

Cepljenje proti HPV: sodobni dokazi iz raziskav in prakse

Mario Poljak, Polona Maver Vodičar, Anja Šterbenc

Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, Ljubljana

Povzetek

Rezultati številnih kliničnih raziskav in podatki uspešnih nacionalnih programov cepljenja po svetu potrjujejo, da je cepivo proti človeškim papilomavirusom (HPV) učinkovito in izjemno varno. V državah z visoko precepljenostjo že beležijo pomembno upadanje prevalence okužb s HPV, genitalnih bradavic in predrakavih sprememb na materničnem vratu. Ob pojavu domnevnih povezav cepiva s težko opredeljivimi sindromi se ponekod po svetu borijo z nezaupanjem v varnost cepiva proti HPV, vendar so velike populacijske raziskave te povezave ovrgle in potrdile odličen varnostni profil cepiva. Največji izziv predstavlja uvedba cepiva v državah v razvoju, kjer je težko zagotoviti trajnostno finančno podporo in primerno zdravstveno infrastrukturo. Univerzalno cepljenje, ki zajema tudi dečke/moške, je na voljo le v posameznih državah, vendar se njihovo število počasi povečuje. V Sloveniji je bilo cepivo proti HPV v letu 2009 uvedeno v nacionalni program cepljenja za deklice v 6. razredu osnovne šole, precepljenost je žal le okoli 50 %.

Ključne besede: človeški papilomavirusi, HPV, cepljenje, učinkovitost, varnost, implementacija

Uvod

Človeški papilomavirusi (angl. *human papillomaviruses*, HPV) so heterogena skupina virusov, ki so etiološko povezani z nastankom številnih benignih, predrakavih in rakavih sprememb epitelijske sluznice in kože pri človeku. Klinično najpomembnejši genotipi HPV spadajo v rod Alfa; med njimi sta nizkorizična genotipa HPV-6 in HPV-11 glavna povzročitelja genitalnih bradavic in papilomov grla, visokorizični genotipi HPV (najpomembnejša sta HPV-16 in HPV-18, sledijo pa jim HPV-31, HPV-33, HPV-35, HPV-39, HPV-45, HPV-51, HPV-52, HPV-56, HPV-58 in HPV-59) pa so v svetovnem merilu etiološko povezani s praktično 100 % primerov raka materničnega vratu, 88 % raka zadnjika, 78 % nožnice, 25 % raka vulve, 50 % raka penisa ter 31 % raka ustnega dela žrela (1).

Okužba s HPV je najpogostejša spolno prenosljiva okužba na svetu; ocenjujejo, da se vsaj enkrat v življenju s HPV okuži večina spolno aktivnih oseb (2). Čeprav je večina okužb s HPV prehodne narave, se pri 5–10 % okuženih žensk razvije trajna okužba, ki predstavlja večje tveganje za razvoj malignih novotvorb.

Trenutno imajo dovoljenje za splošno uporabo tri cepiva: dvovalentno cepivo *Cervarix* (GlaxoSmithKline Biologicals, Belgija), ki ščiti pred okužbo s HPV-16 in HPV-18, štirivalentno cepivo *Gardasil/Silgard* (Merck

& Co., ZDA/Sanofi Pasteur MSD, Francija), ki ščiti pred okužbo s HPV-6/-11/-16/-18, in devetvalentno cepivo *Gardasil 9* (Merck & Co.), ki ščiti pred okužbo s HPV-6/-11/-16/-18/-31/-33/-45/-52/-58.

