

Laura Volk^{1*}, Luka Vučk^{2*}, Iztok Takač³, Vida Gavrić Lovrec⁴, Monika Sobočan⁵

Cepljenje proti človeškim papilomavirusom

Human Papillomavirus Vaccination

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: človeški papilomavirus, cepljenje proti HPV, povečanje precepljenosti

Človeški papilomavirusi (angl. *human papillomavirus*, HPV) predstavljajo raznoliko skupino virusov, ki lahko povzročijo spolno prenosljive bolezni. Okužba s HPV ni povezana le z rakom materničnega vratu, temveč tudi z nastankom anogenitalnih bradavic, rakom zunanjega spolovila in nožnice, anusa, penisa, orofarinksa ter rakom glave in vratu. Večina spolno aktivnih oseb se s HPV okuži vsaj enkrat v življenju. Specifičnega zdravljenja okužbe ne poznamo. Cepljenje proti HPV je trenutno najuspešnejša metoda, s katero lahko preprečimo okužbo in njene posledice. Države po vsem svetu stremijo k povečanju deleža precepljenosti, a je ta kljub vsemu še vedno zelo nizek. Ta pregled literature je namenjen oceni trenutnega stanja precepljenosti proti HPV in strategij cepljenja po svetu in pri nas.

ABSTRACT

KEY WORDS: human papillomavirus, HPV vaccination, vaccination rate increase

Human papillomaviruses (HPV) are a heterogeneous group of viruses that can cause sexually transmitted diseases. HPV infections are not only associated with cervical cancer, but also with the development of anogenital warts, external genital and vaginal cancer, anal, penile, oropharyngeal cancer, and cancer of the head and neck. Most sexually active individuals become infected with HPV at least once in their lifetime. Currently, no specific treatment for HPV is available. Vaccination against HPV is currently the most successful method for preventing infection occurrence and its consequences. Countries around the world are striving to increase the HPV vaccination rate, however, it remains very low. This review addresses the current state of HPV vaccination and its strategies around the world, as well as in Slovenia.

* Avtorja si delita mesto prvega avtorstva.

¹ Laura Volk, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; laura.volk@student.um.si

² Luka Vučk, dr. med., Splošna bolnišnica Murska Sobota, Ulica dr. Vrbnjaka 6, 9000 Murska Sobota

³ Prof. dr. Iztok Takač, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

⁴ Doc. dr. Vida Gavrić Lovrec, dr. med., Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

⁵ Asist. Monika Sobočan, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

UVOD

Človeške papilomaviruse (angl. *human papillomavirus*, HPV) etiološko povezujemo z nastankom različnih benignih, predrakavih in rakavih sprememb epitelija sluznice in kože. Okužba s HPV lahko prizadene katerokoli kožno površino ali sluznico in predstavlja eno najpogostejših spolno prenosljivih okužb v svetovnem merilu. Klinično se okužba s HPV lahko kaže kot samoomejujoča benigna lezija kože in sluznice ali pa tudi kot rakavo obolenje. Ocenjujejo, da je s HPV okuženih od 30 do 50 % spolno aktivnih oseb. Pri moških, ki imajo spolne odnose z moškimi, je delež okuženih s HPV višji, in sicer dosega od 40 do 70 % (1, 2). Eden najučinkovitejših ukrepov za preprečevanje okužb s HPV in njenih posledic je cepljenje. Leta 2015 je Evropska agencija za zdravila (European Medicines Agency, EMA) odobrila devetvalentno cepivo, s katerim so v Sloveniji pričeli cepiti v drugi polovici leta 2016. Cepiva so se izkazala za zelo učinkovita in varna, uporabljajo pa se za oba spola. Cepljenje moških zmanjša pojavnost obolenj, kot so rak zadnjika, penisa ali ustnega dela žrela in genitalne bradavice. Posredno vpliva cepljenje moških tudi na zmanjšanje pojavnosti raka materničnega vratu (RMV) pri ženskah, saj so tudi moški prenašalci okužbe s HPV. Priporočljivo je, da se cepljenje opravi pred začetkom spolnega življenja, saj je takrat cepivo tudi bolj imunogeno (1, 2).

Namen tega prispevka je predstaviti pomen cepljenja proti okužbam s HPV ter trenutne strategije cepljenja in stanje precepljenosti v Sloveniji in po svetu.

ČLOVEŠKI PAPILOMAVIRUSI

Okužbe s HPV so visoko prevalentne spolno prenosljive bolezni, navadno pridobljene že kmalu po prvem spolnem odnosu. Statistika kaže, da se pri okoli 30 do 40 % mladostnikov okužba pojavi že nekaj mesecev po prvem spolnem odnosu, tveganje za okužbo v celotnem življenju pa je 80 % (1).

Okužbe so najpogostejše v adolescenci in pri mladih odraslih v starostnem obdobju med 15 in 25 let. V večini primerov (90 %) okužba sama od sebe izzveni v enem do dveh letih, zato v primeru negativnega testa Papanicolaou (PAP-testa) za odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu in neinvazivnega raka ukrepanje ni potrebno. Okužene osebe so večinoma asimptomatske, kar predstavlja veliko težavo nezavednega širjenja virusa. V 10 do 20 % primerov je okužba trdovratna (traja več kot dve leti) in brez zdravljenja le redko izzveni sama. Posamezniki se okužijo skozi kožo ali sluznico v primeru intimnih telesnih stikov ali spolnih odnosov (vaginalni, analni, oralni), redko pa se okužba prenese z matere na novorojenca. Za okužbo so dovzetnejši tisti, ki imajo veliko spolnih partnerjev ali imajo spolne odnose z nekom, ki ima veliko partnerjev (1).

