- prof. dr hab. Ewa Nowak-Markwitz
– jest wykładowcą w firmie GSK i MSD
- prof. dr hab. Antoni Basta
– wykładowca i koordynator badań w firmie GSK i MSD
- prof. dr hab. Romuald Dębski
– wykładowca w firmie GSK
- prof. dr hab. Agata Karowicz-Bilińska
– konsultant GSK
- prof. dr hab. Witold Kędzia
– jest wykładowcą i koordynatorem badań w firmie GSK i MSD.
- prof. dr hab. Jan Kotarski
– jest wykładowcą w firmie GSK i MSD
- prof. hab. med. Tomasz Niemiec
– jest wykładowcą i koordynatorem w firmie GSK oraz wykładowcą w firmie MSD
- prof. dr hab. Anita Olejek
– nie podano
- prof. dr hab. Przemysław Oszukowski
– członek Rady Naukowej Fundacji Zdrowia Kobiety MSD;
koordynator badań w MSD
- prof. dr hab. Jacek Wysocki
– jest wykładowcą i koordynatorem badań w GSK
- prof. dr hab. Ryszard Poręba
– członek Rady Naukowej Fundacji Zdrowia Kobiety MSD