

## Učinek cepljenja proti HPV v Sloveniji: analiza podatkov Registra ZORA

Kaja Batista, Tine Jerman, Urška Ivanuš

Državni program ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

### Povzetek

V zadnjih letih so bili objavljeni izsledki številnih raziskav, tudi meta-analiz, s katerimi so proučevali učinek cepljenja proti HPV na breme predrakavih sprememb in raka materničnega vratu. V prispevku smo pregledali raziskave, objavljene po letu 2019. Osredotočili smo se na nerandomizirane in nenadzorovane raziskave. Izsledki dokazujejo, da je cepljenje proti HPV učinkovito. V drugem delu prispevka pa smo predstavili raziskavo, v kateri smo ocenili učinek cepljenja proti HPV v Sloveniji. Opazovali smo vse ženske v Sloveniji, ki so imele med letoma 2012 in 2019 prvič registriran patološki bris materničnega vratu visoke stopnje ali več in so bile stare med 17 in 21 let. Razdelili smo jih na dve skupini. V prvo so bile vključene ženske, ki so imele možnost cepljenja, to so bile ženske rojene med letoma 1998 in 2002. V drugo pa so bile vključene ženske, rojene med letoma 1991 in 1997 in te možnosti niso imele. Izračunali smo starostno specifično incidenčno stopnjo na 1.000 prebivalk Slovenije za vsako skupino žensk. Nato smo primerjali starostno specifične stopnje brisov materničnega vratu s patološkimi spremembami celic visoke stopnje ali več med obema skupinama žensk in izračunali tveganje. Ugotovili smo, da ima skupina deklet, starih od 20 do 21 let, ki ni imela možnosti cepljenja v okviru nacionalnega programa cepljenja proti HPV, 1,5-krat večje tveganje, da jim z brisom materničnega vratu odkrijemo predrakave spremembe visoke stopnje ali več, kot enako stara skupina deklet, ki je to možnost imela. Ta razlika se še poveča v skupini deklet, starih od 19 do 21 let, saj ima ta skupina za skoraj 2-krat večje tveganje, da jim z brisom materničnega vratu odkrijemo predrakave spremembe visoke stopnje ali več.

**Ključne besede:** človeški papilomavirus, HPV, cepljenje, učinkovitost, predrakave spremembe materničnega vratu, rak materničnega vratu

### Uvod

Človeški papilomavirusi (angl. human papillomavirus, HPV) povzročajo različne bolezni in stanja, od asimptomatskih, kratkotrajnih prehodnih okužb, do raka (1). Obstaja več kot 200 genotipov HPV (2), glede na vrsto sprememb, ki jih povzročajo, pa jih lahko delimo na onkogene in ne-onkogene (1). Onkogeni genotipi, ki povzročajo skoraj 100 % raka materničnega vratu (RMV), potrebujejo kar nekaj let za njegov nastanek (3). Ko virus vstopi skozi poškodovan epitel kože ali sluznice, okuži globlje plasti epitelijskega tkiva (1). Če se razvije dolgotrajna okužba, virus sčasoma povzroči predrakave spremembe v celicah materničnega vratu, ki preko predrakavih sprememb nizke stopnje in nato visoke stopnje napreduje v RMV. Cel proces v povprečju traja več kot 10 let (3). Eden izmed najbolj učinkovitih ukrepov za zmanjševanje bremena RMV je cepljenje proti HPV (4). Cepiva so namenjena preprečevanju okužb ter z njimi povezanih rakov in nudijo mnogo boljše zaščito kot naravno pridobljena imunost po okužbi s HPV. S

cepljenjem rekombinantne virusne beljakovine (L1) vnesemo neposredno v mišico, pri tem nastane učinkovit imunski odgovor, vključno s protitelesi, ki pri naravni okužbi ne nastanejo, saj se virus izogne imunskemu sistemu. Tako s cepljenjem nastanejo protitelesa tudi v sluzi, ki med poznejšimi stiki s temi virusi preprečijo njihovo potovanje do globljih plasti epitelijskega tkiva (5).

Trenutno imajo v Evropi dovoljenje za splošno uporabo tri cepiva, vsa tri so rekombinantna: dvovalentno cepivo, ki ščiti proti dvema onkogenima genotipoma (HPV-16/-18), štirivalentno cepivo, ki nudi zaščito proti štirim genotipom, dvema onkogenima in dvema ne-onkogenima (HPV-16/-18/-11/-6) in devetvalentno cepivo, ki ščiti proti devetim genotipom HPV, sedmim onkogenim in dvema ne-onkogenima (HPV-6/-11/-16/-18/-31/-33/-45/-52/-58) (6).

