

Zapobieganie chorobom zależnym od zakażenia HPV – aspekty kliniczne i ekonomiczne stosowania szczepień profilaktycznych

Prevention of HPV-related diseases – clinical and economic aspects of prophylactic vaccination

Предупреждение болезней зависимых от заражения ВПЧ – клинические и экономические аспекты применения профилактических прививок

¹ HealthQuest, Warszawa, Polska, ul. Wyspiańskiego 4/5, 01-577 Warszawa

² Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Krakowskie Przedmieście 26/28, 00-927 Warszawa. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Członkowski

³ Klinika Endokrynologii Ginekologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Szpital Kliniczny im. Księżnej Anny Mazowieckiej, ul. Karowa 2, 00-315 Warszawa. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Stanisław Radowicki

⁴ Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, ul. Wilhelma Konrada Roentgena 5, 02-781 Warszawa. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński

Correspondence to: Tomasz Macioch, HealthQuest, Warszawa, Polska, ul. Wyspiańskiego 4/5, 01-577 Warszawa

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Rak szyjki macicy stanowi jedną z najczęstszych przyczyn zgonów z powodu chorób nowotworowych wśród kobiet. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2007 roku zarejestrowano w Polsce ponad 3400 zachorowań na nowotwory szyjki macicy, a ponad 1900 kobiet zmarło z tego powodu. Rak szyjki macicy dotyczy w przeważającej mierze kobiet w wieku reprodukcyjnym i stanowi istotny problem zdrowotny, społeczny oraz ekonomiczny. Głównym czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój raka szyjki macicy są onkogenne typy wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) 16 i 18. Niskoonkogenne typy HPV 6 i 11 odpowiadają za powstawanie brodawek narządów moczowo-płciowych, zmian bez cech nowotworzenia, będących uciążliwą chorobą, obniżającą jakość życia i znacznie obciążającą budżet ochrony zdrowia. Podstawową metodą profilaktyki wtórnej zakażeń HPV jest skryning cytologiczny. Jego prowadzenie jest konieczne, choć badanie to nie jest specyficzne. Szczepienia profilaktyczne stanowią jedyną skuteczną metodę profilaktyki pierwotnej chorób związanych z zakażeniami HPV. Obecnie są zarejestrowane dwie szczepionki: czterowalentna szczepionka Silgard® przeciw HPV 6, 11, 16, 18 oraz dwuwalentna szczepionka Cervarix® przeciw HPV 16, 18. Największe korzyści zdrowotne i społeczne przynoszą równoległe działania profilaktyki pierwotnej, polegającej na upowszechnieniu szczepień przeciwko HPV, oraz wtórnej, obejmującej regularne badania cytologiczne. Analizy ekonomiczne wykazały, że szczepienie przeciwko HPV 12-letnich dziewczynek jest efektywne kosztowo w porównaniu ze strategią uwzględniającą jedynie skryning cytologiczny. W polskiej adaptacji modelu ekonomicznego dla rutynowego programu szczepień przeciwko zakażeniom HPV 6, 11, 16 i 18 za pomocą szczepionki czterowalentnej Silgard® oszacowano wartość zyskania jednego roku życia w pełnym zdrowiu (*quality adjusted life year*, QALY) na 17 987 PLN, co wskazuje na wysoką opłacalność programu szczepień przeciw HPV w Polsce.

Słowa kluczowe: zakażenia, HPV, szczepionki, opłacalność, rak szyjki macicy

Summary

Cervical cancer is among the most prevalent malignancies in women. Polish National Cancer Registry indicates that in 2007 there were over 3400 new cervical cancer cases and over 1900 women died of this malignancy. The cervical cancer frequently affects women remained productive, hence poses a significant health, social and economic burden. Oncogenic types of human papillomavirus (HPV) 16, 18 present a major causal factor responsible for the development of cervical cancer. Low-oncogenic HPV types 6, 11 are responsible for the development of anogenital warts, non-cancerous tissue growths which are a disturbing condition, considerably diminishing patients' quality of life and constitute significant financial burden for healthcare system. The standard method of secondary prevention of the HPV-related diseases is cytological screening. Systematic screening is essential nonetheless the test is not specific for HPV. Vaccinations against HPV infection are the

only effective method of primary prophylaxis of HPV-related diseases. Currently, there are two registered vaccines: quadrivalent Silgard® vaccine against HPV 6, 11, 16, 18 and bivalent Cervarix® vaccine against HPV 16, 18. The most health and social benefits bring both primary and secondary prevention based on common vaccination against HPV followed by regular cytological screening. Economic analyses indicate that vaccination of 12 years old girls is more cost-effective than the strategy limited to cytological screening only. Polish adaptation of the economic model for routine vaccination program against HPV 6, 11, 16, 18 with quadrivalent Silgard® vaccine reveal cost per QALY (quality adjusted life year) of 17 987 PLN which prove high cost-effectiveness of vaccination against HPV in Poland.

Key words: infections, HPV, vaccines, cost-effectiveness, cervical cancer

Содержание

Рак шейки матки является одной из наиболее частых причин смерти в связи с появлением новообразований у женщин. Согласно данным Всеобщего Списка Новообразований в 2007 году в Польше было зарегистрировано более 3400 заболеваний в связи с новообразованиями шейки матки, а более 1900 больных в связи с этим умерло. Рак шейки матки касается в преобладающей части женщин в производственном возрасте и является существенной проблемой в области здравоохранения, а также социальной и экономической. Главным фактором ответственным за развитие рака шейки матки являются онкогенные типы вируса бородавки (папилломы) человека (ХПВ – сокращенное название на английском языке – вирус папилломы человека) 16 и 18. Низкоонкогенные типы ВПЧ 6 и 11 отвечают за появление бородавок в мочеполовых органах, за изменения без признаков новообразований, которые являются удручающей болезнью снижающей качество жизни и значительно обременяющей бюджет государства предназначенный на здравоохранение. Основным методом вторичной профилактики заражений ВПЧ является цитологический скрининг. Его проведение необходимо несмотря на то, что такое исследование не является специфическим. Профилактические прививки являются единственным эффективным методом первичной профилактики болезней связанных с заражением ВПЧ. В настоящее время зарегистрированы две прививки: четырехвалентная вакцина Сильгард против ВПЧ 6, 11, 16, 18 и двухвалентная вакцина Серварикс против ВПЧ 16 и 18. Самую большую пользу с точки зрения здоровья и интересов общества дают параллельные действия первичной профилактики, основанной на популяризации прививок против ВПЧ, а также вторичной, которая включает регулярные цитологические исследования. Экономический анализ доказал, что прививки против ВПЧ девочек 12-летнего возраста являются эффективными с точки зрения стоимости по сравнению со стратегией, которая принимает во внимание исключительно проведение цитологического скрининга. В польской адаптации экономической модели рутинной программы прививок против заражений ВПЧ 6, 11, 16 и 18 при использовании прививки четырехвалентной Сильгард оценивалась стоимость получения одного года жизни при полном здоровье (сокращенное название на английском языке – КуАЛИ) на 17 987 злотых, что указывает на высокую рентабельность стратегии прививок против ВПЧ в Польше.

Ключевые слова: заражения, ВПЧ (ХПВ), прививки (вакцины), рентабельность, рак шейки матки

EPIDEMIOLOGIA RAKA SZYJKI MACICY

Rak szyjki macicy, obok nowotworów piersi, płuc i jelita grubego, należy do najczęściej występujących nowotworów złośliwych u kobiet. Stanowi również jedną z najczęstszych przyczyn zgonów z powodu chorób nowotworowych wśród kobiet⁽¹⁾. Szacuje się, że każdego roku na świecie notuje się około 500 tys. nowych zachorowań na raka szyjki macicy, a ponad 270 tys. kobiet umiera rocznie z powodu tego nowotworu⁽²⁾. W skali globu liczba kobiet chorych na raka szyjki macicy sięga 1,4 miliona⁽³⁾. Według danych ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) w Unii Europejskiej roczna zapadalność na raka szyjki macicy wynosi około 33 tys., zaś śmiertelność szacowana jest na poziomie około 15 tys./rok⁽⁴⁾. Mimo że w większości krajów Unii Europejskiej częstość zachorowań w ostatnich latach zmniejszyła się, to w części nowych państw członkowskich, w tym również w Polsce, zapadalność na raka szyjki macicy pozostaje na stałym, wysokim poziomie.

EPIDEMIOLOGY OF CERVICAL CANCER

Cervical cancer along with breast, lung and colorectal cancers is among the most prevalent malignancies in women. It is also one of the leading causes of death as a consequence of cancer among females⁽¹⁾. The cervical cancer incidence is estimated at 500 000 and over 270 000 women die of this malignancy annually⁽²⁾. Worldwide, 1.4 million women suffer from cervical cancer⁽³⁾. According to ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), each year there are approximately 33 000 new cases of cervical cancer in the EU, and mortality amounts to approximately 15 000⁽⁴⁾. Even though in the majority of EU member states the incidence of the disease has been recently declining, it remains constant and high in some of the new members, including Poland. Polish National Cancer Registry indicates that in 2007 there were over 3400 new cases of cervical cancer and over 1900 women died of this malignancy. In 2006 standardized death rate reached 5.9/100 000 women and

W naszym kraju według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2007 roku zarejestrowano ponad 3400 nowych zachorowań na nowotwory szyjki macicy, a ponad 1900 kobiet zmarło z powodu tego nowotworu. Standaryzowany wskaźnik zgonów w 2006 roku wyniósł 5,9/100 tys. kobiet i należał do najwyższych w Europie⁽⁵⁾. Należy przyjąć, że w rzeczywistości dane te są o około 10% wyższe, co wynika z niekompletności rejestru⁽⁶⁾. Z danych z lat 1999-2007 wynika, że zarówno zapadalność na raka szyjki macicy, jak i liczba zgonów z jego powodu pozostają w Polsce na wysokim poziomie i nie wykazują wyraźnych tendencji spadkowych (patrz rys. 1).

Rak szyjki macicy rozwija się najczęściej u kobiet pomiędzy 40. a 65. rokiem życia, kiedy wiele z nich wychowuje dzieci i jest aktywnych zawodowo^(5,7). Zatem nowotwór ten jest nie tylko istotnym problemem zdrowotnym, ale również społecznym i ekonomicznym.