Uporaba cepiv proti HPV – kopičenje kliničnih dokazov in širitev indikacij

Učinkovitost in varnost dvovalentnega in štirivalentnega cepiva pri preprečevanju okužbe s tarčnimi genotipi HPV in posledično pri preprečevanju nastanka predrakavih sprememb, povezanih s HPV, sta bili obsežno opredeljeni v številnih kliničnih raziskavah v zadnjih dveh desetletjih. Številnim dvojno slepim randomiziranim nadzorovanim kliničnim poizkusom faze III na ženskah v starosti 15–26 let so sledile raziskave učinkovitosti in varnosti na starejši populaciji žensk, populaciji moških in različnih subpopulacijah, kot so moški, ki imajo spolne odnose z moškimi, bolniki, okuženi s HIV in drugi. Na podlagi ugotovitev kliničnih raziskav sta leta 2006 ameriška Agencija za zdravila in hrano (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) in Evropska agencija za zdravila (angl. *European Medicines Agency*, EMA) odobrili štirivalentno cepivo proti HPV za preprečevanje genitalnih bradavic in predrakavih sprememb ter raka materničnega vratu, nožnice in zunanlega spolovila, povzročeni s genotipi HPV-6/-11/-16/-18, za ženske v starosti 9–26 let. Dvovalentno cepivo proti HPV je

EMA odobrila leta 2007, FDA pa leta 2009 za preprečevanje predrakavih sprememb in raka materničnega vratu, ki jih povzročata genotipa HPV-16/18 pri ženskah v starosti 9–25 let. Indikacije štirivalentnega cepiva so bile v letu 2009 razširjene na moške v enaki starostni skupini za preprečevanje genitalnih bradavic, leta 2010 pa še na predrakave spremembe in rak zadnjika za oba spola.

Od oktobra 2014 dalje Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) priporoča uporabo dveh odmerkov dvovalentnega ali štirivalentnega cepiva proti HPV pri osebah, ki s cepljenjem začnejo pred dopolnjenim 15. letom (3). Odločitev temelji na rezultatih raziskav, ki so dokazale, da je protitelesni odgovor po dveh prejetih odmerkih tako po kakovosti kot tudi trajanju zaščite v tej starostni skupini enakovreden odgovoru, ki ga v višjih starostnih skupinah sicer zagotovijo trije odmerki. Najnovejša raziskava na deklkah v starosti 10–18 let, ki trenutno poteka v Indiji, pa nakazuje, da se sicer 2- do 3-krat nižja, vendar še vedno ustrezna raven protiteles, ki je stabilen vsaj štiri leta, vzpostavi že po enem samem odmerku cepiva (4).

V letu 2014 odobreno devetvalentno cepivo proti HPV, ki vključuje sedem visokorizičnih genotipov HPV, povečuje potencial za preprečevanje raka materničnega vratu z dosedanjih 70 %, doseženih z dvovalentnim in štirivalentnim cepivom, na več kot 90 % (5). Indikacije za preprečevanje s HPV povezanih sprememb pri devetvalentnem cepivu ostajajo enake kot pri štirivalentnem cepivu. Klinične študije so pokazale, da devetvalentno cepivo spodbudi enakovreden protitelesni odziv proti genotipom HPV-6/-11/-16/-18 kot štirivalentno cepivo, hkrati pa učinkovito zaščiti tudi pred okužbo s HPV-31/-33/-45/-52/-58, pri čemer je pogostnost stranskih učinkov primerljiva s štirivalentnim cepivom. Tudi za devetvalentno cepivo na podlagi raziskav imunogenosti od 2016 velja, da v starostni skupini do 15 let pri obeh spolih zadostuje cepljenje z dvema odmerkoma (6).

Čeprav je incidenca okužb s HPV najvišja pri mladih kmalu po začetku spolne aktivnosti, v nekaterih državah opažajo drugi višek okužb s HPV pri odraslih v srednjih letih, morda zaradi večjega števila ločitev in novih partnerstev v tem obdobju (7). Pri posameznikih tako ostaja tveganje za svežo okužbo s HPV tudi v kasnejšem življenjskem obdobju, cepivo pa se je tudi pri kohortah starejših ljudi izkazalo za varno in je zagotovilo učinkovito zaščito pred svežo okužbo s tarčnimi genotipi HPV, predvsem pri ženskah brez dokazov predhodne okužbe z genotipi HPV, vključenimi v

cepivo (8). Posledično je FDA 5. oktobra 2018 odobrila uporabo devetvalentnega cepiva tudi za ženske in moške v starostni skupini 27–45 let (9).