Opisanih je več kot 200 različnih genotipov HPV z afiniteto za različna tkiva. Dokazano je, da okužbe z onkogenimi tipi HPV povzročajo različna rakava obolenja. Najpogostejša rakava obolenja, ki imajo vzročno povezavo s HPV, so prikazana na sliki 1 (3, 4).

RMV, ki se v povezavi z okužbo z onkogenimi HPV pojavi skoraj brez izjeme, je četrti najpogostejši rak pri ženskah in večinoma prizadene mlajše ženske v rodni dobi. Leta 2018 je bil odkrit pri 570.000 ženskah po svetu, od tega jih 311.000 bolni ni preživel (6). V Evropi letno zbolijo okoli 34.000 žensk, 13.000 jih umre. V Sloveniji letno zbolijo okoli 120 žensk, od 40 do 50 jih umre. Operativno se pri nas zaradi predrakavih sprememb zdravi prek 1.500 žensk letno. Smrtnost je sicer pri nas pod evropskim povprečjem, kar lahko pripišemo zgodnjemu odkrivanju predrakavih in zgodnjih rakavih sprememb s programom Zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu (ZORA) (1).

Trenutno ne poznamo tarčnega zdravljenja okužbe s HPV, a učinkovita preven-

RMV	• HPV 16, 18, 31, 33, 52, 58
Rak nožnice	• HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45
Rak zunanjega spolovila	• HPV 16, 18, 31, 33, 45
Orofaringealni rak	• HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33
Analni rak	• HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33
Rak penisa	• HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33

Slika 1. Povezava rakavih obolenj s posamičnimi podtipi človeškega papilomavirusa (angl. *human papilloma-virus*, HPV) (3–5). RMV – rak materničnega vratu.

tiva na primarni ravni (cepljenje) in sekundarni ravni zdravstva (presejanje, zdravljenje predrakavih sprememb) prepreči večino primerov RMV (7). Za topikalno zdravljenje zunanjih anogenitalnih bradavic pri odraslih, starejših od 18 let, sta pri nas na voljo imikvimod 5 % krema in mazi-lo s sinekatehini. Indicirana je lahko krioterapija ali kirurška odstranitev bradavic. Imikvimod deluje kot modulator imunskega odziva in spodbuja nastajanje interferona α in drugih citokinov. Sinekatehini so pridobljeni iz suhega ekstrakta listov čajevca. Mehanizem delovanja še ni poznan, kot prikazujejo predklinične raziskave, pa deluje antioksidativno na mestu nanosa (8–10).

CEPLJENJE PROTI ČLOVEŠKIM PAPILOMAVIRUSOM V SLOVENIJI

V Sloveniji se program cepljenja za deklice v šestem razredu osnovne šole izvaja od šolskega leta 2009/10, za dečke v šestem razredu osnovne šole pa od šolskega leta 2021/22. Cepljenje je neobvezno, a pripočeno in najučinkovitejše pred prvim spol-

nim stikom oz. še pred prvo možno izpostavljenostjo okužbi s HPV. Kljub cepivu so redni ginekološki pregledi in odvzemi brisa materničnega vratu še vedno potrebni ravno zaradi dejstva, da cepivo obvaruje le pred nekaterimi tipi HPV (1, 11, 12).

Ameriški vladni urad za zdravila in prehrano (Food and Drug Administration, FDA) je profilaktično cepivo proti HPV odobril leta 2006. Predstavlja najuspešnejšo preventivno metodo proti okužbi s HPV in je prvo cepivo, ki zaščiti pred nastankom rakavega obolenja. Je mrtvo cepivo, ki ne vsebuje dednega materiala virusa in ne more povzročiti okužbe ali bolezni. Zagotovi dolgotrajno zaščito (po do sedaj opravljenih raziskavah vsaj deset let), poživitveni odmerki pa zaenkrat niso potrebni (7). V Sloveniji je bilo cepivo registrirano leta 2006. Prvo predstavljeno cepivo, ki ščiti pred genotipi 16, 18, 6 in 11, je bilo štiri-valentno, in sicer po shemi treh odmerkov v razmaku nič, dva in šest mesecev. Kasneje so raziskave pokazale, da pri 12-letnicah zadostujeta dva odmerka cepiva s šest-mesečnim razmikom, zato so bile deklice

od šolskega leta 2014/15 cepljene z dvema odmerkoma (za dekleta od 15. leta starosti so še naprej veljali trije odmerki). Leta 2007 je bilo v Sloveniji registrirano tudi dvovalentno cepivo (to z letom 2020 ni več na voljo), od leta 2015 pa je v Evropi odobreno devetvalentno cepivo za splošno uporabo. V Sloveniji je bilo registrirano leta 2016. Obvaruje pred sedmimi visokorizičnimi genotipi (HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58), ki povzročijo okoli 90 % RMV, in dvema nizkorizičnima genotipoma (HPV 6, 11), ki povzročita do 90 % anogenitalnih bradavic. Namenjeno je za uporabo od devetega leta starosti dalje po shemi dveh ali treh odmerkov, odvisno od starosti pri prvem odmerku cepiva. Posamezniki od 9. do vključno 14. leta starosti so cepljeni ali z dvema odmerkoma cepiva po shemi nič in šest mesecev ali pa s tremi odmerki po shemi nič, dva in šest mesecev. S starostjo 15 let in več se daje tri odmerke po shemi nič, dva in šest mesecev (1, 11–13).