Biorąc pod uwagę sytuację epidemiologiczną w Polsce, należy poszukiwać rozwiązań profilaktycznych, dających najwyższe prawdopodobieństwo zmniejszenia zapadalności i śmiertelności z powodu raka szyjki macicy. Strategią, która wydaje się przynosić największe korzyści zdrowotne i społeczne, jest prowadzenie równoległych działań w zakresie profilaktyki pierwotnej, polegającej na upowszechnieniu szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego, oraz profilaktyki wtórnej, obejmującej regularne badania cytologiczne kobiet i dziewcząt, co jest podkreślane w polskich i międzynarodowych wytycznych.

ETIOLOGIA I PATOGENEZA

Głównym czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój raka szyjki macicy są onkogenne typy wirusa brodawczaka ludzkiego (*human papillomavirus*, HPV). Wirus ten jest szeroko rozpowszechniony na świecie – szacuje się, że od 5 do 40% kobiet w wieku reprodukcyjnym jest zainfekowanych, a większość aktywnych seksualnie kobiet i mężczyzn jest, było lub zostanie zainfekowanych tym wirusem w trakcie swojego życia^(4,8,9).

Istnieje ponad 100 typów HPV, które prowadzą do zakażenia w obrębie skóry i błon śluzowych. Zidentyfikowano około 40

was among the highest in Europe⁽⁵⁾. These values are thought to be underestimated by approximately 10% due to incompleteness of registry records⁽⁶⁾. Data for 1999-2007 demonstrates that in Poland incidence of cervical cancer and the number of deaths caused by this disease remain high and show no definite downward trend (see fig. 1).

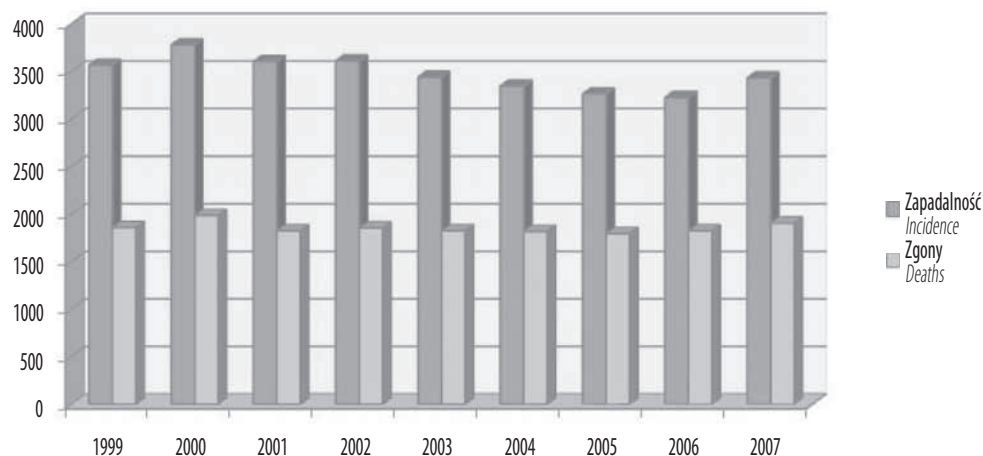
Given that cervical cancer most commonly affects women aged 40-65 – when many of them are still responsible for their children and remain professionally active^(5,7) – it is not only a significant health problem, but also a social and economic burden.

The epidemiological situation in Poland calls for the introduction of prophylactic measures that are most likely to reduce the incidence and mortality associated with cervical cancer. The strategy that seems most beneficial in terms of health and social burden is to ensure both primary prevention in the form of widespread vaccinations against human papillomavirus, and secondary prevention based on regular cytological screening of women and young girls, whose importance is emphasized in Polish and international guidelines.

ETIOLOGY AND PATHOGENESIS

Oncogenic types of human papillomavirus (HPV) have been identified as a major causal factor responsible for the development of cervical cancer. Human papillomavirus is extremely common worldwide – it is estimated that between 5 and 40% of women in reproductive age carry the virus, and the majority of sexually active men and women have contracted or will contract the virus at some point in their lifetime^(4,8,9).

There are over 100 known types of HPV, potentially infecting the skin and mucous membranes. Approximately 40 HPV types were found to cause urogenital infections in men and women⁽¹⁰⁾. Most of these infections are relatively benign – asymptomatic in course and resolving spontaneously⁽¹¹⁾. HPV types responsible for urogenital infections are typically transmitted via sexual contact. Consequently, the incidence of HPV infections surges at the point of sexual initiation and peaks in the age group of 20-29-year-olds^(4,12). The majority of women



Rys. 1. Zapadalność oraz liczba zgonów z powodu raka szyjki macicy (dane Krajowego Rejestru Nowotworów)

Fig. 1. Incidence and number of deaths from cervical cancer (data from the National Cancer Registry)

typów wirusa, które są odpowiedzialne za zakażenia narządów moczowo-płciowych kobiet i mężczyzn⁽¹⁰⁾. Większość z nich jest relatywnie nieszkodliwych. Zakażenie przebiega bezobjawowo i ustępuje samoistnie⁽¹¹⁾. Do transmisji wirusów HPV odpowiedzialnych za zakażenia narządów moczowo-płciowych dochodzi najczęściej na drodze kontaktu płciowego. W związku z tym zapadalność gwałtownie wzrasta od momentu rozpoczęcia aktywności seksualnej i jest najwyższa w grupie wiekowej 20-29-latków^(4,12). Przeważająca liczba kobiet zostaje zakażona przed ukończeniem 50. roku życia⁽¹⁰⁾. Ponieważ większość zakażeń wirusem przebiega bezobjawowo, do transmisji wirusa może dojść nawet wtedy, gdy brak jest objawów zakażenia (brodawek lub innych widocznych zmian)⁽¹⁰⁾. Wirusy HPV mają stosunkowo niską immunogenność. Chociaż zdecydowana większość zakażeń ustępuje samoistnie w ciągu roku do dwóch lat, to jedynie u 50-60% kobiet dochodzi do wytworzenia przeciwciał anti-HPV⁽¹⁰⁾.

Rozpoznano co najmniej 13 typów HPV, które klasyfikowane są jako wysokoonkogenne. W populacji europejskiej szczególne znaczenie ma 8 typów (16, 18, 31, 33, 35, 45, 56 i 58), odpowiadających za około 85% przypadków raka szyjki macicy, przy czym dwa pierwsze typy – 16 i 18 – są odpowiedzialne aż za 73% wszystkich przypadków raka⁽⁴⁾. Należy podkreślić, że poza rozwojem nowotworów szyjki macicy, zakażenia tymi wirusami mogą prowadzić również do innych nowotworów, w tym m.in. odbytu, prącia, sromu a także jamy ustnej i krtani⁽²⁾.

Mimo że większość zakażeń onkogennymi typami HPV ulega samowyleczeniu w ciągu roku do dwóch lat, to przetrwałe infekcje, trwające dłużej niż 12 miesięcy, są związane ze wzrostem ryzyka rozwoju zmian nowotworowych szyjki macicy. Zmiany nowotworowe występują stosunkowo późno, najczęściej po około 10-20 latach od kontaktu z wirusem, i są poprzedzone rozwojem śród nabłonkowej neoplazji szyjki macicy (*cervical intraepithelial neoplasia*, CIN)⁽⁴⁾. Zmiany CIN mogą spontanicznie ulegać regresji, niemniej część z nich ulega progresji do raka szyjki macicy. W zależności od nasilenia zmiany te są podzielone na 3 stopnie – CIN1 (dysplazja małego stopnia), CIN2 (dysplazja średniego stopnia) oraz CIN3 (dysplazja dużego stopnia). O ile około 60% zmian CIN1 samoistnie ustępuje, o tyle blisko 50% zmian CIN3 przekształca się w inwazyjnego raka szyjki macicy. Szacuje się, że u blisko 10% kobiet z przetrwałym zakażeniem onkogennymi typami HPV rozwinie się w przyszłości rak szyjki macicy⁽⁴⁾. Poza stwierdzeniem zakażenia wysokoonkogennymi typami HPV 16 i 18, do czynników sprzyjających rozwojowi tego nowotworu zalicza się: wysoką wiremę, zakażenie kilkoma typami onkogennych HPV, upośledzenie układu immunologicznego (zakażenie HIV – *human immunodeficiency virus*), immunosupresję, wielorództwo, palenie tytoniu, doustną antykoncepcję dłuższą niż 5 lat, współistniejące zakażenie innymi patogenami przenoszonymi drogą płciową, w tym szczególnie chłamydiozę i zakażenie wirusem opryszczki typu 2⁽⁴⁾.

Niskoonkogenne typy wirusów HPV, w szczególności typy 6 i 11, są odpowiedzialne za powstawanie brodawek narządów moczowo-płciowych (kłykcin kończystych – mięsistych zmian rozrostowych bez cech nowotworzenia)⁽¹¹⁾. Typy 6 i 11 HPV są

contract the virus when they are under 50 years of age⁽¹⁰⁾. Since, for the most part, these infections remain asymptomatic, viral transmission may occur even without any obvious signs of disease (warts or other visible lesions)⁽¹⁰⁾. HPV is a virus of relatively low immunogenicity. Despite the fact that most HPV infections spontaneously resolve within one to two years of contracting the virus, only 50-60% of exposed women develop anti-HPV antibodies⁽¹⁰⁾.

At least 13 of the identified HPV types were classified as high-risk oncogenic types. In the European population, 8 types (16, 18, 31, 33, 35, 45, 56 and 58) were found to be most prevalent and responsible for approximately 85% of cervical cancer cases, with the first two types – 16 and 18 – causing as many as 73% of the total diagnosed cases⁽⁴⁾. It needs to be emphasized that – beside cervical cancer – HPV infection may lead to other malignancies, including rectal cancer, penile and vulvar carcinoma, as well as oral and laryngeal cancer⁽²⁾.