### Raziskave o učinku cepljenja proti HPV

V zadnjih letih so bili objavljeni izsledki številnih raziskav, tudi meta-analiz, s katerimi so proučevali uč

nek cepljenja proti HPV na breme predrakavih sprememb in RMV. V njih so dokazali, da je cepljenje proti HPV učinkovito. Pregled teh je leta 2019 na Zorinih dnevih predstavil prof. Poljak s sodelavkama (7). V nadaljevanju pa vam predstavljamo pregled raziskav po letu 2019. Ker so raziskave, ki niso randomizirane in nadzorovane, bolj informativne o tem, kakšna je učinkovitost cepiva proti HPV v realnem življenju (8), smo se osredotočili predvsem na te.

### **Učinek cepljenja na breme predrakavih sprememb materničnega vratu v realnem življenju**

#### **Raziskave na individualni ravni**

Raziskave, v katerih lahko merijo neposreden učinek cepljenja na opazovane izide, so raziskave, v katerih sta znana tako cepilni status cepljenja proti HPV kot tudi opazovani zdravstveni izid posameznice. Večina objavljenih raziskav po letu 2019 je potrdila učinkovitost cepiv proti HPV na zmanjšanje histopatoloških ali citopatoloških sprememb materničnega vratu. Pri tem je učinkovitost cepiva definirana kot odstotek zmanjšanja primerov bolezni v cepljeni skupini ljudi v primerjavi z necepljeno skupino (9).

Raziskava, v kateri so proučevali samo breme histopatološko potrjenih predrakavih sprememb materničnega vratu, ne glede na število prejetih odmerkov ali starost ob prejemu cepiva, je pregledna presečna raziskava, ki jo je Shiko s sodelavci naredil na Japonskem. V njo so vključili ženske stare med 20 in 29 let, ki so imele presejalni bris materničnega vratu (BMV) opravljen v letih 2015 in 2016. Ugotovili so dobro učinkovitost, ki je bila 76 % za CIN2 ali več (CIN2+) in 91 % za CIN3 ali več (CIN3+) (10).

V nedavni kohortni raziskavi narejeni v Združenem Kraljestvu so proučevali učinkovitost cepiva glede na to, v kateri starosti so preiskovanke prejele cepivo. Ugotovili so, da se tveganje za CIN3+ zmanjša za 39 % v kohorti žensk, cepljenih med 16. in 18. letom starosti, za 75 % v kohorti žensk, cepljenih med 14. in 16. letom starosti in za kar 97 % v kohorti žensk, cepljenih med 12. in 13. letom starosti v primerjavi z necepljeno kohorto. Rezultati raziskave kažejo na to, kako bistveno je cepljenje pred prvo izpostavitvijo HPV, saj cepljenje ne učinkuje na že obstoječo HPV-okužbo (11).

V naslednjih dveh raziskavah so preučevali učinkovitost cepiva glede na število prejetih odmerkov. V raziskavi primerov s kontrolami opravljeni v ZDA, v katero so vključili skupno 3.300 žensk, so primere opredelili kot ženske, ki so imele HPV-16/HPV-18-pozitiven CIN2+, kontrole pa kot ženske, ki so imele HPV-16/HPV-18-negativen CIN2+. Pri primerjanju teh

dveh skupin so ugotovili, da najbolj zaščiti cepljenje s tremi odmerki (74 % učinkovitost cepiva), najmanj pa z enim odmerkom cepiva (47 % učinkovitost cepiva), ne glede na to, kdaj so bile preiskovanke cepljene. V raziskavo so bile vključene tudi ženske, ki so bile cepljene kot odrasle zamudnice (12). V drugo, veliko kohortno raziskavo, ki je bila narejena na Danskem, pa so vključili dekleta, stara med 17 in 25 let, ki so prejela vsaj en odmerek cepiva pred 17. letom starosti. V tej raziskavi, v katero so vključili skupno 589.622 žensk, so ugotovili, da je raven zaščite z enim odmerkom štirivalentnega cepiva podobna kot jo nudi cepljenje s tremi odmerki istega cepiva. Kar nam pove, da če smo cepljeni dovolj zgodaj, je potrebnih manj odmerkov za isto raven zaščite, saj je cepivo takrat bolj imunogeno. Ta ugotovitev govori v prid uporabi večvalentnih cepiv z manjšim številom odmerkov pred 15. letom starost. V tej isti raziskavi so tudi ugotovili, da je učinkovitost štirivalentnega cepiva pri CIN2+ 57 % in pri CIN3+ 63 % (13).

