

Aktualizacja Stanowiska
Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy (PTKiPSM)
dotyczącego szczepień przeciwko wirusom brodawczaka ludzkiego
- podsumowanie styczeń 2023

An Update of The Polish Society for Colposcopy and Cervical Pathology Statement
on Human Papillomavirus Vaccination
- A Summary, January 2023

Skróty:

ASCCP (ang. *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology*) – Amerykańskie Towarzystwo Kolposkopii i Patologii Szyjki Macicy
ASCO (ang. *American Society of Clinical Oncology*) - Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
CIN (ang. *cervical intraepithelial neoplasia*) – śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy
HPV (ang. *human papillomavirus*) – wirus brodawczaka ludzkiego
HRHPV (ang. *high-risk human papillomavirus*) – wysokoonkogenny wirus brodawczaka ludzkiego
FDA (ang. *U.S. Food and Drug Administration*) – Amerykański Instytut ds. Żywności i Leków
IARC (ang. *International Agency for Research on Cancer*) – Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem
LBS – (ang. *liquid-based screening*) – skrining na podłożu płynnym
PTGiP – Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników
PTKiPSM – Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy
RSM – rak szyjki macicy
WHO (ang. *World Health Organization*) – Światowa Organizacja Zdrowia

Zarząd Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy (PTKiPSM)
w składzie:

prof. dr hab. Robert Jach - Prezes
dr hab. Maciej Stukan - Wiceprezes
dr n. med. Wojciech Kolawa – Wiceprezes
prof. dr hab. Anna Markowska
prof. dr hab. Paweł Knapp
dr hab. Hubert Wolski
dr n. med. Martyna Trzeszcz
dr n. med. Bartłomiej Galarowicz
lek. Agnieszka Fuchs
lek. Konrad Florczak
lek. Maciej Mazurec

w związku z dokonującym się postępem wiedzy w zakresie profilaktyki chorób HPV-zależnych, której jednym z celów wyznaczonym w wezwaniu WHO 2020 jest globalna populacyjna eliminacja raka szyjki macicy (RSM) z osiągnięciem poziomu poniżej 4 przypadków na 100 000 kobieto-lat, aktualizuje swoje Stanowisko z 13. listopada 2018 roku, jednocześnie zatwierdzając komplementarny dokument aktualizacyjny do polskich interdyscyplinarnych „Rekomendacji w zakresie szczepień profilaktycznych przeciwko zakażeniom wirusami brodawczaka ludzkiego w Polsce” opublikowanych w kwietniu 2022 roku [1].

Ewidentne opóźnienia w naszym kraju w zakresie implementacji strategii HPV-zależnej w prewencji chorób HPV-zależnych, w szczególności w zakresie profilaktyki pierwotnej tych chorób, wymagają podejmowania szybkich, zdecydowanych i racjonalnych działań dających szansę na zmianę tego stanu.

Zarząd PTKiPSM stoi na stanowisku, że należy podjąć wszelkie skuteczne decyzje, które ułatwią nadrobienie kilkunastoletniego opóźnienia we wdrażaniu populacyjnych szczepień p/HPV w Polsce.

Stanowisko rekomendacyjne ma także na celu optymalizację tworzącego się polskiego populacyjnego programu szczepień p/HPV zarówno w zakresie ich rozszerzenia poza prewencję pierwotną RSM, jak i jak najszerszej możliwej dostępności populacyjnej.

Dostępność w Polsce dwóch szczepionek p/HPV 2- (2w) i 9-walentnej (9w) musi rodzić pytania, która z nich, a może obie, powinna stać się narzędziem populacyjnego programu szczepień.

Z drugiej strony świadomość, że także w naszej populacji zakażenia HPV są najczęstszymi infekcjami przenoszonymi drogą płciową z tendencją wzrostową powinna stać się czynnikiem mobilizującym do szybkiego wdrażania działań mogących eliminować lub zmniejszać konsekwencje zdrowotne tych infekcji [2].

Opublikowana w 2011 roku metaanaliza obejmująca blisko 31 000 raków szyjki macicy (uwzględniająca także polskie dane) wskazała, że typy 16 i 18 HPV odpowiadały za 72,6% raków szyjki macicy na całym świecie, a wysokoonkogenne typy 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58 łącznie za 93,6% RSM [3]. Według nowszych danych, typy 16 i 18 HPV powodują 71-74% raków szyjki macicy, a 90% wszystkich raków szyjki macicy jest powodowanych przez typy 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58 [4,5].

