

Cepljenje proti HPV v Sloveniji: rezultati in novosti

Nadja Šinkovec, Veronika Učakar, Marta Grgič Vitek

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

Povzetek

V Sloveniji se program cepljenja proti človeškim papilomavirusom (HPV) za deklice v 6. razredu osnovne šole izvaja kot priporočeno (neobvezno) cepljenje od leta 2009/10. Cepljenje šestošolk in »zamučnic« se plača iz obveznega zdravstvenega zavarovanja. Vsi ostali prebivalci, ki ne sodijo v program cepljenja (ženske, dečki, moški), morajo zanj plačati sami. V letošnjem letu je Nacionalni inštitut za javno zdravje pripravil predlog širitve Nacionalnega programa cepljenja s cepljenjem dečkov proti okužbam s HPV, ki je bil maja 2019 poslan Razširjenim strokovnim kolegijem in Zdravstvenemu svetu. V Sloveniji se le polovica staršev odloči za cepljenje svojih hčera proti HPV. Kljub temu, da je precepljenost šestošolk le slabih 50%, pa podatki zbirke Zunajbolnišnične zdravstvene dejavnosti (ZUBSTAT) kažejo, da se v Sloveniji od leta 2013 manjša število diagnoz genitalnih bradavic ob prvem obisku na primarni ravni pri dekletih, starih 15-19 let. Cepiva proti HPV so varna, kar dokazujejo rezultati številnih raziskav in podatki iz programov cepljenja, ki potekajo v številnih državah po svetu. Po podatkih iz slovenskega Registra neželenih učinkov po cepljenju so zdravniki najpogosteje poročali o bolečini, oteklini, rdečini na mestu cepljenja, povišani telesni temperaturi, slabosti, glavobolu, utrujenosti in omedlevici. Vsi neželeni učinki so izzveneli v nekaj dneh brez posledic. V Sloveniji moramo povečati precepljenost deklic proti HPV, zato je pomembno, da vsi zdravstveni delavci spodbujajo cepljenje. Poleg tega bi bilo nujno izboljšati dostopnost cepljenja proti HPV za odrasle zamudnice in doseči, da bi bilo cepljenje proti HPV in tudi ostala cepljenja odraslih dostopna pri vseh izbranih zdravnikih.

Ključne besede: človeški papilomavirusi, HPV, cepljenje, Slovenija

Uvod

Okužbe s človeškimi papiloma virusi (HPV) so najpogostejše spolno prenosljive okužbe in večina spolno aktivnih oseb se v svojem življenju okuži s HPV (1). V devetdesetih letih so rezultati epidemioloških raziskav, podprtih z molekularno tehnologijo, pokazali, da obstaja vzročna povezava med okužbami z nekaterimi HPV in nastankom raka materničnega vratu (RMV) (2). Danes je potrjeno, da okužbe s hudo ogrožajočimi HPV, med katere spadajo HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 in 59, povzročajo različne vrste rakov, med njimi RMV, rake anogenitalnega področja in ustnega dela žrela (3,4). Poleg tega pa malo ogrožajoča genotipa HPV 6 in 11 povzročata genitalne bradavice in sta povezana z nastankom ponavljajoče respiratorne papilomatoze (5). V Sloveniji za RMV letno zbolijo okoli 120 žensk, 40-50 pa jih zaradi te bolezni letno umre (6).

