

Szczepienia przeciwko HPV. Czy informacja dociera do twoich pacjentek?

Jessica A. Kahn, MD, MPH, Kristen Feemster, MD, MPH, Paula J. Adams Hillard, MD

Ginekolodzy mogą odegrać ważną rolę w kształceniu nastolatek, młodych kobiet oraz matek tych kobiet na temat bezpieczeństwa, skuteczności i zaleceń klinicznych dotyczących szczepień HPV, tym samym zwiększając odsetek osób poddających się szczepieniu.



Szczepionki przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (human papillomavirus, HPV) są obiecującym podstawowym narzędziem prewencji raka szyjki macicy i innych chorób związanych z zakażeniem HPV. Osiągnięcie wysokiego wskaźnika szczepień w głównej docelowej grupie wiekowej stanowi jednak poważne wyzwanie.

Chociaż lekarze pediatrizy ogrywiają kluczową rolę we wprowadzaniu w życie zaleceń dotyczących szczepień przeciwko HPV u dzieci i nastolatek, ginekolodzy i położnicy odgrywają równie ważną rolę w nadrabianiu zaległości w szczepieniach w populacji dorosłych kobiet.¹ Wizyty nastolatek i młodych kobiet u ginekologa dotyczą przede wszystkim metod zapobiegania ciąży i chorobom przenoszonym drogą płciową oraz ich leczenia, zaburzeń krwawie-

Dr Kahn, assistant chair of academic affairs and faculty development, associate professor of pediatrics, Division of Adolescent Medicine, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Ohio.

Dr Feemster, assistant professor of pediatrics, Division of Infectious Diseases, Children's Hospital of Philadelphia, Pennsylvania.

Dr Hillard, chief of the Division of Gynecologic Specialties, professor of obstetrics and gynecology, Stanford University School of Medicine, Kalifornia.

Dr Kahn jest współprowadzącą badanie kliniczne finansowane przez National Institutes of Health, poświęcone szczepieniom HPV u nastolatek zakażonych HIV, na potrzeby którego Merck Inc dostarcza testy na immunogenność szczepionki przeciwko HPV. Autorki nie zgłaszają żadnych innych konfliktów interesów związanych z niniejszym artykułem.

nia, bolesnych miesiączek i profilaktyki. Takie wizyty młodych pacjentek stanowią okazję do zwiększenia odsetka osób szczepionych i, potencjalnie, zmniejszenia częstości zakażeń HPV oraz występowania zmian poprzedzających raka szyjki macicy. Wizyta u ginekologa-położnika może być głównym lub nawet jedynym kontaktem nastolatek i młodych kobiet z systemem opieki zdrowotnej, co stwarza dogodne warunki do popularyzowania szczepień.²

Zakażenie HPV

Szacuje się, że około 80% mężczyzn i kobiet zostanie zakażonych HPV w ciągu swojego życia.¹ Podobnie jak w przypadku innych chorób przenoszonych drogą płciową, HPV nieproporcjonalnie częściej dotyczy nastolatek i młodych kobiet. W przeprowadzonym niedawno w Stanach Zjednoczonych badaniu kobiet 25% uczestniczek w wieku 14-19 lat i 45% w wieku 20-24 lat było zakażonych co najmniej jednym typem HPV.³ Do zakażenia HPV często dochodzi w ciągu kilku miesięcy od pierwszego stosunku płciowego, nawet wśród kobiet mających tylko jednego partnera seksualnego.⁴ Liczba partnerów seksualnych stanowi pojedynczy najważniejszy czynnik ryzyka zakażenia HPV.⁵

Choć większość zakażeń HPV pozostaje bezobjawowych, u pewnego odsetka zakażonych dojdzie do wystąpienia objawów klinicznych. Zakażenia typami HPV związanymi z małym ryzykiem, HPV-6 i HPV-11, odpowiadają za około 90% brodawek narządów płciowych i odbytu oraz nawrotowej brodawczakowatości układu oddechowego.⁶ Zakażenia typami wysokiego ryzyka, HPV-16 lub HPV-18, odpowiadają za około 50% przypadków śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 3 stopnia oraz 70% raków szyjki macicy.⁷ Zakażenie tymi lub innymi typami HPV dużego ryzyka prawdopodobnie odpowiadają nawet za 100% wszystkich raków szyjki macicy, około 90% raków odbytu i co najmniej 50% raków sromu, pochwy i prącia.⁸

W Stanach Zjednoczonych co roku raka szyjki macicy rozpoznaje się u około 13 000 kobiet i co roku około 5200 umiera z powodu tej choroby.⁹ Na całym świecie rak szyjki macicy jest drugim pod względem częstości występowania typem nowotworu u kobiet. Co roku rozpoznawany jest u około 490 000 kobiet, a około 270 000 z nich umiera.¹⁰ Szczepienie przeciwko HPV może istotnie ograniczyć zachorowalność i śmiertelność związane z HPV zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i w pozostałych częściach świata.