Even though the majority of infections with oncogenic HPV types resolve spontaneously within a year or two of being contracted, persistent infections – lasting more than 12 months – are associated with elevated risk of developing cancerous lesions within the cervix. Cancerous changes appear relatively late – after 10-20 years of contracting the infection and they are preceded by cervical intraepithelial neoplasia (CIN)⁽⁴⁾. CIN changes may regress spontaneously; nonetheless some of them progress to cervical cancer. Depending on their advancement, CIN lesions are divided into 3 grades – CIN1 (mild dysplasia), CIN2 (moderate dysplasia) and CIN3 (severe dysplasia). While approximately 60% of CIN1 lesions undergo spontaneous regression, nearly 50% of CIN3 changes progresses to invasive cervical cancer. It is estimated that as many as 10% of women carrying persistent oncogenic HPV infection, are likely to develop cervical cancer in the future⁽⁴⁾. Besides the oncogenic HPV infection (HPV 16, 18 in particular), factors promoting the development of cervical cancer additionally include: high viremia during infection, contracting several oncogenic types of HPV, compromised immune response [human immunodeficiency virus (HIV) infection], immunosuppression, multiparity, cigarette smoking, long-term use of oral contraception (over 5 years), co-infection with other sexually transmitted pathogens, in particular chlamydia and herpes simplex virus type 2⁽⁴⁾.

Low-oncogenic HPV types – 6 and 11 in particular – are responsible for the development of anogenital warts (*condylomata acuminata* – non-cancerous tissue growths)⁽¹¹⁾. HPV 6 and 11 cause as many as 80-90% of all cases of anogenital warts. In rare circumstances, types 6 or 11 may be transferred from mothers to neonates leading to recurrent respiratory papillomatosis (RRP)⁽¹³⁾. Although, in itself, infection with HPV 6, 11 is highly unlikely to result in cancerous lesions, anogenital warts are a disturbing and distressing condition, considerably diminishing the patients' quality of life. As anogenital warts prove to be relatively widespread (some estimates indicate they affect from 1 to 10% of the sexually active population), treatment of such lesions is a significant financial burden for the healthcare system⁽⁴⁾. Substantial costs incurred by affected patients should also be taken into account.

przyczyną około 80-90% kłykciny kończystych narządów moczowo-płciowych. W rzadkich przypadkach przeniesienia zakażenia tymi typami wirusa z matek na noworodki może dojść do rozwoju zespołu RRP (*recurrent respiratory papillomatosis*), czyli nawracającej brodawczakowatości układu oddechowego⁽¹³⁾. Mimo że zakażenie HPV 6 i 11 bardzo rzadko prowadzi do zmian nowotworowych, to same kłykciny kończyste są uciążliwą i wstydlivą chorobą, mogącą istotnie obniżyć jakość życia pacjentów. Ze względu na znaczne rozpowszechnienie tego schorzenia (według różnych szacunków sięgające od 1% do nawet 10% populacji aktywnych seksualnie), jego leczenie stanowi istotne obciążenie finansowe systemu opieki zdrowotnej⁽⁴⁾. Nie bez znaczenia są również istotne koszty ponoszone przez samych pacjentów.

SPOSOBY ZAPOBIEGANIA I LECZENIA

Obecnie nie ma na rynku leków antywirusowych przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego HPV (*human papillomavirus*). W związku z powyższym nie ma również możliwości leczenia przyczynowego skierowanego na eradykację wirusa HPV. Leczenie zmian powodowanych przez te wirusy – brodawek narządów moczowo-płciowych, zmian o charakterze neoplazji (przedrakowych) i raka szyjki macicy, ogranicza się do leczenia objawowego i najczęściej polega na usunięciu zmian chorobowych. Podstawową metodą walki z konsekwencjami zakażeń HPV jest rutynowy skrining cytologiczny wymazów z szyjki macicy⁽⁴⁾. Wirusy HPV, zarówno łagodne, jak i onkogenne, mogą być przyczyną nieprawidłowych wyników badania cytologicznego⁽¹⁴⁾. Cytologia stosowana jako badanie przesiewowe zmian w obrębie szyjki macicy w wielu przypadkach pozwala na rozpoznanie zmian zapalnych wywołanych przez wirusy HPV⁽¹⁴⁾. Badanie to nie jest jednak specyficzne dla wirusów brodawczaka ludzkiego, dlatego też wynik takiego testu nie może w jednoznaczny sposób świadczyć o istnieniu zakażenia lub jego braku⁽¹⁵⁾. Jedyną metodą pozostaje identyfikacja materiału genetycznego wirusów w wymazach pobranych z szyjki macicy.

Cytologia pozwala wykryć zmiany w obrębie szyjki macicy, zanim przyjmą one charakter nowotworowy⁽¹⁴⁾. Powszechnie badania cytologiczne w znaczący sposób ograniczają liczbę zgonów z powodu raka szyjki macicy. W Stanach Zjednoczonych, po wprowadzeniu badań cytologicznych, pomiędzy rokiem 1950 a 1970 liczba zgonów z powodu raka szyjki macicy obniżyła się o 70%⁽¹⁶⁾. W krajach skandynawskich prowadzone od ponad 4 dekad na masową skalę cytologiczne badania przesiewowe spowodowały w ciągu ostatnich 30 lat redukcję liczby zgonów związanych z rakiem szyjki macicy o 59% (Dania) i 76% (Szwecja)⁽¹⁷⁾. Dla porównania w Polsce w stosunku do lat 60. liczba zgonów z powodu raka szyjki macicy wzrosła prawie dwukrotnie⁽¹⁸⁾. Wpływ na taki stan ma niewątpliwie niska popularność przesiewowych badań cytologicznych w naszym kraju. Eksperti Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego zalecają coroczną kontrolę cytologiczną u kobiet po 25. roku życia, nie później niż 3 lata po inicjacji seksualnej. Prawidłowe wyniki wymazów cytologicznych oraz brak czynników ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy pozwalają na prowadzenie badań

METHODS OF PREVENTION AND TREATMENT

At the moment there are no antiviral drugs available effectively eliminating human papillomavirus (HPV). As a result, causal treatment focusing on HPV eradication is currently unavailable. Treatment of lesions associated with HPV infection – anogenital warts, neoplastic (pre-cancerous) changes and cervical cancer – is limited to symptomatic treatment and typically resorts to the removal of abnormal tissue. Routine cytological screening based on cervical smears remains the standard method of handling the consequences of HPV infections⁽⁴⁾. HPV, both low-risk and oncogenic types, may cause abnormal cytological findings⁽¹⁴⁾. Cytological examination as a method of cervical screening often makes it possible to identify inflammatory lesions caused by HPV infection⁽¹⁴⁾. Nonetheless, the test is not specific for human papillomavirus, thus its result is not an unequivocal evidence for viral presence or absence⁽¹⁵⁾. The only available method to definitely identify HPV infection is to test for viral genetic material in cervical smears.

Cytological examination reveals cervical abnormalities before they progress to cancerous lesions⁽¹⁴⁾. Widespread cytological screening significantly reduces the number of deaths from cervical cancer. In the United States, after introduction of cervical smears, the number of deaths caused by cervical cancer decreased by 70% within the years from 1950 to 1970⁽¹⁶⁾. In Scandinavia, cervical screening program conducted on a massive scale for over 4 decades resulted in the reduction of cervical cancer deaths in the last 30 years by 59% (Denmark) and 76% (Sweden)⁽¹⁷⁾. In Poland, on the other hand, as compared to the 60's the number of deaths caused by cervical cancer nearly doubled⁽¹⁸⁾. Limited popularity of cytological screening undoubtedly contributes to that situation in Poland. Experts of the Polish Gynaecological Society recommend that annual cytological screening should be initiated in all women over 25, no later than 3 years after their first sexual encounter. With normal smear results and in the absence of cervical cancer risk factors, screening can be conducted once every 3 years⁽¹⁹⁾. Data from the Central Statistical Office indicates that less than half of Polish women undergo routine cytological screening (at least once every 3 years)⁽²⁰⁾. In 2008, under cervical cancer prophylaxis program, in the total of 795288 screening tests that were performed, 19296 (2.43%) indicated abnormal results. To compare – every year in the United States there are approx. 55 million cytological tests performed, revealing 3.5 million abnormalities requiring further diagnostics⁽²¹⁾. Even considering the discrepancy in the populations of Poland and the United States, the outcomes of the Cervical Cancer Prophylaxis Program clearly indicate that the problem with lacking popularity of cervical screening is much higher in Poland than it is in the United States.

The risk of acquiring an HPV infection could be curbed by reducing the number of sexual partners⁽¹⁰⁾. That risk is additionally limited, though not eliminated, by the use of condoms⁽¹⁰⁾. All the activities discussed above are essential. Nonetheless, from the times of Pasteur prophylactic vaccinations have been considered the most effective measure to be employed in primary prevention of infectious diseases.

przesiewowych co 3 lata⁽¹⁹⁾. W Polsce wg danych GUS rutynowym przesiewowym badaniem cytologicznym (nie rzadziej niż co 3 lata) poddaje się mniej niż połowa Polek⁽²⁰⁾. W ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy w ciągu 2008 roku wśród 795288 wykonanych badań odnotowano 19296 (2,43%) nieprawidłowych wyników. Dla porównania – każdego roku na terenie Stanów Zjednoczonych wykonuje się około 55 milionów badań cytologicznych, które pozwalają wykryć 3,5 miliona zmian wymagających dalszej diagnostyki⁽²¹⁾. Nawet biorąc pod uwagę różnicę liczebności populacji Polski i Stanów Zjednoczonych, wyniki programu profilaktyki raka szyjki macicy w naszym kraju świadczą o znacznie większym nasileniu problemów z popularyzacją badań cytologicznych wśród kobiet w porównaniu z USA. Ryzyko zakażenia wirusami HPV można zmniejszyć, ograniczając liczbę partnerów seksualnych⁽¹⁰⁾. Również używanie prezerwatyw redukuje ryzyko zakażenia, ale nie eliminuje go całkowicie⁽¹⁰⁾. Wszystkie wymienione wyżej działania są niezbędnie konieczne, niemniej jednak już od czasów Pasteura największą skuteczność w zakresie pierwotnej profilaktyki chorób zakaźnych przypisuje się szczepieniom ochronnym.