Dve raziskavi sta poleg učinka cepljenja na breme histopatoloških sprememb proučevali tudi učinek cepljenja na breme citopatoloških sprememb materničnega vratu. Obe sta potrdili statistično značilno zmanjšanje teh sprememb v cepljeni kohorti v primerjavi z necepljeno kohorto. Wright s sodelavci je v raziskavi, narejeni v ZDA, ugotovil zmanjšanje prevalečnih primerov citopatoloških sprememb materničnega vratu nizke stopnje ali več. Poleg tega je potrdil statistično značilno zmanjšanje prevalečnosti histopatološko potrjenih sprememb s HPV-16 in HPV-18 povezanih CIN2+ v kohorti cepljenih v primerjavi z necepljenimi (14). Tozawa-Ono s sodelavci pa je ugotovila zmanjšanje incidence citopatoloških sprememb nizke stopnje ali več in visoke stopnje ali več. Opazila je tudi manjšanje incidence histopatoloških sprememb visoke stopnje ali več, ni pa potrdila statistično značilno zmanjšanje pri histopatološko potrjenih spremembah materničnega vratu visoke stopnje, predvideva, da zaradi premajhnega števila teh primerov v proučevanih skupinah (15).

#### **Raziskave na populacijski ravni**

Raziskovalci, ki niso imeli individualnih podatkov o cepilnem statusu, so raziskavo opravili na agregiranih podatkih. Kot cepljene kohorte so upoštevali ženske, ki so imele možnost cepljenja, kot necepljene kohorte pa tiste, ki te možnosti niso imele. Take ekološke študije so bile po letu 2019 tri: dve sta bili narejeni v Kanadi (Britanska Kolumbija in Ontario) (16, 17) in ena na Japonskem (18). V vseh treh so ugotovili statistično značilno zmanjšanje pogostosti histo-

patoloških oziroma citopatoloških sprememb materničnega vratu na populacijski ravni. Donken s sodelavci je ugotovili statistično značilno zmanjšanje incidence CIN2+ za 62 % in statistično značilno zmanjšanje incidence CIN3+ za 65 % med cepljeno kohorto v primerjavi z necepljeno (16). Clark s sodelavci je v 5-letnem spremljanju dveh rojstnih kohort opazil, da ima cepljena kohorta (rojstna kohorta 1995) v primerjavi z necepljeno (rojstna kohorta 1985) statistično značilno nižjo incidenco citopatoloških sprememb tako nizke, kot tudi visoke stopnje (17). Podobne rezultate so dobili tudi v raziskavi na Japonskem, v katero so vključili ženske, ki so bile od 2010 do 2017 stare 20 let. Necepljena kohorta (1990–1993) je v primerjavi s cepljeno (1994–1997) imela statistično značilno manjšo incidenco patoloških BMV visoke stopnje ali več (PIL-VS+) in histopatoloških sprememb materničnega vratu CIN3+, kar pa niso mogli potrditi za patološke BMV nizke stopnje ali več (APC-N+) in CIN2+ (18).

### **Učinek cepljenja na breme raka materničnega vratu v realnem življenju**

V zadnjih dveh letih sta bili objavljeni dve izredno pomembni raziskavi na individualni ravni, ki sta pokazali, da cepljenje proti HPV pomembno zniža tveganje za raka materničnega vratu, kar je glavni namen cepljenja (11, 19). Leta 2020 je bila objavljena kohortna raziskava, narejena na Švedskem, kjer so ugotovili, da je imela kohorta žensk cepljenih pred 17. letom za 88 % manjše tveganje za invazivnega raka materničnega vratu kot kohorta necepljenih. Manj občutno znižanje je bilo v kohorti žensk, cepljenih med 17. in 30. letom starosti, dokazali so 53 % manjše tveganje (19). Podobno spodbudne rezultate so ugotovili tudi v zgoraj že omenjeni raziskavi, narejeni v Združenem Kraljestvu, kjer so preučevali učinkovitost dvovalentnega cepiva proti HPV tako na RMV, kot tudi predrakave spremembe materničnega vratu. Ugotovili so, da se v kohorti deklet, ki so bila cepljena v starosti od 16 do 18 let, tveganje za invazivnega raka materničnega vratu zmanjša za 34 %, v kohorti deklet, ki so bila cepljena v starosti od 14 do 16 let, se tveganje zmanjša za 62 % v primerjavi z necepljeno kohorto. Največjo razliko so opazili v kohorti deklet, ki so bila cepljena v starosti od 12 do 13 let, tveganje se je zmanjšalo za kar 87 % v primerjavi z necepljeno kohorto (11). Rezultati obeh raziskav dajejo upanje, da je s cepljenjem in presejanjem navidezno zdravih žensk možno doseči, da RMV postane redka bolezen.