Szczepionki przeciwko HPV

Antygenem w dwu- i czterowalentnych szczepionkach jest białko kapsydu HPV L1. To białko uzyskuje się w wyniku ekspresji z wykorzystaniem technologii rekombinacji. Samodzielnie składa się w cząstki zbliżone budową do cząstek wirusa (virus-like particles, VLP). VLP morfologicznie są identyczne z wirionami HPV i wywołują odpowiedź ze strony gospodarza w postaci wytwarzania przeciwciał neutralizujących wirusa. Ponieważ jednak nie zawierają wirusowego DNA, nie prowadzą do zakażenia ani rozwoju choroby nowotworowej. Szczepionka czterowalenta zawiera antygeny VLP dla HPV-6, 11, 16 i 18, szczepionka bivalenta zawiera antygeny VLP dla HPV-16 i HPV-18. W obu szczepionkach wykorzystuje się adiuwanty zawierające aluminium, ale żadna z nich nie zawiera timerosalu ani antybiotyków. Szczepionki są znacznie bardziej immunogenne niż naturalne zakażenie i prowadzą do uzyskania wyższego miana przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko białku L1.

W badaniach klinicznych z udziałem kobiet, w celu oceny skuteczności szczepień, zamiast częstości występowania raka szyjki macicy jako punkty końcowe wykorzystano częstość występowania CIN 2/3 lub gruczolakoraków szyjki macicy *in situ*. Niemal u wszystkich uczestników badań klinicznych oceniających obie szczepionki doszło do serokonwersji. Bardziej nasiloną odpowiedź obserwowano

w grupie osób młodszych, w porównaniu do starszych, zarówno w przypadku mężczyzn, jak i kobiet.¹¹⁻¹⁶ Chociaż minimalne stężenia przeciwciał, zapewniające ochronę przed zakażeniem, nie są znane, badania kliniczne wykazały, że podwyższone ich miano utrzymujące się po 8 latach od szczepienia nadal było wystarczające do zapobieżenia zakażeniu HPV i rozwoju CIN.

U kobiet wcześniej niezakażonych HPV-16 i HPV-18 obie szczepionki okazały się skuteczne w 90-100% w zapobieganiu utrzymującemu się zakażeniu HPV, CIN 2/3 i gruczolakoraków *in situ* wywoływanych tymi typami HPV.^{11-13,17} Szczepionka czterowalenta wykazywała równie dużą skuteczność w zapobieganiu brodawkom narządów płciowych i odbytu oraz zmianom przedrakowym sromu i pochwy wywołwanym zakażeniem HPV-6, 11, 16 i 18.¹⁸

U kobiet wcześniej zakażonych typem HPV obecnym w szczepionce w chwili jej podania szczepionki przeciwko HPV nie będą zapobiegały zakażeniom ani chorobom wywołanym przez ten typ wirusa.¹⁹ Dysponujemy dowodami, że u kobiet obie szczepionki zapewniają umiarkowaną ochronę krzyżową przeciwko dodatkowym typom HPV (np. typom 31 i 45), które genetycznie zbliżone są do typów HPV zawartych w szczepionce. Może to dodatkowo poszerzyć ochronę przed wystąpieniem nowotworów wywołanych przez HPV nieujęte w dostępnych obecnie szczepionkach przeciwko tym wirusom.²⁰

Bezpieczeństwo szczepionek HPV

Badania kliniczne wykazują, że szczepionki przeciwko HPV są bezpieczne i dobrze tolerowane zarówno przez kobiety zdrowe, jak i już zakażone. Najczęściej występujące działania niepożądane, obserwowane w badaniach prowadzonych przed dopuszczeniem szczepionek na rynek, obejmowały niewielką bolesność, zaczerwienienie oraz opuchnięcie w miejscu wstrzyknięcia. Ogólne działania niepożądane występowały rzadko i obejmowały gorączkę, zmęczenie, ból głowy i mię-

TABELA 1

Aktualne wskazania i zalecenia dotyczące stosowania zarejestrowanych szczepionek przeciwko HPV

