

KAROLINA RACZKOWSKA-ŁABUDA, ANNA GORZELNIK, *LIDIA ZAWADZKA-GŁOS

Why is a laryngologist interested in cervical cancer? Summary information about HPV vaccination

Czemu laryngolog interesuje się rakiem szyjki macicy? Podsumowanie informacji dotyczących szczepień przeciwko HPV

Department of Pediatric Otolaryngology, Medical University of Warsaw, Poland
Head of Department: Associate Professor Lidia Zawadzka-Głós, MD, PhD

*Przyczyną wszelkich absurdów w sposobie myślenia
i w przekonaniach jest mylenie celu ze środkami.*

*The reason for all the absurd in the way of thinking and beliefs
is confusing the purpose with the means.*

Novalis

KEYWORDS

Human Papilloma Virus, HPV vaccination, Gardasil, Cervarix, Silgard

SUMMARY

Human papillomavirus (HPV) vaccines have been available on the world market for more than 10 years. They became available in Polish pharmacies in 2007, although they were only included in the National Vaccination Program almost one year later. Currently in our country, the vaccination against human papillomavirus can be performed in a 3-dose schedule with a 2-valent, 4-valent or 9-valent vaccine. Clinical studies after 10 years of the presence of the vaccine in the market indicate that these vaccinations are an efficient measure for reducing the risk of HPV infection and of cervical cancer. The article compares HPV vaccination programs in Poland and around the world, presents the newest guidelines for the use of particular products, and discusses the characteristics of the products. The preventive role of vaccinations in HPV-dependent head and neck tumors, as well as the need for immunoprophylaxis in both girls and boys is underlined. The paper emphasizes the expected benefits of the implementation of population programs, both in social and financial aspects, on the example of countries which had already implemented such a solution. The aim of the article was to popularize the topic of vaccination against HPV in Poland and to support the initiative of the inclusion of HPV vaccination to the obligatory part of the National Vaccination Program.

SŁOWA KLUCZOWE

HPV, szczepionki przeciwko HPV, Gardasil, Cervarix, Silgard

STRESZCZENIE

Szczepionki przeciwko HPV dostępne są na światowym rynku od ponad 10 lat. W Polsce pierwsze preparaty pojawiły się w aptekach w 2007 roku, choć zostały wymienione

w PSO dopiero rok później. Obecnie w naszym kraju szczepienia przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego można przeprowadzić w schemacie 3-dawkowym preparatami 2-walentnymi, 4-walentnymi oraz 9-walentnym. Badania kliniczne podsumowujące 10 lat doświadczeń udowadniają wysoką skuteczność szczepionki względem obniżenia częstości występowania infekcji HPV oraz raka szyjki macicy. Artykuł porównuje politykę programów szczepień przeciwko HPV w Polsce i na świecie i przedstawia najnowsze zalecenia co do stosowania różnych preparatów, przybliża ich charakterystykę. Podkreśla się prewencyjną rolę szczepień w przypadkach HPV-zależnych nowotworów głowy i szyi oraz potrzebę profilaktyki immunologicznej zarówno u dziewcząt, jak i u chłopców. Praca kładzie nacisk na spodziewane korzyści wdrożenia programów populacyjnych, zarówno w wymiarze społecznym, jak i finansowym, na przykładzie Państw, gdzie zastosowano takie rozwiązanie. Celem artykułu jest spopularyzowanie tematu szczepień przeciwko HPV w Polsce i wsparcie inicjatywy włączenia szczepionki przeciwko brodawczakowi ludzkiemu do PSO.

INTRODUCTION

Human papillomavirus (HPV) belongs to the Papillomaviridae family. It is characterized by a tropism towards the epithelial cells of the skin and mucous membranes. The invasion of the epithelium results from skin injuries. Viral propagation is coupled with epithelial cell differentiation process. According to the latest reports, there are over 200 types of HPV viruses, classified in a few groups: α , β , γ , μ , and ν . Group α consists of 60 viruses attacking, among others, the cervical epithelium, which can lead to cervical cancer. Type β viruses infect the skin, are responsible for the formation of warts and are usually not oncogenic. Viruses can be further divided into groups with low, medium and high oncogenic potential. HPV types 16 and 18 are responsible for 70% of cases of cervical cancer. In addition, their key role in the formation of head and neck cancers is underlined. Over the past two decades, it has been proven that HPV infection is particularly common in oropharyngeal cancers. In the light of this information, the great interest of medical specialists from different fields in HPV vaccine is not surprising.

MATERIAL AND METHODS

A review of the literature on HPV vaccination, with particular reference to the publications from the last 4 years (2014-2017). The main focus was put on national guidelines of organizations such as: Centers for Disease Control and Prevention of the United States, American Food and Drug Administration, English National Health Service, Public Health Agency of Canada, Immunize Australia Program, Information Centre on HPV and Cancer of the Catalan Institute of Oncology, Norwegian Cervical Cancer Screening Programme, Polish Ministry of Health, and Chief Sanitary Inspector in Poland.