Szczepienia profilaktyczne przeciwko HPV stanowią jedyną skuteczną formę profilaktyki pierwotnej schorzeń zależnych od zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego i wpisują się tym samym w wyznaczone przez Ministra Zdrowia priorytety zdrowotne w zakresie zmniejszenia zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych oraz zwiększenia skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom⁽²²⁾.

SZCZEPIENIA PRZECIWKO HPV

Obecnie w Unii Europejskiej są zarejestrowane dwie szczepionki przeciwko HPV: dwuwalentna szczepionka Cervarix® przeciw onkogennym typom HPV 16 i 18 oraz czterowalentna szczepionka Silgard®, zawierająca obok antygenów HPV 16 i 18 również antygeny HPV 6 i 11, które odpowiadają za występowanie blisko 90% kłykcin kończystych narządów płciowych. Obie są niezakaźnymi, rekombinowanymi szczepionkami otrzymanymi z wysoko oczyszczonych, wirusopodobnych cząsteczek (*virus-like particles*, VLP) głównego białka L1 kapsydu wirusów HPV typu 16 i 18 (Cervarix®) oraz HPV 6, 11, 16 i 18 (Silgard®). Wirusopodobne cząsteczki nie zawierają wirusowego DNA, dlatego nie mają zdolności zakażenia komórek, namnażania się ani wywołania choroby. Analiza efektywności klinicznej wykazała wysoką skuteczność obu szczepionek w zapobieganiu zakażeniom wirusami HPV, których antygeny są w nich prezentowane (HPV 6, 11, 16, 18 dla szczepionki Silgard® oraz HPV 16 i 18 dla szczepionki Cervarix®). Skuteczność szczepionki Silgard® w prewencji zakażeń HPV 6, 11, 16 i 18 wyniosła 99%, a skuteczność szczepionki Cervarix® w zapobieganiu przetrwałym zakażeniom HPV 16 i 18 około 80%. Skuteczność szczepionki Silgard® w zapobieganiu zmianom CIN2+ z potwierdzeniem obecności HPV 16 lub 18 (zgodnie z zaleceniami FDA jest to punkt końcowy przyjmowany jako surogat raka szyjki macicy) wyniosła 100% w populacji, która otrzymała pełen cykl szczepienia – analiza *per-protocol*. W przypadku szczepionki Cervarix® dostępne dane dla analizy ITT (*intention to treat*) obejmującej pacjentów, którzy

Vaccinations against HPV infection are the only effective method of primary prophylaxis in the area of HPV-related diseases. Consequently, such immunizations conform with the health priorities set forth by the Minister of Health within the range of reduction of incidence and premature mortality caused by malignant diseases and increase of infectious diseases and its prevention as well⁽²²⁾.

VACCINATIONS AGAINST HPV

Currently, in the European Union there are two registered vaccines against oncogenic HPV types 16 and 18 – bivalent Cervarix® vaccine and quadrivalent Silgard® vaccine combining HPV 16 and 18 antigens with HPV 6 and 11 that are responsible for nearly 90% of all anogenital warts. Both are non-infectious, recombinant vaccines prepared from highly purified virus-like particles (VLP) of the major capsid protein (L1) for HPV 16 and 18 (Cervarix®) or HPV 6, 11, 16 and 18 (Silgard®). VLPs are free from viral DNA, hence they are not able to infect cells, multiply or cause a disease. Clinical effectiveness analysis conducted for both vaccines revealed their high efficacy in preventing vaccine-type HPV infection (HPV 6, 11, 16, 18 for Silgard® and HPV 16, 18 for Cervarix®). Efficacy of Silgard® in preventing infection with HPV 6, 11, 16, 18 reached 99% and for Cervarix® efficacy in preventing persistent infection with HPV 16, 18 amounted to approximately 80%. Silgard®, efficacy in preventing CIN2+ lesions with confirmed presence of HPV 16 or 18 (indicated by FDA as a surrogate endpoint for cervical cancer) reached 100% in the population subjected to the full immunization schedule (*per-protocol* analysis). In the case of Cervarix®, data available for ITT (*intention to treat*) analysis (patients who received at least 1 dose of the vaccine) also points to its high efficacy in preventing CIN2+ lesions with confirmed presence of HPV 16 or 18 (efficacy reaching 91%). Efficacy of Silgard® in preventing EGLs (external genital lesions) including warts, VIN+ (vulvar intraepithelial neoplasia) and VaIN+ (vaginal dysplasia) related to vaccine-type HPV (6, 11, 16, 18), was high and reached 99% in the population who completed full schedule of immunization (*per-protocol* analysis). Efficacy of Cervarix® in preventing EGLs was not established. Efficacy of both vaccines in preventing cervical cancer related to HPV 16, 18 infection was not specified, since in the course of studies conducted to date there were no reported cases of cervical cancer in the vaccinated population, nor in the control group. Data analysis revealed that both vaccines were ineffective in preventing CIN2+ lesions associated with HPV infection other than type 16, 18 or 6, 11, 16, 18. Similarly, both vaccines prove ineffective in the population of women with active HPV infection at the start of vaccination⁽²³⁾.

At this point it needs to be emphasized that the main goal of immunizations against HPV is to prevent cervical cancer, which in 70% of all cases remains causally related to persistent infection with HPV 16 or 18. However, there are two reasons why invasive cervical cancer cannot be acceptable as an endpoint for clinical trials. Firstly, it is ethically inadmissible to conduct blinded prospective studies with intent to demonstrate the presence of

otrzymali co najmniej 1 dawkę szczepienia, również wskazują na wysoką jej skuteczność w zapobieganiu zmianom CIN2+ z potwierdzeniem obecności HPV 16 lub 18 (na poziomie 91%). Jeśli chodzi o zapobieganie zmianom EGL (*external genital lesions*, zewnętrzne zmiany w obrębie narządów płciowych), w tym kłykcinom, zmianom VIN+ (*vulvar intraepithelial neoplasia*), VaIN+ (*vaginal dysplasia*) związanym z zakażeniem HPV 6, 11, 16 i 18, skuteczność szczepionki Silgard® była wysoka i wynosiła 99% w populacji, która otrzymała pełen cykl szczepienia (analiza *per-protocol*). Skuteczność szczepionki Cervarix® w zapobieganiu zmianom EGL nie została ustalona. Skuteczności obu szczepionek w zapobieganiu nowotworom szyjki macicy związanym z zakażeniem HPV 16 i 18 nie określono, ponieważ w dotychczas przeprowadzonych badaniach nie odnotowano zachorowania na ten nowotwór zarówno w grupach otrzymujących szczepienia, jak i grupach kontrolnych. Analiza wykazała brak skuteczności obu badanych szczepionek w prewencji zmianom CIN2+ związanym z zakażeniami HPV innymi niż typy 16 i 18 lub 6, 11, 16 i 18. Dowiedziano również braku skuteczności obu szczepionek w populacji kobiet z aktywnym zakażeniem HPV w momencie rozpoczęcia cyklu szczepień⁽²³⁾.

Należy w tym miejscu podkreślić, że głównym celem stosowania szczepień przeciw HPV jest uzyskanie ochrony przed rakiem szyjki macicy związanym przyczynowo w ponad 70% z przewlekłym zakażeniem HPV typu 16 i 18. Inwazyjny rak szyjki macicy nie jest jednak akceptowalnym punktem końcowym badań klinicznych z dwóch powodów. Pierwszym jest etyczna niedopuszczalność badań prospektywnych wykorzystujących metodę zaślepienia z intencją stwierdzenia obecności nowotworu o często szybkim i śmiertelnym przebiegu. Drugim zaś fakt, że od zakażenia do rozwoju zmian inwazyjnych mija zazwyczaj długi okres. Niezbędne stało się zatem zdefiniowanie zastępczych punktów końcowych na tyle jednoznacznych, by ich uniknięcie można było uznać za tożsame z ochroną przed rakiem szyjki macicy. Na podstawie ogólnego porozumienia ustalono, że takim punktem końcowym będzie obecność zmian nabłonkowych średniego i dużego stopnia (CIN2 – CIN3) uznawanych powszechnie i w sposób uzasadniony za niezbędny prekursor poprzedzający raka inwazyjnego szyjki macicy^(24,25).

Analiza bezpieczeństwa dla szczepionki Silgard® wykazała, że ogólne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest istotnie wyższe w grupie otrzymującej Silgard® w stosunku do grupy placebo (RR=1,08; 95% CI: 1,01-1,15). Jednocześnie częstość poważnych działań niepożądanych była porównywalna w grupie otrzymującej Silgard® i w grupie placebo (RR=1,07; 95% CI: 0,76-1,51). Również analiza częstości poważnych działań niepożądanych dla szczepionki Cervarix® wykazała podobną częstość występowania tych powikłań w grupie otrzymującej Cervarix® i w grupie kontrolnej (RR=2,48; 95% CI: 0,12-51,49). W grupach pacjentów otrzymujących Silgard® lub Cervarix® istotnie częściej występowały działania niepożądane w miejscu iniekcji (głównie ból, rumień i opuchlizna) w porównaniu z grupami kontrolnymi – RR=1,20; 95% CI: 1,07-1,34 oraz RR=1,07; 95% CI: 1,03-1,11 (odpowiednio dla szczepionki Silgard® i Cervarix®).

a malignancy with potentially rapid and lethal course. Secondly, viral infection and development of invasive lesions typically occur wide apart in time. It is thus necessary to adopt surrogate endpoints, unequivocal enough for their avoidance to be considered equivalent to cervical cancer prevention. Basing on general consensus, such surrogate endpoint was defined as the presence of moderate to severe intraepithelial lesions (CIN2 – CIN3) commonly and justifiably deemed as necessary precursors of invasive cervical cancer^(24,25).