	Wskazanie zaaprobowane przez FDA		Zalecenia ACIP	
	Dziewczynki	Chłopcy	Dziewczynki ^a	Chłopcy
Szczepionka dwuwalentna	<ul style="list-style-type: none"> Zapobieganie następującym chorobom wywołanym przez HPV typu 16 i 18 u pacjentów w 10-25 r.ż. <ul style="list-style-type: none"> – Rak szyjki macicy – CIN stopnia 2 lub wyższego i gruczolakorak <i>in situ</i> – CIN stopnia 1 	Nie dotyczy	<ul style="list-style-type: none"> Rutynowe szczepienia w 11-12 r.ż. Szczepienia w 13-26 r.ż. osób wcześniej nieszczepionych lub które nie otrzymały pełnej serii szczepień Serię szczepień można rozpocząć już w 9 r.ż. 	Nie dotyczy
Szczepionka czterowalentna	<ul style="list-style-type: none"> Zapobiega rakowi szyjki macicy wywołanemu HPV typu 16 i 18 u pacjentów w 9-26 r.ż. Zapobiega brodawkom narządów płciowych wywołanych zakażeniem HPV typu 6 i 11 u pacjentów w 9-26 r.ż. Zapobiega następującym chorobom wywołanym HPV typu 6, 11, 16 i 18 u pacjentek w 9-26 r.ż.: <ul style="list-style-type: none"> – CIN stopnia 2 i 3 – CIN stopnia 1 – Śródbłonkowa neoplazja sromu stopnia 2 i 3 – Śródbłonkowa neoplazja pochwy stopnia 2 i 3 Zapobiega rakowi odbytu wywołanemu zakażeniem HPV typu 16 i 18 oraz AIN stopnia 1, 2 i 3 wywołanym zakażeniem HPV typu 6, 11, 16 i 18 u pacjentek w 9-26 r.ż. 	<ul style="list-style-type: none"> Zapobiega brodawkom narządów płciowych wywołanym zakażeniem HPV typu 6 i 11 u pacjentów w 9-26 r.ż. Zapobiega rakowi odbytu wywołanemu zakażeniem HPV typu 16 i 18 oraz AIN stopnia 1, 2 i 3 wywołanym zakażeniem HPV typu 6, 11, 16 i 18 u pacjentów w 9-26 r.ż. 	<ul style="list-style-type: none"> Rutynowe szczepienia 11-12-latek Szczepienia między 13-26 r.ż. dziewczynek i kobiet wcześniej niepoddanych szczepieniom lub które nie otrzymały pełnej serii szczepień Serię szczepień można rozpocząć u dziewczynek w 9 r.ż. 	<ul style="list-style-type: none"> Może być stosowana u chłopców/mężczyzn w 9-26 r.ż. w celu ograniczenia prawdopodobieństwa wystąpienia brodawek narządów płciowych

ACIP – Advisory Committee on Immunization Practices, AIN – śródnabłonkowa neoplazja odbytu, CIN – śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy, HPV – wirus brodawczaka ludzkiego.

^aACIP zaleca szczepienia szczepionkami dwu- lub czterowalentnymi jako narzędzia zapobiegania rakowi szyjki macicy i zmianom przedrakowym. Oprócz raka szyjki macicy obie szczepionki mogą chronić przed niektórymi rakami związanymi z zakażeniem HPV, choć dziś dostępne są dane dotyczące jedynie szczepionki czterowalentnej jako ochrony przed rakami i zmianami przedrakowymi sromu i pochwy. Szczepionka czterowalentna zalecana jest także w ramach zapobiegania występowaniu brodawek narządów płciowych.

Informacje pochodzą z ulotek zamieszczanych w opakowaniach preparatów Cervarix i Gardasil oraz z tekstu zaleceń ACIP dotyczących szczepień HPV.^{22-24,26}

śni.^{11-13,17} Badania kliniczne wykazały, że poważne działania niepożądane występują rzadko, nie stwierdzono też zwiększonego ryzyka ich występowania u osób, które otrzymały szczepionkę, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Dane pozyskane już po wprowadzeniu szczepionek na rynek, pochodzące z Vaccine Adverse Events Reporting System i Vaccine Safety Datalink, także wskazują na bezpieczny profil zgodny z danymi

z badań prowadzonych przed wprowadzeniem szczepionek na rynek, z wyjątkiem omdleń i powikłań zakrzepowo-zatorowych (venous thromboembolic events, VTE), które obserwowano częściej.²¹

Znaczenie tych wczesnych obserwacji nie jest jasne. Po pierwsze, omdlenie po zastrzykach i innych zabiegach u nastolatków nie jest zjawiskiem rzadkim. Lekarze powinni obserwować wszystkie nastolatki

przez 15 minut po dowolnym szczepieniu, a pacjenci powinni w tym czasie pozostawać w pozycji siedzącej lub leżącej, aby zapobiec urazom spowodowanym ewentualnym omdleniem. Po drugie, sprawozdania dotyczące powikłań zakrzepowo-zatorowych należy interpretować ostrożnie, biorąc pod uwagę możliwą tendencję mediów do pewnej przesady w doniesieniach na ten temat, fakt, że do tych zdarzeń dochodzi

w bardzo różnych odstępach czasu po szczepieniu i odkrycie, że w 90% przypadków występowały znane czynniki ryzyka VTE. Lekarze zainteresowani najnowszymi danymi na temat bezpieczeństwa szczepionek HPV powinni zajrzeć na stronę: <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/hpv/gardasil.html>.