DISCUSSION

HPV vaccines have been available on the American market for more than 10 years. In Poland, they first ap-

WPROWADZENIE

Ludzkie wirusy brodawczaka (HPV – ang. *Human papilloma virus*), przenoszone drogą płciową, należą do rodziny Papillomaviridae. Charakteryzuje je tropizm do komórek nabłonka skóry i błon śluzowych. Do inwazji nabłonka dochodzi w wyniku urazów naskórka. Namnażanie wirusów sprzężone jest z procesem różnicowania komórek nabłonka. Zgodnie z najnowszymi doniesieniami istnieje ponad 200 różnych typów wirusa HPV, klasyfikowanych w kilku grupach: α , β , γ , μ i ν . Do grupy α należy 60 wirusów atakujących m.in. nabłonek szyjki macicy, z czego 30 może prowadzić do rozwoju raka szyjki macicy. Wirusy typu β zakażają skórę, zaś pozostałe grupy odpowiadają za powstawanie brodawek i z reguły nie są onkogenne. Różne typy wirusów dzielimy na grupy o niskim, średnim i wysokim potencjale onkogenym. Wirusy HPV typu 16 i 18 odpowiadają za 70% przypadków raka szyjki macicy. Ponadto podkreśla się ich kluczową rolę w powstawaniu nowotworów głowy i szyi. W ciągu ostatnich dwóch dekad udowodniono, że zakażenie HPV jest szczególnie częste w nowotworach części ustnej gardła. W świetle powyższych informacji nie dziwi znaczne zainteresowanie szczepieniami przeciwko wirusowi brodawczaka u lekarzy różnych specjalizacji.

MATERIAŁ I METODY

Przegląd literatury fachowej dotyczącej szczepień przeciwko HPV, ze szczególnym uwzględnieniem doniesień z ostatnich 4 lat (2014-2017). Główny nacisk położono na wytyczne organizacji rządowych takich jak: Centrum Kontroli Chorób i Prewencji Departamentu Zdrowia Stanów Zjednoczonych (ang. *Centers for Disease Control and Prevention*), amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*), angielskiej Narodowej Służby Zdrowia (ang. *National Health Service*), Kanadyjskiej Agencji Zdrowia Publicznego (ang. *Public Health Agency of Canada*), Program Immunizacji Australii (ang. *Immunise Australia Program*), Centrum Informacyjne o HPV i Raku Katalońskiego Instytutu Onkologicznego (ang. *Information Centre on HPV and Cancer of the Catalan Institute of Oncology*), Norweskiego Programu Przesiewowego Raka Szyjki Macicy (NCCSP – ang. *Norwegian*

peared a little later – in 2008, the first recommendations of the Minister of Health and the Chief Sanitary Inspector regarding HPV vaccination were issued (1). Unfortunately, unlike multiple countries in the world, including United States, Great Britain, Norway, as well as Philippines and Malaysia, where a full reimbursement of HPV vaccination has been introduced (tab. 1), in Poland, the vaccinations are recommended, but the costs are not reimbursed by the National Health Fund. In August 2016, the Ministry of Health announced that funding for the inclusion of HPV vaccination into the National Vaccination Program was not currently possible, and in the perspective of the coming years, the Department of Mother and Child had no possibility of planning the expense of 250-300 million Polish zlotys in order to buy the HPV vaccine and include it in the obligatory vaccines (2).

Luckily, under the Article 48 of the Health Care Act of 27th August 2004, it is also possible for local governments to develop their own health programs, and some of them taking the initiative to finance the HPV vaccination. In the years 2009-2011, only 3% of the target population in Poland was vaccinated in such programs (3), however, the local government's activity is popularizing the problem and raising public awareness.

The incidence of cervical cancer in Poland is 15% higher than the European Union average and mortality is 70% higher (3, 4). This translates into 3,000 new cases and nearly 1,750 premature deaths every year (data

Cervical Cancer Screening Programme) oraz Ministerstwa Zdrowia i Głównego Inspektora Sanitarnego w Polsce.

DYSKUSJA

Szczepionki przeciwko HPV są dostępne na amerykańskim rynku od ponad 10 lat. W Polsce pojawiły się one niewiele później – w 2008 roku powstała pierwsza rekomendacja Ministra Zdrowia i Głównego Inspektora Sanitarnego dotycząca szczepień przeciwko HPV (1). Niestety, w przeciwieństwie do wielu krajów świata, m.in. Stanów Zjednoczonych, Wielkiej Brytanii, Norwegii, a także Filipin i Malezji, gdzie wprowadzono pełną refundację szczepień populacyjnych (tab. 1), w Polsce preparaty te są zalecane, ale koszty pokrywa osoba szczepiona. W sierpniu 2016 roku Ministerstwo Zdrowia poinformowało, że objęcie finansowaniem w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) szczepienia przeciwko brodawczakowi ludzkiemu nie jest obecnie możliwe i w perspektywie najbliższych lat Departament Matki i Dziecka nie ma możliwości zaplanowania wydatku 250-300 mln zł w celu zakupu szczepionki HPV do szczepień populacyjnych (2).

Szczęśliwie na mocy art. 48 ustawy o świadczeniach zdrowotnych z dnia 27 sierpnia 2004 roku możliwość tworzenia programów zdrowotnych otrzymały również jednostki samorządów terytorialnych, które obecnie samodzielnie podejmują inicjatywę finansowania szczepień przeciwko HPV. W latach 2009-2011 w ramach takich programów zaszczepiono zaledwie 3% populacji docelowej w Polsce (3), niemniej aktywność samorządów popularyzuje problem i podnosi świadomość społeczeństwa.