PRECEPLJENOST PO OBMOČNIH ENOTAH SLOVENIJE

Precepljenost deklic šestih razredov osnovnih šol v Sloveniji je dosegla v letu 2009/10

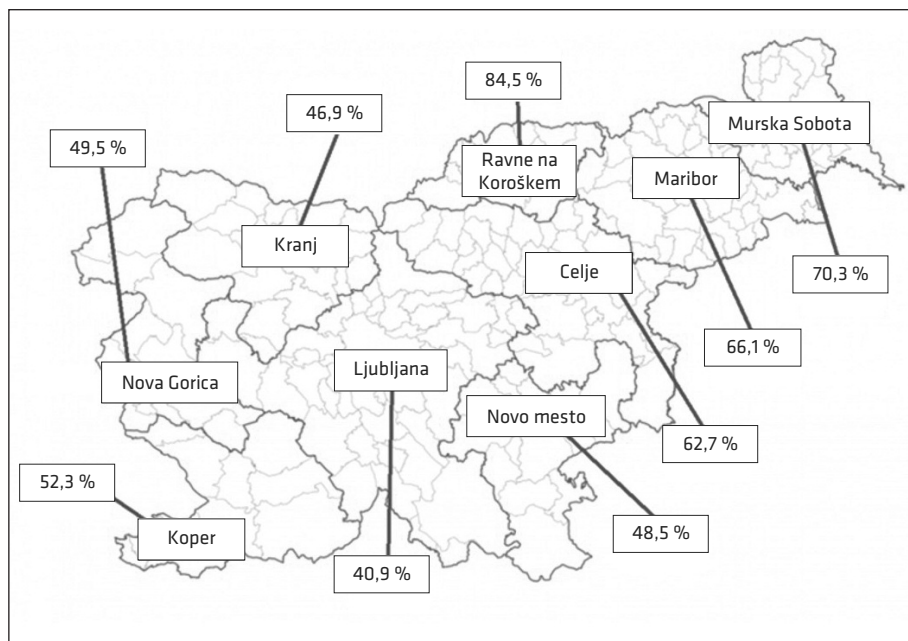
48,7 %, leto kasneje je znašala 55,2 %, zatem pa je do leta 2016/17 upadala. V šolskem letu 2018/19 je znašala precepljenost z drugim odmerkom 59,3 % in je bila tako najvišja do sedaj, kar je razvidno tudi iz tabele 1. Precepljenost deklic šestih razredov osnovne šole proti HPV v Sloveniji se je tako iz šolskega leta 2014/15 do 2019/20 dvignila za 9,8 % (7, 14, 15).

Precepljenost se pri nas med območnimi enotami (OE) precej razlikuje, kot je prikazano na sliki 2. Najvišjo precepljenost do sedaj smo zabeležili v OE Ravne na Koroškem leta 2019/20, ko je znašala 88,1 %, najnižjo pa leta 2014/15 v Ljubljani, in sicer 29,7 %. OE Ravne na Koroškem spada med slovenske OE z najvišjo povprečno precepljenostjo (79,1 %), sledijo pa ji Murska Sobota (66,1 %), Maribor (63,2 %), Celje (54,7 %), Koper (49,5 %), Nova Gorica (41,2 %), Kranj (40,7 %), Novo mesto (39 %) in Ljubljana (37,8 %) (14, 15).

Kljub temu da srednja precepljenost šestošolk pri nas od leta 2009 do leta 2019 znaša 55,9 %, je po podatkih zbirke ZUNAJBOLNIŠNIČNE ZDRAVSTVENE DEJAVNOSTI ZUBSTAT od leta 2013 opaziti upad pojavnosti genitalnih bradavic ob prvem obisku

Tabela 1. Precepljenost deklic šestega razreda osnovne šole v Sloveniji proti človeškim papilomavirusom po posameznih območnih enotah in v celotni državi (13, 14).

Območne enote in državno povprečje	Precepljenost (%) 2019/2020	Precepljenost (%) 2018/2019	Precepljenost (%) 2017/2018	Precepljenost (%) 2016/2017
Celje	66,1	69,4	60,7	54,6
Nova Gorica	43,4	67,9	43,9	42,9
Koper	58,1	54,0	47,1	50,1
Kranj	51,4	51,4	45,9	38,9
Ljubljana	45,1	48,5	35,9	33,9
Maribor	75,3	69,1	61,2	58,6
Murska Sobota	76,1	79,3	65,5	60,2
Novo Mesto	55,6	51,7	44,3	42,4
Ravne na Koroškem	88,1	86,9	84,5	78,3
Slovenija	58,5	59,3	49,5	46,4



Slika 2. Povprečna precepljenost deklic v šestem razredu osnovne šole proti človeškim papilomavirusom v posameznih območnih enotah Slovenije v šolskih letih od 2016/17 do 2019/20.

na primarni ravni pri dekletih, starih 15 do 19 let (12).