Z kolei infekcje typami 6 i 11 HPV należą do najczęstszych chorób przenoszonych drogą płciową także w naszym kraju [2].

Niestety w Polsce brak jest narodowych rejestrów dotyczących typów HPV stwierdzanych w pobranych wymazach. W oparciu o największe częściowo opublikowane polskie dane ponad 30 000 testów skriningowych na podłożu płynnym (LBS), w tym ponad 8 300 wymazów w kierunku HRHPV, typy 16/18 HPV w grupie wiekowej od 30 rż. odpowiadają za 54,6 % zmian śródnabłonkowych dużego stopnia HSIL (CIN2+) oraz 76,9 % HSIL (CIN3+), dla grupy wiekowej poniżej 30 rż. odpowiednio dla HSIL (CIN2+) 56,5%, a dla HSIL (CIN3+) 58,3% [6,7].

Brak publikacji dotyczących skuteczności dostępnych szczepionek w polskiej populacji, jak również brak danych o już rozpoczętych zarejestrowanych badaniach klinicznych dotyczących tego tematu w naszym kraju, wskazuje na konieczność oparcia się w procesie decyzyjnym tworzenia polskiego populacyjnego programu szczepień p/HPV o dostępne badania innych populacji.

Stanowisko powstało w oparciu o systematyczny przegląd aktualnego piśmiennictwa oraz doświadczenia własne ekspertów uczestniczących w jego formułowaniu.

Podsumowanie Stanowiska Zarządu PTKiPSM

Zarząd PTKiPSM rekomenduje implementację do polskich warunków zaleceń WHO z 16. grudnia 2022 roku wskazujących jako alternatywę jednodawkowy schemat szczepienia p/HPV, ze względu na to, że pozarejestacyjne podanie jednej dawki szczepionki może zapewnić skuteczność i trwałość ochrony przeciwwirusowej porównywalną ze schematem dwudawkowym [8,9]. Jednocześnie schemat jednodawkowy daje szansę na znaczące zwiększenie populacji zaszczepionej w naszym kraju bez wzrostu obciążenia budżetu opieki zdrowotnej, co w przypadku tak dużego deficytu osób zaszczepionych w Polsce będzie miało istotne znaczenie w zwiększeniu odporności populacyjnej.

W oczywisty sposób zmiana schematu na jednodawkowy zwiększy dostępność do szczepionki. Zmniejszone zostaną także koszty organizacyjne w przypadku schematu jednodawkowego w porównaniu z dwudawkowym.

Zarząd PTKiPSM rekomenduje dla polskich warunków:

- jedno- lub dwudawkowy (jako równoważne) schemat dla dziewcząt w wieku 9-14 lat,
- jedno- lub dwudawkowy (jako równoważne) schemat dla dziewcząt i kobiet w wieku 15-20 lat,
- dwudawkowy schemat z 6-miesięcznym interwałem między dawkami dla kobiet powyżej 20 roku życia jako alternatywny i równoważny dla dotychczasowego trójdawkowego,
- zastosowanie szczepionki 9w jako podstawowej w prewencji chorób HPV-zależnych, a nie tylko RSM, także dla populacyjnego programu szczepień, jeśli potwierdzona zostanie jej efektywność ekonomiczna w polskich warunkach,
- jeśli taka efektywność nie zostanie potwierdzona to traktowanie obu szczepionek jako populacyjnie akceptowalnych w programie szczepień z równą refundacją kwotową i pozostawieniem wyboru przedstawicielom ustawowym zaszczepionych z ewentualnym współfinansowaniem przez nich szczepienia w schemacie jednodawkowym szczepionką 9w,
- start populacyjnego programu szczepień w pierwszym roku dla populacji dziewcząt w wieku 12-14 lat oraz kontynuację w kolejnych dla populacji w wieku 12-13 lat,
- kontynuację dotychczasowej refundacji dla szczepień p/HPV od 9 rż. dla obu płci bez limitu wieku, z modyfikacją na refundację kwotową, równą dla obu szczepionek,
- wskazanie grupy wcześniej niezaszczepionych kobiet w wieku 15-26 lat, jako drugiej po 9-14 lat, najistotniejszej w polskich warunkach do zaszczepienia zgodnie ze strategią „nadrabiania zaległości” (ang. *catch-up*),
- utrzymanie zaleceń dla grupy kobiet w wieku od 27 rż. lat także w schemacie dwudawkowym jako bezpiecznego i wystarczająco skutecznego dla obu szczepionek ze szczególnymi wskazaniem dla kobiet z przetrwałą infekcją HRHPV (powyżej 5 lat), jako grupy podwyższonego ryzyka HSIL (CIN3+),
- pozostawienie zaleceń do szczepień dla osób z niedoborami odporności zgodnie ze schematem 3-dawkowym,
- pozostawienie 3-dawkowego schematu dla szczepienia jako postępowania uzupełniającego (adiuwantowego) dla wszystkich osób (z wyłączeniem zakażonych HIV) z rozpoznaniem HSIL (CIN2+), optymalnie po uzyskaniu pobiopsyjnego rozpoznania histopatologicznego lub do miesiąca od uzyskania pobiopsyjnego lub poekscyzyjnego rozpoznania