Choć żadnej ze szczepionek nie łączy się z występowaniem zdarzeń niepożądanych w czasie ciąży (są one zaliczane, według obowiązującej w Stanach Zjednoczonych klasyfikacji farmaceutyków o potencjalnym zagrożeniu dla płodu przy prawidłowym zastosowaniu przez matkę, do kategorii B), nie zaleca się wykonywania szczepień u ciężarnych. Jeśli przez przypadek dojdzie do szczepienia młodej kobiety w czasie ciąży, amerykańscy klinicyści zobowiązani są do zgłoszenia tego zdarzenia do właściwego rejestru szczepień w czasie ciąży. Matki karmiące mogą być szczepione przeciwko HPV.¹

Wskazania i zalecenia

Porównanie wskazań i zaleceń dla obu szczepionek przedstawiono w tabeli 1.²²⁻²⁴ Ponieważ częstość zakażeń osiąga szczyt w ciągu kilku lat od pierwszego stosunku płciowego, a szczepionka jest najskuteczniejsza przed ekspozycją na wirusa, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) zaleca, aby szczepienia przeciwko HPV wykonywano rutynowo u dziewczynek w wieku 11-12 lat, a więc w grupie, która prawdopodobnie nie jest jeszcze aktywna seksualnie. ACIP zaleca również wykonanie szczepień u wszystkich wcześniej nie-szczepionych pacjentek w wieku 13-26 lat.²⁴ Kobiety aktywne seksualnie lub z zakażeniem HPV w wywiadzie prawdopodobnie nie są zakażone wszystkimi czterema typami HPV ujętymi w szczepionce i także mogą odnieść korzyści ze szczepienia.²⁵ Nie zaleca się badań pod kątem obecności DNA HPV przed wykonaniem szczepienia. Aktywność seksualna czy choroby wywołane zakażeniem HPV (np. brodawki narządów płciowych, nieprawidłowy wynik badania wymazu

z szyjki macicy) nie stanowią przeciwwskazań do szczepienia.²⁴

W październiku 2009 r. szczepionka czterowalentna została zaaprobowana do użytku przez US Food and Drug Administration (FDA) u chłopców. ACIP nie zaleca jednoznacznie szczepień chłopców, jak w przypadku dziewczynek, ale komisja odnotowała, że szczepionkę czterowalentną można podawać chłopcom/młodemu mężczyznom w wieku 9-26 lat w celu ograniczenia prawdopodobieństwa wystąpienia u nich brodawek narządów płciowych.²⁶

Aby zharmonizować schematy szczepień dla obu zarejestrowanych szczepionek, ACIP zaleca, aby niezależnie od tego, która ze szczepionek jest podawana, dwu- czy czterowalentna, druga dawka szczepionki podana była w ciągu 1-2 miesięcy od pierwszej, a 3 dawka w ciągu 6 miesięcy od pierwszej. Minimalny zalecany odstęp między pierwszą a drugą dawką wynosi 4 tygodnie, między drugą a trzecią – 12, a między pierwszą a trzecią – 24 tygodnie. Jeśli to możliwe, w całej serii szczepień należy stosować tę samą szczepionkę.

Badania w toku

Szczepienia u starszych kobiet. U kobiet do 55 r.ż. obserwuje się silną immunogenność.²⁷ Badania sponsorowane przez firmę Merck wykazały spadek częstości zakażeń i chorób związanych z HPV-6, 11, 16 i 18 u kobiet szczepionych między 24-45 r.ż.²⁸ Jednak gdy w 2007 r. dane te przedstawiono FDA, agencja nie zaaprobowwała szczepionki do szczepień kobiet powyżej 26 r.ż. Starsze kobiety z większym prawdopodobieństwem niż młodsze są już zakażone HPV. W kilku krajach zaaprobowano już szczepienia kobiet powyżej 25 r.ż. Przewidywane korzyści ze szczepienia kobiet starszych, w porównaniu do ich kosztów, mogą jednak ograniczać szczepienia w tej grupie wiekowej.²⁹

Schematy dawkowania. Podanie drugiej lub trzeciej dawki w odstępach nieco krótszych lub dłuższych niż zalecane prowadzi do niewielkich

różnic w odpowiedzi układu immunologicznego, jest jednak mało prawdopodobne, aby te różnice wpływały na skuteczność szczepienia.²³ Dopóki nie uzyskamy większej liczby danych, dopóty szczepienia należy wykonywać jak najbliżej zalecanych ram czasowych. Jeśli przerwy między kolejnymi dawkami są wydłużane, nie ma potrzeby ponownego rozpoczęcia serii szczepień, jeśli jednak odstępy były krótsze od zalecanych lub podano niewystarczającą dawkę (czyli poniżej 0,5 ml), szczepienie należy powtórzyć. Szereg badań ocenia obecnie alternatywne schematy podawania szczepień w 3 dawkach oraz w seriach obejmujących dwie dawki.

Inne szczepionki. Trwają badania oceniające 9-walentną szczepionkę przeciwko HPV oraz wiele innych profilaktycznych i terapeutycznych szczepionek przeciwko HPV, które mogą rozszerzyć ochronę przeciwko zakażeniom tym wirusem na dodatkowe typy HPV, nieujęte w zaaprobowanych już do stosowania dwóch szczepionkach, lub które mogą być podane inną drogą (np. do nosa lub doustnie).