Učinkovitost cepiv proti HPV v realnem življenju

Glede na naravni potek novotvorb, ki so vzročno povezane z okužbo s HPV, je bilo pričakovati, da se bo učinkovitost cepiva proti HPV na populacijski ravni najprej odražala v zmanjšanju incidence okužb z genotipi HPV, vključenimi v cepivo, ter zmanjšanju incidence genitalnih bradavic (v državah, kjer so uporabljali štirivalentno cepivo). Temu naj bi sledilo zmanjšanje incidence predrakavih sprememb, medtem ko lahko konkretnije znižanje incidence raka materničnega vratu zaradi dolge karcinogeneze pričakujemo šele v daljšem časovnem obdobju. Najobsežnejši sistematični pregled 26 randomiziranih kliničnih poskusov je nedvomno potrdil, da cepivo proti HPV učinkovito preprečuje predrakave spremembe materničnega vratu pri cepljenih ženskah v kontroliranih pogojih kliničnih študij (10). V realnem življenju pa je bil opazen dramatičen populacijski učinek na prevalenco okužb s HPV, trajnih okužb s HPV, genitalnih bradavic in cervikalne intraepitelijske neoplazije celo v državah z zgolj 50 % precepljenostjo (11). Sistematični pregled globalnih izkušenj s štirivalentnim cepivom v prvem desetletju je pokazal zmanjšanje števila okužb s HPV-6/-11/-16/-18 in genitalnih bradavic za 90 %, cervikalnih intraepitelijskih neoplazij (CIN) nizke stopnje za 45 % in visoke stopnje za 85 %, učinek pa je bil viden že po štirih letih izvajanja cepljenja proti HPV tudi v državah z nizko precepljenostjo (12).

O pomembnem upadu incidence okužb s tarčnimi genotipi HPV v zadnjih letih poročajo iz številnih razvitih držav: Avstralije, ZDA, skandinavskih držav, Anglije, Škotske, Nizozemske, pa tudi iz držav v razvoju kot je Gana. Poleg drastičnega upada okužb s tarčnimi genotipi HPV, ki so vključeni v dvovalentno oziroma štirivalentno cepivo, številne raziskave nakazujejo tudi pomembno zmanjšanje okužb s HPV-31/-33/-45, kar nakazuje na vzpostavitev navzkrižne zaščite pred sorodnimi genotipi HPV (11, 13, 14). Dodatno so v raziskavah ugotavljali pojav čredne imunosti, saj je bilo mogoče opaziti zmanjšanje incidence okužb s tarčnimi genotipi HPV in genitalnih bradavic tudi v kohortah necepljenih žensk in moških (12, 15–18).

V letu 2018 so bili objavljeni prvi dokazi o zmanjšanju incidence ponavljajoče respiratorne papilomatoze (redke bolezni, povzročene z okužbo s HPV-6/-11,

najpogosteje pridobljene ob rojstvu) pri otrocih v obdobju 2012–2016 kot posledice uspešnega nacionalnega programa cepljenja v Avstraliji (19).

V državah z večletnim dobro izvajanim nacionalnim programom cepljenja je že opazen tudi znaten populacijski upad prevalence predrakavih sprememb materničnega vratu. V Avstraliji so prvi upad pri najmlajši kohorti žensk (<20 let) opazili že v prvih letih izvajanja programa, vpliv cepljenja na znižanje prevalence predrakavih sprememb materničnega vratu za 21 % pa je bil v letu 2014 opazen tudi pri kohorti žensk, ki so bile v času cepljenja stare 18–26 let in v velikem deležu spolno aktivne (20). Podobno spodbudni rezultati so vidni tudi na Švedskem, kjer so na podlagi analize 1,4 milijona žensk dokazali, da cepivo učinkovito preprečuje CIN druge ali višje stopnje (CIN2+) pri ženskah, ki so bile v času cepljenja stare 17 (75%), 17–19 (46%) oziroma 20–29 let (22%) (21). V ekološki študiji v ZDA, ki je zajela več kot 9 milijonov žensk, so med 2007 in 2014 ugotavljali 59,2 % in 39,8 % zmanjšanje števila primerov CIN2+ pri ženskah v starosti 15–19 in 20–24 let (22). Da je učinkovitost cepiva pri deklacijah tudi po več kot 10 letih nad 90 %, dokazuje študija, ki spremlja ženske iz štirih skandinavskih držav: po 12 letih spremljanja v celotni kohorti niso odkrili nobenega primera CIN2+, ki bi bil posledica okužbe s HPV-16 ali HPV-18 (23).

