

Vstop deklet, cepljenih proti HPV, v program ZORA

Nina Jančar

Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva 3, Ljubljana

Povzetek

Cepljenje proti okužbam s humanimi papilomavirusi (HPV) je v Sloveniji vključeno v nacionalni program cepljenja od leta 2009. Izvaja se za deklice v 6. razredu in je prostovoljno, deklice pa potrebujejo privolitev staršev. Od uvedbe cepljenja pa do danes je precepljenost premajhna, giblje se malo pod 50 %. Precepljenost je najmanjša v osrednjeslovenski regiji. Z raziskavami v tujini so ugotovili, da je pri cepljenih ženskah varno in stroškovno učinkovito presejanje s HPV-testom, s pričetkom okoli 30. leta starosti in v 5- do 10- letnih intervalih. Ker je precepljenost premajhna, za enkrat v okviru programa ZORA še ne predvidevamo spremembe načina presejanja in intervala presejanja za slovenske ženske.

Ključne besede: cepljenje proti okužbam s HPV, precepljenost, presejalni program ZORA, Slovenija

Uvod

V Sloveniji je cepljenje proti okužbam s humanimi papilomavirusi (HPV) vključeno v program cepljenja od leta 2009. Cepimo dekleta v 6. razredu osnovne šole ob sistematskem pregledu. Cepljenje ni obvezno, zanj dekleta, ki so mlajša od 15 let, potrebujejo privolitev staršev. Precepljenost je v Sloveniji skozi vsa leta premajhna, pod 50 % in je najmanjša v osrednjeslovenski regiji in v Ljubljani. Sedaj, desetletje po uvedbi cepljenja, vstopajo ta dekleta v Državni program ZORA.

Zaščita, ki jo lahko nudi cepljenje proti HPV

Po podatkih slovenskih raziskav, sta genotipa HPV 16 in HPV 18, ki ju vsebujeta 2- in 4-valentni cepivi, odgovorna za 62,3 % predrakavih sprememb visoke stopnje (PIL-VS, CIN3) in 77,1 % raka materničnega vratu. HPV genotipi 16, 18, 31, 33, 45, 52 in 58, ki jih vsebuje 9-valentno cepivo, pa povzročajo 95,6 % predrakavih sprememb visoke stopnje in 91 % raka materničnega vratu v Sloveniji (1, 2). Glede na naravni potek okužbe s HPV in čas, ki običajno preteče od okužbe s HPV do razvoja predrakavih sprememb in raka materničnega vratu, se je pojavljanje PIL-VS v populaciji cepljenih žensk že zmanjšalo (3). Po podatkih iz Avstralije, se je učinkovitost cepiva proti HPV že zelo hitro pokazala na primeru genitalnih bradavic. Štiri- in 9-valentni cepivi ščitita pred okužbo s HPV 6 in 11, ki povzročata praktično vse genitalne bradavice. Pet let od uvedbe cepljenja proti

HPV se je pojavljanje genitalnih bradavic v Avstraliji zmanjšalo za 90 % pri cepljenih dekletih in tudi za 80 % pri necepljenih, enako starih, fantih. To so dosegli z veliko precepljenostjo, ki je dosegala tudi 80 % (4). Deset let po začetku uporabe 4-valentnega cepiva so pri mladih ženskah, ki so vključene v nacionalne programe cepljenja, zabeležili do 90-odstotno zmanjšanje okužb s HPV 6, 11, 16 in 18, 90 % manj genitalnih bradavic, 45 % manj nizkorizičnih citoloških sprememb, ploščatoceličnih intraepitelij-skih lezij nizke stopnje (PIL-NS) in 85 % manj visokorizičnih citoloških sprememb materničnega vratu (PIL-VS) (5).