Safety analysis for Silgard® vaccine revealed that the overall risk of adverse reactions was significantly higher in the population vaccinated with Silgard® than in the placebo group (RR=1.08; 95% CI: 1.01-1.15). Incidence of serious adverse reactions, on the other hand, was comparable in the Silgard®-vaccinated population and placebo group (RR=1.07; 95% CI: 0.76-1.51). Similarly, analysis of the incidence of serious adverse reactions associated with Cervarix® vaccine indicated that such complications occurred with comparable frequency in the Cervarix®-vaccinated population and in the control group (RR=2.48; 95% CI: 0.12-51.49). The populations of patients immunized with Silgard® or Cervarix® were significantly more likely to be affected by injection-site adverse reactions (mainly pain, erythema and swelling) than control groups – RR=1.20; 95% CI: 1.07-1.34 and RR=1.07; 95% CI: 1.03-1.11, for Silgard® and Cervarix® respectively. The incidence of systemic adverse reactions, the proportion of patients who discontinued treatment due to adverse reactions and the incidence of deaths were all comparable for the groups vaccinated with Silgard® or Cervarix® and the control groups⁽²³⁾.

Economic effectiveness of vaccinations against HPV

For prophylactic vaccinations to be effective, they need to be universally available, which – in Poland – means that HPV prophylaxis would have to be incorporated into the obligatory immunization schedule or would need to be financed from public resources within the framework of recommended vaccinations. In the evaluation of medical technologies financed from public resources it is not only clinical effectiveness that is taken into account. Cost-effectiveness and impact of a given technology on health care budget in the specified time horizon are just as important. In this context, evaluating economic effectiveness of HPV vaccinations is relatively difficult. Due to the very specific nature of HPV infection and its consequences (cancerous lesions in particular), such evaluation would have to involve observation adopting a very long time horizon – markedly exceeding not only the horizon of a budgetary year, but also the horizon of currently available clinical trials documenting clinical effectiveness of immunization. The unique nature of HPV infection is a combination of many specific aspects important from the economic point of view. First and foremost is undoubtedly the epidemiology of HPV infection. The majority of sexually active men and women are, have been or will be infected with the virus at some point within their life, hence we can speak of an HPV epidemics. Another significant aspect is a relatively long period of time between infection and serious health outcomes occurrence – cervical cancer in particular, where cancerous lesions are only evident

Częstość systemowych działań niepożądanych, odsetek chorych, którzy przerwali badanie z powodu działań niepożądanych oraz częstość zgonów były porównywalne w grupach otrzymujących Silgard® lub Cervarix® oraz grupach kontrolnych⁽²³⁾.

Ekonomiczne aspekty szczepień przeciwko HPV

Warunkiem skuteczności szczepień profilaktycznych jest ich powszechna dostępność, co w Polsce oznacza konieczność wprowadzenia szczepień przeciwko HPV do kalendarza szczepień obowiązkowych lub wypracowania mechanizmu ich finansowania ze środków publicznych w ramach szczepień zalecanych. W przypadku technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych obok efektywności klinicznej nie mniej istotna jest efektywność kosztowa oraz wpływ wprowadzonej technologii na finanse publiczne w określonym horyzoncie czasowym. Ocena ekonomicznych aspektów szczepień przeciwko HPV jest w tym kontekście stosunkowo trudna. Ze względu na specyfikę zakażeń HPV oraz ich skutków (szczególnie zmian nowotworowych) ocena taka wymaga rozważań dotyczących długiego horyzontu obserwacji – znacznie wykraczającego nie tylko poza horyzont określony rokiem budżetowym, ale również poza horyzont dostępnych badań klinicznych dokumentujących efektywność kliniczną szczepień. Szczególny charakter zakażeń HPV kumuluje w sobie wiele istotnych z punktu widzenia ekonomii aspektów. Pierwszym jest niewątpliwie epidemiologia zakażeń HPV. Większość aktywnych seksualnie kobiet i mężczyzn jest, było lub zostanie zainfekowanych tym wirusem w trakcie swojego życia, można zatem mówić o epidemii HPV. Drugim nie mniej ważnym zagadnieniem jest stosunkowo długi czas, jaki upływa od zakażenia do wystąpienia poważnych skutków zdrowotnych, szczególnie raka szyjki macicy, w którym zmiany nowotworowe występują po około 10-20 latach od ekspozycji. Wreszcie trzecim czynnikiem jest skuteczność kliniczna szczepień przeciwko HPV, dotycząca jedynie populacji bez wcześniejszej ekspozycji na onkogenne wirusy HPV 16 i 18. Wszystkie wymienione czynniki determinują fakt, że efekty zdrowotne powszechnych profilaktycznych szczepień przeciwko HPV w zakresie redukcji zachorowalności i śmiertelności z powodu raka szyjki macicy mogą być obserwowane jedynie w odległym horyzoncie czasowym.

Z punktu widzenia ekonomicznego mamy do czynienia z interwencją, która przy znacznych ciągłych nakładach finansowych związanych z powszechnością programu szczepień może przynieść potencjalne oszczędności związane ze zmniejszeniem liczby nowotworów szyjki macicy w odległej perspektywie czasowej. Warto również podkreślić, że rozpowszechnienie zakażenia HPV w populacji w stosunkowo młodym wieku (szczyt zachorowań w 3. dekadzie życia) może pociągać za sobą konsekwencje ekonomiczne również w zakresie utraty produktywności jednostki i pogorszenie jakości życia.

W tym miejscu należy wrócić do dowodów klinicznej skuteczności szczepień przeciwko HPV. Mimo że dysponujemy dobrą jakością dowodami dotyczącymi skuteczności szczepień przeciwko HPV 16 i 18 (Cervarix®) lub 6, 11, 16 i 18 (Silgard®) oraz zmianom dysplastycznym związanym z tymi zakażeniami, to ze względu na relatywnie krótki czas obserwacji klinicznych skutków szczepień, które nie przekraczają 5 lat (przy 10-20-letnim

after 10-20 years of contracting the virus. Finally, the third factor to be taken into consideration is the clinical efficacy of HPV immunization that is only valid in the populations never before exposed to oncogenic HPV type 16 and 18. All these factors contribute to the fact that health outcomes associated with universal preventive vaccinations against HPV and related to the reduction in the incidence and mortality from cervical cancer, can only be observed in a distant time horizon.

From the economic standpoint we are dealing with an intervention that – with considerable and continued financial burden associated with universal vaccinations – is likely to generate potential savings resulting from the reduction in cervical cancer cases in a distant time horizon.

It should also be emphasized that widespread presence of HPV infection among relatively young people (peak incidence in the 3rd decade of life) may lead to economic consequences in the form of loss of individual productivity and diminished quality of life.

At this point we should come back to the evidence of clinical efficacy of HPV vaccinations. High-quality evidence regarding the efficacy of immunization in preventing infection with HPV 16, 18 (Cervarix®) or HPV 6, 11, 16, 18 (Silgard®), as well as preventing dysplastic lesions resulting from these infections, is available. Nonetheless, due to relatively short period of clinical observation of HPV vaccination – no more than 5 years (considering that cancerous changes take 10-20 years to develop) – there is no empirical data to evaluate efficacy of HPV vaccination in terms of its contribution to reducing the risk of cervical cancer. Thus, economic analysis focusing on the impact of introducing universal program of HPV vaccinations can only rely on mathematical models. It should be underlined that cost-effectiveness of HPV immunization depends on a number of assumptions adopted for the purpose of cost-effectiveness model construction, including among others: universal availability and continuity of vaccinations, size of vaccinated population, vaccination coverage rates in target population, scope of protection, duration of protection or final cost of vaccination in the case of financing from public resources. Assumptions specific to the country of analysis are of key significance here.

In 2009 Marra et al. conducted a systematic review of models used to evaluate clinical effectiveness and cost-effectiveness of HPV vaccinations⁽²⁶⁾. They identified 22 models evaluating clinical effectiveness, including 13 that additionally assess cost-effectiveness of HPV immunization. All of the identified models, despite using different types of modelling (including dynamic, stochastic, hybrid) and different baseline parameters and assumptions, proved a reduction in the number of HPV infections, pre-cancerous lesions and cervical cancer cases. At the same time, economic analyses indicate that the strategy of vaccinating women is more cost-effective than the strategy limited to cytological screening only. The strategy of immunizing both women and men was not viewed as cost-effective. Table 1 summarizes the results of 13 economic analyses identified and discussed by Marra et al.⁽²⁶⁾

Among all of the analyzed models, it is the dynamic model developed by Elbasha et al. that deserves particular attention⁽³⁵⁾. In contrast to all the other models, this one additionally considered the effect of prophylaxis with a quadrivalent vaccine

okresie koniecznym do rozwinięcia zmian nowotworowych), nie są dostępne empiryczne dane pozwalające na ocenę skuteczności szczepień przeciwko HPV w zakresie redukcji ryzyka zachorowań na raka szyjki macicy. W związku z powyższym analiza ekonomiczna skutków wprowadzenia powszechnego programu szczepień przeciw wirusom HPV może opierać się jedynie na modelach matematycznych. Warto podkreślić, że poziom efektywności kosztowej szczepień przeciwko HPV jest zależny od szeregu założeń przyjętych w modelowej analizie efektywności kosztów między innymi, takich jak: powszechność i ciągłość szczepienia, wielkość populacji objętej szczepieniem, poziom zaszczepienia populacji docelowej, zakres protekcji, czas protekcji, ostateczna cena szczepienia w przypadku decyzji o finansowaniu ze środków publicznych. Szczególnie istotne są te założenia, które są specyficzne dla kraju, którego dotyczy analiza. W 2009 roku Marra i wsp. dokonali systematycznego przeglądu modeli oceniających efektywność kliniczną i efektywność kosztów szczepień przeciwko HPV⁽²⁶⁾. Zidentyfikowali 22 modele poddające ocenie efektywność kliniczną, w tym 13 analizujących również efektywność kosztową zastosowania szczepionek przeciw HPV. We wszystkich uwzględnionych pracach, mimo zastosowania różnych modeli (w tym dynamicznych, stochastycznych i hybrydowych) oraz różnych wyjściowych parametrów i założeń, uzyskano dane wskazujące na redukcję zakażeń HPV, zmian przednowotworowych oraz samych nowotworów szyjki macicy. Jednocześnie analizy ekonomiczne wykazały, że strategia szczepień populacji kobiet jest efektywna kosztowo w stosunku do strategii uwzględniającej jedynie skryning cytologiczny. Strategia zakładająca równoczesne szczepienie kobiet i mężczyzn nie została oceniona jako efektywna kosztowo.