Tab. 1. List of countries where HPV vaccination is compulsory and reimbursed

Countries
USA
Canada
Australia
Great Britain
Norway
Germany
France
Italy
Luxembourg
Greece
Cyprus
Philippines
Malaysia

Tab. 1. Lista państw, w których szczepienie przeciwko HPV jest obowiązkowe i refundowane

Państwa
USA
Kanada
Australia
Wielka Brytania
Norwegia
Niemcy
Francja
Włochy
Luksemburg
Grecja
Cypr
Filipiny
Malezja

from 2010) (3, 4). However, it should be borne in mind that cervical cancer is not the only neoplasm caused by HPV. Unfortunately, there is no comprehensive data for all HPV-related cancers in the National Cancer Registry. HPV has been shown to be directly related to cancers of the vagina, vulva, penis, anus, oral cavity, tonsils, pharynx and larynx. Recurrent laryngeal papillomatosis, present in both children and adults, must also be enumerated among the HPV-related diseases (5).

The most available data in the literature concerns cervical cancer (6-8). The scale of the problem is presented in table 2.

The relationship of cervical cancer and HPV is unquestionable. Viral DNA is detected in 95-100% of the patients affected with cervical cancer (9).

HPV is one of the most common human pathogens. There are over 200 types of the virus, over 40 of which are sexually transmitted. The latter are classified in two groups:

Częstość zachorowań na raka szyjki macicy jest w Polsce o 15% większa niż w wynosi średnia dla państw Unii Europejskiej, a umieralność – o 70% większa (3, 4). Dla Polaków oznacza to ponad 3000 nowych zachorowań i prawie 1750 przedwczesnych zgonów rocznie (dane z 2010 roku) (3, 4). Należy jednak pamiętać, że rak szyjki macicy nie jest jedynym wirusem powodowanym przez wirus HPV, brakuje jednak zbiorczych danych dla wszystkich HPV-pochodnych raków w Krajowym Rejestrze Nowotworów. Udowodniono jego bezpośredni związek z rakami pochwy, sromu, prącia, odbytu, jamy ustnej, migdałków, gardła i krtani. W zestawieniu nie może zabraknąć także HPV-zależnej, nawracającej brodawczakowatości dróg oddechowych dorosłych i dzieci (5).

Najwięcej danych w literaturze odnosi się do raka szyjki macicy (6-8). Skalę problemu przedstawia tabela 2.

Związek raka szyjki macicy z wirusem brodawczaka ludzkiego jest niepodważalny. DNA wirusowe jest wykrywane u 95-100% chorych kobiet (9).

Tab. 2. Incidence and mortality due to cervical cancer in the year 2017 (data concerning USA from the year 2016)

Country	Incidence [pers./year]	Mortality [pers./year]	Lethality
Poland	3513	1858	53%
Germany	4995	1566	31%
Czech Republic	1016	315	31%
Great Britain	2659	979	37%
Norway	750	242	32%
Slovenia	139	64	46%
USA	12000	4400	37%
Malaysia	2145	621	29%
Philippines	6670	2832	42%

Tab. 2. Zachorowalność i umieralność na raka szyjki macicy w roku 2017 (dane z USA za rok 2016)

Kraj	Zachorowalność [os/rok]	Umieralność [os/rok]	Odsetek zgonów
Polska	3513	1858	53%
Niemcy	4995	1566	31%
Czechy	1016	315	31%
Wielka Brytania	2659	979	37%
Norwegia	750	242	32%
Słowenia	139	64	46%
USA	12000	4400	37%
Malezja	2145	621	29%
Filipiny	6670	2832	42%

1. low risk – usually do not induce oncogenesis, but cause mild condylomata acuminata in the genital and anal area, as well as respiratory papillomas. This group consists primarily of HPV types 6, 11, 42, 43, 44;
2. high risk (oncogenic) – promote oncogenesis. This group includes HPV types 16 and 18, as well as 31, 33, 35, 39, 40, 43, 51, 52, 53, 54, 55, 56, and 58. Viral DNA is detected in:
 - 95-100% of cases of cervical cancer, 70% of the DNA detected is HPV-16 and -18;
 - 95% of rectal cancer – mainly HPV-16;
 - 70% of the oral and pharyngeal cancers (pharynx, soft palate, tongue, tonsils) – more than 50% caused by HPV-16;
 - 65% of vaginal cancers – HPV-16 predominates;
 - 50% of vulvar cancers – HPV-16 predominates;
 - 35% of penile cancers – HPV-16 predominates (10, 11);
 - 20% of laryngeal cancers – HPV-16 predominates (12).

It is estimated that over 90% of men and 80% of women will be infected with at least one HPV type in their lifetime (13, 14). Half of these infections will be caused by oncogenic types (high-risk types) (13, 14). The course of the infection is asymptomatic and often self-limiting (lasting between 1 and 2 years), therefore, it is possible for a person to unknowingly transmit the virus to their partners.

Three prophylactic HPV vaccines are currently registered in Poland and in the world: 2-valent – Cervarix (by GSK), 4-valent – Silgard/Gardasil (by MSD/Merck), and 9-valent – Gardasil9 (by MSD/Merck) (tab. 3). All are recombinant and highly purified and contain no genetic material of the virus – they belong to the group of inactivated vaccines. They contain protein antigens which are unable to cause an infection in the form of virus-like particles (VLPs), consisting of the papillomavirus major capsid protein L1.

In the United States, from the end of 2016, only the 9-valent vaccine will be available for reimbursement (8).

The differences between the vaccines available in Poland are presented in table 3. They concern the antigenic composition and adjuvants used. Currently most European countries, USA and Australia introduce 2-dose schedule (even for Gardasil9). In Poland, a 3-dose schedule is still used.