Pokonanie barier ograniczających szczepienia

Mimo zaleceń wydanych w 2006 r. w Stanach Zjednoczonych dotyczących uniwersalnych szczepień dorastających dziewczynek ich wskaźnik wzrósł w 2007 r. z 6 do 25%, a w 2009 r. tylko 27% dziewczynek w wieku 13-17 lat otrzymało pełną serię dawek.^{30,31} Najnowsze badania wykazują także powolny wzrost liczby zaszczepionych kobiet w wieku 19-16 lat, wśród których wskaźnik szczepień wynosi 9-49%.³²

Wskaźniki szczepień są względnie niskie z kilku powodów. Po pierwsze, dostęp może być ograniczony kosztami szczepień. W Stanach Zjednoczonych koszty szczepienia dziewczynek w wieku 9-18 lat, objętych państwowym ubezpieczeniem Medicaid lub kwalifikujących się do programu Vaccines for Children, pokrywane są przez państwo, ale młode kobiety

TABELA 2

Najważniejsze informacje na temat szczepionek przeciwko HPV

- Ryzyko zakażenia HPV jest względnie duże u nastolatków i młodych dorosłych
- Większość ludzi zostanie zakażona HPV w pewnym momencie życia
- Zakażenie HPV u kobiet może prowadzić do raka szyjki macicy, sromu i pochwy
- Szczepionki przeciwko HPV skutecznie zapobiegają wystąpieniu przedrakowych zmian w szyjce macicy, z których prawdopodobnie rozwinię się rak
- Dane zgromadzone do dziś wskazują, że szczepionki przeciwko HPV są bezpieczne
- Wielu rodziców szczepi swoje córki
- Szczepienie dziewczynek w 11-12 r. ż jest ważne, ponieważ:
 - Do zakażenia najczęściej dochodzi u nastolatków lub młodych dorosłych
 - Szczepionka nie jest skuteczna w zapobieganiu zakażeniom typami HPV, przeciwko którym jest skierowana, jeśli młode kobiety zostały zakażone tym typem HPV przed szczepieniem
 - Nawet jeśli młode kobiety decydują się na powstrzymanie przed odbywaniem stosunków płciowych przed ślubem, nadal są narażone na zakażenia od małżonka
 - Wczesne szczepienie zapewnia ochronę przed kontaktem z wirusem
- Po szczepieniu młode kobiety nadal powinny poddawać się przesiewowym testom cytologicznym, ponieważ szczepionki przeciwko HPV nie są skuteczne przeciwko wszystkim typom HPV, które mogą prowadzić do nieprawidłowych wyników tych testów i raka.

HPV – wirus brodawczaka ludzkiego.

Źródła materiałów edukacyjnych na temat HPV

- Ulotka Centers for Disease Control and Prevention: www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/hpv/default.htm
Poster: www.cdc.gov/std/HPV/common-infection/Poster-Ir.pdf
- American College of Obstetricians and Gynecologists: www.acog.org/publications/patient_education/
- Children's Hospital of Philadelphia's Vaccine Information Center: www.chop.edu/service/vaccine-education-center
- National Network for Immunization Information: www.immunizationinfo.org
- American Academy of Pediatrics
Reminder/recall fact sheet:
www.aap.org/immunization/pediatricians/pdf/ReminderRecall.pdf

w wieku 19 lat lub starsze mogą nie być objęte tymi programami, a niektóre ubezpieczenia prywatne nie pokrywają kosztów szczepienia w całości. Po drugie, nastolatki i młodzi dorośli należą do grup wiekowych, w których istnieje najmniejsze prawdopodobieństwo korzystania z usług lekarzy pierwszego kontaktu, dlatego mogą stracić okazję do poddania się szczepieniom lub otrzymania pełnej serii szczepień.

Dwa dodatkowe czynniki, odgrywające kluczową rolę w zwiększeniu liczby osób poddających się szczepieniom, to zalecenia lekarza oraz zgoda pacjenta/opiekunów na szczepienie. Wielu lekarzy docenia potencjalne ko-

rzyści zdrowotne i postrzega wizytę związaną ze szczepieniem jako okazję do edukacji nastolatków oraz przekazania jasnych informacji na temat prewencji.³³⁻³⁹ Mimo obowiązujących w Stanach Zjednoczonych ogólnokrajowych zaleceń prowadzenia szczepień przeciwko HPV przede wszystkim u dziewczynek w wieku 11-12 lat badania wykazują, że wielu lekarzy chętniej zaleca szczepienie starszych nastolatek (np. w wieku 13 lat i powyżej) niż młodszych.^{36,38,39} Szczepienie przeciwko HPV będzie miało większy wpływ na zdrowie publiczne wtedy, gdy będą przestrzegane zalecenia dotyczące szczepienia młodszych dziewczynek.