PRECEPLJENOST PO SVETU

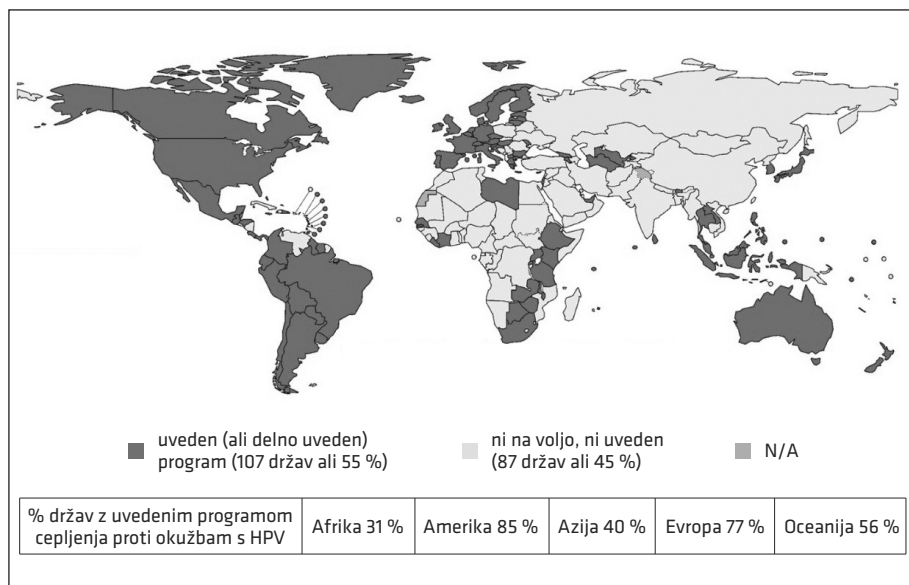
Svetovna precepljenost deklic proti okužbam HPV znaša po podatkih iz let od 2010 do 2019 15 %, dečkov pa 4 %; vsaj en odmerek cepiva je prejelo 20 % deklic in 5 % dečkov (16). Od junija 2020 je 107 (55 %) držav uvedlo cepljenje proti okužbam s HPV. Na vodilnem mestu so ZDA, v katerih je že 85 % zveznih držav uvedlo program cepljenja, sledi Evropa s 77 % držav z uvedenim cepljenjem. Največji porast uvedb cepljenja je zabeležen leta 2019, ko je cepljenje uvedlo kar 16 držav – to so bile predvsem nizko- in srednjedohodkovne države z omejenim dostopom do cepiv. Sicer povprečno letno na novo uvede program cepljenja sedem do osem držav (16).

Povprečna precepljenost s prvim odmerkom cepiva znaša 67 %, s končnim odmer-

kom pa 53 %. Nizko- in srednjedohodkovne države imajo v povprečju boljšo precepljenost s prvo dozo, a slabšo z zadnjo, saj več ljudi odloži ponovno cepljenje. Le pet držav (6 %) je doseglo več kot 90 % precepljenost z zadnjo dozo cepiva, 22 držav (21 %) je doseglo vsaj 75 % precepljenost in 35 držav (40 %) je doseglo manj kot 50 % precepljenost (16).

Kot je prikazano na sliki 3, je uvedba programa cepljenja proti okužbam s HPV geografsko neenakomerno razporejena, z opaznim odstopanjem Amerike in Evrope (16).

Avstralija in Nova Zelandija imata najvišjo precepljenost (77 %), sledi jima Latinska Amerika z 61 % ter Evropa in Severna Amerika s 35 %. Severna Afrika, Oceanija (brez upoštevanja Avstralije in Nove Zelandije) ter Azija imajo zelo nizko precepljenost (1–4 %). Kljub temu da je le tretjina držav Podсахarske Afrike uvedla



Slika 3. Države z uvedenim programom cepljenja proti okužbam s človeškim papilomavirusom (angl. *human papillomavirus*, HPV) (16). N/A – brez podatka (angl. *not available*).

program cepljenja proti okužbam s HPV, je ta z doseženo skoraj 20 % precepljenostjo zelo učinkovit (16).

Čeprav je več kot polovica držav po svetu že uvedla cepljenje proti HPV, 70 % deklet še vedno živi v državah, kjer se program ne izvaja. To lahko razloži dejstvo, da sedem od desetih najbolj naseljenih držav do leta 2019 še ni uvedlo cepljenja proti okužbam s HPV, vključno s Kitajsko, Indijo, Nigerijo, Pakistanom, Indonezijo, Bangladešem in Rusijo (16).

CEPLJENJE PRI MOŠKIH

Okužba s HPV je pri moških najpogostejše povezana z genotipom 16 (redkeje 18 in 33) in povzroča raka anusa (90 %), penisa (50 %) ali orofarinksa (30 %) ter anogenitalne bradavice. Moški so tako kot ženske prenašalci bolezni (pogosto asimptomatski), zato bi s cepljenjem moške populacije posredno vplivali na incidenco RMV pri ženskah in dosegli večji kolektivni učinek. Univerzalna strategija bi bila tudi pravičnejša, saj bi omogočila enake možnosti obema spoloma.

Klinične raziskave so do sedaj dokazale varnost cepiva tudi pri moških (1, 12).

V letu 2019 je tudi pri nas Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ) podal predlog cepljenja dečkov proti okužbam s HPV. Program za cepljenje dečkov je bil sprejet za leto 2021, kar pomeni, da so v šolskem letu 2021/22 brezplačnega cepljenja deležni tudi vsi dečki, ki obiskujejo šesti razred osnovne šole. S tem se je Slovenija pridružila številnim državam po svetu, ki poleg deklic proti HPV cepijo tudi dečke (1, 2, 11, 12).

Delež precepljenih dečkov proti HPV v Zdravstvenem domu Idrija, kjer so uvedli brezplačno cepljenje za dečke v šestem razredu osnovne šole od šolskega leta 2014/15 naprej, je v prvem letu uvedbe znašal 20 %, v šolskem letu 2019/20 pa kar 60 %. V Sloveniji je do šolskega leta 2017/18 11 občin že zagotavljalo brezplačno cepljenje proti HPV za dečke, vendar je cepljenje dečkov zaenkrat v največji meri odvisno od iniciative posameznih zdravnikov in stališča, ki ga ima lokalna skupnost o njegovem pomenu (2).