The basic 4vHPV vaccination is performed in a 0-2-6 months schedule. The minimal interval between the first and the second dose is 1 month, and between the second and the third – 3 months. Silgard in patients aged 9-13 can be administered exclusively in the 2-dose schedule (0-6 months). However, if the patient receives the

HPV to jeden z najczęstszych czynników zakaźnych u ludzi. Istnieje ponad 200 typów tego wirusa, z czego ponad 40 przenoszonych jest drogą płciową. Te ostatnie sklasyfikowane są w dwóch grupach:

1. niskiego ryzyka – które najczęściej nie indukują rozrostu nowotworowego, lecz powodują powstanie łagodnych kłykcin kończystych w okolicy genitaliów i odbytu lub brodawczaków górnych dróg oddechowych. To przede wszystkim HPV typu 6, 11, 42, 43, 44;
2. wysokiego ryzyka (onkogennych) – promują rozwój raka. Do tej grupy zaliczają się HPV typu 16 i 18 a także 31, 33, 35, 39, 40, 43, 51, 52, 53, 54, 55, 56 i 58. DNA wirusów onkogennych wykrywane jest w:
 - 95-100% przypadków raka szyjki macicy, z czego typy 16, 18 odpowiadają za 70% zachorowań;
 - 95% raków odbytu – głównie typ 16;
 - 70% raków okolicy ustno-gardłowej (gardła, podniebienia miękkiego, nasady języka, migdałków) – w ponad 50% typ 16;
 - 65% raków pochwy – dominuje typ 16;
 - 50% raków sromu – dominuje typ 16;
 - 35% raków penisa – dominuje typ 16 (10, 11);
 - 20% raków krtani – dominuje typ 16 (12).

Szacuje się, że ponad 90% mężczyzn i 80% kobiet będzie zainfekowanych przynajmniej jednym typem wirusa HPV w trakcie swojego życia (13, 14). Połowę tych infekcji wywołają typy onkogenne (wysokiego ryzyka) (13, 14). Przebieg zakażenia jest bezobjawowy i często samoograniczający (trwa od roku do 2 lat), stąd osoby chore nieświadomie przekazują wirusa swoim partnerom.

W Polsce i na świecie zarejestrowane są trzy profilaktyczne szczepionki przeciwko HPV: 2-walentna Cervarix (firmy GSK), 4-walentna szczepionka Silgard/Gardasil (firmy MSD/Merck), oraz 9-walentna Gardasil9 (firmy MSD/Merck) (tab. 3). Wszystkie są rekombinowane, wysokooczyszczzone i nie zawierają materiału genetycznego wirusa – są to zatem szczepionki martwe. W ich skład wchodzi antygeny białkowe (które nie mogą wywołać zakażenia) w postaci cząsteczek podobnych do wirusa (ang. *virus-like particles*), zbudowanych z białka strukturalnego L1 kapsydu HPV.

W Stanach Zjednoczonych od końca 2016 roku dostępna w refundacji jest jedynie szczepionka 9-walentna (8).

Różnice pomiędzy preparatami dostępnymi w Polsce przedstawiono w tabeli 3. Dotyczą one składu antygenowego i adiuwantów. Obecnie większość krajów europejskich, USA oraz Australia wprowadzają schematy 2-dawkowe (nawet dla Gardasil9). W Polsce ciągle jeszcze korzystamy ze schematów 3-dawkowych.

Szczepienie podstawowe 4vHPV funkcjonuje w schemacie 0-2-6 miesięcy. Minimalny odstęp pomiędzy dawką pierwszą a drugą wynosi 1 miesiąc, a pomiędzy drugą a trzecią – 3 miesiące. Silgard u osób w wieku 9-13 lat włącznie może być podawana w schemacie 2-dawkowym (0-6 miesięcy). Niemniej, jeśli pacjent otrzyma drugą dawkę wcześniej niż po 6 miesiącach, bezwzględnie należy podać

Tab. 3. The characteristics of the vaccines (8, 15)

	2-valent (2vHPV)	4-valent (4vHPV)	9-valent (9vHPV)
Manufacturer	GSK	MSD/Merck	MSD/Merck
Trade name	Cervarix	Silgard	Gardasil9
Registration date (USA)	October 2009 – girls	June 2006 – girls, October 2009 – boys	December 2014 – girls and boys
HPV types	16, 18	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
Production process	<i>Trichoplusia</i> -derived cell line infected with a recombinant baculovirus containing L1 gene	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> with the expression of L1	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> with the expression of L1
Adjuvant	ASO4: 500 µg aluminum hydroxide, 50 µg 3-O-desacyl-4' monophosphoryl lipid A	AAHS: 225 µg amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate	AAHS: 500 µg amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate
Recommended for	<ul style="list-style-type: none"> – girls 11-12 y.o. (> 9 years); – women between 13 and 26 y.o. who have not undergone the whole vaccination cycle. 	<ul style="list-style-type: none"> – girls and boys 11-12 y.o. (> 9 years); – women between 13 and 26 y.o. who have not undergone the whole vaccination cycle; – men between 22 and 26 y.o. that are immunosuppressed, homosexuals, bisexuals 	<ul style="list-style-type: none"> – girls and boys 11-12 y.o. (> 9 years); – women between 13 and 26 y.o. who have not undergone the whole vaccination cycle; – men between 22 and 26 y.o. that are immunosuppressed, homosexuals, bisexuals
Administration	intramuscular	intramuscular	intramuscular
Volume	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml
Contraindications	anaphylactic reaction to latex	immediate hypersensitivity to yeast	immediate hypersensitivity to yeast

Tab. 3. Charakterystyka preparatów (8, 15)