Bariery na drodze szczepień przeciwko HPV najczęściej zgłaszane przez lekarzy związane są z rolą, jaką odgrywają rodzice.³⁸ Obejmują odmowę przez rodziców wydania zgody na szczepienie dzieci z powodu obaw związanych z bezpieczeństwem szczepień, niepokoju, że zgoda na szczepienie będzie oznaczać zgodę na seks przedmałżeński, że zaszczepienie doprowadzi do bardziej ryzykownych zachowań seksualnych, oraz brak wykształcenia lub niezrozumienie celu szczepień przeciwko HPV. Aby poprawić akceptację szczepień przeciwko HPV wśród rodziców, lekarze powinni dostarczać im dokładnych informacji na temat bezpieczeństwa oraz skuteczności szczepionek i omawiać swoiste obawy rodziców (patrz „Źródła materiałów edukacyjnych na temat HPV”). Nie dysponujemy dowodami wskazującymi, że szczepienie przeciwko HPV lub inne procedury zapobiegające chorobom przenoszonym drogą płciową prowadzą do zmian zachowań. W rzeczywistości wizyta u lekarza związana ze szczepieniem może stanowić okazję do promocji bezpieczniejszych zachowań seksualnych wśród dzieci i nastolatków.

Decyzja rodziców o szczepieniu dzieci prawdopodobnie podejmowana jest pod wpływem przekonań dotyczących HPV i szczepionek przeciwko HPV, szczególnie poglądów dotyczących ryzyka zakażenia HPV u dzieci, ciężkości tych zakażeń oraz norm społecznych związanych ze szczepieniem, zwłaszcza zalecanym przez lekarza.³⁹ Lekarze z większym prawdopodobieństwem odniosą sukces w przekonaniu rodziców do wyrażenia zgody na szczepienia przeciwko HPV, jeśli do swoich zaleceń dotyczących szczepień włączą następujące informacje: ryzyko zakażeń HPV jest u nastolatków zwiększone, zakażenie HPV może prowadzić do poważnych konsekwencji zdrowotnych, w tym raka, szczepionki przeciwko HPV są skuteczne w zapobieganiu zmianom przedrakowym i wydają się bezpieczne. Można też poinformować o tym, że wielu rodziców wyraża zgodę na szczepienie swoich dzieci (tab. 2). Argumentem, który najlepiej trafia do wielu rodzi-

ców, jest informacja, że lekarz podjął decyzję o szczepieniu swojego dziecka.

Ponieważ kobiety przywykły do rozmawiania ze swoim ginekologiem-położnikiem o roli, jaką badania cytologiczne szyjki macicy odgrywają w zapobieganiu rakowi szyjki macicy, informacje uzyskane przez matkę od jej ginekologa mogą mieć ogromne znaczenie i wpłynąć na jej decyzję o wcześniejszym szczepieniu nastoletniego dziecka.⁴⁰ Zalecenia ACIP dotyczące szczepienia młodszymi nastolatki znajdują silne poparcie ze strony American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).¹ Lekarz może po prostu przedstawiać matkom nastolatek ulotkę edukacyjną dotyczącą HPV, przygotowaną dla pacjentów przez ACOG, z jednoczesnym krótkim, jasnym zaleceniem wyrażenia zgody na szczepienie (patrz „Źródła materiałów edukacyjnych na temat HPV”).

Inną okazją do rozmowy z matkami i nastolatkami na temat szczepień przeciwko HPV jest pierwsza wizyta u ginekologa, którą ACOG zaleca dla dziewczynek w 13–15 r.ż. Jej celem jest omówienie zagadnień dotyczących prewencji i problemów zdrowotnych.⁴¹

Jeśli rodzice pytają o możliwość opóźnienia szczepień, lekarz powinien wytłumaczyć powody, dla których zaleca się wcześniejsze szczepienia: powszechność zakażeń HPV, częste zakażenia u nastolatek oraz brak skuteczności szczepionek wobec tych typów HPV, do zakażenia którymi już doszło. Nawet jeśli nastolatka planuje zachowanie wstrzemięźliwości seksualnej do momentu zawarcia małżeństwa, w dalszym ciągu istnieje prawdopodobieństwo zakażenia od małżonka lub w wyniku wymuszonego stosunku płciowego. Wczesne szczepienie zapewnia, że dziecko będzie chronione przed ekspozycją na wirusa.

W przypadku rodziców, którzy wahają się przed wyrażeniem zgody na szczepienie nawet wtedy, gdy lekarz odpowiedział już na ich pytania, pomocą może przekazywanie im drukowanych materiałów edukacyjnych oraz zachęcenie do kolejnej wizyty w celu kontynuowania dyskusji na temat

Kluczowe zagadnienia

- U kobiet aktywnych seksualnie oraz z chorobą wywołaną zakażeniem HPV w wywiadzie prawdopodobieństwo zakażenia wszystkimi czterema typami HPV ujętymi w szczepionkach jest niewielkie
- Nie zaleca się szczepienia ciężarnych
- Prawdopodobieństwo występowania zakażenia HPV jest większe u starszych kobiet w porównaniu z młodszymi.
- Trwają badania nad skutecznością szczepionki 9-walentnej
- Tylko 27% dziewczynek w wieku 13-17 lat ukończyło serię szczepień w 2009 r. (dot. Stanów Zjednoczonych).
- W przypadku dłuższego od zalecanego odstępu między dawkami ponowne rozpoczęcie serii szczepień nie jest konieczne.

szczepień. Źródłami informacji dostępnymi dla lekarzy i rodziców są: Children’s Hospital of Philadelphia’s Vaccine Information Center, National Network for Immunization Information oraz Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ze strony CDC można ściągnąć udostępniony tam plakat zachęcający do szczepień przeciwko HPV (patrz „Źródła materiałów edukacyjnych na temat HPV”).