### **Učinek cepljenja proti HPV na breme predrakavih sprememb materničnega vratu v Sloveniji**

Za oceno populacijskega učinka cepljenja proti HPV smo se odločili tudi v Sloveniji, saj do sedaj take raziskave še ni bilo narejene. Z ekološko raziskavo smo preverili, ali se verjetnost za pojavljanje predrakavih sprememb materničnega vratu razlikuje v skupini žensk, ki so imele priložnost cepljenja proti HPV v sklopu nacionalnega programa cepljenja, v primerjavi z ženskami, ki te priložnosti niso imele.

### **Metode**

Podatke o opazovanih izidih smo pridobili iz Registra državnega presejalnega programa ZORA, podatke o prebivalkah Slovenije pa smo pridobili iz Statističnega urada republike Slovenije.

Opazovani izid je bil prvi patološki izvid BMV pri mejni vrednosti patološke spremembe materničnega vratu visoke stopnje in več (BMV VS+) v opazovanem obdobju. Pri tem velja, da so BMV VS+ vsi patološki izvidi presejalnih BMV, z izjemo APC-N in PIL-NS. Pri teh izvidih Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu priporočajo takojšnjo kolposkopijo (20).

V raziskavo smo vključili vse ženske v Sloveniji, ki so v času med 1. 1. 2012 in 31. 12. 2019 imele registriran opazovani izid in so bile stare od 17 do 21 let. To so rojstne kohorte, rojene med letoma 1991–2002. Ženske smo razdelili v dve skupini. V prvo so bile vključene ženske, ki so imele možnost cepljenja (obravnavane kot cepljene), to so bile ženske rojene med letoma 1998 in 2002 (v tabeli 1 z oranžno obarvane rojstne kohorte). V drugo pa so bile vključene ženske, ki te možnosti niso imele (obravnavane kot necepljene), to so bile ženske rojene med letoma 1991 in 1997 (neobarvane rojstne kohorte v tabeli 1). Izračunali smo starostno specifično incidenčno stopnjo na 1.000 prebivalk Slovenije za vsako skupino žensk. Nato smo primerjali starostno specifične incidenčne stopnje za opazovani izid med obema skupinama žensk in izračunali tveganje. Števec pri izračunu relativnega tveganja je predstavljal starostno specifično stopnjo za necepljeno skupino žensk, imenovalec pa za cepljeno. Statistično značilnost smo preverjali s 95 % intervali zaupanja.

Analizo podatkov smo opravili s programoma Microsoft Excel in SPSS.

**Tabela 1:** Prikaz opazovane populacije: ženske stare od 17 do 21 let smo opazovali od začetka leta 2012 do konca leta 2019 (leta opazovanja so napisana pod vsako starostjo). Določeno rojstno kohorto smo opazovali različno dolgo, od 1–5 let (na primer rojstna kohorta 1991 bo vključena v raziskavo samo 1 leto, in sicer v letu 2012; rojstna kohorta 1998 pa je bila vključena v raziskavo 5 let, torej od leta 2015 do 2019).

ROJSTNA KOHORTA	Leto cepljenja	Precepljenost šestošolk [%]	STAROST [LETA]				
			17	18	19	20	21
1991							2012
1992						2012	2013
1993					2012	2013	2014
1994				2012	2013	2014	2015
1995			2012	2013	2014	2015	2016
1996			2013	2014	2015	2016	2017
1997			2014	2015	2016	2017	2018
1998	2009	48,7	2015	2016	2017	2018	2019
1999	2010	55,2	2016	2017	2018	2019	
2000	2011	54,9	2017	2018	2019		
2001	2012	48,9	2018	2019			
2002	2013	45,5	2019				
<b>Leto opazovanja</b>							

## Rezultati

V raziskavo smo vključili 447 žensk rojenih med letoma 1991 in 2004, ki so imele v opazovanem obdobju (2012–2019) v Registru ZORA registriran prvi patološki izvid BMV VS+. V necepljeni skupini je bilo 377 žensk z opazovanim izidom, v cepljeni pa 70. Tabela 2 prikazuje število žensk z opazovanim izidom stratificirano po starosti in rojstni kohorti. Povprečna starost žensk ob odvzemu vzorca je bila  $20,4 \pm 0,8$  let, mediana je bila 21 let. Povprečna starost ob odvzemu vzorca v necepljeni skupini žensk je bila  $20,6 \pm 0,7$  let, povprečna starost v cepljeni skupini pa  $19,8 \pm 1,1$  let.