histopatologicznego, alternatywnie w najkrótszym możliwym czasie od uzyskania tego wyniku,

- tymczasowych zaleceń, do czasu uzyskania wiarygodnych danych, dla osób wcześniej nieszczepionych, szczepienia zgodnie ze schematem 2-dawkowym dla personelu medycznego płci żeńskiej szczególnie w wieku 27-45 lat, jednocześnie bez przeciwwskazań dla grupy od 46 rż., a zgodnie ze schematem 3-dawkowym także płci męskiej we wskazanych grupach, narażonego na ekspozycję na HPV w trakcie wykonywania ginekologicznych procedur leczniczych generujących „dym chirurgiczny”, w tym w szczególności LLETZ/LEEP, łącznie z redukcją wskazanego ryzyka poprzez efektywne ewakuatory dymu, skuteczną wentylację sal operacyjnych/zabiegowych oraz używanie środków ochrony osobistej ze wskazaniem na maseczki typu N95,
- możliwość kontynuacji szczepienia szczepionką 9w w przypadku jego rozpoczęcia 2w zgodnie z zastosowanym schematem 1-, 2- (0, 6-12 miesiąc) lub 3-dawkowym (0, 1-2, 6 miesiąc),
- równoważne zalecenia dla chłopców i mężczyzn we wskazanych dla kobiet interwałach wiekowych z zachowaniem dotychczasowego 2- i 3-dawkowego schematu szczepień.

Zalecenia dodatkowe:

- szczepienie p/HPV nie jest rekomendowane u kobiet w ciąży z powodu braku badań klinicznych dotyczących tej grupy, pomimo braku doniesień o potencjalnych możliwych działaniach niepożądanych dla ciąży,
- w przypadku rozpoczęcia szczepienia przed ciążą jego kontynuacja powinna być odroczone do czasu zakończenia ciąży,
- okres laktacji nie jest przeciwwskazaniem do rozpoczęcia lub kontynuacji szczepienia,
- w przypadku przyjęcia szczepionki przed uzyskaniem wiedzy o byciu w ciąży, fakt ten nie powinien wywoływać niepokoju ani po stronie ciężarnej, ani lekarza,
- z powodu braku dostępnych danych dodatkowe szczepienie szczepionką 9w, zgodnie z dedykowanym dla płci i wieku schematem, po zakończonym pełnym szczepieniu szczepionkami 4- lub 2w może być wyłącznie wspólną decyzją osoby, której dotyczy szczepienie oraz lekarza,
- podobnie szczepienie osób od 46 rż. powinno być wyłącznie wspólną decyzją osoby, której dotyczy szczepienie oraz lekarza.

Uzasadnienie

W wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie-zaślepionym badaniu podawano szczepionkę 9w, lub 2w lub przeciw meningokokom w kohorcie 2275 kenijskich kobiet w wieku 15-20 lat, które w chwili włączenia do badania miały HPV ujemne wymazy z szyjki macicy, oraz u których nie stwierdzano przeciwciał przeciw HPV w surowicy krwi. Głównym punktem końcowym było stwierdzenie infekcji HPV w czasie 18 miesięcy po podaniu preparatów. Skuteczność szczepionek 2w i 9w wobec HPV 16/18 była odpowiednio 97,5% i 97,5%. Skuteczność preparatu 9w wobec HPV 16/18/31/33/45/52/58 była 88,9%. Wśród otrzymujących szczepionkę 2w nie oceniano odporności krzyżowej wobec 16/18/31/33/45/52/58, ponieważ badanie nie było zaprojektowane do wykonania takiej analizy [10].