Starsze nastolatki i młodzi dorośli sami wyrażają zgodę na szczepienie. Czynniki wpływające na szczepienia przeciwko HPV w tej populacji obejmują pozytywne normy społeczne (tzn. rodzice, przyjaciele i lekarz popierają wykonywanie szczepień przeciwko HPV), przekonanie o skuteczności szczepień, zrozumienie, że należą do grupy zagrożonej zakażeniem HPV oraz że choroby związane z zakażeniem HPV są poważne. Nastolatki i młodzi dorośli, którzy niedawno odbyli wizytę u lekarza i otrzymali zalecenie zaszczepienia się, także z dużym prawdopodobieństwem do tego zalecenia się zastosują.^{42,43}

Procedury stosowane w gabinecie lekarskim mogą dodatkowo zwiększyć liczbę osób poddających się szczepieniom. Mogą być szczególnie pomocne w poprawie wskaźnika szczepień wśród nastolatek i młodych kobiet odbywających rutynowe coroczne wizyty kontrolne u ginekologa. Procedury te mogą obejmować: monitorowanie pacjentek z odnotowaniem w dokumentacji, które z nich powinny otrzymać drugą lub trzecią dawkę szczepienia z serii, szczepienie nastolatek podczas wizyt nieplanowanych,

związanych z nagłymi przypadkami, szczepienia nastolatek i młodych dorosłych w czasie corocznych wizyt związanych z testami w kierunku chorób przenoszonych drogą płciową i środkami antykoncepcyjnymi, stałe utrzymywanie dostępnej puli szczepionek w gabinetach, system monitorowania stosowany przez lekarza oraz aktywny system przypominający pacjentkom o kolejnych szczepieniach. Pomocny arkusz stanowiący zbiór informacji na temat systemów przypomnienia i wzywania pacjentek na kolejne wizyty został opublikowany przez American Academy of Pediatrics (patrz „Źródła materiałów edukacyjnych na temat HPV”). Choć arkusz ten powstał z myślą o pediatrach, zawiera też praktyczne sugestie, takie jak umieszczanie kolorowych nalepek na kartach pacjentów, którzy muszą dopełnić serii szczepień. Choć ginekolodzy-położnicy na ogół nie wykonują szczepień, doceniają potencjalne korzyści wynikające ze szczepień HPV w większym stopniu niż lekarze innych specjalności. Dane CDC wskazują, że ginekolodzy-położnicy muszą usprawnić sposób zbierania wywiadu na temat szczepień oraz poprawić skuteczność ich oferowania.⁴⁴

Podsumowanie

Szczepienia przeciwko HPV stanowią wyzwanie, ale są jednocześnie obiecującą możliwością zapobiegania zachorowaniom i zgonom związanym z rakiem szyjki macicy i innymi chorobami związanymi z zakażeniem HPV. Lekarze ginekolodzy i położnicy mogą

odgrywać kluczową rolę we wprowadzeniu do praktyki zaleceń dotyczących szczepień przeciwko HPV oraz poprawie stanu zdrowia młodych kobiet.

Contemporary OB/GYN, Vol. 56, No. 3, March 2011, p. 24. HPV vaccination. Do your patients get the message?