Starostno specifično relativno tveganje na 1.000 prebivalk je bilo za 17 letnice 0,52 (95 % IZ 0,05–5,03), za 18 letnice 0,23 (95 % IZ 0,05–1,10), za 19 letnice 1,36 (95 % IZ 0,63–2,95), za 20 letnice 1,20 (95 % IZ 0,80–1,79) in za 21 letnice 1,54 (95 % IZ 0,97–2,43).

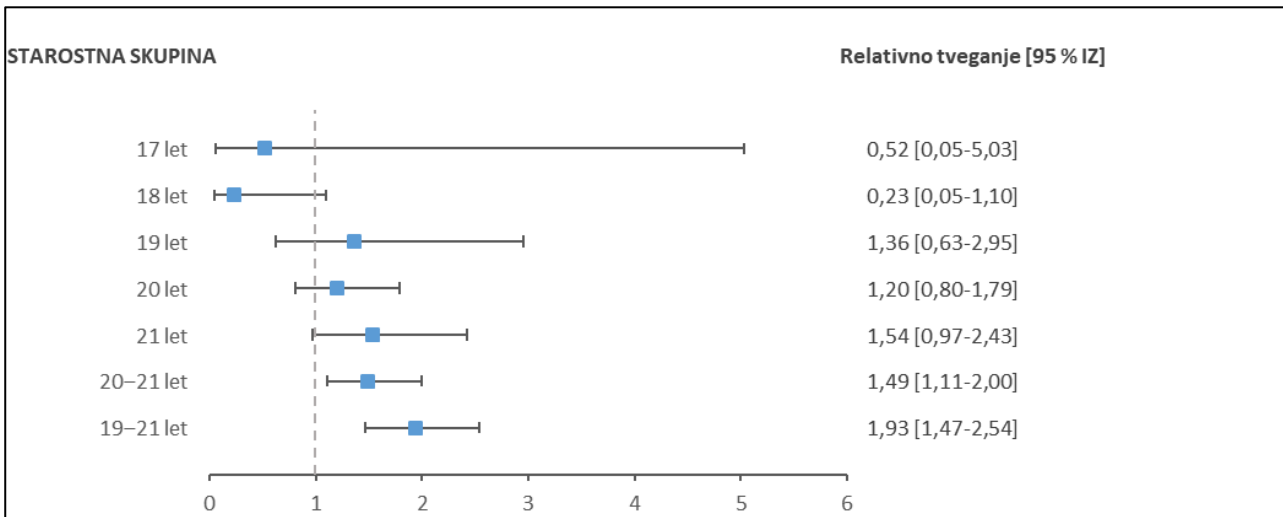
Po združitvi 20 in 21 letnic smo dobili relativno tveganje 1,49 (95 % IZ 1,11–2,00) ter po združitvi 19 do 21 letnic 1,93 (95 % IZ 1,47–2,54) (Slika 1).

## Razprava

Z ekološko raziskavo podatkov Registra ZORA smo ugotovili, da ima skupina deklet, starih od 20 do 21 let, ki ni imela priložnosti cepljenja v okviru nacionalnega programa cepljenja proti HPV, 1,5-krat večje tveganje, da jim z BMV odkrijemo predrakave spremembe visoke stopnje ali več, kot enako stara skupina deklet, ki je to priložnost imela. Ta razlika se še poveča v skupini deklet starih od 19 do 21 let, saj ima ta skupina za skoraj 2-krat večje tveganje, da jim z BMV odkrijemo predrakave spremembe visoke stopnje ali več. Oziroma povedano drugače, skupina, ki je imela priložnost brezplačnega cepljenja proti HPV, ima za polovico manjšo verjetnost, da jim na ginekološkem pregledu v BMV odkrijemo predrakave spremembe visoke stopnje ali več kot enako stara

**Tabela 2:** Prikaz števila žensk z opazovanim izidom, stratificirano po starosti in rojstni kohorti. Obarvani del predstavlja rojstne kohorte, ki so imele možnost cepljenja v sklopu nacionalnega programa cepljenja.

ROJSTNA KOHORTA	STAROST [LETA]				
	17	18	19	20	21
<b>1991</b>					<b>2012</b>
št. dogodkov					40
št. prebivalk					11380
<b>1992</b>				<b>2012</b>	<b>2013</b>
št. dogodkov				23	19
št. prebivalk				10185	10264
<b>1993</b>			<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>
št. dogodkov			3	10	29
št. prebivalk			10008	10080	10135
<b>1994</b>		<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>
št. dogodkov		1	3	22	36
št. prebivalk		9892	9909	10007	10023
<b>1995</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>
št. dogodkov	1	0	7	29	37
št. prebivalk	9636	9655	9715	9774	9781
<b>1996</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
št. dogodkov	0	0	4	15	38
št. prebivalk	9449	9481	9510	9576	9623
<b>1997</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>
št. dogodkov	0	1	5	18	36
št. prebivalk	9475	9516	9569	9660	9688
<b>1998</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>
št. dogodkov	1	1	2	16	20
št. prebivalk	8928	8961	9004	9136	9274
<b>1999</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	
št. dogodkov	0	1	3	14	
št. prebivalk	8855	8867	8918	9081	
<b>2000</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>		
št. dogodkov	0	5	4		
št. prebivalk	9036	9069	9146		
<b>2001</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>			
št. dogodkov	2	1			
št. prebivalk	9135	9182			
<b>2002</b>	<b>2019</b>				
št. dogodkov	0				
št. prebivalk	8858				