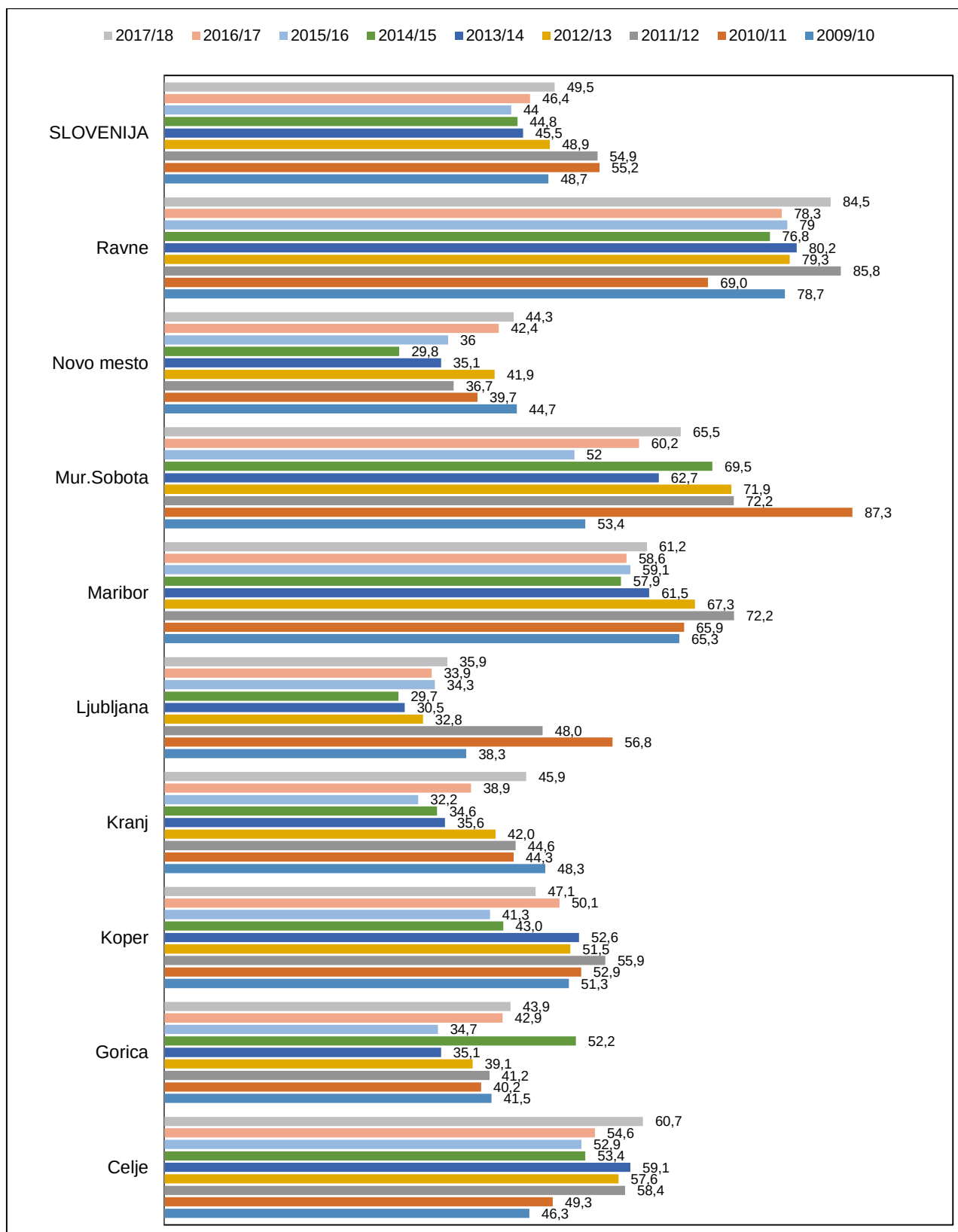
Razvoj cepiv, ki preprečujejo okužbe z najpogostejšimi genotipi HPV, se je začel pred več kot dvajsetimi leti (7,8). Prvo cepivo proti okužbi s HPV, ki je leta 2006 pridobilo dovoljenje za promet tako v ZDA kot

tudi v Evropi, je bilo 4-valentno cepivo, ki omogoča zaščito pred dvema najpogostejšima hudo ogrožajočima genotipoma 16 in 18, ki povzročata več kot 70 % RMV in dvema malo ogrožajočima genotipoma 6 in 11, ki povzročata okoli 90 % genitalnih bradavic (9). Konec leta 2006 je bilo 4-valentno cepivo proti HPV registrirano tudi v Sloveniji, leto za tem pa še 2-valentno cepivo. Od leta 2015 je v Evropi za splošno uporabo odobreno 9-valentno cepivo proti HPV, ki varuje proti okužbi s sedmimi hudo ogrožajočimi genotipi HPV, ki povzročajo okoli 90 % vsega RMV in dvema malo ogrožajočima genotipoma 6 in 11. V Sloveniji je 9-valentno cepivo na voljo od leta 2016 (10,11).

Cepljenje proti HPV je vključeno v nacionalne programe cepljenja v večini držav Evropske zveze (EU) in v 96 državah po svetu (12).