W otwartym, randomizowanym badaniu 3 fazy, podawano jedną, dwie lub trzy dawki szczepionek 2w lub 9w u dziewczynek w wieku 9-14 lat (w szkołach w Tanzanii). Głównym punktem końcowym było

porównanie serokonwersji wobec HPV 16 i 18 po jednej versus po 2/3 dawkach, po czasie 24 miesięcy od szczepienia. Łącznie do badania włączono 930 uczestniczek, a w każdej grupie było po 155 osób. Po podaniu jednej dawki, dla obu preparatów, stwierdzono obecność przeciwciał przeciw HPV 16 u 99% uczestniczek, zaś po 2/3 dawkach 100%. Dla HPV 18 było to odpowiednio 98% i 100%. W interpretacji tego badania stwierdzono, że jedna dawka obu szczepionek daje dobrą odpowiedź immunologiczną wobec typów 16 i 18 HPV, sugerując, że taki schemat może być odpowiedni do prewencji infekcji HPV. Nie wykonano oceny poziomu przeciwciał wobec innych typów HPV [11].

W wieloośrodkowym, prospektywnym badaniu kohortowym (wyodrębnionym z wcześniejszego badania randomizowanego porównującego skuteczność schematów 2- i 3-dawkowego) porównano skuteczność jednej dawki versus schematów 2- i 3-dawkowego szczepionki 4w, wobec prewencji infekcji typami 16 i 18 HPV. Włączono do badania niezamężne dziewczynki w wieku 10-18 lat, mieszkające w Indiach. W badaniu 4348 otrzymało 3 dawki, 4980 2 dawki, a 4949 osób otrzymało 1 dawkę szczepionki. Po medianie 9 lat obserwacji, skuteczność wobec prewencji przewlekłej infekcji typami 16 i 18 HPV wynosiła 95,5%, 93,1% i 93,3% odpowiednio w grupach, które otrzymały 1, 2 lub 3 dawki szczepionki 4w [12].

Na podstawie danych z prospektywnego, randomizowanego badania klinicznego 3 fazy porównującej efekt szczepienia preparatem 2w versus placebo w grupie 18-25 letnich kobiet na Costa Rica, wykonano wtórną analizę – badanie obserwacyjne osób, które otrzymały mniejsze liczby dawek szczepionki z przyczyn niezamierzonych. Puntami końcowymi były obecność infekcji HPV 16/18 oraz poziom przeciwciał wobec tych typów wirusów w surowicy. Jedną, dwie i trzy dawki otrzymały odpowiednio 134, 79 i 2043 osoby. We wszystkich grupach, po 7 latach obserwacji odnotowano porównywalnie małe wskaźniki zakażeń HPV oraz nieistotne statystycznie różnice w obniżeniu średniego stężenia przeciwciał wobec HPV 16 i 18 [13]. Po 11 latach w ramach tego samego badania obserwacyjnego, skuteczność przeciw infekcji HPV 16 i 18 po podaniu trzech, dwóch lub jednej dawki szczepionki 2w wynosiła odpowiednio 80,2%, 83,8% i 82,1%, a stężenia przeciwciał nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy grupami [14].

Porównano odpowiedź immunologiczną uzyskaną w badaniu randomizowanym prospektywnym z Tanzanii [11] z dwoma badaniami obserwacyjnymi [12,14] i nie stwierdzono, aby średnie stężenia przeciwciał przeciw typom 16 i 18 HPV były niższe (ang. *non-inferiority*) po jednej dawce w porównaniu ze schematem 2-dawkowym [15].

W systematycznym przeglądzie literatury, przeanalizowano 6 badań klinicznych porównujących schematy dwu- i trzydawkowy, w których część otrzymała tylko jedną dawkę szczepionki, oraz jedno małe pilotażowe badanie porównujące jedną dawkę z brakiem szczepień p/HPV. Częstość przewlekłych infekcji typami 16 i 18 HPV była mała (<1%) w każdej populacji zaszczepionych w czasie do 7 lat obserwacji i nie różniła w zależności od liczby przyjętych dawek szczepionki. Częstość infekcji była

istotnie mniejsza w populacji poddanych szczepieniu w porównaniu niezaszczepionymi. Odsetek serokonwersji wobec typów 16 i 18 HPV był wysoki, chociaż stężenia przeciwciał były niższe po jednej dawce niż po schematach 2- i 3-dawkowych [16].