Cepljenje proti okužbam s HPV v Sloveniji

Cepljenje proti okužbam s HPV je bilo v program cepljenja uvedeno prvič v šolskem letu 2009/2010. Sprva so bile deklice cepljene s 3 odmerki 4-valentnega cepiva in so program cepljenja zaključile leta 2010. V Tabeli 1 so prikazani podatki o cepljenju proti okužbam s HPV v letu 2009 izven rednega programa, saj se je le ta komaj začel izvajati. Cepljenje je začelo 2.545 oseb, 986 oseb je prejelo vse tri odmerke (6). V šolskem letu 2009/10 je bila precepljenost s 3 odmerki cepiva v Sloveniji 48,7 %, v šolskem letu 2010/11 pa 55,2 %. Število deklic, ki obiskuje 6. razred osnovne šole, se v zadnjih 10 letih giblje med 8.500 in 8.900.

V šolskem letu 2014/2015 je bilo uvedeno cepljenje z dvema odmerkoma 4-valentnega cepiva.

Tabela 1: Cepljenje proti okužbam s HPV v letu 2009, po starostnih skupinah (6).

STAROSTNE SKUPINE	CEPLJENI S (ŠTEVILO ODMERKOV)			SKUPAJ
	1. odmerkom	2. odmerkoma	3. odmerki	
9	0	0	0	0
10	9	1	2	12
11	482	266	3	751
12	219	148	10	377
13	474	227	66	767
14	415	372	219	1006
15	287	251	251	789
16	125	121	87	333
17	94	87	49	230
18	66	62	50	178
19	62	59	33	154
20 – 25	226	234	137	597
26 – 30	55	61	59	175
31 – 35	17	16	7	40
36 – 40	9	10	8	27
41 – 45	4	5	4	13
46 – 50	1	2	1	4
> 50	0	0	0	0
SKUPAJ	2545	1922	986	5453

Obsežne raziskave cepljenja proti okužbam s HPV so namreč pokazale, da osebe, ki so mlajše od 15 let, tvorijo dovolj zaščitnih protiteles že po 2 odmerkih cepiva (7). Osebe, ki cepljenje začnejo stare 15 let ali več, pa še vedno cepimo s tremi odmerki. Od šolskega leta 2015/16 se na stroške ZZZS cepi proti HPV tudi tiste, ki ob sistematskem pregledu v 6. razredu (od šolskega leta 2009/10 dalje) niso bile cepljene, tako imenovane zamudnice. V šolskem letu 2016/2017 se je v programu cepljenja za šestošolke pričelo uporabljati 9-valentno cepivo. Na sliki 1 je prikazan delež precepljenih šestošolk v zadnjih petih šolskih letih (8). Izven programa cepljenja za deklice v 6. razredu je bilo leta 2016 cepljenih še 322 oseb, največ, 110 oseb, je bilo starih 16-18 let (8). Precepljenost šestošolk je vsa leta okoli 45-odstotna, kar je premalo za zadostno zaščito celotne sedanje generacije žensk, ki vstopajo v presejalni program ZORA.

