

Cepljenje proti HPV v Sloveniji: rezultati v šolskem letu 2020/21 in novosti – cepljenje deklic in dečkov

Nadja Šinkovec, Veronika Učakar, Marta Grgič Vitek

Center za nalezljive bolezni, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Zaloška cesta 29, Ljubljana

Povzetek

Okužbe s človeškimi papilomavirusi (HPV) so najpogostejše spolno prenosljive okužbe, ki jim lahko pripišemo skoraj 100 % raka materničnega vratu, 88 % raka zadnjika, 78 % raka nožnice, 25 % raka vulve, 50 % raka penisa, 31 % raka ustnega dela žrela, 80–90 % vseh primerov genitalnih bradavic, povzročajo pa tudi večino papilomov grla pri moških in ženskah. Ocenjujemo, da v zadnjih letih v Sloveniji letno zbolijo okoli 150 žensk in več kot 40 moških za rakom, ki je posledica okužbe z enim od visokorizičnih HPV, poleg tega je po podatkih Registra raka Republike Slovenije letno pri ženskah v Sloveniji odkritih okoli 1.000 primerov predrakavih sprememb materničnega vratu CIN3.

Sistematično cepljenje deklic proti HPV se v Sloveniji izvaja kot priporočeno cepljenje ob sistematičnem pregledu v šestem razredu osnovne šole od leta 2009. V šolskem letu 2021/22 pa se prvič v Sloveniji v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja lahko cepijo proti HPV tudi dečki, ki v šolskem letu 2021/22 obiskujejo 6. razred osnovne šole. Za izvajanje programa cepljenja proti HPV se tako pri deklicah kot tudi pri dečkih uporabi 9-valentno cepivo. Širitev programa cepljenja s cepljenjem dečkov proti HPV je pomembna, saj lahko na ta način še dodatno zmanjšamo breme okužb s HPV in njihovih posledic pri moških in ženskah. Precepljenost proti okužbam s HPV pri deklicah v 6. razredu osnovne šole v Sloveniji v zadnjih letih znaša blizu 60 %. Po precepljenosti deklet proti HPV se Slovenija uvršča v evropsko povprečje.

Ključne besede: človeški papiloma virusi, HPV, cepljenje, Slovenija, deklice, dečki

Uvod

Okužbe s človeškimi papilomavirusi so najpogostejše spolno prenosljive okužbe v svetu in tudi v Sloveniji (1, 2). Podatki evropskih držav kažejo, da je pogostost okužb s HPV največja v prvih letih po začetku spolne aktivnosti (pri mladostnikih in mladih odraslih, mlajših od 25 let) (3). HPV so zelo heterogena skupina DNA virusov, ki jih povezujemo z nastankom številnih benignih in malignih novotvorb ploščatoceličnega epitela, v manjši meri pa tudi žleznega (4). Dolgotrajne okužbe z visokorizičnimi HPV lahko vodijo v nastanek nekaterih predrakavih sprememb in rakov, tako pri ženskah, kot tudi pri moških. Lahko jim pripišemo skoraj 100 % raka materničnega vratu (RMV), 88 % raka zadnjika, 78 % raka nožnice, 25 % raka vulve, 50 % raka penisa ter 31 % raka ustnega dela žrela (5, 6). Slovenska raziskava, ki je preučevala pojavnost HPV okužbe pri 99 bolnikih, pri katerih je bil v obdobju 2007–2008 odkrit ploščatocelični karcinom ustnega dela žrela, je ugotovila prisotnost HPV

pri 20 % bolnikov (7). Okužbe z nizkorizičnima genotipoma HPV 6 in 11 povzročajo 80–90 % vseh primerov genitalnih bradavic, okužbe s HPV pa povzročajo tudi večino papilomov grla pri obeh spolih (8,9).

Ker perzistentna okužba s HPV predstavlja nujen, čeprav nezadosten etiološki dejavnik pri razvoju rakov, povezanih s HPV, lahko nastanek RMV in ostalih s HPV povezanih novotvorb preprečimo z uporabo cepiv. S cepljenjem lahko preprečimo tudi nastanek genitalnih bradavic (10–16).