Nedavno sta bili objavljeni vmesni analizi finske razi-skave, ki s pomočjo finskega registra raka spremlja dolgoročno učinkovitost dvovalentnega in štirivalentnega cepiva za preprečevanje CIN3 in invazivnega raka pri ženskah, ki so bile cepljene med leti 2003 in 2005 v okviru randomiziranih kliničnih raziskav. Po 4,5–10 letih spremljanja so odkrili 75 primerov CIN3 pri necepljenih ženskah in štiri primere CIN3 pri cepljenih ženskah; od tega so bili trije primeri posledica okužbe HPV-16, v vseh treh primerih pa je bila dokazana predhodna okužba s HPV-16 že v času cepljenja (24). V raziskavi, ki je opredeljevala učinkovitost cepiva za preprečevanje invazivnega raka, so v kohorti necepljenih žensk odkrili 10 primerov invazivnega raka (osem primerov raka materničnega vratu, en primer raka zunanjega spolovila in en primer raka ustnega dela žrela) in nobenega primera invazivnega raka v kohorti cepljenih žensk (25). To je prvi objavljeni dokaz, da cepivo učinkovito ščiti pred invazivnimi raki, povzročenimi s HPV (25).

Avstralija bo po vsej verjetnosti postala prva država na svetu, ki bo izkoreninila rak materničnega vratu. Nedavno objavljena modelna analiza predvideva, da bo umrljivost zaradi raka materničnega vratu v

Avstraliji leta 2034 manj kot 1 na 100.000 žensk, kar potrjuje izjemno učinkovitost njihovega nacionalnega preventivnega programa (26).

Varnost cepiv proti HPV

Varnost cepiv proti HPV je bila celovito preizkušana, od strogih evalvacij v številnih raziskavah pred izdajo dovoljenja, do obsežnega spremljanja stranskih učinkov s pomočjo aktivnega in pasivnega nadzora v okviru uporabe cepiva v realnem življenju. Sistematični pregled randomiziranih kliničnih raziskav je glede varnosti cepiv z veliko gotovostjo pokazal, da je bilo tveganje za resne neželene učinke v skupinah cepljenih proti HPV primerljivo s skupinami, ki so prejele placebo ali katero koli drugo cepivo (10).

Kljub temu so vzniknile govorice o domnevni povezavi cepiva s težko opredeljivimi sindromi s heterogeno in pogosto nejasno etiologijo ter slabo opredeljeno epidemiologijo. Čeprav brez jasnih dokazov, so strahovi pred tovrstnimi »stranskimi učinki« in nezaupanje v varnost cepiva resno ogrozili že uveljavljene in ponekod tudi zelo uspešne nacionalne programe cepljenja.

Na Danskem, kjer so v prvih letih nacionalnega programa cepljenja dosegali 80–90 % precepljenost, je leta 2012 domnevna povezava cepiva proti HPV s sindromom posturalne ortostatske tahikardije (angl. *postural orthostatic tachycardia syndrome*, POTS), predstavljena v dokumentarnem filmu in razširjena preko socialnih medijev, povzročila dramatičen upad precepljenosti na zgolj 20–30 % (27). Čeprav je bila povezava jasno ovržena, se je precepljenost ponovno povzpela nad 70 % šele leta 2018. Posledično je tretjina deklet, ki bi lahko bila cepljena pravočasno, cepivo prejela šele v času, ko so že bile spolno aktivne, dobre začetne možnosti za vzpostavitev čredne imunosti pa so bile preložene za približno 4–5 let (27).

Na Japonskem je senzacionalistično poročanje medijev o pojavu kompleksnega regionalnega bolečinskega sindroma (angl. *complex regional pain syndrome*, CRPS) pri redkih cepljenih posameznikih leta 2013 povzročilo umik vladnega priporočila za cepljenje proti HPV, kljub pomanjkanju znanstvenih dokazov ali podrobnih medicinskih preiskav primerov. Precepljenost je z več kot 70 % v trenutku strmoglavila na 3,9 % (28).