**Slika 1.** Relativno tveganje za opazovani izid BMV VS+ necepljenih napram cepljenim, stratificirano po starostnih skupinah (IZ – interval zaupanja).

dekleta, ki te priložnosti niso imele. To pomeni, da imajo cepljene generacije deklet pomembno manj patoloških BMV VS+, posledično pri njih pričakujemo manj konizacij in manj predrakavih sprememb, ki bi napredovale v raka. Uvedba nacionalnega programa cepljenja proti HPV torej že kaže učinke na populacijski ravni.

Naši rezultati so primerljivi z rezultati ekoloških raziskav narejenih drugod po svetu. V vseh so opazili razliko v tveganju za predrakave spremembe med skupino, obravnavano kot necepljeno in skupino obravnavano kot cepljeno (16–18, 21, 22). Nekaterim sicer ni uspelo pokazati statistično značilne razlike, kar je bila najverjetneje posledica premajhnega števila primerov (18). Delež znižanja citopatoloških ali histopatoloških sprememb visoke stopnje v skupini, obravnavani kot cepljeni, variira glede na delež precepljenosti v posamezni državi, trajanja opazovanja, izbire opazovanega izida ... V glavnem pa so opazovali od približno 40- do skoraj 90-odstotno zmanjšanje citopatoloških ali histopatoloških sprememb materničnega vratu. V nekaterih ekoloških raziskavah so se lotili tudi proučevanja časovnih trendov predrakavih sprememb, obdobje opazovanja so razdelili na obdobje pred uvedbo cepljenja in na obdobje po uvedbi. V njih so v glavnem opazili podobno – vpliv cepljenja proti HPV na značilno zmanjšanje incidence predrakavih sprememb med mladimi ženskami v obdobju po uvedbi cepljenja in neznačilno manjšanje incidence, stagniranje ali celo blago naraščanje incidence med starejšimi ženskami (16, 21, 23).

Na rezultate imajo vpliv tudi drugi dejavniki, zato moramo biti pri interpretaciji previdni. To so dejavniki,

ki vplivajo na razmerje incidence BMV VS+ med skupino deklet, obravnavano kot necepljeno, to so starejše generacije deklet rojene med letoma 1991 in 1997, in skupino deklet, obravnavano kot cepljeno, kamor spadajo mlajše generacije deklet, rojene med letoma 1998 in 2002. Taki dejavniki so na primer spremembe v spolnem obnašanju mlajših generacij, razlike v prevalenci okužb s HPV, zmanjšanje v presejanju v mlajši generaciji v primerjavi s starejšo generacijo, spremembe na področju tveganih vedenj (kot je na primer kajenje) ...

Vpliv na slovenske rezultate je imela tudi možnost brezplačnega cepljenja proti HPV v nekaterih občinah še pred uvedbo nacionalnega programa cepljenja. Skupina žensk, ki jo obravnavamo kot necepljeno, je v določenem, sicer majhnem deležu, precepljena. Rezultati incidence BMV visoke stopnje ali več so tako lahko v necepljeni skupini nižji, kot bi bili sicer brez tega deleža precepljenosti. To pomeni, da bi bila lahko razlika med necepljeno in cepljeno skupino še večja.

Omejeni smo bili z opazovanim obdobjem, saj se je zaradi prvega vala epidemije novega koronavirusa v letu 2020, ko so bili presejalni programi zaustavljeni, znižala pregledanost v presejalnem programu ZORA, kar bi predstavljalo moteči dejavnik, če bi opazovano obdobje podaljšali v to leto. Začetek opazovanja smo postavili v leto 2012, saj je bilo v letu 2011 vpeljanih v Državni program ZORA kar nekaj novosti, ki bi lahko vplivale na rezultate. Konec leta 2011 so bile vpeljane nove smernice za presejanje. Takrat se je na novo pričel uporabljati triažni test za HPV. Ker je namen triažnega testa za HPV povečati odkrivanje BMV z VS+, bi bila razlika v obdobju pred uvedbo triažnega testa HPV in v obdobju po uvedbi precejšnja, kar bi

vplivalo na naše rezultate. Leta 2011 se je v citopatologiji pričela uporabljati tudi klasifikacija po Bethesda, kar bi še dodatno otežilo interpretacijo rezultatov. Poleg tega so imeli presejalci, ki sodelujejo v Državnem programu ZORA, od leta 2010 intenzivne citopatološke delavnice, to bi lahko še dodatno vplivalo na rezultate, saj je citopatologija subjektivna metoda. Zaradi vseh teh razlogov smo se odločili za tako kratko opazovano obdobje.