Novost v programu cepljenja proti HPV v Sloveniji – cepljenje dečkov

Sistematično cepljenje deklic proti HPV se v Sloveniji izvaja kot priporočeno cepljenje ob sistematičnem pregledu v šestem razredu osnovne šole od leta 2009. V šolskem letu 2021/22 pa se v skladu s Programom cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2021 prvič v Sloveniji lahko v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja (OZZ) cepijo proti HPV tudi dečki,

ki v šolskem letu 2021/22 obiskujejo 6. razred osnovne šole (17). Cepljenje proti HPV v breme OZZ pripada tudi dekletom, ki so obiskovala 6. razred v šolskem letu 2009/10 ali kasneje in še niso bila cepljena (zamudnice). Za vse ostale prebivalce, t.j. starejše ženske, starejše dečke (ki so obiskovali 6. razred osnovne šole v šolskem letu 2020/21 ali prej) in moške, ki bi se želeli cepiti proti HPV, je cepljenje samoplačniško. Za izvajanje programa cepljenja proti HPV se tako pri deklicah kot tudi pri dečkih uporabi 9-valentno cepivo. Za zaščito pri mlajših od 15 let sta dovolj dva odmerka cepiva s presledkom najmanj 6 mesecev, za starejše so potrebni trije odmerki po shemi 0, 2, 6 mesecev (17, 18).

Zakaj je poleg cepljenja deklic proti HPV pomembno tudi cepljenje dečkov?

V državah Evropske unije (EU) in Evropskega gospodarskega prostora (EGP) letno zabeležijo 33.987 novo odkritih rakov materničnega vratu, poleg tega pa še 16.400 drugih s HPV povezanih rakov pri moških in 12.100 pri ženskah (19–22). V zadnjem desetletju opažajo porast s HPV povezanih rakov glave in vratu ob hkratnem zmanjševanju kajenja pri mlajših moških (zlasti v Severni Evropi in Severni Ameriki) (22).

Na podlagi podatkov Registra raka Republike Slovenije o pojavnosti posameznih rakov v Sloveniji v obdobju 2014–2018 (23) in podatkov Mednarodne

agencije za raziskovanje raka o deležih posameznih rakov, kjer je vzročni dejavnik okužba s HPV (5), ocenjujemo, da v zadnjih letih v Sloveniji letno zboli okoli 150 žensk in več kot 40 moških za rakom, ki je posledica okužbe z enim od visokorizičnih HPV. Od tega največ rakov pri ženskah predstavlja RMV, pri moških pa rak ustnega dela žrela (Tabela 1). Poleg tega je po podatkih Registra raka Republike Slovenije letno pri ženskah v Sloveniji odkritih okoli 1.000 primerov predrakavih sprememb materničnega vratu CIN3 (23).

V skladu s priporočili Evropskega centra za preprečevanje in obvladovanje bolezni (ECDC) in Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) so glavna ciljna skupina za cepljenje proti HPV deklice, stare 9–14 let, saj je korist cepljenja proti HPV pri tej populacijski skupini največja (19, 24).

S cepljenjem dečkov proti HPV lahko direktno vplivamo na zmanjšanje bremena okužb s HPV in njihovih posledic pri moških (vključno z moškimi, ki imajo spolne odnose z moškimi). Poleg tega ima cepljenje dečkov zaradi kolektivnega učinka posreden vpliv tudi na zmanjšanje bremena okužb s HPV in njihovih posledic pri ženskah, še posebej predrakavih sprememb na materničnem vratu in RMV. Ta vpliv je še zlasti pomemben v okoljih z nizko precepljenostjo deklic. Cepljenje obeh spolov je tudi bolj pravično, saj omogoča obema spoloma enake možnosti za neposredno zaščito pred okužbami s HPV in njihovimi posledicami (19).

Tabela 1: Ocena števila rakov, pripisljivih HPV, v Sloveniji v obdobju 2014–2018

Spol	Vrsta raka	Povprečna letna incidenca (2014-2018)*	PAF**	Letno število rakov pripisljivih okužbi s HPV
Ženske	RMV	110,2	100	110,2
	Vulva	56,6	25	14,2
	Vagina	11,2	78	8,7
	Anus	13,6	88	12
	Orofarinks z bazo jezika in tonzilami	18,4	31	5,7
	SKUPAJ	210		150,8
Moški	Penis	16	50	8
	Anus	5,6	88	4,9
	Orofarinks z bazo jezika in tonzilami	101,2	31	31,4
	SKUPAJ	122,8		44,3

* Podatki o incidenci pridobljeni na portalu SLORA (23)