Globalni svetovni odbor za varnost cepiv pri SZO (angl. *Global Advisory Committee on Vaccine Safety*,

GACVS) je po pregledu podatkov konec leta 2015 zaključil, da ni dokazov za povezavo med cepivom proti HPV in POTS ali CRPS. Poleg tega so številna znanstvena poročila v zadnjem času ovrgla povezavo med cepivom proti HPV in sindromi kot so POTS, CRPS, sindrom kronične utrujenosti, primarna odpoved ovarijev in drugimi težko opredeljivimi stanji, pa tudi med različnimi avtoimunskimi in nevrološkimi boleznimi, vensko tromboembolijo in možgansko kapjo, anafilakso in ostalimi resnimi neželenimi učinki. Tako je poročilo o varnosti cepiva po 80 milijonih apliciranih odmerkov v ZDA pokazalo, da ima cepivo proti HPV odličen varnostni profil brez zaznanih varnostnih signalov, z izjemo sinkope, ki pa je znan možni neželeni dogodek po vsakem cepljenju in ga je mogoče preprečiti (29). Dve veliki skandinavski študiji sta pokazali, da ni povezave med štirivalentnim cepivom in nastankom avtoimunskih bolezni tako pri deklicah kot tudi pri dečkih (30, 31). V raziskavi, ki je zajela skoraj 135.000 cepljenih žensk na Finskem, niso potrdili nobene povezave med dvovalentnim cepivom in 38 preiskovanimi možnimi neželenimi učinki, med katerimi so pod drobnogled vzeli tudi razvpite POTS, CRPS in sindrom kronične utrujenosti (32).

Treba je poudariti, da časovna povezanost med cepljenjem proti HPV in pojavom različnih simptomov ne pomeni tudi vzročne povezanosti. Vse neželenne dogodke je potrebno natančno prijavljati, poročila podrobno pregledati in oceniti pomen in povezanost s cepljenjem.

Izzivi in ovire pri uvedbi cepljenja proti HPV

Cepivo proti HPV je bilo v prvih letih obstoja na voljo le v nacionalnih programih visoko razvitih držav. V globalni študiji precepljenosti s cepivom proti HPV so ocenili, da je bilo do oktobra 2014 v nacionalni program cepljenja zajetih 118 milijonov žensk, vendar so od tega predstavljale ženske iz držav v razvoju le 1 % (33). Najmanj en odmerek cepiva proti HPV je prejelo 59 milijonov žensk, popolno cepljenih pa je bilo 47 milijonov žensk, kar predstavlja 1,4 % svetovne populacije žensk (33). Čeprav je na svetovni ravni le 14 % vseh primerov raka materničnega vratu diagnosticiranih v razvitih državah, kar 70 % precepljenih žensk prihaja iz teh držav; nasprotno pa več kot dve tretjini svetovnega bremena raka materničnega vratu nosijo države v razvoju, ki bi najbolj potrebovale učinkovit nacionalni program cepljenja proti HPV (33).

S pomočjo donatorjev in s podporo globalnih partnerjev kot so SZO, PAHO (angl. *Pan American Health*

Organization) in GAVI (angl. *The Global Vaccine Alliance*), ki povečujejo dostopnost cepiv po subvencioniranih cenah, se je v zadnjih letih nekoliko povečalo tudi število držav v razvoju z nacionalnim programom cepljenja. Nedavni pregled izkušenj s cepljenjem proti HPV znotraj demonstracijskih projektov ali nacionalnih programov v 45 državah z nizkim in nižjim srednjim prihodkom je pokazal, da je v teh državah precepljenost večinoma dosegala 70–90 %, povsod pa presegala 50 % (34). Kljub neizmerno slabši zdravstveni infrastrukturi je tako precepljenost višja kot v nekaterih razvitih državah, npr. Franciji in ZDA. Nacionalni program cepljenja je bil do 4. oktobra 2018 na voljo v 91 državah sveta, kar predstavlja manj kot polovico držav na svetu (35).