USPEŠNOST IN VARNOST CEPLJENJA

Cepiva proti HPV so se izkazala za izjemno varna in učinkovita, kar dokazujejo številne svetovne raziskave (17). Varnost cepiv redno spremljata EMA in Svetovna zdravstvena organizacija (SZO). Do konca leta 2020 je bilo razdeljenih več kot 270 milijonov odmerkov cepiv (17). Podatke o neželenih učinkih pri nas zbira NIJZ v Registru neželenih učinkov po cepljenju (18). V obdobju od leta 2008 do 2018 je bilo pri nas razdeljenih več kot 140.000 odmerkov cepiva in zabeleženih 177 prijav neželenih učinkov. Največkrat so zdravniki poročali o blagih in prehodnih neželenih učinkih, kot so rdečina, bolečina in oteklina na mestu vboda, zmerno povišana telesna temperatura, slabost, utrujenost, glavobol. Resnih neželenih učinkov do sedaj ni bilo zabeleženih (1, 18). Sistematični pregled randomiziranih kliničnih raziskav je pokazal, da je tveganje za pojav resnih neželenih učinkov (npr. anafilaktična reakcija, šok) pri osebah, cepljenih proti HPV, primerljivo s skupinami, ki so prejele bodisi katerokoli drugo cepivo bodisi placebo (2).

Na Japonskem je zaradi poročanja o neželenih učinkih cepljenja proti HPV v letu 2017 precepljenost padla s 70 % na manj kot 1 %. Nedavno je tamkajšnja raziskava pokazala pojav atipičnih celic pri 3,3 % cepljenih žensk in 5,6 % necepljenih. Ploščatocelične intraepitelne lezije visoke stopnje (PIL VS) so bile prisotne pri 0,26 % cepljenih in 0,81 % necepljenih žensk. Cervikalna intraepiteljska neoplazija stopnje 1 (CIN 1) je bila ugotovljena pri 1,4 % cepljenih in 2,1 % necepljenih žensk (19).

Primerjava pogostosti genitalnih bradavic pred uvedbo cepljenja in po njem je v Avstraliji pokazala upad števila diagnosticiranih genitalnih bradavic z 11,5 % v letu 2007 na 0,85 % v letu 2011 pri deklicah, mlajših od 21 let, pri starostni skupini od 21 do 30 let pa je bil zabeležen upad z 11,3 % na 3,1 %. Pri heteroseksualnih

moških, starih do 21 let, se je pojav genitalnih bradavic znižal z 12,1 % na 2,2 %, pri starostni skupini od 21 do 30 let pa je padel z 18,2 % na 8,9 % (20).

Na Finskem so v obdobju med leti 2007 in 2015 opazovali skupino cepljenih in necepljenih deklet. V skupini necepljenih jih je deset zbolelo za enim od rakov, ki jih povzročajo virusi HPV, v skupini cepljenih ni zbolela nobena (21).

Po pregledu podatkov 60 milijonov ljudi, cepljenih s cepivom proti HPV v obdobju 2014 do 2018, je opazen očiten padec prevalence okužb s HPV tipov 16 in 18. Padec okužb je bil zaznan pri 83 % deklic v starostni skupini 13 do 19 let in pri 66 % žensk, starih 22 do 24 let. Prevalenca HPV tipov 31, 33 in 45 je upadla za 54 % pri ženskah, starih 20 do 24 let in za 31 % pri ženskah, starih 25 do 29 let. Diagnoza anogenitalnih bradavic je pri dečkih, starih 15 do 19 let, upadla za 48 %, pri moških, starih 20 do 24 let, pa za 32 %. Pojav cervikalne intraepiteljske neoplazije stopnje 2 (CIN2) ali več je po petih do devetih letih cepljenja upadel za 51 % med deklicami starostne skupine 15 do 19 let in za 31 % pri ženskah starostne skupine 20 do 24 let (7, 22).

UKREPI ZA POVEČANJE PRECEPLJENOSTI PROTI ČLOVEŠKIM PAPILOMAVIRUSOM

Znanje o HPV in cepljenju je predvsem odvisno od socialno-ekonomskega položaja, izobrazbe, spola in rase (23–27).

Za dvig precepljenosti je pomembno izobraževanje celotne družbe in zagotavljanje dostopa do ustreznih podatkov o virusu in cepljenju. Raziskava v Kraljevini Bahrajn ugotavlja, da so največji pomisleki pred odločitvijo za cepljenje proti HPV neželeni učinki (48,5 %), učinkovitost (29,9 %) in v manjši meri tudi cena cepiva (12,3 %). Kaže, da je cepljenje v šolah dobra strategija. Izobraževalni zavodi bi morali omogočiti možnost za izobraževanje o spolnem zdravju in HPV, vendar takšne teme

v nekaterih okoljih še vedno veljajo za tabu (23, 24, 28).

Prvi korak k podpori ozaveščenemu odločanju za cepljenje proti HPV je ozaveščanje staršev in otrok. Izboljšana ozaveščenost staršev o pomenu cepljenja in predstavitev veljavnih smernic ter podatkov o povezavi med HPV in rakavimi obolenji spodbuja boljše razumevanje in podporo pri odločanju za cepljenje. Velik izziv predstavlja tudi ozaveščanje staršev iz šibkejših socialno-ekonomskih okolij. Raziskave namreč kažejo, da zaradi pomanjkljivega znanja ali neprimerne razumevanja podatkov prihaja do zmot glede potrebe po cepljenju proti HPV (28, 29).

Veliko očetov verjame, da HPV lahko prizadene samo žensko populacijo, in se ne zaveda, da je cepljenje njihovih sinov enako pomembno kot cepljenje deklic. Raziskave kažejo, da nekateri očetje menijo, da s cepljenjem deklicam omogočimo bolj tvegano spolno vedenje. Analize spolnega vedenja v državah, kot so Kanada, Velika Britanija in ZDA, tega ne potrjujejo. Tvegano spolno vedenje se po cepljenju ni povečalo (28, 29).

Doseganje precepljenosti s cepljenjem izključno deklet in moških, ki imajo spolne odnose z moškimi, ne prinaša koristi v enaki meri, kot bi jo, če bi uvedli spolno nevtravno cepljenje. S tem bi dosegli zmanjšanje neenakosti med skupinami, ki se razlikujejo glede tveganja za okužbo s HPV, kot so moški, ki imajo spolne odnose z moškimi, in osebe, okužene s HIV-om. Univerzalno cepljenje bi povečalo sprejemljivost in zmanjšalo sociokulturne ovire za cepljenje proti HPV (2, 26).