Omejitev je predstavljala tudi starost opazovank in majhno število opazovanih dogodkov. Spodnjo mejo starosti (17 let) smo izbrali zato, ker je to starost, pri kateri je imela vsaj polovica mladih že spolne odnose (24). Zgornjo mejo starosti (21 let) pa smo izbrali zato, ker je to starost, ki jo je dosegla prva cepljena generacija deklet v letu 2019. Pri tej starosti je odkritih v BMV tudi relativno malo sprememb visoke stopnje ali več. Vpliv na rezultate bi lahko imela tudi večja povprečna starosti necepljene skupine, kar bi lahko povzročilo več BMV VS+, ki se s starostjo povečuje. To smo korigirali tako, da smo ženske razdelili po starostih. Ker je posledično prišlo do premalo opazovanih izidov v posameznih starostih za statistično značilen rezultat, smo nato nekatere starosti (19, 20 in 21 let) združili v starostne skupine. Pri teh starostih je rezultat že pred združitvijo nakazoval na učinek cepljenja, vendar je šele po združitvi postal statistično značilen. Ker so predrakave spremembe visoke stopnje praviloma asimptomatske in se pojavljajo pogosteje šele po 25. letu starosti, je bilo število teh sprememb pri mlajših dekletih izjemno majhno, s starostjo pa se je večalo. Po 20. letu starosti se je pomembno povečalo zato, ker s to starostjo dekleta vstopijo v program ZORA, kjer te spremembe s presejalnimi BMV odkrivamo predvsem pri asimptomatskih dekletih.

Prednost naše raziskave je zagotovo ta, da smo črpali podatke iz Registra ZORA, v katerem skrbimo za kvalitetne podatke. Prednost je tudi ta, da smo kot prvi lahko ocenili učinek cepljenja proti HPV v Sloveniji in bodo rezultati lahko služili kot pomoč pri presoji presejalne politike državnega presejalnega programa ZORA, ki ima v bližnji prihodnosti v načrtu presojo obstoječe presejalne politike zaradi vstopa cepljenih deklet v presejalni program kot tudi novih znanstvenih spoznanj. Zagotovo pa je smiselna ponovitev raziskave učinkovitosti cepiva proti HPV v Sloveniji z individualnimi podatki o cepljenju proti HPV, najbolje takrat, ko bodo v presejalni program vstopila dekleta, ki so imela med prvimi registrirano cepljenje proti HPV v Elektronski register cepljenih oseb.

## Zaključek

Številne raziskave po svetu dokazujejo, da je cepljenje proti HPV učinkovito, celo v državah, kjer imajo nižjo precepljenost proti HPV. Čeprav imamo v Sloveniji razmeroma majhno precepljenost šestošolk, smo na dobri poti k eliminaciji raka materničnega vratu. Pandemija koronavirusa je sicer zamajala dobro podlago te poti, vendar se število precepljenih v prvem pandemskem šolskem letu 2019/20 ni zmanjšalo, kar daje upanje. Zdravstveni delavci smo tisti, ki nam ženske zaupajo, zato se moramo truditi osveščati z zanesljivimi informacijami in spomniti na cepljenje tiste, ki tega še niso naredili. Prepričani smo, da nam bo skupaj uspelo doseči zastavljen cilj, le vprašanje časa je, kdaj.