PIŚMIENNICTWO

- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. ACOG committee opinion. No. 467: Human papillomavirus vaccination. *Obstet Gynecol.* 2010;116(3):800-803.
- Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med.* 1997;102(5A):3-8.
- Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA.* 2007;297(8):813-819.
- Winer RL, Feng Q, Hughes JP, O'Reilly S, Kiviat NB, Koutsky LA. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner. *J Infect Dis.* 2008;197(2):279-282.
- Burk RD, Ho GY, Beardsley L, Lempa M, Peters M, Bierman R. Sexual behavior and partner characteristics are the predominant risk factors for genital human papillomavirus infection in young women. *J Infect Dis.* 1996;174(4):679-689.
- Wiatrak BJ. Overview of recurrent respiratory papillomatosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;11(6):433-441.
- Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer.* 2007;121(3):621-632.
- Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine.* 2006;24(Suppl 3):S31-11-25.
- WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer. Human Papillomavirus and Related Cancers in United States of America. Summary Report 2010. <http://www.who.int/hpvcentre/en>. Accessed February 3, 2011.
- WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer. HPV and cervical cancer in the 2007 report. *Vaccine.* 2007; 25 (Suppl 3):C1-C230.
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005;6(5):271-278.
- FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1915-1927.
- Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369(9580):2161-2170.
- Reisinger KS, Block SL, Laczano-Ponce E, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(3):201-209.
- Petaja T, Keranen H, Karppa T, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10-18 years. *J Adolesc Health.* 2009;44(1):33-40.
- Olsson SE, Villa LL, Costa RL, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine.* 2007;25(26):4931-4939.
- Paavonen J. Efficacy of a quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) L1 virus-like particle (VLP) vaccine against vaginal and vulvar pre-cancerous lesions: a combined analysis. *J Clin Oncol.* 2006;24(34):5011.
- Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1928-1943.
- Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA.* 2007;298(7):743-753.
- Bonanni P, Boccalini S, Bechini A. Efficacy, duration of immunity and cross protection after HPV vaccination: a review of the evidence. *Vaccine.* 2009;27(Suppl 1):A46-A53.
- Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA.* 2009;302(7):750-757.
- Cervarix [package insert]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2009.
- Garasil [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck; 2009.
- Centers for Disease Control and Prevention. FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(20):626-629.
- Wright TC Jr, Huh WK, Monk BJ, Smith JS, Ault K, Herzog TJ. Age considerations when vaccinating against HPV. *Gynecol Oncol.* 2008;109(2 Suppl):S40-S47.
- Centers for Disease Control and Prevention. FDA licensure of quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4, Gardasil) for use in males and guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(20):630-632.
- Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, et al. Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Vaccine.* 2009;27(4):581-587.
- Munoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2009;373(9679):1949-1957.
- Castellsague X, Schneider A, Kaufmann AM, Bosch FX. HPV vaccination against cervical cancer in women above 25 years of age: key considerations and current perspectives. *Gynecol Oncol.* 2009;115(3 Suppl):S15-S23.
- Centers for Disease Control and Prevention. National, state, and local area vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years—United States, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010; 59 (32): 1018-1023.
- Centers for Disease Control and Prevention. Vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years—United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57(40):1100-1103.
- Dempsey A, Cohn L, Dalton V, Ruffin M. Worsening disparities in HPV vaccine utilization among 19-26 year old women. *Vaccine.* 2011;29(3):528-534.
- Kahn JA, Zimet GD, Bernstein DI, et al. Pediatricians' intention to administer human papillomavirus vaccine: the role of practice characteristics, knowledge, and attitudes. *J Adolesc Health.* 2005;37(6):502-510.
- Riedesel JM, Rosenthal SL, Zimet GD, et al. Attitudes about Human Papillomavirus Vaccine among Family Physicians. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2005;18(6):391-398.
- Kahn JA, Rosenthal SL, Tissot AM, Bernstein DI, Wetzel C, Zimet GD. Factors influencing pediatricians' intention to recommend human papillomavirus vaccines. *Ambul Pediatr.* 2007;7(5):367-373.
- Constantine NA, Jerman P. Acceptance of human papillomavirus vaccination among Californian parents of daughters: a representative statewide analysis. *J Adolesc Health.* 2007;40(2):108-115.
- Marlow LA, Waller J, Wardle J. Parental attitudes to prepubertal HPV vaccination. *Vaccine.* 2007;25(11):1945-1952.
- Kahn JA, Cooper HP, Vadaparampil ST, et al. Human papillomavirus vaccine recommendations and agreement with mandated human papillomavirus vaccination for 11-to-12-year-old girls: a statewide survey of Texas physicians. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(8):2325-2332.
- Kahn JA, Ding L, Huang B, Zimet GD, Rosenthal SL, Frazier AL. Mothers' intention for their daughters and themselves to receive the human papillomavirus vaccine: a national study of nurses. *Pediatrics.* 2009;123(6):1439-1445.
- Sanfilippo JS, Lara-Torre E. Adolescent gynecology. *Obstet Gynecol.* 2009;113(4):935-947.
- Human papillomavirus [fact sheet]. In: Tool Kit for Teen Care. 2nd ed. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists. <http://www.acog.org/departments/adolescentHealthCare/TeenCareToolKit/HPVirus.pdf>. Accessed February 3, 2011.
- Kahn JA, Rosenthal SL, Jin Y, Huang B, Namakydoust A, Zimet GD. Rates of human papillomavirus vaccination, attitudes about vaccination, and human papillomavirus prevalence in young women. *Obstet Gynecol.* 2008;111(5):1103-1110.
- Caskey R, Lindau ST, Alexander GC. Knowledge and early adoption of the HPV vaccine among girls and young women: results of a national survey. *J Adolesc Health.* 2009;45(5):453-462.
- Wright TC. Expert panel. The new HPV vaccine: What the ObGyn needs to know. *J Fam Pract.* 2007; 19 (1). <http://www.jfponline.com/=4665>. Accessed February 3, 2011.