W tabeli 1 przedstawiono podsumowanie wyników 13 analiz ekonomicznych zidentyfikowanych i opisanych w pracy Marra i wsp.⁽²⁶⁾

Spośród wymienionych na szczególną uwagę zasługuje dynamiczny model opracowany przez Elbasha i wsp.⁽³⁵⁾ W przeciwieństwie do pozostałych uwzględniono w nim również wpływ profilaktycznych szczepień czterowalentną szczepionką na zmiany zlokalizowane poza szyjką macicy. W wykonanej polskiej adaptacji tego modelu wykorzystano szereg parametrów w celu oszacowania wpływu profilaktycznego programu szczepień na epidemiologię zakażeń HPV 6, 11, 16 i 18 przy zastosowaniu szczepionki czterowalentnej Silgard[®] oraz chorób powiązanych z tymi zakażeniami. Uwzględniono zmiany mające związek z zakażeniem HPV 6, 11, 16 i 18, jak: CIN1, CIN2 i CIN3, rak inwazyjny szyjki macicy, kłykciny kończyste narządów płciowych żeńskich i męskich, zgony związane z rakiem szyjki macicy wywołanym przez HPV 16 i 18. Oszacowano wartość zyskanych jednostek QALY (*quality adjusted life year*), czyli lat życia, skorygowaną o jakość dla dwóch analizowanych strategii postępowania: strategii skryningu oraz strategii skryningu w połączeniu z profilaktycznymi szczepieniami obejmującymi 90% populacji dziewczynek w wieku 12 lat. Analizę wykonano dla 100-letniego horyzontu czasowego, tj. czasu, po którym parametry modelu uzyskują stan równowagi. Analizę kosztów użyteczności przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w Polsce – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Kalkulowano jedynie bezpośrednie

on non-cervical abnormalities. Polish adaptation of this model incorporates multiple parameters applied to evaluate the effect of preventive immunization with quadrivalent Silgard[®] vaccine on the epidemiology of infections with HPV types 6, 11, 16 and 18 and diseases associated with such infections. The following lesions related to infection with HPV types 6, 11, 16, 18 were taken into account: CIN1, CIN2, CIN3, invasive cervical cancer, anogenital warts in men and women and deaths from cervical cancer caused by HPV 16, 18. QALY (quality adjusted life year) value was estimated for the two analyzed strategies: screening only and screening in combination with preventive vaccinations covering 90% of the population of 12-year-old girls. The analysis adopted a time horizon of 100 years, i.e. the period after which model parameters are in equilibrium point. Cost-utility analysis was conducted from the perspective of a public payer in Poland, i.e. the National Health Fund. Thus only direct medical costs associated with the immunization program, cytological screening, diagnostics and treatment of cervical lesions and anogenital warts were taken into account.

It was estimated that – in comparison with no vaccination strategy – inclusion of the preventive immunization program reduces the incidence of cervical cancer and mortality from that disease by 95% and 94% respectively. It was also indicated that vaccination program may curb the number of CIN2, 3 lesions by 94%, the number of CIN1 lesions by 90%, the number of anogenital warts in the population of women by 97% and by 87% in the population of men as a result of diminished virus transmission. In the first several years after introducing vaccination program, the reduction in incidence is essentially limited to CIN lesions and anogenital warts. Incidence of cervical cancer and the number of cervical cancer deaths are significantly reduced much later. In the entire time horizon of the analysis, the value of incremental cost-utility ratio (ICUR) for the routine vaccination program with Silgard[®] vaccine administered to 12-year-old girls, was estimated to reach 17987 PLN/QALY. This result points to high cost-effectiveness of immunizations with a quadrivalent Silgard[®] vaccine, as it stays below the 1 *per capita* GDP value, which means well below the cost-effectiveness threshold for medical technologies, currently set at the level of 3-times the GDP *per capita*.

DISCUSSION

In the light of the existing clinical evidence, the vaccination programs against HPV could be a breakthrough in the prevention of cervical cancer. The two vaccines currently available in Poland are highly effective in preventing HPV infections, and just as successful in counteracting moderate to severe cervical dysplasia (CIN2+) caused by HPV types 16 or 18 (surrogate marker for cervical cancer in the course of clinical trials, as recommended by FDA – Food and Drug Administration). Moreover, Silgard[®] – the quadrivalent vaccine – proves highly effective in preventing precancerous vulvar and vaginal dysplasia (VIN2, 3; VaIN2, 3) caused by HPV types 6, 11, 16, 18, it also effectively prevents anogenital warts, VIN1 and VaIN1 changes brought on by the infection with HPV types 6, 11, 16, 18. Nonetheless, it is worth emphasized that there is no direct evidence available confirming the efficacy of

koszty medyczne związane z programem szczepień, skryningiem cytologicznym, diagnostyką i leczeniem zmian w obrębie szyjki macicy oraz kłykcin kończystych.

Ustalono, że w porównaniu ze strategią braku programu szczepień strategia uwzględniająca szczepienia profilaktyczne zmniejsza zapadalność i śmiertelność z powodu raka szyjki macicy odpowiednio o 95% i 94%. Oszacowano również, że wprowadzenie programu szczepień może spowodować obniżenie liczby zachorowań na CIN2 i CIN3 o 94%, 90% redukcję zachorowań na CIN1, 97% spadek zachorowań na kłykciny kończyste w populacji kobiet i 87% redukcję zachorowań na kłykciny kończyste w populacji mężczyzn (na skutek zmniejszonej transmisji wewnątrz populacji). W ciągu pierwszych kilku lat od wprowadzenia programu szczepień zmniejszenie liczby zachorowań dotyczy głównie zmian CIN i kłykcin kończystych. Redukcja zachorowań na raka szyjki macicy oraz zgonów z jego powodu jest wyraźna dopiero po znacznie dłuższym okresie prowadzenia programu. Dla pełnego horyzontu analizy wartość inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (*incremental cost utility ratio*, ICUR) dla rutynowego programu szczepień szczepionką Silgard® 12-letnich dziewczynek została oszacowana na poziomie 17987 PLN/QALY. Wynik taki wskazuje na wysoką opłacalność programu szczepień

Silgard® and Cervarix® vaccines in reducing the incidence of cervical cancer, vulvar cancer or vaginal cancer associated with oncogenic HPV infection. This is mainly due to an extended period of time (10-20 years) that typically needs to elapse between contracting the infection and developing a malignancy. Hence, such changes could not be registered during currently available 5-year clinical follow-up. Moreover, it seems that – in terms of cancerous lesions – extending the period of clinical follow-up may not prove as effective as expected. Namely in patients undergoing routine cytological screening precancerous lesions can be detected early and removed, thus eliminating or drastically reducing the risk of cancer. Population studies and patient registers may offer an interesting alternative in this context. The question arises: how long a follow-up period will be enough to produce sufficient and irrefutable evidence confirming anticancer efficacy of HPV immunization. The above-discussed dynamic mathematical model developed by Elbasha et al. is only stabilized after nearly 100 years⁽³⁵⁾. Should we delay universal access to HPV vaccinations? Waiting for decades until the results of clinical trials and population studies are available, seems irrational. Many countries, including some with cervical cancer mortality rates far below those found in Poland, have already decided to include HPV vaccinations in their immunization schedules. Considering data until the year 2008, vaccinations

Praca (rok publikacji) <i>Paper (year of publication)</i>	Typ modelu <i>Type of model</i>	Typ kosztów <i>Type of costs</i>	Kraj analizy <i>Country of analysis</i>	Koszt cyklu szczepień <i>Cost of vaccination cycle</i>	ICER/LYG	ICER/QALY
Sanders i Taira (2003) ⁽²⁷⁾	Markov <i>Markov</i>	Bezpośrednie <i>Direct</i>	USA <i>USA</i>	300 USD	32 066 USD	22 755 USD
Kulasingam i Myers (2003) ⁽²⁸⁾	Markov <i>Markov</i>	Bezpośrednie <i>Direct</i>	USA <i>USA</i>	200 USD	92 677 USD	-
Goldie i wsp. (2004) ⁽²⁹⁾	Markov <i>Markov</i>	Bezpośrednie <i>Direct</i>	USA <i>USA</i>	377 USD	-	24 300 USD
Brisson i wsp. (2007) ⁽³⁰⁾	Markov <i>Markov</i>	Bezpośrednie <i>Direct</i>	Kanada <i>Canada</i>	400 CAD	-	31 000 CAD (dwuwalentna) 31 000 CAD (bivalent) 21 000 CAD (czterowalentna) 21 000 CAD (quadrivalent)
Kulasingam i wsp. (2007) ⁽³¹⁾	Markov <i>Markov</i>	Bezpośrednie <i>Direct</i>	Australia <i>Australia</i>	345 AUD	51 103 AUD	18 735 AUD
Kulasingam i wsp. (2008) ⁽³²⁾	Markov <i>Markov</i>	Bezpośrednie <i>Direct</i>	Wielka Brytania <i>UK</i>	225 GBP	34 687 GBP	21 059 GBP
Bergeron i wsp. (2008) ⁽³³⁾	Markov <i>Markov</i>	Bezpośrednie <i>Direct</i>	Francja <i>France</i>	264 GBP	20 455 GBP	13 809 GBP
Taira i wsp. (2004) ⁽³⁴⁾	Hybrydowy <i>Hybrid</i>	Bezpośrednie <i>Direct</i>	USA <i>USA</i>	300 USD	-	14 583 USD
Elbasha i wsp. (2007) ⁽³⁵⁾	Dynamiczny <i>Dynamic</i>	Bezpośrednie <i>Direct</i>	USA <i>USA</i>	360 USD	-	2964 USD
Insinga i wsp. (2007) ⁽³⁶⁾	Dynamiczny <i>Dynamic</i>	Bezpośrednie <i>Direct</i>	Meksyk <i>Mexico</i>	240 USD	-	2719 USD
Kim i wsp. (2007) ⁽³⁷⁾	Dynamiczny <i>Dynamic</i>	Bezpośrednie i pośrednie <i>Direct and indirect</i>	USA <i>USA</i>	25-400 USD	Dla kosztu szczepień 25 USD strategia dominująca <i>Dominating strategy for vaccination cost of 25 USD</i>	
Goldie i wsp. (2007) ⁽³⁸⁾	Dynamiczny <i>Dynamic</i>	Bezpośrednie i pośrednie <i>Direct and indirect</i>	Brazylia <i>Brazil</i>	25-450 USD	Dla kosztu szczepień <50 USD strategia dominująca <i>Dominating strategy for vaccination cost <50 USD</i>	
Chesson i wsp. (2008) ⁽³⁹⁾	Dynamiczny <i>Dynamic</i>	Bezpośrednie i pośrednie <i>Direct and indirect</i>	USA <i>USA</i>	360 USD	-	5336 USD (czterowalentna) 5336 USD (quadrivalent) 10 318 USD (dwuwalentna) 10 318 USD (bivalent)

Tabela 1. Efektywność kosztowa szczepień HPV w porównaniu ze stosowaniem jedynie skryningu cytologicznego

Table 1. Cost-effectiveness of HPV vaccinations as compared to cytological screening only

szczepionką czterowalentną Silgard® i mieści się poniżej wartości 1 PKB *per capita*, czyli istotnie poniżej granicy opłacalności procedur medycznych, która wynosi 3-krotność PKB *per capita*.