Ključne izzive za uvedbo cepljenja proti HPV predstavljajo: i) visoke cene cepiv; ii) nezadostna zdravstvena infrastruktura v državah v razvoju, kjer pogosto sicer obstaja utečen sistem cepljenja dojenčkov in otrok, ne pa tudi adolescentov; iii) doseganje ciljne populacije in vzdrževanje ustrezne ravni precepljenosti; in iv) napačne predstave javnosti o varnosti in učinkovitosti cepiva ter prepočasno ali nezadostno ukrepanje zdravstvenih avtoritet ob pojavu kontroverznih zgodb o stranskih učinkih.

Dodaten izziv predstavlja uvedba cepljenja proti HPV za dečke/moške. Čeprav večino bremena raka, povezanega s HPV, predstavlja rak materničnega vratu, pa je v ZDA že leta 2015 incidenca raka ustnega dela žrela, ki je pogostejši pri moških, presegla incidenco raka materničnega vratu (36). Poleg tega sta za prenos HPV odgovorna oba spola, pri čemer bi imelo univerzalno cepljenje bistveno večji vpliv na preprečevanje raka materničnega vratu zaradi vzpostavitve kolektivne zaščite. Hkrati bi lahko s cepljenjem obeh spolov zmanjšali prevalenco drugih rakov, povezanih s HPV, hitreje in učinkoviteje pa bi se zmanjšala tudi prevalenca genitalnih bradavic.

Po tem ko je FDA odobrila cepivo za moške, je v letu 2011 le ZDA omogočila cepljenje dečkov v okviru nacionalnega programa; do leta 2015 je priporočilo za cepljenje v okviru nacionalnega programa na dečke razširilo še pet držav (Kanada, Avstralija, Izrael, Trinidad in Tobago, Madžarska), do leta 2018 pa se je število držav že povzpelo na 27, kar kaže na spodbuden trend k širši dostopnosti cepiva za oba spola (37).

Cepljenje proti HPV v Sloveniji

V Sloveniji je bilo štirivalentno cepivo proti HPV na

voljo samoplačniško od decembra 2006, v shemo nacionalnega programa cepljenja pa je bilo uvedeno leta 2009, ko smo začeli cepiti deklice v 6. razredu osnovne šole v starosti 11–12 let s tremi odmerki cepiva, od šolskega leta 2014/2015 pa po priporočilu SZO z dvema odmerkoma cepiva. Od druge polovice leta 2016 je pri nas na voljo devetvalentno cepivo proti HPV, ki je v nacionalnem programu zamenjalo štirivalentno cepivo. Cepijo se lahko tudi deklice in ženske, ki so obiskovale 6. razred v šolskem letu 2009/2010 ali kasneje in še niso bile cepljene (zamu-dnice), pri čemer se cepljenje opravi s številom odmerkov glede na starost ob prvem cepljenju (dva ali trije odmerki). Za vse ostale je cepljenje proti HPV samoplačniško.

Žal precepljenost proti HPV šestošolk v Sloveniji vsa leta obstoja nacionalnega programa niha med 44 % in 55,3 %, v povprečju pa ostaja pod 50 %. Opazne so precejšnje razlike v precepljenosti po zdravstvenih regijah, saj je v Ravnah na Koroškem cepljenih skoraj 80 % deklic, medtem ko v Ljubljani precepljenost vsa leta komaj presega 30 %. S tako precepljenostjo ostaja potencial cepiva proti HPV v veliki meri neizkoriščen, vzroke pa je iskati v nezaupanju in slabi ali napačni obveščeniosti javnosti in zdravstvenih delavcev, ki naj bi cepljenje promovirali in izvajali, pa tudi v premajhni podpori odgovornih državnih ustanov in organov.

Cepljenje dečkov je pri nas možno od 9. leta starosti dalje, vendar le-ti niso vključeni v nacionalni program cepljenja. Posamezne regije so se v zadnjih letih odločile za financiranje cepljenja dečkov iz občinskega proračuna, precepljenost pa v zadnjih dveh letih dosega 25 – 69 % (38).