** PAF – delež posameznega raka, kjer je vzročni dejavnik okužba (6)

V skladu z ugotovitvami ECDC je univerzalno cepljenje proti HPV najbolj stroškovno učinkovito v okoljih z nizko precepljenostjo deklic ob nizkih cenah cepiv (19). Raziskovalci nedavne raziskave, ki so preučevali stroškovno učinkovitost cepljenja proti HPV za 11 evropskih držav, vključno s Slovenijo, pa so potrdili stroškovno učinkovitost univerzalnega cepljenja za vseh 11 preučevanih držav. Ugotovili so tudi, da bi bilo univerzalno cepljenje stroškovno učinkovito celo ob visoki (80 %) precepljenosti deklic v večini držav, vključno s Slovenijo (25).

V zadnjih letih opažamo, da se za univerzalno cepljenje (dečkov in deklic) proti HPV odloča čedalje več evropskih držav. Cepljenje dečkov je vključeno v nacionalne programe cepljenja v kar 19 državah EU/EGP in sicer v Avstriji, Italiji, Švici, Lihtenštajnu, Nemčiji, Belgiji, Luksemburgu, Veliki Britaniji, Franciji, na Norveškem, Švedskem, Finskem, Češkem, Slovaškem, Hrvaškem, Irskem, Danskem, Portugalskem, z letošnjim šolskim letom pa tudi v Sloveniji. Univerzalno cepljenje deklic in dečkov proti HPV izvajajo tudi v Združenih državah Amerike, Kanadi, Avstraliji, Novi Zelandiji in še nekaterih drugih državah po svetu (26, 27).

Precepljenost proti HPV v Sloveniji in primerjava z drugimi evropskimi državami

Precepljenost proti okužbam s HPV pri deklicah v 6. razredu osnovne šole je v Sloveniji v šolskem letu 2019/20 znašala 58,5 % in se je zmanjšala za 0,8 % v primerjavi z letom 2018/19, ko je bila 59,3 %. V primerjavi s prejšnjim šolskim letom se je precepljenost zmanjšala v goriški, ljubljanski, celjski in murskosobotski regiji, povečala v mariborski, ravenski, koprski in novomeški regiji, v kranjski regiji pa je ostala enaka. Največjo precepljenost dosegajo v ravenski regiji, kjer je bila v šolskem letu 2019/20 kar 88,1 %, najmanjšo pa v goriški regiji, kjer je bila v šolskem letu 2019/20 43,4 % in v kateri so zabeležili tudi največje zmanjšanje precepljenosti (za kar 24 %) kar bi bila lahko tudi posledica epidemije covid-19 in omejitev pri izvajanju zdravstvenih storitev (28).

Po precepljenosti deklet proti HPV se Slovenija uvršča v evropsko povprečje. Manj kot 30-odstotno precepljenost beležijo v Franciji in Bolgariji. V Estoniji, Italiji, Latviji, Nemčiji, Severni Makedoniji, na Nizozemskem ter v belgijskih regijah Valonija in Bruselj dosegajo precepljenost 31–50 %, v Avstriji, Lihtenštajnu, Litvi, Luksemburgu, Švici, na Danskem, Češkem in Finskem 51–70 %, precepljenost več kot

70 % pa dosegajo Irska, Islandija, Norveška, Portugalska, Španija, Švedska, Velika Britanija ter belgijska regija Flandrija (29).

V državah z univerzalnim programom cepljenja je precepljenost dečkov večinoma nekoliko manjša kot pri deklicah. Razpon razlike v precepljenosti deklic in dečkov v različnih evropskih državah je velik. Na Norveškem je npr. razlika v precepljenosti deklic in dečkov 2 %, v Italiji pa kar 45 % (29, 30).

Podatki o spremljanju neželenih učinkov po cepljenju proti HPV v Sloveniji

V obdobju 2009 do 2020 je bilo v Sloveniji razdeljenih več kot 180.000 odmerkov cepiva proti HPV. V tem obdobju smo na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje v Register neželenih učinkov po cepljenju proti HPV prejeli 200 prijav in 3 prijave neželenih učinkov po sočasnem cepljenju proti HPV in tetanusu. Najpogosteje poročani neželeni učinki so bili bolečina, oteklina, rdečina na mestu cepljenja, zvišana telesna temperatura, slabost, glavobol, utrujenost in omedlevica. Vsi neželeni učinki, vključno z resnimi, so izvenili v nekaj dneh brez posledic (31).