OMÓWIENIE

W świetle danych klinicznych program szczepień przeciw wirusowi HPV może stanowić przełom w profilaktyce raka szyjki macicy. Obie dostępne w Polsce szczepionki cechuje wysoka skuteczność w prewencji zarówno zakażeniom HPV, jak i dysplazji szyjki macicy średniego i dużego stopnia (CIN2+), wywołanej przez HPV 16 lub 18, stanowiącej marker zastępczy raka szyjki macicy w badaniach klinicznych według wytycznych FDA (Food and Drug Administration). Dodatkowo czterowalentna szczepionka Silgard® wykazuje wysoką skuteczność w zapobieganiu dysplastycznym zmianom sromu lub pochwy, stanowiącym stany przedrakowe (VIN2, 3, VaIN2, 3), spowodowanym zakażeniem HPV typu 6, 11, 16, 18, jak również w zapobieganiu powstawaniu kłykcin kończystych oraz zmian VIN1 i VaIN1 wywołanych zakażeniem HPV typu 6, 11, 16, 18. Należy jednak podkreślić, że brakuje bezpośrednich dowodów na skuteczność szczepionek Silgard® i Cervarix® w redukcji częstości występowania raka szyjki macicy, raka sromu i raka pochwy związaneego z infekcjami onkogennymi typami HPV. Wynika to przede wszystkim z długiego (10-20 lat) okresu, jaki musi upłynąć od zakażenia do powstania zmian nowotworowych, co sprawia, że przy dostępnych obecnie maksymalnie 5-letnich obserwacjach klinicznych uchwycenie tych zmian jest praktycznie niemożliwe. Co więcej, wydaje się, że wydłużenie czasu obserwacji klinicznej w przypadku zmian nowotworowych może nie przynieść spodziewanych efektów. Związane jest to przede wszystkim z faktem, że u pacjentek objętych skryningiem cytologicznym wykrywa się zmiany przednowotworowe, których usunięcie eliminuje lub drastycznie ogranicza ryzyko transformacji nowotworowej. Interesującą alternatywę mogą stanowić badania populacyjne i rejestry chorych. Powstaje jednak pytanie, jak długi okres obserwacji zapewni niezbitą dowody potwierdzające skuteczność przeciwnowotworową szczepionek HPV. Opisany powyżej dynamiczny model matematyczny opracowany przez Elbasha i wsp.⁽³⁵⁾ uzyskuje stabilizację dopiero po blisko 100 latach. Czy powinniśmy czekać z upowszechnieniem szczepień przeciwko HPV? Sądzi się, że perspektywa oczekiwania przez kolejne dziesięciolecia na wyniki obserwacji badań klinicznych i populacyjnych jest nieracjonalna. W wielu krajach, w tym o znacznie niższej śmiertelności z powodu raka szyjki macicy, szczepienia przeciwko HPV są wprowadzone do kalendarza szczepień. Do 2008 roku szczepienia przeciw HPV były częściowo lub całkowicie finansowane ze środków publicznych w takich europejskich krajach, jak Niemcy, Francja, Belgia, Włochy, Luksemburg, Szwajcaria, Dania, Wielka Brytania, Szwecja, Grecja, Estonia i Liechtenstein⁽⁴⁰⁾. Szereg krajowych i międzynarodowych towarzystw naukowych zaleca szczepienia przeciw HPV jako podstawowy, obok skryningu cytologicznego, sposób zapobiegania nowotworom szyjki macicy. Także w Polsce wg wytycznych Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego zaleca się rutynowe stosowanie szczepionki przeciwko HPV u dziewczynek w wieku

against HPV were partly or entirely funded from public resources in the following European countries: Germany, France, Belgium, Italy, Luxembourg, Switzerland, Denmark, United Kingdom, Sweden, Greece, Estonia and Liechtenstein⁽⁴⁰⁾. Multiple national and international scientific societies recommend vaccinations against HPV, along with cervical screening, as the essential method of preventing cervical cancer. Experts of the Polish Gynaecological Society also recommend that HPV vaccines should be routinely administered to girls aged 11-12 and 13-18 (if previously unvaccinated or need to complete delayed vaccination schedule)⁽⁴¹⁾.

National experts, EU experts and even WHO experts all pose several questions that, for the time being, remain unanswered. First of all, the duration of protection associated with available vaccines is unknown, consequently it is unclear whether booster doses will eventually be needed in the future^(2,44). Another potential threat underlined by professionals, is that in Poland vaccinations may in fact reduce the already small population undergoing regular cytological screening, due to the fact that, vaccinated population may experience the feeling of false security which pay the attention to coordination of vaccination programs and cytological screening examinations. An increase of risky sexual behaviors incidence should also be reckoned which, leading in consequence to increased exposure to sexually transmitted diseases. Another important issue is that the two available vaccines ensure protection against two (Cervarix®) or at most four (Silgard®) HPV types. Although virus types included in the vaccines are the ones most often encountered, there might be a risk that other, less common HPV types – including oncogenic ones – may take over, thus diminishing to some extent the effectiveness of immunization⁽⁴⁾.

Significant cost of HPV infection prophylaxis, both in terms of primary prevention (vaccinations) and secondary prevention (cytological screening), is also not to be overlooked, in particular if universal program of prophylactic vaccination is to be introduced. Population-oriented solutions call for an optimization of the use of public resources, considering various sources of financing and co-financing. To make rational decisions in this area, we need to take into account multiple aspects of costs incurred by the public payer, price of vaccinations, organizational aspects, and cost-effectiveness associated with the duration and scope of protection against HPV. This is particularly important due to the fact that potential savings resulting from reduced number of infections with high-risk oncogenic HPV types 16, 18 and reduced incidence of diseases related to such infections, can only be visible in a distant perspective of over a decade or even several decades. It is only the benefits associated with protection against HPV 6, 11 – causing anogenital warts – that could become evident in short-term observation of several years.

Primary prophylaxis (vaccinations) and secondary prophylaxis (cytological testing) should co-exist, as their concomitant presence is the only method of creating an effective program of preventing HPV-related diseases. Cytological screening reveals pre-existing abnormalities, hence it does not reduce incidence, but rather enables early diagnostics of cervical lesions, including cervical cancer in its initial stages, and facilitates their effective treatment. Preventive vaccinations could reduce the incidence of HPV-related conditions, along with their clinical and economic consequences.

11-12 lat oraz u dziewcząt w wieku 13-18 lat, które nie zostały zaszczepione wcześniej lub tych, u których należy dokończyć rozpoczętą później serię szczepień⁽⁴¹⁾.

Zarówno krajowi eksperci, jak i eksperci Unii Europejskiej, a nawet eksperci WHO (World Health Organization) stawiają jednak szereg pytań, na które nie znamy obecnie odpowiedzi. Nie wiemy przede wszystkim, jak długi okres ochrony przed zakażeniem zapewniają dostępne szczepionki i czy w związku z tym konieczne będą w przyszłości dawki przypominające^(2,4,41). Kolejnym zagrożeniem, które zauważają eksperci, jest możliwość zmniejszenia populacji objętej skryningiem cytologicznym, ponieważ nie można wykluczyć, że w populacji zaszczepionych może wytworzyć się fałszywe poczucie bezpieczeństwa, co wskazuje na konieczność skoordynowania programów szczepień z programami badań cytologicznych.

Nie można również wyeliminować ewentualnego wzrostu ryzykownych zachowań seksualnych, a w konsekwencji większego narażenia na choroby przenoszone drogą płciową. Trzeba także rozważyć fakt, że dostępne szczepionki chronią przed dwoma (Cervarix[®]) lub co najwyżej czterema (Silgard[®]) typami wirusów HPV. Mimo że obejmują one najczęściej występujące typy brodawczaka ludzkiego, to istnieje pewne ryzyko, że może dojść do przejścia przez inne, obecnie rzadziej spotykane typy HPV, w tym również typy onkogenne, co może po części zniwelować efektywność szczepień⁽⁴⁾.

Kolejnym istotnym aspektem są znaczne koszty profilaktyki zakażeń HPV zarówno pierwotnej (szczepienia), jak i wtórnej (przesiewowe badania cytologiczne), szczególnie przy założeniu wprowadzenia powszechnej akcji szczepień profilaktycznych. Rozwiązania o charakterze populacyjnym wymagają optymalizacji wykorzystania środków publicznych przy uwzględnieniu możliwości pozyskania różnych źródeł finansowania lub współfinansowania. Przy podejmowaniu racjonalnych decyzji w tym zakresie konieczne jest uwzględnienie wszystkich aspektów dotyczących kosztów po stronie płatnika publicznego, ceny szczepień, uwarunkowań organizacyjnych i efektywności kosztowej zależnej od czasu i zakresu protekcji przeciwko wirusowi HPV. Wydaje się, że jest to szczególnie istotne ze względu na fakt, że potencjalne oszczędności związane z redukcją zakażeń wysokoonkogennymi typami wirusa HPV 16, 18 oraz zachorowań na schorzenia przez nie spowodowane będą widoczne dopiero w odległej perspektywie kilkunastu, a nawet kilkudziesięciu lat. Jedynie korzyści wynikające z protekcji przeciwko typom wirusa HPV 6, 11, odpowiedzialnym za zachorowania na kłykciny kończyste, mogą być dostrzegalne w krótkiej, kilkuletniej perspektywie.