Badania z modelowaniem matematycznym i z uwzględnieniem kalkulacji kosztowej, wykazują, że w sytuacji, gdy jeszcze nie wprowadzono żadnego programu szczepień p/HPV, to zastosowanie jednej dawki szczepienia doprowadzi do znacznego obniżenia zachorowalności na RSM. Ponadto, użycie jednej dawki pozwoli na zaszczepienie większej populacji, także w tzw. „nadrabianiu zaległości” (ang. catch-up”), co doprowadzi do prewencji większej liczby zachorowań na RSM niż zaszczepienie mniejszej liczby dziewczynek schematem 2-dawkowym [17-19].

Na podstawie dostępnych badań WHO wydało 16. grudnia 2022 roku aktualizację stanowiska na temat szczepień p/HPV, w którym rekomenduje schemat 1-dawkowy jako nie gorszy niż 2-dawkowy, zauważając jednocześnie, że na chwilę publikacji tego stanowiska, schemat 1-dawkowy nie jest wpisany w specyfikację żadnej ze szczepionek [8,9].

W oparciu o wyniki aktualnych dostępnych badań oraz stanowisko WHO z 16. grudnia 2022, Zarząd PTKiPSM rekomenduje jako bezpieczny i efektywny schemat 1- lub 2-dawkowy szczepienia p/HPV dla wskazanych powyżej grup wiekowych kobiet.

Podkreślenia wymaga także fakt, że szczepionki 4w i 9w zapobiegają powstawaniu brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) wywoływanych przez typy 6 i 11 HPV [20,21]. Liczba zachorowań jest szczególnie duża w populacji młodych osób, a zmniejszenie zachorowalności na kłykciny jest „widoczne” epidemiologicznie już w krótkim czasie (1-3 lata) od wdrożenia populacyjnych programów szczepień [22]. Ponadto, wykazano, że osoby chorujące na brodawki narządów płciowych mają podwyższone ryzyko zachorowania na raki okolicy anogenitalnej [23]. Z powyższego wynika, że profilaktyka pierwotna brodawek płciowych powinna być epidemiologicznie istotnym parametrem decyzyjnym w wyborze szczepionki p/HPV.

Według narodowych rejestrów Danii, w kohorcie 1 076 945 dziewczynek i kobiet, z których 485 408 otrzymało szczepienie 4w preparatem, dokonano analizy skuteczności prewencji brodawek narządów płciowych zależnie od liczby przyjętych dawek. Dla dziewczynek rozpoczynających szczepienie w wieku 12-14 lat, oraz 15-16 lat, skuteczność 1-dawkowego schematu była odpowiednio 71% (IRR = 0.29; 95% CI, .22-.38) and 62% (0.38; .29-.49), porównując z niezaszczepionymi. W tych samych kohortach wiekowych, skuteczność schematu 2-dawkowego była odpowiednio 78% (IRR, 0.22; 95% CI, .18-.26) i 68% (0.32; .26-.38) [24].

Szczepionki p/HPV mogą skutecznie zapobiegać HPV-zależnym nowotworom nie tylko strefy anogenitalnej, ale także nowotworom jamy ustnej i gardła powodowanym przez te wirusy [25-27].

Rzadką chorobą, jednak bardzo trudną do leczenia jest nawrotowa brodawczakowatość krtani dzieci powodowana także przez typy 6 i 11 HPV. Wykazano istotne zmniejszenie zachorowalności na tą

chorobę w kohorcie poddanej populacyjnemu programowi szczepień z wykorzystaniem preparatu 4w (m.in. przeciw typom 6 i 11) [28]. W systematycznym przeglądzie literatury, także wykazano, że szczepienia preparatami 4w i 9w mogą poprawić wyniki kliniczne u chorych z nawrotową brodawczakowością krtani [29].

Dodatkowo wzrost liczby rozpoznań HSIL (CIN2+) niezależnych od typów 16 i 18 HPV u osób szczepionych 2-walentną szczepionką wskazuje na konieczność wnikliwej długoterminowej obserwacji zjawiska nazywanego „demaskowaniem klinicznym” (ang. *clinical unmasking*) zmian śród nabłonkowych dużego stopnia niezależnych od typu 16 i 18 HPV [30].