	2-walentna (2vHPV)	4-walentna (4vHPV)	9-walentna (9vHPV)
Producent	GSK	MSD/Merck	MSD/Merck
Nazwa handlowa	Cervarix	Silgard	Gardasil9
Data rejestracji (USA)	październik 2009 – dziewczęta	czerwiec 2006 – dziewczęta, październik 2009 – chłopcy	grudzień 2014 – dziewczęta i chłopcy
Typ HPV	16, 18	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
Proces produkcji	linia komórkowa uzyskana z owada <i>Trichoplusia</i> zakażona rekombinantem bakulowirusa zawierającym gen kodujący L1	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (drożdże piekarskie) mające zdolność ekspresji L1	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (drożdże piekarskie) mające zdolność ekspresji L1
Adiuwant	ASO4: 500 µg wodorotlenku glinu, 50 µg 3-O-deacylo-4' monofosforu lipidu A	AAHS: 225 µg amorficznego siarczanu wodorofosforanu glinu	AAHS: 500 µg amorficznego siarczanu wodorofosforanu glinu
Zalecana dla	<ul style="list-style-type: none"> – dziewczęta 11-12 lat (> 9 r.ż.); – kobiety między 13-26 r.ż., które nie przeszły całego cyklu szczepień 	<ul style="list-style-type: none"> – dziewczęta i chłopcy 11-12 lat (> 9 r.ż.); – kobiety między 13. a 26. r.ż., które nie przeszły całego cyklu szczepień; – mężczyźni pomiędzy 22. a 26. r.ż. w stanach immunosupresji, homoseksualiści, biseksualiści 	<ul style="list-style-type: none"> – dziewczęta i chłopcy 11-12 lat (> 9 r.ż.); – kobiety między 13. a 26. r.ż., które nie przeszły całego cyklu szczepień; – mężczyźni pomiędzy 22. a 26. r.ż. w stanach immunosupresji, homoseksualiści, biseksualiści
Droga podania	domięśniowo	domięśniowo	domięśniowo
Objętość	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml
Przeciwwskazania	reakcje anafilaktyczne na lateks	natychmiastowa nadwrażliwość na drożdże	natychmiastowa nadwrażliwość na drożdże

second dose earlier than 6 months after the first one, a third dose must be given. The 2-dose schedule can be used as an alternative to the 3-dose schedule for girls under 14 years of age. After that age, only 3-dose schedule is used.

2vHPV vaccine is administered in 3 doses: 0-1-6 months in girls less than 15 years of age, taking into account that the second dose should be administered 1-2.5 months after the first one and the third one – 5-12 months after the first one. In girls aged 9-14 years of age, 2 doses are administered, 5 to 13 months apart. If the second dose is given less than 5 months after the first one, a third dose is required. 9vHPV vaccine can be administered to patients above 9 years of age in a 3-dose schedule (0-2-6 months).

Numerous clinical trials have shown high efficacy of the vaccines against HPV. The PATRICIA study (16, 17) revealed that in a typical female young adult population (18,644 patients aged 15-25), the Cervarix vaccine reduced the average risk of CIN2 by 30% and of CIN3 by 33%, regardless of the HPV type and the presence of HPV in the lesion (some women had been previously exposed to HPV). Over the 4 years of the follow-up, the risk of developing CIN3 was reduced by on average 46%, and the risk of cancer *in situ* – by 77%. The protective effect was 2-3 times higher in women who had not been previously infected with HPV (which explains the need to vaccinate teenage girls before their sexual initiation). In the non-infected women, the risk of developing CIN2 decreased by 70% and of CIN3 – by 87% in 3 years of follow-up. After 4 years follow-up, a 93% decrease in the incidence of CIN3 and a 100% decrease in the incidence of cancer *in situ* was observed (16, 17).

The results of an analysis of 4 clinical trials evaluating the efficacy of Silgard (20,583 sexually active women, mean age 20 years old, SD = 2 years) (18) showed that the vaccination reduced the risk of CIN2 by 18% and of CIN3 – by 17% (regardless of the HPV type in the lesion). Unfortunately, the analysis did not include a separate group of women that had not been HPV-infected. Clinical trials on the 4vHPV vaccine additionally reported a decrease in the incidence of condylomata acuminata resulting from the HPV-6 and HPV-11 infection (18).

In the phase 3 study comparing the 9vHPV and 4vHPV vaccines (circa 14,000 women aged 16-26), Gardasil9's efficacy in preventing CIN2, as well as VaIN2/3 and VIN 2/3 due to HPV types 31, 33, 45, 52, and 58 in the study population was 96.7% (18, 19). The efficacy in prevention of CIN2 associated with HPV types 31, 33, 45, 52, and 28 was 96.7%, and in prevention of persistent infection lasting 6 months or longer – 96% (20). In both study groups (Gardasil9 and Silgard), a small number of HPV infections associated with types 6, 11, 16, and 18 was noted (8 cases in total). The efficacy of the 9-valent vaccine against these types of viruses

trzecią dawkę. Schemat 2-dawkowy może być stosowany alternatywnie w stosunku do 3-dawkowego u dziewcząt do 14. roku życia. Po 14. roku życia stosuje się jedynie schemat 3-dawkowy.