## Literatura

1. Kocjan BJ, Poljak M. Papilomavirusi. In: Poljak M, Petrovec M, ur. Medicinska virologija. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2011. p. 41–60.
2. International HPV reference center. Stockholm: Karolinska Institutet; 2021 [cited 2021 Oct 29]. Available from: <https://ki.se/en/labmed/international-hpv-reference-center>.
3. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008;9(5):425–34.
4. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *Weekly Epidemiological Record.* 2017;92(19):241–68.
5. Kraigher A, Ihan A, Avčin T. Cepljenje in cepiva – dobre prakse varnega cepljenja. Ljubljana: Sekcija za preventivno medicino SZD: Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe SZD: Inštitut za varovanje zdravja; 2011.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Prevention and control measures for human papillomavirus. Sweden: ECDC; 2021 [cited 2021 Oct 29]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/human-papillomavirus/prevention-control>.
7. Poljak M, Oštrbenk Valenčak A, Šterbenc A. Učinek cepljenja proti HPV na breme patoloških sprememb visoke stopnje in raka materničnega vratu: rezultati iz držav, ki so cepljenje uvedle med prvimi. In: Ivanuš U, ur. Zbornik predavanj: 9. izobraževalni dan Programa ZORA; 2019 Nov 12; Brdo pri Kranju, Slovenija. V Ljubljani: Onkološki inštitut; 2019. p. 25–30.
8. World Health Organisation (WHO). Vaccine efficacy, effectiveness and protection. Geneva: World Health Organization; 2021 [cited 2021 Nov 2]. Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/vaccine-efficacy-effectiveness-and-protection>.

9. Dicker RC, Coronado F, Koo D, Parrish RG. Principles of Epidemiology in Public Health Practice. 3rd ed. U.S. Department of Health and Human Services and Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2006 [cited 2021 Nov 2]. Available from: <https://www.cdc.gov/csels/dsepd/ss1978/SS1978.pdf>.
10. Shiko Y, Konno R, Konishi H, Sauvaget C, Ohashi Y, Kakizoe T. Effectiveness of HPV vaccination against the development of high-grade cervical lesions in young Japanese women. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):808.
11. Falcaro M, Castanon A, Ndlela B, Checcini M, Soldan K, Lopez-Bernal J, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet.* 2021 Nov 3; Online First.
12. Johnson Jones ML, Gargano JW, Powell M, Park IU, Nicolai LM, Bennett NM, et al. Effectiveness of 1, 2, and 3 Doses of Human Papillomavirus Vaccine Against High-Grade Cervical Lesions Positive for Human Papillomavirus 16 or 18. *Am J Epidemiol.* 2020;189(4):265–276.
13. Verdoodt F, Dehlendorff C, Kjaer SK. Dose-related Effectiveness of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Against Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Danish Nationwide Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2020;70(4):608–614.
14. Wright TC Jr, Parvu V, Stoler MH, Koshi S, Eckert K, Yanson K, et al. HPV infections and cytologic abnormalities in vaccinated women 21-34 years of age: Results from the baseline phase of the Onclarity trial. *Gynecol Oncol.* 2019;153(2):259–265.
15. Tozawa-Ono A, Kamada M, Teramoto K, Hareyama H, Kodama S, Kasai T, et al. Effectiveness of human papillomavirus vaccination in young Japanese women: a retrospective multi-municipality study. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(4):950–954.
16. Donken R, van Niekerk D, Hamm J, Spinelli JJ, Smith L, Sadarangani M, et al. Declining rates of cervical intraepithelial neoplasia in British Columbia, Canada: An ecological analysis on the effects of the school-based human papillomavirus vaccination program. *Int J Cancer.* 2021;149(1):191–199.
17. Clark M, Jembere N, Kupets R. The impact of a universal human papilloma virus (HPV) vaccination program on lower genital tract dysplasia and genital warts. *Prev Med.* 2021;150:106641.
18. Yagi A, Ueda Y, Nakagawa S, Masuda T, Miyatake T, Ikeda S, et al. A nationwide birth year-by-year analysis of effectiveness of HPV vaccine in Japan. *Cancer Sci.* 2021;112(9):3691–3698.
19. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1340–1348.
20. Uršič Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
21. Ogilvie GS, Naus M, Money DM, Dobson SR, Miller D, Krajden M, et al. Reduction in cervical intraepithelial neoplasia in young women in British Columbia after introduction of the HPV vaccine: An ecological analysis. *Int J Cancer.* 2015;137(8):1931–1937.
22. McClung NM, Gargano JW, Park IU, Whitney E, Abdullah N, Ehlers S, et al. Estimated Number of Cases of High-Grade Cervical Lesions Diagnosed Among Women - United States, 2008 and 2016. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(15):337–343.
23. Benard VB, Castle PE, Jenison SA, Hunt WC, Kim JJ, Cuzick J, et al. Population-Based Incidence Rates of Cervical Intraepithelial Neoplasia in the Human Papillomavirus Vaccine Era. *JAMA Oncol.* 2017;3(6):833–837.
24. Jeriček Klanšček H, Roškar M, Drev A, Pucelj V, Koprivnikar H, Zupanič T, Korošec A. Z zdravjem povezana vedenja v šolskem obdobju med mladostniki v Sloveniji. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2019 [cited 2021 Nov 2]. Available from: [https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/hbsc\\_2019\\_e\\_verzija\\_obl.pdf](https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/hbsc_2019_e_verzija_obl.pdf).