Cepljenje proti HPV po svetu

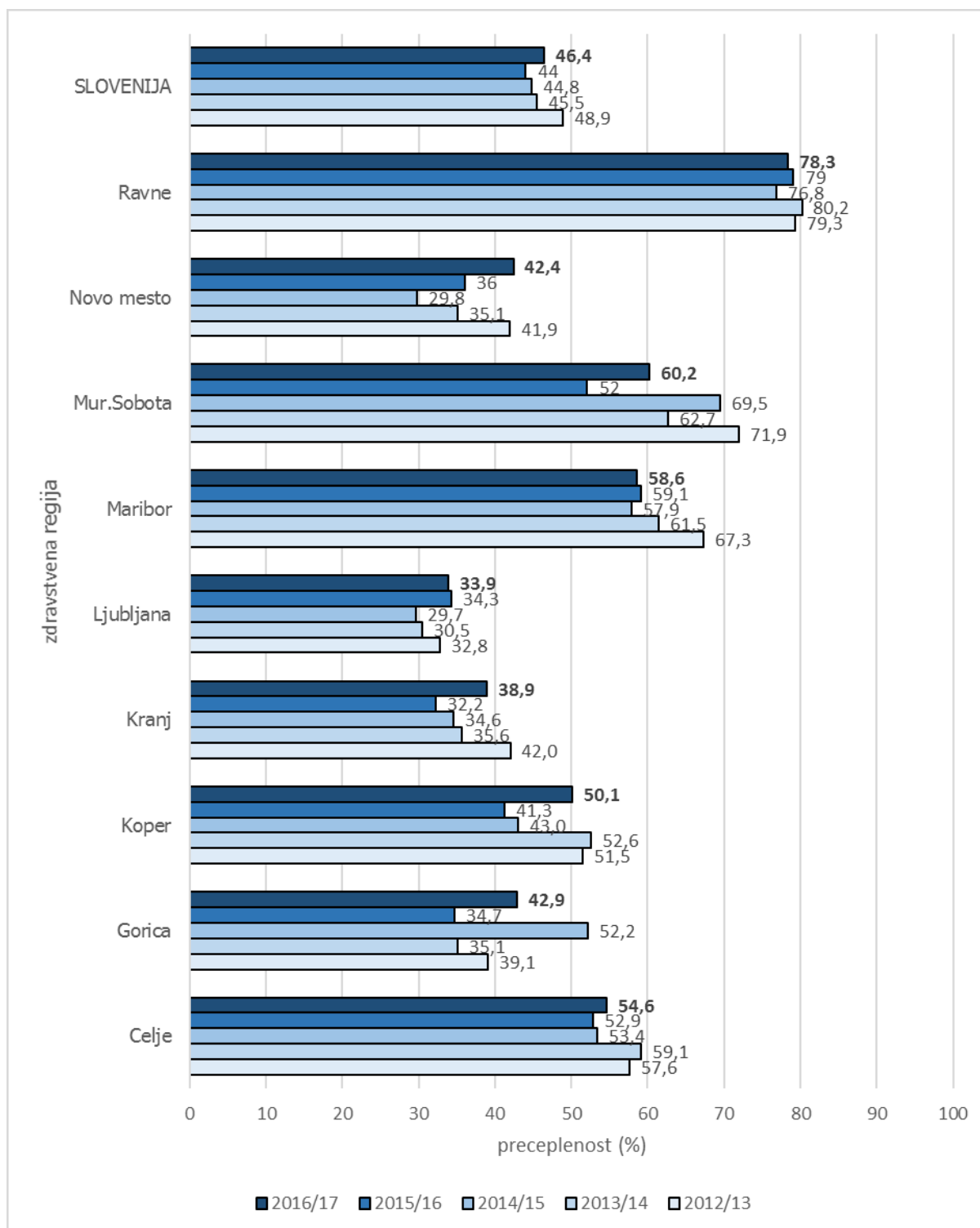
Cepljenje proti okužbam s HPV je na voljo praktično povsod po svetu, vendar pa je precepljenost zelo različna. Odvisna je od ekonomskega statusa države, promocije cepljenja in od načina vključitve cepljenja v nacionalne programe. Precepljenost proti okužba s HPV po svetu je prikazana na sliki 2 (9). Ocenjujejo, da je bilo leta 2014 proti okužbam s HPV po svetu celjenih le okoli 1,4 % žensk (9). Veči-

na cepljenih, okoli 70 %, je bilo iz bogatih dežel, kjer se pojavlja le 14 % vseh primerov raka materničnega vratu (9). Večino primerov raka materničnega vratu odkrijejo v revnih državah, kjer nimajo niti presejalnih programov, kaj šele nacionalnega programa cepljenja proti okužbam s HPV.