Szczepionkę 2vHPV podajemy w trzech dawkach: 0-1-6 miesięcy u dziewcząt powyżej 15. roku życia, pamiętając, że druga dawka powinna być podana w odstępie 1-2,5 miesiąca od pierwszej, a trzecia – 5-12 miesięcy po pierwszej dawce. U dziewczynek w wieku 9-14 lat podajemy 2 dawki, w odstępie 5-13 miesięcy. Jeżeli druga dawka zostanie podana w okresie krótszym niż 5 miesięcy od pierwszej, konieczne jest zaaplikowanie dawki trzeciej. Szczepionka 9vHPV może być stosowana u osób w wieku od 9 lat w schemacie 3-dawkowym (0-2-6 miesięcy).

W wielu badaniach klinicznych wykazano wysoką skuteczność szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka. Badanie PATRICIA (16, 17) wykazało, że w typowej populacji młodych, dorosłych kobiet (18 644 pacjentek w wieku 15-25 lat) szczepionka Cervarix średnio zmniejszyła w ciągu 3 lat ryzyko rozwoju CIN2 o 30%, a CIN3 o 33%, niezależnie od typu HPV i obecności HPV w zmianie (część kobiet była poddana wcześniejszej ekspozycji na HPV). Natomiast w ciągu 4 lat obserwacji ryzyko rozwoju CIN3 uległo zmniejszeniu średnio o 46%, a ryzyko raka *in situ* – o 77%. Efekt ochronny był 2-3-krotnie większy u kobiet, które nie były wyjściowo zakażone HPV (co tłumaczy potrzebę szczepienia nastolatek przed inicjacją seksualną). W grupie kobiet niezakażonych ryzyko rozwoju CIN2 zmniejszyło się o 70%, a CIN3 o 87% w ciągu 3 lat obserwacji. Po 4 latach badań zaobserwowano się 93% spadek częstości występowania CIN3 oraz 100% raka *in situ* (16, 17).

Wyniki zbiorczej analizy 4 badań klinicznych oceniających skuteczność szczepionki Silgard (20 583 aktywnych seksualnie kobiet, w średnim wieku 20 lat, SD = 2 lata) (18) dowodzą, że szczepienie tym preparatem w ciągu 3 lat zmniejszyło średnio ryzyko rozwoju CIN2 o 18%, a CIN3 – o 17% (bez względu na typ HPV w zmianie). Niestety powyższa analiza nie wydzieliła populacji niezakażonej HPV. Badania kliniczne nad szczepionką 4vHPV donoszą dodatkowo o zmniejszeniu ryzyka rozwoju kłykcin kończystych wywołanych przez HPV-6 lub HPV-11 (18).

W badaniu III fazy porównującym szczepionki 9vHPV z 4vHPV (około 14 000 kobiet w wieku 16-26 lat) skuteczność Gardasil9 w zapobieganiu CIN2, a także VaIN2/3 i VIN2/3 wirusem typu 31, 33, 45, 52 lub 58 w populacji badanej wyniosła 96,7% (18, 19). Skuteczność w zapobieganiu CIN2 związanej z wirusem typu 31, 33, 45, 52 i 58 wyniosła 96,3%, a w zapobieganiu przewlekłemu zakażeniu utrzymującemu się przez 6 miesięcy – 96% (20). W obu grupach (Gardasil9 i Silgard) obserwowano nieznaczną liczbę zachorowań indukowanych przez HPV typu 6, 11, 16 i 18 (łącznie 8 przypadków). Skuteczność szczepionki 9-walentnej wobec tych typów była co najmniej taka sama jak w przypadku 4vHPV. Miesiąc po podaniu trzeciej dawki stwierdzono podobną lub większą średnią geometryczną miana przeciwciał przeciwko

was at least the same as for 4vHPV. Again, in the 9-15 age group, the antibody titer was significantly higher than in the 16-26 age group (20).

Despite the proven efficacy of the HPV vaccines, parents are concerned about their adverse effects. The anti-vaccination movement has gained so much popularity that the Polish Academy of Sciences have issued a comment on the subject. The members of the Polish Academy of Sciences expressed their concern that the number of children covered with compulsory vaccinations in Poland has been declining year by year. In 2012, 5,340 patients from the target group did not undergo compulsory vaccination, in 2013 – 7,248 patients, in 2014 – 12,681, and in 2015 – 16,689 patients (21, 22). The Committee on Epidemiology and Bioterrorism of the Sanitary and Epidemiological Council stated that 'well-planned and properly conducted clinical studies performed in multiple countries have excluded any causal link between vaccination, include the measles, mumps, and rubella vaccine, and the incidence of autism spectrum disorders' (22). The expert also pointed out that other vaccines, including the HPV vaccine, as well as their ingredients, such as a preservative thiomersal, suspected of adverse effects, are safe (22).

Between the years 2006 and 2014 in the United States alone, governmental organizations collected circa 25,000 reports of the side effects of HPV vaccines. Over 90% of them have been classified as mild. Most frequently reported adverse effects included:

- subfebrile temperature – 1/10 of the patients,
- itching at the injection site – 1/30 of the patients,
- moderate fever – 1/60 of the patients.

The symptoms resolved quickly without treatment.

The reported moderate side effects included:

- nausea,
- syncope,
- headache,
- shoulder pain at the vaccination site.

Up to September 2015, no serious adverse reactions of the HPV vaccine had been recorded. During the indicated period, 117 deaths were reported among vaccinated patients, none of which resulted directly from the vaccination (23). Silgard, Cervarix and Gardasil9 are safe, well-tolerated and have been proven to be effective.