Zaključek

Čeprav sprejeto z oklevanjem, kritizirano zaradi visokih cen in pospremljeno s kontroverznimi zgodbami, ki rušijo že dobro vpeljane nacionalne programe cepljenja, cepivo proti HPV predstavlja revolucionarni korak v preprečevanju rakov povezanih s HPV, predvsem raka materničnega vratu. V kombinaciji s presejalnim programom lahko cepljenje proti HPV drastično zmanjša zbolewnost in umrljivost zaradi raka materničnega vratu. Po dvanajstih letih uporabe so nekatere države z visoko precepljenostjo ciljne populacije na dobri poti k izkoreninjenju te bolezni. Vendar v številnih državah v razvoju, kjer je incidenca raka materničnega vratu najvišja, nimajo učinkovitega nacionalnega programa cepljenja, po drugi

strani pa se ponekod v razvitih državah kljub dokazani učinkovitosti in varnosti cepiva borijo z nizko precepljenostjo. V prihodnosti bo potrebno za doseganje polnega potenciala cepiva zagotoviti razpoložljivost cepiva proti HPV obema spoloma, širši starostni skupini in vsem državam sveta.

Literatura

1. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017;141(4):664–70.
2. Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/52–61.
3. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014-Recommendations. *Vaccine*. 2015;33(36):4383–4.
4. Sankaranarayanan R, Joshi S, Muwonge R, Esmey PO, Basu P, Prabhu P, et al. Can a single dose of human papillomavirus (HPV) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an Indian study. *Vaccine*. 2018;36(32 Pt A):4783–91.
5. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2015;372(8):711–23.
6. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, Soerdal T, Lazarus E, Chokephaibulkit K, et al. Immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine using 2-dose regimens in girls and boys vs a 3-dose regimen in women. *JAMA*. 2016;316(22):2411–21.
7. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*. 2010;202(12):1789–99.
8. Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, Garland SM, Chatterjee A, Lazcano-Ponce E, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(10):1154–68.
9. FDA. FDA approves expanded use of Gardasil 9 to include individuals 27 through 45 years old. [cited 2018 Okt 10]. Available from: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm622715.htm>.
10. Arbyn M, Xu L, Simoons C, Martin-Hirsch PPL. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD009069.
11. Drolet M, Bénard É, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd

- effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(5):565–80.
12. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis.* 2016;63(4):519–27.
 13. Cameron RL, Kavanagh K, Pan J, Love J, Cuschieri K, Robertson C, et al. Human papillomavirus prevalence and herd immunity after introduction of vaccination program, Scotland, 2009–2013. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(1):56–64.
 14. Donken R, King AJ, Bogaards JA, Woestenbergh PJ, Meijer CJLM, de Melker HE. High Effectiveness of the Bivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Against Incident and Persistent HPV Infections up to 6 Years After Vaccination in Young Dutch Women. *J Infect Dis.* 2018;217(10):1579–89.
 15. Kahn JA, Widdice LE, Ding L, Huang B, Brown DR, Franco EL, et al. Substantial decline in vaccine-type human papillomavirus (HPV) among vaccinated young women during the first 8 years after HPV vaccine introduction in a community. *Clin Infect Dis.* 2016;63(10):1281–7.
 16. Bollerup S, Baldur-Felskov B, Blomberg M, Baandrup L, Dehlendorff C, Kjaer SK, et al. Significant reduction in the incidence of genital warts in young men 5 years into the danish human papillomavirus vaccination program for girls and women. *Sex Transm Dis.* 2016;43(4):238–42.
 17. Pillsbury AJ, Quinn HE, Evans TD, McIntyre PB, Brotherton JML. Population-Level Herd Protection of Males From a Female Human Papillomavirus Vaccination Program: Evidence from Australian Serosurveillance. *Clin Infect Dis.* 2017;65(5):827–32.
 18. Machalek DA, Garland SM, Brotherton JML, Bateson D, McNamee K, Stewart M, et al. Very Low Prevalence of Vaccine Human Papillomavirus Types Among 18- to 35-Year Old Australian Women 9 Years Following Implementation of Vaccination. *J Infect Dis.* 2018;217(10):1590–600.
 19. Novakovic D, Cheng ATL, Zurynski Y, Booy R, Walker PJ, Berkowitz R, et al. A Prospective study of the incidence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis after implementation of a national HPV vaccination program. *J Infect Dis.* 2018;217(2):208–12.
 20. Brotherton JM, Gertig DM, May C, Chappell G, Saville M. HPV vaccine impact in Australian women: ready for an HPV-based screening program. *Med J Aust.* 2016;20:184–184e1.
 21. Herweijer E, Sundström K, Ploner A, Uhnoo I, Sparén P, Arnheim-Dahlström L. Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: a population-based study. *Int J Cancer.* 2016;138(12):2867–74.
 22. Flagg EW, Torrone EA, Weinstock H. Ecological association of human papillomavirus vaccination with cervical dysplasia prevalence in the United States, 2007–2014. *Am J Public Health.* 2016;106(12):2211–8.
 23. Kjaer SK, Nygård M, Dillner J. A 12-year follow-up on the long-term effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in 4 Nordic countries. *Clin Infect Dis.* 2018;66(3):339–45.
 24. Lehtinen M, Lagheden C, Luostarinen T, Eriksson T, Apter D, Harjula K, et al. Ten-year follow-up of human papillomavirus vaccine efficacy against the most stringent cervical neoplasia end-point-registry-based follow-up of three cohorts from randomized trials. *BMJ Open.* 2017;7(8):e015867.
 25. Luostarinen T, Apter D, Dillner J, Eriksson T, Harjula K, Natunen K, et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int J Cancer.* 2018;142(10):2186–7.
 26. Hall MT, Simms KT, Lew JB, Smith MA, Brotherton JM, Saville M, et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *Lancet Public Health.* In press 2018.
 27. Lyng E, Skorstengaard M, Lübker CL, Thamsborg L. HPV-vaccination impact in Denmark: is the vaccine working? *Expert Rev Vaccines.* 2018;17(9):765–7.
 28. Ueda Y, Enomoto T, Sekine M, Egawa-Takata T, Morimoto A, Kimura T. Japan's failure to vaccinate girls against human papillomavirus. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(3):405–6.
 29. Gee J, Weinbaum C, Sukumaran L, Markowitz LE. Quadrivalent HPV vaccine safety review and safety monitoring plans for nine-valent HPV vaccine in the United States. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(6):1406–17.
 30. Grönlund O, Herweijer E, Sundström K, Arnheim-Dahlström L. Incidence of new-onset autoimmune disease in girls and women with pre-existing autoimmune disease after quadrivalent human papillomavirus vaccination: a cohort study. *J Intern Med.* 2016;280(6):618–26.
 31. Frisch M, Besson A, Clemmensen KKB, Valentiner-Branth P, Mølbak K, Hviid A. Quadrivalent human papillomavirus vaccination in boys and risk of autoimmune diseases, neurological diseases and venous thromboembolism. *Int J Epidemiol.* 2018;47(2):634–41.
 32. Skufca J, Ollgren J, Artama M, Ruokokoski E, Nohynek H, Palmu AA. The association of adverse events with bivalent human papilloma virus vaccination: A nationwide register-based cohort study in Finland. *Vaccine.* 2018;36(39):5926–33.
 33. Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, Herrero R, Bray F, Bosch FX. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Glob Health.* 2016;4(7):e453–63.
 34. Gallagher KE, Howard N, Kabakama S, Mounier-Jack S, Burchett HED, LaMontagne DS, et al. Human papillomavirus (HPV) vaccine coverage achievements in low and middle-income countries 2007-2016. *Papillomavirus Res.* 2017;4: 2–8.

35. WHO. Vaccine in National Immunization Programme Update – World Health Organization. [cited 2018 Okt 10]. Available from:
http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx
36. Van Dyne EA, Henley SJ, Saraiya M, Thomas CC, Markowitz LE, Benard VB. Trends in Human Papillomavirus-Associated Cancers - United States, 1999-2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018;67(33):918–24.
37. Phillips M, Morais E, Kothari S, Tantri A, Parellada CI, Cashat M, et al. Evolution of gender-neutral HPV vaccination in national immunization programs around the world. 32nd International Papillomavirus Conference; 2018 Oct 2–6; Sydney, Australia. Poster IPVC8-0348.
38. Janja Schweiger Nemanič. Kaj se dogaja na področju cepljenja dečkov s HPV cepivom /GNV - gender neutral vaccine. Sekcija za šolsko, študentsko in adolescentno medicino. Strokovno srečanje – HPV cepljenje; 2018 Sept 10; Ljubljana, Slovenija.