W systematycznym przeglądzie literatury, analizującym randomizowane badania kliniczne oraz badania obserwacyjne, stwierdzono, że dane na temat odporności krzyżowej (czyli wobec typów HPV spoza spektrum szczepionki), są niespójne, a jeżeli taka odpowiedź jest odnotowywana to tylko wobec typów 31 i 45, przy czym odpowiedź ta zanika po pewnym czasie [31]. Brak odporności krzyżowej wykazano w randomizowanych badaniach klinicznych [21,32]. Można oczekiwać jedynie tzw. „efektu stada”, jeżeli duża część populacji docelowej (80-90% otrzymało co najmniej 1 dawkę) przyjmie szczepionkę, przy czym cały czas protekcja dotyczy typów HPV ze spektrum szczepionki [33]. Nie znaleziono badania klinicznego, w którym by wykazano, że szczepionka 2w (skierowana przeciw 16 i 18) zapobiegała brodawkom narządów płciowych (kłykcinom kończystym) powodowanym przez typy 6 i 11 HPV.

Zarząd PTKiPSM, wobec powyższych danych i kierując się wcześniejszymi rekomendacjami na temat wyboru optymalnego preparatu do szczepień w Polsce [1], rekomenduje preparat 9w, jako podstawowy w prewencji pierwotnej chorób HPV-zależnych.

Zalecenia dla grupy wiekowej 27-45 lat w przeciwieństwie do grupy poniżej 27 rż. wymagają zindywidualizowanego podejścia, oceny czynników ryzyka i wspólnej decyzji lekarza oraz pacjentki.

W randomizowanym badaniu klinicznym wykazano 90% skuteczność przeciw infekcji HPV i chorobom powodowanym przez typy 6, 11, 16, i 18 z populacji kobiet w wieku 24-45 lat, u których w chwili włączenia do badania nie stwierdzano powyższych typów wirusa [34]. W kolejnym randomizowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym w Chinach na kohorcie kobiet w wieku 20-45 lat, które poddano szczepieniu preparatem 4w (wyłączono osoby chorujące na brodawki płciowe, aktywną chorobę szyjki macicy, poddane szczepieniu p/HPV wcześniej), po 78 miesiącach obserwacji stwierdzono 100% skuteczność w zapobieganiu HSIL(CIN2+), AIS i RSM powodowanym przez typy 16 i 18, oraz 100% skuteczność w zapobieganiu LSIL(CIN1) powodowanym przez typy 6, 11, 16 i 18 [35].

Rekomendacje dla osób z niedoborami odporności są oparte o silne dowody naukowe [36-38].

Podobnie wskazania dla pacjentek z histopatologicznym rozpoznaniem pobiopsyjnym lub poekscyzyjnym HSIL (CIN2+) są wystraszające do rekomendacji szczepień dla tej grupy w Polsce [29, 39-43].

Pomimo że dostępne dane na temat zawodowego narażenia personelu medycznego na infekcje chorobami HPV-zależnymi są ograniczone, w części pochodzące sprzed wielu lat, zasadność szczepień osób narażonych zawodowo na ekspozycję szczególnie w grupie wiekowej 27-45 lat jest wystarczająco potwierdzona [44-49]. Potwierdzają to także kierunkowe rekomendacje ASCCP z lutego 2020 roku [50].

U kobiet, 8,6% wszystkich nowotworów złośliwych jest powodowana przez HPV, zaś u mężczyzn jest to 0,8% [4]. Niezbędnym jest prewencja infekcji wysokoonkogennymi HPV, jednak w populacji mężczyzn, w kontekście powyższych danych, dodatkowym priorytetem jest także prewencja brodawek narządów płciowych powodowanych przez typy 6 i 11 HPV (376 608 – 427 720 rozpoznań brodawek narządów płciowych u mężczyzn rocznie w Europie [4]). W związku z powyższym Zarząd PTKiPSM rekomenduje preparat 9w jako optymalny także w populacji mężczyzn w celu prewencji chorób HPV-zależnych.

Rekomendacje krótszych schematów dawkowania dla chłopców i mężczyzn wymagają potwierdzenia w badaniach populacyjnych.

Piśmiennictwo:

1. Nowakowski A., Jach R., Szenborn L. et al. Recommendations of the Polish Society of Gynaecologists and obstetricians, Polish Paediatric Society, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Vaccinology, Polish Society of oncological Gynaecology and Polish Society of Colposcopy and Cervical Pathophysiology on prophylactic vaccinations against infections with human papillomaviruses in Poland. *Gin i Perin Prakt.* 2022;7(2):81-91.
2. Orzechowska M, Cybulski M, Krajewska-Kulak E, Sobolewski M, Gniadek A, Niczyporuk W. Comparative Analysis of the Incidence of Selected Sexually Transmitted Viral Infections in Poland in 2010-2015: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2022;11(12):3448.
3. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer.* 2011;128(4):927-935.
4. 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;141:664-70.
5. Serrano B, Brotons M, Bosch FX, Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;47:14-26.
6. Trzeszcz M, Mazurec M, Jach R, et al. Liquid-Based Screening Tests Results: HPV, Liquid-Based Cytology, and P16/Ki67 Dual-Staining in Private-Based Opportunistic Cervical Cancer Screening. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(8):1420.
7. Trzeszcz M, Mazurec M, Jach R, et al. Is Primary HPV with Secondary p16/Ki67 Dual-Stain an Alternative HSIL-Risk Detection Strategy in Cervical Cancer Screening for Women under 30 Years?. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(11):2012. Published 2021 Oct 29.
8. WHO updates recommendations on HPV vaccination schedule. <https://www.who.int/news/item/20-12-2022-WHO-updates-recommendations-on-HPV-vaccination-schedule> (23.12.2022).
9. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1485923/retrieve> (23.12.2022).
10. Barnabas RV, Brown ER, Onono MA, i wsp. Efficacy of single-dose HPV vaccination among young African women. *NEJM Evid* 2022;1:EVIDoa2100056.
11. Watson-Jones D, Chagalucha J, Whitworth H, i wsp. Immunogenicity and safety of one-dose human papillomavirus vaccine compared with two or three doses in Tanzanian girls (DoRIS): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Glob Health* 2022;10:e1473-e84.
12. Basu P, Malvi SG, Joshi S, i wsp. Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2021;22:1518-29.

13. Safaeian M, Sampson JN, Pan Y, i wsp. Durability of Protection Afforded by Fewer Doses of the HPV16/18 Vaccine: The CVT Trial. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:205-12.
14. Kreimer AR, Sampson JN, Porras C, i wsp. Evaluation of Durability of a Single Dose of the Bivalent HPV Vaccine: The CVT Trial. *J Natl Cancer Inst* 2020;112:1038-46.
15. Baisley K, Kemp TJ, Kreimer AR, i wsp. Comparing one dose of HPV vaccine in girls aged 9-14 years in Tanzania (DoRIS) with one dose of HPV vaccine in historical cohorts: an immunobridging analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Glob Health* 2022;10:e1485-e93.
16. Whitworth HS, Gallagher KE, Howard N, i wsp. Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens: A systematic review of evidence from clinical trials. *Vaccine* 2020;38:1302-14.
17. Burger EA, Campos NG, Sy S, Regan C, Kim JJ. Health and economic benefits of single-dose HPV vaccination in a Gavi-eligible country. *Vaccine* 2018;36:4823-9.
18. Man I, Georges D, de Carvalho TM, i wsp. Evidence-based impact projections of single-dose human papillomavirus vaccination in India: a modelling study. *Lancet Oncol* 2022;23:1419-29.
19. Prem K, Choi YH, Bénard É, i wsp. Global impact and cost-effectiveness of one-dose versus two-dose human papillomavirus vaccination schedules: a comparative modelling analysis. *medRxiv* 2022:2021.02.08.21251186.
20. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-27.
21. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, i wsp. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015;372:711-23.
22. Ali H, Guy RJ, Wand H, i wsp. Decline in in-patient treatments of genital warts among young Australians following the national HPV vaccination program. *BMC Infect Dis* 2013;13:140.
23. Blomberg M, Friis S, Munk C, Bautz A, Kjaer SK. Genital warts and risk of cancer: a Danish study of nearly 50 000 patients with genital warts. *J Infect Dis* 2012;205:1544-53.
24. Baandrup L, Dehlendorff C, Kjaer SK. One-Dose Human Papillomavirus Vaccination and the Risk of Genital Warts: A Danish Nationwide Population-based Study. *Clin Infect Dis* 2021;73:e3220-e6.
25. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, i wsp. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One* 2013;8:e68329.
26. Lehtinen M, Apter D, Eriksson T, i wsp. Effectiveness of the AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine in reducing oropharyngeal HPV infections in young females-Results from a community-randomized trial. *Int J Cancer* 2020;147:170-4.
27. Tsentemidou A, Fyrmpas G, Stavrakas M, i wsp. Human Papillomavirus Vaccine to End Oropharyngeal Cancer. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Transm Dis* 2021;48:700-7.
28. Novakovic D, Cheng ATL, Zurynski Y, i wsp. A Prospective Study of the Incidence of Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis After Implementation of a National HPV Vaccination Program. *J Infect Dis* 2018;217:208-12.
29. Goodman E, Reuschenbach M, Kaminski A, Ronnebaum S. Human Papillomavirus Vaccine Impact and Effectiveness in Six High-Risk Populations: A Systematic Literature Review. *Vaccines (Basel)* 2022;10.
30. Shing JZ, Hu S, Herrero R, i wsp. Precancerous cervical lesions caused by non-vaccine-preventable HPV types after vaccination with the bivalent AS04-adjuvanted HPV vaccine: an analysis of the long-term follow-up study from the randomised Costa Rica HPV Vaccine Trial. *Lancet Oncol* 2022;23:940-9.
31. Brown DR, Joura EA, Yen GP, i wsp. Systematic literature review of cross-protective effect of HPV vaccines based on data from randomized clinical trials and real-world evidence. *Vaccine* 2021;39:2224-36.
32. Goldstone SE, Jessen H, Palefsky JM, i wsp. Quadrivalent HPV vaccine efficacy against disease related to vaccine and non-vaccine HPV types in males. *Vaccine* 2013;31:3849-55.
33. Machalek DA, Garland SM, Brotherton JML, i wsp. 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;217:1590-600.
34. Muñoz N, Manalastas R, Jr., Pitisuttithum P, i wsp. 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;373:1949-57.
35. Wei L, Xie X, Liu J, i wsp. Efficacy of quadrivalent human papillomavirus vaccine against persistent infection and genital disease in Chinese women: A randomized, placebo-controlled trial with 78-month follow-up. *Vaccine* 2019;37:3617-24.
36. Garland SM, Brotherton JML, Moscicki AB, i wsp. HPV vaccination of immunocompromised hosts. *Papillomavirus Res* 2017;4:35-8.