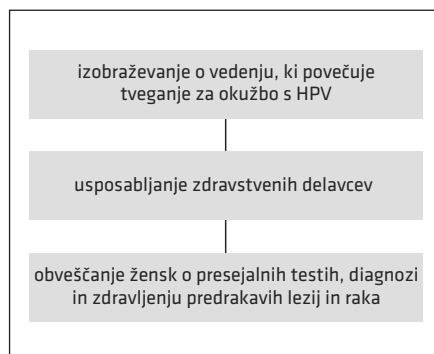
Razgovori zdravnika s starši lahko izboljšajo stanje precepljenosti ter pripomorejo k ozaveščenosti staršev o cepljenju in pomenu odločitve zanj. Manjše spremembe so bile opazne tudi v vedenju, anksioznosti in prepričanju staršev o cepivih (27).

SZO je leta 2017 izdala strategijo izvajanja cepljenja, katere komponente so pri-

kazane na sliki 4. V strategiji je zapisano, da je treba cepiva proti HPV uvesti kot del usklajene in celovite strategije za preprečevanje raka materničnega vratu in drugih bolezni, ki jih povzroča HPV (30).

Hkrati so opozorili tudi na pomen presejalnih testov, saj obstoječa cepiva ne ščitijo pred vsemi genotipi HPV. Treba je iskati priložnost za povezavo uvedbe cepljenja proti HPV z drugimi cepljenji, ki se izvajajo v podobni starosti, kot sta cepljenje proti davici in tetanusu (30). Države morajo uporabljati pristope, ki so združljivi z njihovo infrastrukturo, cenovno ugodni, učinkoviti in trajnostni ter sposobni doseči čim večjo precepljenost. SZO je skupine otrok razdelila na primarno in sekundarno populacijo, kjer primarno predstavljajo dekleta, stara od 9 do 14 let, ki še niso spolno aktivna, sekundarno pa ženske, starejše od 15 let, in moški. Strategije cepljenja bi morale najprej dati prednost primarni ciljni skupini, cepljenje sekundarnih ciljnih populacij pa SZO priporoča, če je to izvedljivo, cenovno ugodno in ne porablja sredstev za cepljenje primarne ciljne populacije ali sredstev za presejalne programe (30).

V letu 2018 je bila narejena raziskava med starši mladostnikov, ki je pokazala, da je skoraj polovica (45 %) staršev že slišala za cepivo proti HPV. Od 564 staršev je 19 % slišalo podatke zgolj o škodljivosti cepiva, 11 % je slišalo podatke o boleznih, ki jih



Slika 4. Komponente strategije izvajanja cepljenja (30).

lahko preprečimo s cepivom proti HPV, 15 % pa je dobilo podatke tako o škodljivosti kot tudi koristi cepiva. Sodelujoči v raziskavi so za koristnost cepiva največkrat izvedeli iz razgovorov, podatke o njegovi škodljivosti pa so največkrat pridobili na družbenih omrežjih (28).

Ozaveščanje pomembno izboljša precepljenost proti okužbam s HPV. Podajanje povratnih informacij o uspešnosti cepljenja poveča število mladostnikov, ki se odločijo cepiti, za 5,7 %. Prav tako strategija cepljenja v šolah vodi do zmerno večje precepljenosti. Večkomponentna intervencija (vključno z izobraževanjem, s povratnimi informacijami in spodbudami) lahko izboljša precepljenost. Poleg navedenega je ključno razumevanje dejavnikov, ki vplivajo na oklevanje in nesprejemanje cepljenja mladostnikov v različnih okoljih. Pomembna je tudi obrazložitev posledic zavrnitve cepljenja za zdravje (29).

V Sloveniji predstavlja velik izziv v doseganju želene precepljenosti odklonilen odnos do cepljenja. Čeprav mineva že 12. leto od uvedbe programa, se za cepljenje deklarcirani še vedno odloča le polovica staršev. Pomembni so vlaganje v promocijske kampanje, ozaveščanje o varnosti cepiva, spodbujanje cepljenja, izboljšanje dostopnosti cepiva za odrasle in omogočanje cepljenja pri vseh izbranih zdravnikih (9). Dobra strategija izboljšanja ozaveščenosti ljudi o okužbah s HPV so tudi družbena omrežja. Pozitiven vpliv na dvig precepljenosti imajo podatki, ki dokazujejo učinkovitost cepiva in njegovo delovanje proti genitalnim bradavicam in spremembam materničnega vratu (25).

V nekaterih državah so zelo aktivne in dobro organizirane kampanje proti cepljenju, ki so trenutno največja grožnja programom cepljenja proti HPV. Nezaupanje v cepiva je svetovni fenomen, ki je bil prisoten že v vsej zgodovini, vendar se hitrost in obseg širjenja zaskrbljenosti hitro spreminjata predvsem zaradi vpliva obsežnih

komunikacijskih kanalov, kot so internet, televizija in družbena omrežja. Ljudje najpogosteje izražajo skrb glede varnosti in neželenih učinkov cepiva, zato je nujno, da programi cepljenja proti HPV in programi za preprečevanje raka proaktivno zagotavljajo najnovejše podatke o koristih in tveganjih cepljenja ter posledično vzpostavijo zaupanje (25).