Over 10 years of experience and observations of the 4vHPV vaccine were summarized by a research team led by Dr. Suzanne Gerald from the Royal Women's Hospital in Melbourne, Australia (24). The analysis included 58 articles assessing the efficacy of Silgard. This product was first registered in Gabon in March 2006, then in Mexico, Australia, United States, and finally, in September 2006, in Europe. Today, it is available in 129 countries, in 60 of which it is part of the general vaccination programs.

typom 6, 11, 16 i 18. Ponad 99% zaszczepionych osób wytworzyło przeciwciała przeciwko wszystkim 9 typom HPV uwzględnionym w szczepionce. Po raz kolejny w grupie wiekowej 9-15 lat odnotowano istotnie większe miano przeciwciał niż u kobiet w wieku 16-26 lat (20).

Pomimo bezwzględnej skuteczności szczepionek przeciwko HPV rodzice obawiają się działań niepożądanych tych preparatów. Ruch antyszczepionkowy stał się na tyle silny i modny, że do komentarz wydała Polska Akademia Nauk (PAN). Członkowie PAN wyrazili zaniepokojenie faktem, że liczba dzieci objętych obowiązkowymi szczepieniami w Polsce spada z roku na rok. W 2012 roku do szczepień obowiązkowych nie przystąpiło 5340 osób grupy docelowej; w 2013 – 7248 osób, a w 2014 – 12 681 osób. W 2015 roku było to już około 16 689 dzieci (21, 22). Komisja ds. Epidemiologii i Bioterroryzmu przy Radzie Sanitarno-Epidemiologicznej stwierdziła, że przeprowadzone „w wielu krajach, prawidłowo zaplanowane i prawidłowo wykonane badania naukowe wykluczyły jakikolwiek związek przyczynowo-skutkowy między szczepieniami, również przeciwko odrze, śwince i różyczce, a występowaniem chorób ze spektrum autyzmu u dzieci” (22). Ekspertka zaznaczyła, że bezpieczne okazały się także inne szczepionki – m.in. przeciwko wirusowi HPV, lub ich składniki, takie jak substancja konserwująca tiomersal, którą podejrzewano o niekorzystne działanie (22).

W latach 2006-2014 w samych Stanach Zjednoczonych organizacje rządowe zebrały około 25000 doniesień o efektach ubocznych szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego. Ponad 90% z nich zostało zaklasyfikowanych jako łagodne. Najczęściej zgłaszano:

- stan podgorączkowy – 1/10 pacjentów,
- swędzenie w miejscu ukłucia – 1/30 pacjentów,
- umiarkowana gorączka – 1/60 pacjentów.

Objawy ustępowały szybko bez leczenia.

Odnotowane umiarkowane działania niepożądane to:

- mdłości,
- omdlenia,
- ból głowy,
- ból ramienia w miejscu szczepienia.

Do września 2015 roku nie zarejestrowano żadnych poważnych działań niepożądanych wynikających ze szczepienia przeciwko HPV. We wskazanym okresie odnotowano 117 zgonów wśród osób zaszczepionych, przy czym żaden nie wynikał bezpośrednio z podania szczepionki (23). Silgard, Cervarix i Gardasil9 to preparaty bezpieczne i dobrze tolerowane o udowodnionej skuteczności.

Ponad 10 lat doświadczeń i obserwacji zebranych na temat szczepionki 4vHPV podsumował zespół naukowców, kierowany przez dr Suzanne Gerald z The Royal Women's Hospital w Melbourne w Australii (24). Analiza obejmowała 58 artykułów oceniających efektywność Silgardu. Preparat ten został najpierw zarejestrowany w Gabonie w marcu 2006 roku, następnie w Meksyku, Australii, Stanach Zjednoczonych i we wrześniu 2006 roku w Europie. Na dzień

Since the introduction of the 4vHPV vaccine, a decline in the prevalence of HPV type 16 and 18 infections has been noted in:

- Australia by 75-80% (in women under 25 years of age),
- United States by 62-80% (in teenage girls),
- Sweden by 35-45% (in women aged 13-22),
- Germany by 35-45% (in women aged 20-25),
- Belgium by 35-45% (in women aged 15-19).

What is more, an 86% decrease in the incidence of infections with HPV types 6, 11, 16, and 18 in persons vaccinated with 3 doses of the 4vHPV vaccine has been noted in the subpopulation of women aged 18-24 in Australia. Moreover, a 76% decrease in the group of patients vaccinated with ≥ 1 dose has been observed. Similarly, in the United States, an 89% decrease in the incidence of infection with these types of HPV in the subpopulation of women aged 14-24 was noted following ≥ 1 dose of the 4vHPV vaccine (24).

CONCLUSIONS

In the view of the above described studies, there is no doubt that human papillomavirus vaccines are highly effective in the target group. It is clear that the best results are observed after the administration of the vaccine prior to any exposure to the virus, but benefits are also observed in patients undergoing vaccination after the exposition. Undoubtedly, the inclusion of the HPV vaccination in the National Vaccination Program can effectively reduce morbidity and mortality of HPV-related conditions, which include not only cervical cancer, but also head and neck cancers.

CONFLICT OF INTEREST KONFLIKT INTERESÓW

None
Brak konfliktu interesów

CORRESPONDENCE ADRES DO KORESPONDENCJI

*Lidia Zawadzka-Głós
Klinika Otolaryngologii Dziecięcej
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Żwirki i Wigury 63A
02-091 Warszawa, Polska
tel. + 48 (22) 317-97-21
e-mail: laryngologia@litewska.edu.pl

dzisiejszy szczepionka dostępna jest w 129 krajach, z czego w 60 jest ona włączona do powszechnych programów szczepień. Wydano ponad 205 milionów dawek szczepionki 4vHPV. Od rozpoczęcia szczepień 4vHPV odnotowano spadek rozpowszechnienia zakażeń HPV typu 16 i 18 w:

- Australii o ok. 75-80% (u kobiet poniżej 25. r.ż.),
- Stanach Zjednoczonych o 62-88% (u nastolatków),
- Szwecji o ok. 35-45% (w grupie wiekowej 13-22 lata),
- Niemczech o ok. 35-45% (w grupie wiekowej 20-25 lat) oraz
- Belgii o ok. 35-45% (w grupie wiekowej 15-19 lat).