37. Castle PE, Einstein MH, Sahasrabudde VV. Cervical cancer prevention and control in women living with human immunodeficiency virus. *CA Cancer J Clin* 2021;71:505-26.
38. MacIntyre CR, Shaw PJ, Mackie FE, i wsp. Long term follow up of persistence of immunity following quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) vaccine in immunocompromised children. *Vaccine* 2019;37:5630-6.
39. Kechagias KS, Kalliala I, Bowden SJ, i wsp. Role of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV infection and recurrence of HPV related disease after local surgical treatment: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2022;378:e070135.
40. Bartels HC, Postle J, Rogers AC, Brennan D. Prophylactic human papillomavirus vaccination to prevent recurrence of cervical intraepithelial neoplasia: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:777-82.
41. Jentschke M, Kampers J, Becker J, Sibbertsen P, Hillemanns P. Prophylactic HPV vaccination after conization: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2020;38:6402-9.
42. Karimi-Zarchi M, Allahqoli L, Nehmati A, Kashi AM, Taghi-pour-Zahir S, Alkatout I. Can the prophylactic quadrivalent HPV vaccine be used as a therapeutic agent in women with CIN? A randomized trial. *BMC Public Health* 2020;20:274.
43. Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecol Oncol.* 2018;151(2):229-234.
44. Zhou Q, Hu X, Zhou J, Zhao M, Zhu X, Zhu X. Human papillomavirus DNA in surgical smoke during cervical loop electrosurgical excision procedures and its impact on the surgeon. *Cancer Manag Res* 2019;11:3643–54.
45. Rioux M, Garland A, Webster D, Reardon E. HPV positive tonsillar cancer in two laser surgeons: case reports. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;42:54.
46. Ilmarinen T, Auvinen E, Hiltunen-Back E, Ranki A, Aaltonen LM, Pitkaranta A. Transmission of human papillomavirus DNA from patient to surgical masks, gloves and oral mucosa of medical personnel during treatment of laryngeal papillomas and genital warts. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269:2367– 71.
47. Bergbrant IM, Samuelsson L, Olofsson S, Jonassen F, Ricksten A. Polymerase chain reaction for monitoring human papillomavirus contamination of medical personnel during treatment of genital warts with CO2 laser and electrocoagulation. *Acta Derm Venereol* 1994;74:393–5.
48. Hallmo P, Naess O. Laryngeal papillomatosis with human papillomavirus DNA contracted by a laser surgeon. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1991;248:425–7.
49. Sawchuk WS, Weber PJ, Lowy DR, Dzubow LM. Infectious papillomavirus in the vapor of warts treated with carbon dioxide laser or electrocoagulation: detection and protection. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:41–9.
50. ASCCP recommends vaccination for clinicians. <https://www.asccp.org/hpv-vaccination> (05.06.2022)