Družbena omrežja podajajo različno prevladujoče mnenje o cepivu proti HPV. Tako so analize vsebin, objavljenih na omrežju Twitter, pokazale večjo razširjenost sporočil, ki cepljenje podpirajo, medtem ko so analize posnetkov na omrežju YouTube pokazale, da jih je večina proticepilskih. Objave, ki podpirajo cepljenje, so temeljile na dejstvih in bile osredotočene na koristi cepljenja v povezavi s preprečevanjem HPV, redko pa so omenjale varnost cepiva. V nasprotju so objave, ki so nasprotovale cepljenju, temeljile predvsem na negativnih neželenih učinkih cepiv ter na teorijah zarot sodelovanja med farmacevtsko industrijo in vlado, redko pa so omenjale učinkovitost cepiva (28). Največji vpliv na odklonitev cepljenja proti HPV imajo družbena omrežja (60 %), drugi socialno-ekonomski dejavniki (npr. stopnja izobrazbe in zavarovanje) pa na odločitev vplivajo v 40 % (28).

Ugotovljeno je bilo, da bi s cepljenjem izključno oseb ženskega spola dosegli zmanjšanje pogostosti pojava raka, povezanega s HPV, za 86 % pri ženskah in za 69 % pri moških. Spolno nevtravno cepljenje bi pripomoglo k znižanju pojavnosti rakavih obolenj, povezanih s HPV, za 93 % pri ženskah in za 84 % pri moških. Uvedba spolno nevtralnega programa cepljenja proti HPV bi lahko pripomogla tudi k zmanjšanju prepričanja, da bo cepljenje povzročilo porast tveganega spolnega vedenja. Države z uvedenim spolno nevtralnimi cepljenjem so dosegle podobno ali nekoliko nižjo stopnjo precepljenosti pri moških kot pri ženskah, ne da bi se pri tem zmanjšala precepljenost žensk (26).

VPLIV PANDEMIJE COVID-19 NA PRECEPLJENOST

Cepljenje je ena najuspešnejših javno-zdravstvenih intervencij, a je precepljenost v zadnjem desetletju upadla. Pandemija koronavirusne bolezni 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) je oslabilila zdravstveni sistem, leta 2020 je 23 milijonov otrok izpustilo cepljenja, kar je 3,7 milijona več kakor prejšnje leto in največ od leta 2009. Leta 2020 je bilo cepljenih proti HPV 1,6 milijona manj deklic kakor leta 2019 (27). Veliko držav cepiva proti HPV do danes še ni pridobilo. Ker sta cepljenje in uvedba novih cepiv v letu 2020 močno upadla, je danes precepljenost proti HPV na svetu s 15 % (leta 2019) padla na 13 %. Vendar pa smo v Sloveniji v šolskem letu 2019/20 zabeležili 58,5 % precepljenost šestošolk proti HPV, kar v razmerah, ko so številne države po svetu zaznale upad v izvajanju cepljenja v času pandemije COVID-19, lahko štejemo za uspeh (15, 30).

Vzrok upada precepljenosti proti HPV zaradi pandemije COVID-19 lahko pripišemo tudi zapiranju šol in vplivu na rutinske programe cepljenja. V avgustu leta 2020 je tako kar 70 držav domnevno prekinilo programe cepljenja zaradi svetovne pandemije. Prilagodljivost urnika cepljenja proti HPV kratkoročno lahko ublaži negativni vpliv teh prekinitev, saj se lahko upad cepljenja nadomesti v letu 2021 (16).

Leta 2020 je Svetovna zdravstvena skupščina (World Health Assembly, WHA) predstavila desetletno globalno strategijo IA2030 (Immunization Agenda 2030) s ciljem povečanja precepljenosti in med drugim odprave RMV kot javnozdravstve-

ne težave. Povod strategije WHA so bila spoznanja prejšnjih let in novi izzivi infektivnih bolezni, kot sta ebola in COVID-19. Prvi ukrep predstavlja uvedba cepiva proti HPV v vsaj 90 % držav, z osredotočanjem vlaganja v nizko- in srednjedohodkovne države. Izboljšav kljub temu v kratkem ni pričakovati, saj COVID-19 ostaja v središču pozornosti. Druge strategije IA2030 vključujejo ustrezno dostopnost zdravstvenih storitev, zagotavljanje varnosti cepiv, znižanje števila epidemij, hitrejše in bolj organizirano ukrepanje v primeru epidemij, finančno podporo laboratorijev, razvoj novih cepiv ipd. (31).

ZAKLJUČEK

V prihodnosti je treba premisliti, katere strategije bi bilo najbolj smiselno izbrati za povečanje precepljenosti proti HPV. Zdravstveno osebje bi moralo pri tem imeti največjo vlogo in s starši ter otroki zgraditi zaupljiv odnos, šele nato pa kakovostno predati podatke o virusu in cepljenju. Glede na rezultate nekaterih raziskav, ki so pokazale pomen ozaveščanja na družbenih omrežjih, bi bilo smiselno na ta način deliti podatke in tako znanje predati večjemu krogu ljudi, obenem pa se zoperstaviti proticepilskim kampanjam in širjenju netačnih podatkov.

V obdobju po pandemiji COVID-19 bo treba pozornost nameniti ohranitvi uvajanja cepljenja proti HPV in program predstaviti v gosto naseljenih državah. Hkrati je treba izboljševati uspešnost programa po vsem svetu in tako vplivati na precepljenost na svetovni ravni.