Dodatkowo w Australii odnotowano 86% spadek zakażeń HPV typami 6, 11, 16, 18 u osób zaszczepionych 3 dawkami szczepionki 4vHPV w populacji kobiet w wieku 18-24 lat oraz 76% spadek w grupie zaszczepionej ≥ 1 dawką. Podobnie w Stanach Zjednoczonych zaobserwowano 89% spadek zakażeń tymi typami wirusów w populacji kobiet w wieku 14-24 lat po przyjęciu ≥ 1 dawki szczepionki 4vHPV (24).

WNIOSKI

W świetle powyższych badań nie ma wątpliwości, że szczepionki przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego charakteryzują się dużą skutecznością rzeczywistą w grupach docelowych. Nie podlega dyskusji, że najlepsze efekty szczepień stwierdza się po rutynowym podaniu preparatu przed ekspozycją na wirusa, jednak korzyści obserwowane są również u pacjentów objętych szczepieniami wychwytyjącymi. Bezsprzecznie włączenie szczepienia przeciwko HPV do Programu Szczepień Ochronnych może skutecznie zmniejszyć zachorowalność i umieralność z powodu chorób związanych z zakażeniem HPV, do których zalicza się nie tylko rak szyjki macicy, ale także nowotwory głowy i szyi.

REFERENCES/PIŚMIENNICTWO

1. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 25 września 2008 r. zmieniający komunikat w sprawie zasad przeprowadzania szczepień ochronnych przeciw chorobom zakaźnym w 2008 r. (Dz. U. MZ z 2008 r. Nr 11, poz. 76).
2. Komunikat Krajowej Rady Izb Rolniczych z dnia 16 sierpnia 2016: Ministerstwo Zdrowia w sprawie szczepień przeciwko HPV.
3. Saniewska-Kilim A, Kujawa J: Samorządowe programy szczepień przeciwko ludzkiemu wirusowi brodawczaka w Polsce; <http://www.mp.pl/szczepienia/specjalne/97459,samorzadowe-programy-szczepien-przeciwko-ludzkiemu-wirusowi-brodawczaka-w-polsce>.
4. Wojciechowska U, Didkowska J: Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce; <http://onkologia.org.pl/raporty/> Access: 7.05.2017.
5. Szydłowski J: Nawracająca brodawczakowatość układu oddechowego – epidemiologia i charakterystyka infekcji HPV u dzieci; *Pol Prz Otolaryngol* 2013; 2: 216-221.
6. National Health Service: HPV cervical cancer vaccine – NHS Choices; <http://www.nhs.uk/Conditions/vaccinations/Pages/hpv-human-papillomavirus-vaccine.aspx> Access: 7.05.2017.
7. HPV Information Centre: Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2017; <http://www.hpvcntr.net/summaryreport.php> Access: 7.05.2017.

8. National Center for Immunization and Respiratory Diseases: HPV Vaccine Information for Clinicians; <https://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv-vaccine-hcp.htm> Access: 7.05.2017.
9. International Agency for Research on Cancer. IARC Handbooks of cancer prevention. Cervix Cancer Screening; <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook10/>.
10. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM et al.: Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011; 29(32): 4294-4301.
11. Gillison ML, Chaturvedi AK, Lowy DR: HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women. *Cancer* 2008; 113(10 suppl): 3036-3046.
12. Józefowicz-Korczyńska M, Mazerant M, Morsched K et al.: Wstępna ocena zależności pomiędzy zakażeniem Human papilloma virus (HPV) a wybranymi cechami nowotworu u chorych na raka krtani. *Otolaryngol* 2014; 13(3): 155-162.
13. Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE: The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *STD* 2014; 41(11): 660-664.
14. Hariri S, Unger ER, Sternberg M et al.: Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *J Infect Dis* 2011; 204(4): 566-573.
15. Petrosky E, Bocchini JA, Hariri S et al.: Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64(11): 300-304.
16. Paavonen J, Naud P, Salmeron J et al.: Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009; 374: 301-314.
17. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM et al.: Overall efficacy of HPV 16/18 AS04 adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4 year end of study analysis of the randomised, double blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 89-99.
18. The Future II Study Group: Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1861-186.
19. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information. Gardasil 9 (human papillomavirus 9-valent vaccine, recombinant). Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2014.
20. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE et al.: Broad Spectrum HPV Vaccine Study: A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *NEJM* 2015; 372: 711-723.
21. Stanowisko Polskiej Akademii Nauk w sprawie szczepień ochronnych. *Nauka* 2016; 3: 169-170.
22. Golański I: PAN: szczepionki nie powodują autyzmu. *Gazeta Lekarska*; <http://gazetalekarska.pl/?p=25325> Access: 21.05.2017.
23. Centers for Disease Control and Prevention: Cervical Cancer; <https://www.cdc.gov/cancer/cervical/>.
24. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N et al.: Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Rev Inf Dis* 2016; 63: 519-527.

submitted/nadesłano:

15.06.2017

accepted/zaakceptowano do druku:

01.08.2017