Prilagoditve presejalnih programov za ženske, cepljene proti okužbam s HPV

Ponekod v tujini že nekaj let preučujejo, kako bi prilagodili presejalni program za ženske, ki so bile cepljene proti HPV, da bi bilo stroškovno upravičeno in varno za ženske. V ZDA so ugotovili, da bi bilo najvarneje in stroškovno upravičeno, če bi pri ženskah, ki so bile pred začetkom spolnih odnosov ustrezno cepljene z 2- ali 4-valentnim cepivom, s presejanjem pričeli pri starosti 25 ali celo 30 let in podaljšali interval na 5 let. Presejanje bi bilo lahko s HPV-testom ali citologijo. Pri ženskah, ki so bile pred začetkom spolnih odnosov ustrezno cepljene z 9-valentnim cepivom, pa bi bilo varno in stroškovno učinkovito presejanje s HPV-testom z začetkom pri 30 ali 35 letih in z intervalom na 10 let (10).

Vprašanje je, ali bi bilo sprejemljivo in upravičeno uvesti različne strategije presejanja za cepljene in necepljene ženske. Ugotovil so, da je za cepljene ženske zadosti učinkovito in stroškovno upravičeno presejanje s HPV-testom, ki se prične kasneje, po

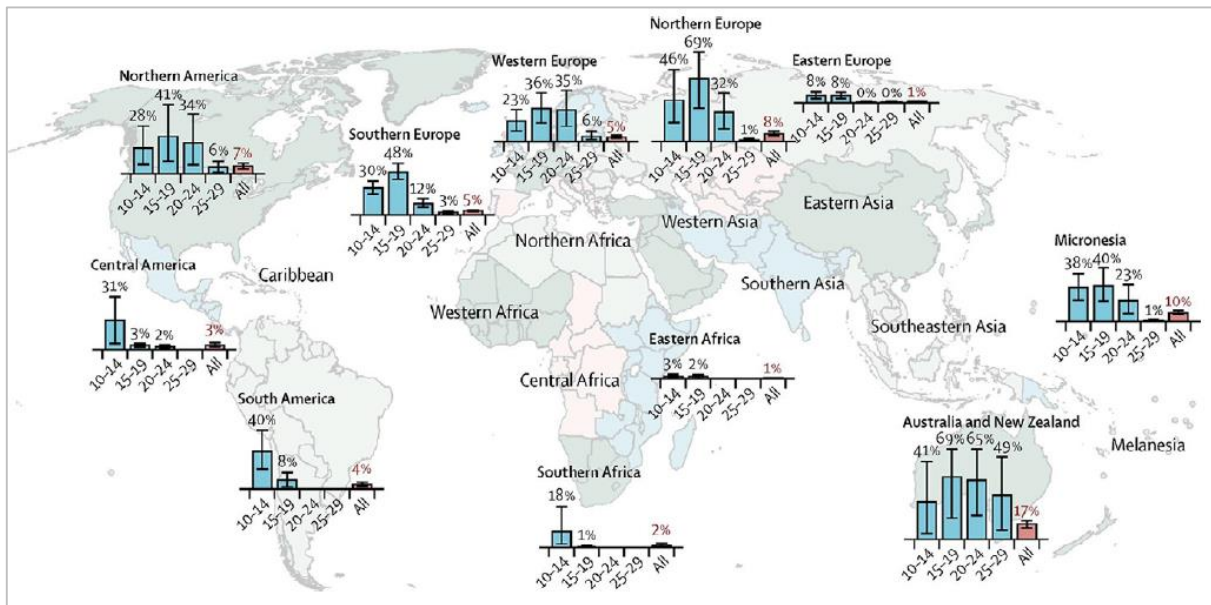


Slika 1: Delež cepljenih šestošolk proti okužbam s HPV po zdravstvenih regijah v Sloveniji v šolskih letih 2012/13 do 2016/17 (8).

30. letu starosti v daljših intervalih, na 5 ali še celo 10 let (10, 11). Tako presejanje je stroškovno upravičeno, tudi če bi morali vložiti precej dodatnih sredstev za vzpostavitev informacijskega sistema in registra cepljenih oseb (11). Ni pa povsem jasno, kako bi cepljene ženske sprejele dejstvo, da bodo zaradi tega presejane drugače, s kasnejšim pričet-

kom in podaljšanim intervalom med presejanji, kot necepljene ženske.