Profilaktyka pierwotna (szczepienia) i wtórna (badania cytologiczne) powinny współistnieć, ponieważ tylko w ten sposób może powstać skuteczny program profilaktyki schorzeń zależnych od zakażeń HPV. Przesiewowe badania cytologiczne służą wykrywaniu już istniejących zmian chorobowych, a więc nie zmniejszają zachorowalności. Umożliwiają jedynie wykrycie wczesnych zmian chorobowych w obrębie szyjki macicy, w tym również raka szyjki macicy we wczesnym stadium, i ich skuteczne leczenie. Wprowadzenie szczepień profilaktycznych zmniejsza natomiast zachorowalność na schorzenia zależne od zakażenia HPV i związane z nimi skutki kliniczne i ekonomiczne.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

World Health Organization. Dostępne na stronie:

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>
2. Cervical cancer, human papillomavirus (HPV), and HPV vaccines – Key points for policy-makers and health professionals. World Health Organization 2007.
3. Jansen K., Shaw A.: Human papillomavirus vaccines and prevention of cervical cancer. *Ann. Rev. Med.* 2004; 55: 319-331.
4. European Centre for Disease Prevention and Control: Guidance for the introduction of HPV vaccines in EU countries. Sztokholm, styczeń 2008.
5. Krajowy Rejestr Nowotworów; <http://epid.coi.waw.pl/krn/>
6. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie. Warszawa 2008.
7. Martin J.A., Hamilton B.E., Sutton P.D. i wsp.: Births: Final data for 2002. *Natl Vital Stat. Rep.* 2003; 52: 1-113; http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr52/nvsr52_10.pdf
8. Stevens L.M., Lynn C., Glass R.M.: Papillomavirus. *JAMA* 2002; 287: 2452.
9. World Health Organization: Vaccines against human papillomavirus; <http://www.who.int/vaccines/en/hpvrd.shtml/shtml>
10. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Fact Sheet. Genital HPV infection; <http://www.cdc.gov/std/HPV/hpv.pdf>
11. National Cancer Institute: Human papillomaviruses and cancer: questions and answers. Cancer facts; <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/HPV>
12. Koutsky L.: Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am. J. Med.* 1997; 102: 3-8.
13. The Recurrent Respiratory Papillomatosis Foundation: What is RRP? <http://www.rrpf.org/whatisRRP.html>
14. Centers for Disease Control and Prevention: Highlights in minority health. Styczeń 2005. <http://www.cdc.gov/omh/Highlights/2005/HJan05.htm>
15. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology: Medical FAQs about diagnosing HPV. 2001-2005; <http://cme.asccp.org/faq/diagHPV.cfm>
16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=hsarchive&part=A1944>
17. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *NEJM* 2007; 356: 1915-1927.
18. http://www.profilaktykarakaszjkiacicy.pl/nowotwory_zlosliwe_w_polsce.php
19. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące diagnostyki, profilaktyki i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy. *Przegl. Menopauzalny* 2006; 4: 198-201.
20. Stan zdrowia ludności Polski w 2004 r. Publikacja GUS dostępna na stronie: http://www.stat.gov.pl/gus/5840_658_PLK_HTML.htm
21. US Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institutes. Cancer Facts. The Pap test: questions and answers. http://cis.nci.nih.gov/fact/5_16.htm
22. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych (Dz. U. z dnia 27 sierpnia 2009 r. Nr 137, poz. 1126).
23. Macioch T., Golicki D., Niewada M.: Silgard[®] i Cervarix[®] w profilaktyce zakażeń HPV oraz HPV-zależnych zmian chorobowych w obrębie narządów płciowych. Analiza efektywności klinicznej. Raport opracowany dla MSD Polska. Warszawa 2009.
24. Pagliusi S.R., Aguado T.M.: Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* 2004; 23: 569-578.

25. Sikorski M.: Zakażenia HPV – współczesne poglądy i praktyka. Termedia, Poznań 2008.
26. Marra F., Cloutier K., Oteng B. i wsp.: Effectiveness and cost-effectiveness of human papillomavirus vaccine: a systematic review. *Pharmacoeconomics* 2009; 27: 127-147.
27. Sanders G.D., Taira A.V.: Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9: 37-48.
28. Kulasingam S.L., Myers E.R.: Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA* 2003; 290: 781-789.
29. Goldie S.J., Kohli M., Grima D. i wsp.: Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J. Natl Cancer Inst.* 2004; 96: 604-615.
30. Brisson M., Van de Velde N., De Wals P., Boily M.C.: The potential cost-effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccines in Canada. *Vaccine* 2007; 25: 5399-5408.
31. Kulasingam S., Connelly L., Conway E. i wsp.: A cost-effectiveness analysis of adding a human papillomavirus vaccine to the Australian National Cervical Cancer Screening Program. *Sex Health* 2007; 4: 165-175.
32. Kulasingam S.L., Benard S., Barnabas R.V. i wsp.: Adding a quadrivalent human papillomavirus vaccine to the UK cervical cancer screening programme: A cost-effectiveness analysis. *Cost Eff. Resour. Alloc.* 2008; 6: 4.
33. Bergeron C., Langeron N., McAllister R. i wsp.: Cost-effectiveness analysis of the introduction of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in France. *Int. J. Technol. Assess Health Care* 2008; 24: 10-19.
34. Taira A.V., Neukermans C.P., Sanders G.D.: Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg. Infect. Dis.* 2004; 10: 1915-1923.
35. Elbasha E.H., Dasbach E.J., Insinga R.P.: Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13: 28-41.
36. Insinga R.P., Dasbach E.J., Elbasha E.H. i wsp.: Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Mexico: a transmission dynamic model-based evaluation. *Vaccine* 2007; 26: 128-139.
37. Kim J.J., Andres-Beck B., Goldie S.J.: The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. *Br. J. Cancer* 2007; 97: 1322-1328.
38. Goldie S.J., Kim J.J., Kobus K. i wsp.: Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. *Vaccine* 2007; 33: 6257-6270.
39. Chesson H.W., Ekwueme D.U., Saraiya M., Markowitz L.E.: Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in the United States. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14: 244-251.
40. Van Damme P., Pecorelli S., Joura E.A.: The introduction of policies for human papillomavirus vaccination in Europe. *J. Public Health* 2008; 16: 291-298.
41. Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące szczepienia przeciwko zakażeniom HPV. *Ginekol. Pol.* 2009; 80: 139-146.

KOMENTARZ

Szczepionki przeciwko wirusowi HPV znajdują się na rynku farmaceutycznym od wielu lat – pierwsza rejestracja miała miejsce w 2006 roku. W tym samym okresie pojawiła się możliwość szczepień w Polsce. Trzeba przyznać, że pomimo tak długiego czasu zbierania doświadczeń znajomość rzeczywistych korzyści z powszechnego stosowania szczepionek jest nadal niewielka, włączając w to również środowiska lekarskie.

Z tego powodu z ogromnym zadowoleniem przyjąłem propozycję zamieszczenia na łamach naszego pisma informacji o aktualnym stanie wiedzy na ten temat. Sądzę, że niniejsza publikacja pomoże samorządom lokalnym podjąć decyzję o przeznaczaniu części swoich środków finansowych na akcję szczepień przeciwko zakażeniom HPV wśród populacji 12-13-latek zamieszkujących na ich terenie, a szerokieму gronu lekarzy wyrobić własny pogląd na sprawy dotyczące profilaktyki pierwotnej. Należy uznać, że autorzy artykułu, zwiększającego świadomość zagrożeń związanych z zakażeniami HPV, realizują cel szeroko pojętej edukacji – jednego z filarów skutecznej profilaktyki. Bariera finansowa (ciągle jeszcze duży koszt) dla środków budżetowych władz centralnych niezmiennie stanowi istotną przeszkodę w podjęciu akcji ogólnokrajowej.

Z tego powodu, z punktu widzenia nadzoru specjalistycznego, jako konsultant krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej w pełni popieram działania lokalnych władz samorządowych zmierzające do upowszechnienia szczepień przeciwko zakażeniom HPV. W celu szybszego i sprawniejszego wdrożenia środowiskowych akcji profilaktycznych zwróciłem się do konsultantów wojewódzkich w dziedzinie ginekologii onkologicznej o radę i pomoc poprzez czynne włączanie się do prac na terenie poszczególnych gmin.

Niniejsza publikacja stanowi ważny krok w tym kierunku – oprócz tego, że ma walor poznawczy, pomoże wdrożyć procedury w zakresie profilaktyki w wielu środowiskach w Polsce.

Co istotne, mamy tu do czynienia z tzw. „opornością krzyżową” na inne typy wirusów niż zawarte w podawanym preparacie. Tak więc działanie profilaktyczne stosowanych szczepionek nie ogranicza się jedynie do powstawania oporności na zawarte w nich drobnoustroje – ma ono znacznie szerszy zakres.

Należy ponadto pamiętać o współwystępowaniu z nowotworami złośliwymi także innych, niż dotychczas opisywane, typów wirusów. Dotyczy to informacji np. o HPV 33, 56 i 58. Ostatnie badania wskazują na coraz częstsze współwystępowanie z rakiem zakażeń mieszanych wieloma typami wirusów. Z tego względu należy ponownie postawić pytanie o celowość dodatkowych szczepień w perspektywie najbliższych lat u osób w przeszłości poddanych szczepieniu.

Sądzę, że wielu Czytelników zechce przedstawić w tym temacie własne poglądy i wątpliwości. Dla wszystkich Państwa łamy naszego periodyku są otwarte – serdecznie zapraszamy do dzielenia się swoimi doświadczeniami i opiniami.

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Stelmachów
Redaktor Naczelny