Zaključek

RMV je najpogostejši rak, ki ga povzročajo okužbe s HPV in breme teh okužb je še naprej največje pri ženskah, zato v skladu s priporočili ECDC in SZO ostajajo glavna ciljna skupina za cepljenje proti HPV deklice, stare 9–14 let (19, 24). Sistematično cepljenje dečkov proti HPV v Sloveniji pomeni pomemben doprinos k zmanjšanju bremena okužb s HPV, saj pred okužbami in njihovimi posledicami neposredno varuje mladostnike, posredno pa tudi mladostnice. Eden izmed ciljev globalne strategije SZO za eliminacijo raka materničnega vratu je doseči 90 % precepljenost deklic proti HPV do leta 2030 (32). Raziskave na osnovi matematičnih modelov kažejo, da bi že s precepljenostjo 80 % obeh spolov lahko dosegli eliminacijo okužb z genotipi HPV, ki so zastopani v cepivu (19, 33).

Spremenjeno delovanje zdravstva in zaprtje šol v pandemiji covid-19 je vplivalo na izvajanje programov cepljenja v številnih državah (34–38). Veliko zmanjšanje precepljenosti deklet proti HPV so zaznali v Veliki Britaniji, kjer se je zmanjšala s 84 % v letu 2018/19 na 65 % v letu 2019/20 (36). Ocenjujemo, da smo bili v Sloveniji v šolskem letu 2019/20 relativno uspešni, saj nam je kljub pandemiji covid-19 uspelo zadržati precepljenost deklic proti HPV, ki

smo jo dosegli v predhodnem letu, pred pričetkom pandemije (28).

Literatura:

1. Klavs I, Učakar V, Oštrbenk A, Jelen MM, Poljak M. Prevalenca okužb s človeškimi papilomavirusi (HPV) pri ženskah sodelujočih v Državnem programu zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu v Sloveniji. In: Ivanuš U, Primic Žakelj M, ur. Zbornik predavanj: 5. izobraževalni dan programa ZORA; 2014 Okt 15; Brdo pri Kranju, Slovenija. V Ljubljani: Onkološki inštitut; 2014. p. 12–21.
2. Moscicki A-B, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*. 2012;30(Suppl 5):F24–33.
3. 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;202:1789–99.
4. Arko D, Esih M, Simonović Z, Takač I, Fokter AR. Več kot le rak materničnega vratu: neoplazme v povezavi z okužbo s človeškimi papilomavirusi in njihovo preprečevanje. *Zdrav Vestn*. 2021;90:208–18.
5. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 100 B, biological agents: A review of human carcinogens. Lyon: IARC; 2012.
6. 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.
7. Strojjan P, Zadnik V, Šifrer R, Lanišnik B, Didanović V, Jereb S, et al. Incidence trends in head and neck squamous cell carcinoma in Slovenia, 1983-2009: role of human papillomavirus infection. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272:3805–14.
8. Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, Beutner K, Coyne MY, Liang H, et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol*. 1995;33:2058–63.
9. Fusconi M, Grasso M, Greco A, Gallo A, Campo F, Remacle M, et al. Recurrent respiratory papillomatosis by HPV: review of the literature and update on the use of cidofovir. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2014;34:375–81.
10. Dillner J, Nygård M, Munk C, Hortlund M, Hansen BT, Lagheden C, et al. Decline of HPV infections in Scandinavian cervical screening populations after introduction of HPV vaccination programs. *Vaccine*. 2018;36:3820–9.
11. Kjaer SK, Nygård M, Dillner J, Brooke Marshall J, Raddley D, Li M, et al. A 12-Year Follow-up on the Long-Term Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in 4 Nordic Countries. *Clin Infect Dis*. 2018;66:339–45.
12. Herweijer E, Ploner A, Sparén P. Substantially reduced incidence of genital warts in women and men six years after HPV vaccine availability in Sweden. *Vaccine*. 2018;36:1917–20.
13. 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;142:2186–7.
14. Guo F, Cofie LE, Berenson AB. Cervical Cancer Incidence in Young U.S. Females After Human Papillomavirus Vaccine Introduction. *Am J Prev Med*. 2018;55:197–204.
15. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:1340–8.
16. Arbyn M, Xu L, Simoons C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD009069.
17. Program cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2021. Ur. l. RS, št. 89/2021. [cited 2021 Oct 25]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/program-cepljenja-in-zascite-z-zdravili-2021>.
18. NIJZ. Navodila za izvajanje Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2021. Ljubljana: NIJZ, 2021 [cited 2021 Oct 25]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/program-cepljenja-in-zascite-z-zdravili-2021>.
19. ECDC. Guidance on HPV vaccination in EU countries: focus on boys, people living with HIV and 9-valent HPV vaccine introduction. Stockholm: ECDC, 2020 [cited 2021 Oct 25]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Guidance-on-HPV-vaccination-in-EU-countries2020-03-30.pdf>.
20. Ervik M, Lam F, Ferlay J, Mery L, Soerjomataram I, Bray F. *Cancer Today*; 2016 [cited 2021 Oct 25]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
21. Hartwig S, Baldauf J-J, Dominiak-Felden G, Simondon F, Alemany L, de Sanjosé S, et al. Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: Potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. *Papillomavirus Res*. 2015;1:90–100.
22. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, Halc G, Quirós B, Tous S, et al. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108:djv403.
23. Register raka Republike Slovenije. Portal SLORA. [cited 2021 Avg 30]. Available from: <http://www.slora.si/>.
24. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017;92:241–68.
25. Qendri V, Bogaards JA, Baussano I, Lazzarato F, Vänskä S, Berkhof J. The cost-effectiveness profile of sex-neutral HPV immunisation in European tender-