LITERATURA

1. Cepljenje proti okužbam s humanimi papilomavirusi [internet]. NIJZ; 2018 [citirano 2021 Aug 08]. Dosegljivo na: <https://www.nijz.si/sl/cepljenje-proti-okuzbam-s-humanimi-papilomavirusi>
2. Arko D, Kozar N. Cepljenje nosečnic, otrok, mladostnikov in zdravstvenega osebja: Zbornik prispevkov. Klinika za ginekologijo in perinatologijo Univerzitetni klinični center Maribor. 2020.
3. Khaliq SA, Naqvi SBS, Fatima A. Human Papillomavirus (HPV) induced cancers and prevention by immunization. *Pak J Pharm Sci.* 2012; 25 (4): 763–72.
4. De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: A review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 607–15.
5. WHO International Agency for Research on Cancer: Human Papillomaviruses / IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 90: Lyon. 2007.
6. Cervical cancer [internet]. WHO; 2021 [citirano 2021 Aug 21]. Dosegljivo na: https://www.who.int/health-topics/cervical-cancer#tab=tab_1
7. Arko D, Esih M, Simonovič Z, et al. Več kot le rak materničnega vratu: Neoplazme v povezavi z okužbo s človeškimi papilomavirusi in njihovo preprečevanje. *Zdrav Vestn.* 2021; 90 (3–4): 208–18.
8. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021: Anogenital Warts [internet]. CDC; 2021 [citirano 2021 Aug 30]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/anogenital-warts.htm>
9. EMA Europa. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Aldara 5 % krema [internet]. Amsterdam: European medicines agency; 2021 [citirano 2021 Aug 30]. Dosegljivo na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aldara-epar-product-information_sl.pdf
10. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Veregen 100 mg/g mazilo [internet]. Mediately; 2021 [citirano 2021 Aug 30]. Dosegljivo na: [http://www.cbz.si/zzs/pao/bazazdr2.nsf/o/9220A5F7F76EAAFE1257A6B0082F256/\\$File/s-300038.pdf](http://www.cbz.si/zzs/pao/bazazdr2.nsf/o/9220A5F7F76EAAFE1257A6B0082F256/$File/s-300038.pdf)
11. Ob Evropskem tednu boja proti raku o cepljenju proti HPV – cepljeni bodo tudi dečki [internet]. NIJZ; 2021 [citirano 2021 Aug 26]. Dosegljivo na: <https://www.nijz.si/sl/ob-evropskem-tednu-boja-proti-raku-o-cepljenju-proti-hpv-cepljeni-bodo-tudi-decki>
12. Šinkovec N, Učakar V, Grgič VM. Cepljenje proti HPV v Sloveniji: Rezultati in novosti. Zbornik predavanj, 9. izobraževalni dan programa ZORA – ZORA 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana.
13. Poljak M, Maver VP, Šterbenec A. Cepljenje proti HPV: Sodobni dokazi iz raziskav in prakse. Zbornik predavanj, 8. izobraževalni dan programa ZORA – ZORA 2018. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana.
14. Precepljenost deklic 6. razredov osnovne šole, Slovenija, šolska leta 2009/10–2018/19, [internet]. NIJZ; 2021 [citirano 2021 Aug 07]. Dosegljivo na: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/precepljenost_deklic_6.pdf
15. Precepljenost šolskih otrok v Sloveniji v šolskem letu 2019/2020 [internet]. NIJZ; 2021 [citirano 2021 Aug 26]. Dosegljivo na: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/solarji_2019-2020.pdf
16. Bruni L, Saura-Lazaro A, Montoliu A, et al. HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010–2019. *Elsevier: Preventive Medicine.* 2021; 144: 106399.
17. HPV Vaccine Facts [internet]. American Cancer Society; 2021 [citirano 2021 Oct 14]. Dosegljivo na: https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/infectious-agents/hpv/hpv-vaccine-facts-and-fears.html#written_by
18. Neželeni učinki pridruženi cepljenju v Sloveniji v letu 2019 [internet]. NIJZ; 2021 [citirano 2021 Dec 13]. Dosegljivo na: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/porocilo_nu2019.pdf
19. Tozawa-Ono A, Kamada M, Teramoto K, et al. Effectiveness of human papillomavirus vaccination in young Japanese women: A retrospective multi-municipality study. *Hum Vaccin Immunother.* 2021; 17 (4): 950–4.
20. Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: National surveillance data. *BMJ.* 2013; 346: f2032.
21. Luostarinen T, Apter D, Dillner J, et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int J Cancer.* 2018 ; 142 (10): 2186–7.
22. Drolet M, Bénard É, Pérez N, et al. HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: Updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2019; 394 (10197): 497–509.
23. Kops LN, Hohenberger FG, Wendland ME, et al. Knowledge about HPV and vaccination among young adult men and women: Results of a national survey. *Papillomavirus Res.* 2019; 7: 123–8.
24. Husain Y, Alalwan A, Al-Musawi Z, et al. Knowledge towards human papilloma virus (HPV) infection and attitude towards its vaccine in the Kingdom of Bahrain: Cross-sectional study. *BMJ Open.* 2019; 9 (9): e031017.

25. Vorsters A, Arbyn M, Van Damme P, et al. Overcoming barriers in HPV vaccination and screening programs. *Papillomavirus Res.* 2017; 4: 45–53.
26. Wolff E, Elfström KM, Cange HH, et al. Cost-effectiveness of sex-neutral HPV-vaccination in Sweden, accounting for herd-immunity and sexual behaviour. *Vaccine.* 2018; 36 (34): 5160–5.
27. Kaufman J, Ryan R, Walsh L, et al. Face-to-face interventions for informing or educating parents about early childhood vaccination. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 5 (5): CD010038.
28. Teoh D. The power of social media for HPV vaccination – Not fake news! *American Society of Clinical Oncology.* 2019; 39: 75–8.
29. Abdullahi LH, Kagina BM, Ndze VN, et al. Improving vaccination uptake among adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 1 (1): CD011895.
30. WHO: Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *Weekly epidemiological record.* 2017; 92: 241–68.
31. Immunization Agenda 2030: A global strategy to leave no one behind [internet] WHO; 2021 [citirano 2021 Aug 08]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/strategies/ia2030>

Prispelo 22. 6. 2022