V nobeni državi trenutno še niso uspeli doseči, da bi bila proti okužbam s HPV cepljena celotna populacija deklet, ki jih zajema nacionalni program cepljenja.



Slika 2: Ocenjena precepljenost po starostnih skupinah s cepivi proti okužbam s HPV leta 2014 po svetu (9).

Zato so preučevali tudi, kdaj bi bilo smiselno prilagoditi presejalni program, če vanj vstopajo cepljene in necepljene ženske. Ugotovili so, da bi lahko cepljenje prilagodili, ko bi bila dosežena kolektivna imunost. Z večanjem odstotka cepljenih deklet in fantov, se zmanjša tveganje HPV okužb pri necepljenih ženskah. Ko se za 50 % zmanjša pogostost HPV okužbe pri necepljenih ženskah, je smiselno razmisliti o prilagoditvi presejalnega programa za vse (12).

Presejanje za odkrivanje predakavih sprememb in raka materničnega vratu v Sloveniji po uvedbi cepljenja proti okužbam s HPV

V Sloveniji precepljenost deklic v 6. razredu osnovne šole ne dosega niti 50 %. V ljubljanski zdravstveni regiji je še celo pod 30 %. Pri tako majhni precepljenosti za enkrat ni smiselno prilagajati presejalnega programa ZORA. Trenutno moramo ves trud vložiti v promocijo cepljenja in večanje odstotka cepljenih deklet. Pri zaščiti pred spolno prenosljivo okužbo s HPV bi nam zaradi premajhne precepljenosti slovenskih deklic zelo pomagalo, če bi nacionalni program cepljenja razširili tudi na dečke. Hkrati pa moramo zagotoviti popoln register cepljenih oseb, ki ga bomo lahko povezali s presejalnim programom, da ga bomo lahko po potrebi prilagodili v prihodnosti.

Literatura

1. Kovanda A, Juvan U, Sterbenc A, Kocjan BJ, Seme K, Jancar N, et al. Pre-vaccination distribution of human papillomavirus (HPV) genotypes in women

with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN3) lesions in Slovenia. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2009;18:47–52.

- Jancar N, Kocjan BJ, Poljak M, Lunar MM, Vrtacnik Bokal E. Distribution of human papillomavirus genotypes in women with cervical cancer in Slovenia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;145:184–8.
- Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2018;9;5:CD009069.
- Ali H, Donovan B, Wand H, Read TR, Regan DG, Grulich AE, et al. Genital warts in young Australians five years into national HPV vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013;346:f2032.
- Garland SM, Kjaer SK, Munoz N, Block SL, Drown 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;63:519–27.
- IVZ-RS 2010. Analiza izvajanja cepljenja v Sloveniji v letu, 2009, letno poročilo.
- Markowitz LE, Drolet M, Perez N, Jit M, Brisson M. Human papillomavirus vaccine effectiveness by number of doses: Systematic review of data from national immunization programs. *Vaccine* 2018;36:4806–15.
- NIJZ 2018. Analiza izvajanja cepljenja v Sloveniji v letu 2016, letno poročilo.
- Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, Herrero R, Bray F, Bosch FX, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Glob Health* 2016;4:e453–63.
- Kim JJ, Burger EA, Sy S, Campos NG. Optimal cervical cancer screening in women vaccinated against

human papillomavirus. *J Natl Cancer Inst* 2017;109:djw216.

11. Pedersen K, Burger EA, Nygård M, Kristiansen IS, Kim JJ. Adapting cervical cancer screening for women vaccinated against human papillomavirus infections: The value of stratifying guidelines. *European Journal of Cancer* 2018;91:68–75.
12. Naber SK, Matthijsse SM, Rozemeijer K, Penning C, de Kok IM, van Ballegooijen M. Cervical cancer screening in partly HPV vaccinated cohorts – a cost-effectiveness analysis. *Plos One* 2016;11:e0145548.