- based settings: a model-based assessment. *Lancet Public Health*. 2020;5:e592–603.
26. Prue G, Baker P, Graham D, Nutting C, Greenhouse P, Lawler M. It is time for universal HPV vaccination. *The Lancet*. 2018;392:913–4.
 27. ECDC. Vaccine schedules in all countries of the European Union. [cited 2021 Oct 25]. Available from: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>.
 28. NIJZ. Precepljenost šolskih otrok v Sloveniji v šolskem letu 2019/2020. NIJZ; 2020 [cited 2021 Oct 22]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/spremljanje-precepljenosti-deleza-cepljenih>.
 29. Bonanni P, Faivre P, Lopalco PL, Joura EA, Bergroth T, Varga S, et al. The status of human papillomavirus vaccination recommendation, funding, and coverage in WHO Europe countries (2018–2019). *Expert Rev Vaccines*. 2020;19:1073–83.
 30. Folkehelseinstituttet. Statistikk for HPV-vaksinasjon i barnevaksinasjonsprogrammet. Folkehelseinstituttet. [cited 2021 Oct 22]. Available from: <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/sysvak/dekningsstatistikk/>.
 31. NIJZ. Neželeni učinki pridruženi cepljenju 2009 - 2019 [cited 2021 Oct 22]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/spremljanje-nezelenih-ucinkov>.
 32. WHO. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: WHO; 2020 [cited 2021 Oct 25]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240014107>.
 33. Brisson M, Bénard É, Drolet M, Bogaards JA, Bausano I, Vänskä S, et al. Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. *Lancet Public Health*; 2016;1:e8–17.
 34. Langdon-Embry M, Papadouka V, Cheng I, Almashhadani M, Ternier A, Zucker JR. Notes from the Field: Rebound in Routine Childhood Vaccine Administration Following Decline During the COVID-19 Pandemic - New York City, March 1-June 27, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:999–1001.
 35. Santoli JM, Lindley MC, DeSilva MB, Kharbanda EO, Daley MF, Galloway L, et al. Effects of the COVID-19 Pandemic on Routine Pediatric Vaccine Ordering and Administration - United States, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:591–3.
 36. Public Health England. Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage in adolescent females and males in England: academic year 2019 to 2020. *Public Health England*; 2020 [cited 2021 Oct 22]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/927694/hpr1920_HPVC-vc.pdf.
 37. Causey K, Fullman N, Sorensen RJD, Galles NC, Zheng P, Aravkin A, et al. Estimating global and regional disruptions to routine childhood vaccine coverage during the COVID-19 pandemic in 2020: a modelling study. *The Lancet* 2021;398:522–34.
 38. WHO. WHO and UNICEF warn of a decline in vaccinations during COVID-19. WHO, 2020 [cited 2021 Oct 25]. Available from: <https://www.who.int/news/item/15-07-2020-who-and-unicef-warn-of-a-decline-in-vaccinations-during-covid-19>.