Cepljenje proti HPV v Sloveniji

V Sloveniji se program cepljenja proti HPV za deklice v 6. razredu osnovne šole izvaja že 10 let. Cepljenje



Slika 1. Delež cepljenih šestošolk proti okužbam s HPV po zdravstvenih regijah, Slovenija, 2009/10 - 2017/18 (Vir: Cepljenje.net, NIJZ).

deklic proti HPV je bilo kot priporočeno (neobvezno) cepljenje uvedeno v program cepljenja v šolskem letu 2009/10. Sprva se je za izvajanje programa uporabljalo 4-valentno cepivo, trije odmerki po shemi 0, 2, 6 mesecev. Ker so izsledki kasnejših raziskav poka-

zali, da sta za zaščito pred izbranimi genotipi HPV pri tej starosti dovolj dva odmerka cepiva, prejeta s 6-mesečnim razmakom, so deklice od šolskega leta 2014/15 naprej cepljene z dvema odmerkoma cepiva (13). Za dekleta, stara 15 let in več, pa so za zaščito

še vedno potrebni trije odmerki po shemi 0, 2, 6 mesecev (14). S šolskim letom 2016/17 se je za cepljenje deklic proti HPV v 6. razredu osnovne šole pričelo uporabljati 9-valentno cepivo (13).

Dekleta, ki so obiskovala 6. razred v šolskem letu 2009/10 ali kasneje in še niso bila cepljena proti okužbam s HPV, se lahko cepijo tudi kasneje, kot "zamu-dnice" v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja. Deklice v 6. razredu osnovne šole in zamudnice cepijo šolski zdravniki oz. starejša dekleta zamudnice tudi študentski ali izbrani zdravniki. Vsi ostali prebivalci, ki ne sodijo v program cepljenja (ženske, dečki, moški), morajo zanj plačati sami (15).

V Sloveniji se le polovica staršev odloči za cepljenje svojih hčera proti HPV. Precepljenost deklic v 6. razredu osnovne šole proti okužbam s HPV je bila v Sloveniji v šolskem letu 2017/18 49,5 %, nekoliko večja kot v petih šolskih letih pred tem (slika 1). V času od začetka izvajanja programa cepljenja je bila precepljenost največja v šolskem letu 2010/11 (55,2 %) in najmanjša v šolskem letu 2015/16 (44,0 %). Precepljenost deklic proti HPV se zelo razlikuje med posameznimi zdravstvenimi regijami. Največja precepljenost je v koroški regiji; v šolskem letu 2017/18 je bila kar 84,5 %. Najmanjša precepljenost je bila v ljubljanski regiji, in je v šolskem letu 2017/18 znašala le 35,9 % (13,16).

Od evropskih držav je v 15 državah precepljenost večja kot v Sloveniji, v 8 državah pa manjša (17). Podobno precepljenost kot Slovenija imajo Švica (51,0 %), Nizozemska (53,0 %), Belgija (55,5 %) in Nemčija (42,5 %) (18). Več kot 70 % precepljenost dosegajo Madžarska, Islandija, Norveška, Portugalska, Španija, Švedska in Velika Britanija. Največja precepljenost proti HPV v Evropi je v Veliki Britaniji, kjer je proti HPV cepljenih več kot 80 % deklet (17,18).

Uspešnost programa cepljenja proti HPV v Sloveniji

Po podatkih zbirke Zunajbolnišnične zdravstvene dejavnosti (ZUBSTAT) se v Sloveniji od leta 2013 manjša število diagnoz genitalnih bradavic ob prvem obisku na primarni ravni pri dekletih, starih 15-19 let. Število diagnoz genitalnih bradavic na 100.000 žensk se je v tej starostni skupini od leta 2013 do leta 2017 zmanjšalo za dve tretjini, medtem ko je v starostnih skupinah 30-39 let in 40-49 let opaziti večanje (slika 2) (19).

V državah z visoko precepljenostjo proti HPV opazajo, da se pri mladih ženskah manjša pojavnost ge-

nitalnih okužb s HPV, genitalnih bradavic in predrakavih sprememb materničnega vratu, pri mladih moških pa se manjša pogostost genitalnih okužb s HPV in genitalnih bradavic. Finski raziskovalci so lani predstavili tudi prve podatke o vplivu programa cepljenja proti HPV na pojavnost raka. Poročali so o zmanjšani pojavnosti s HPV povezanih rakov pri cepljenih ženskah v primerjavi z necepljenimi (20-25).

V Sloveniji nimamo vzpostavljenega rednega spremljanja okužb s HPV. Predvidevamo pa, da bomo v prihodnjih letih lahko opazovali prve učinke programa cepljenja na pojavnost predrakavih sprememb in RMV, saj je prva generacija deklet, ki je bila vključena v program cepljenja proti HPV, v letošnjem letu pričela vstopati v program ZORA.

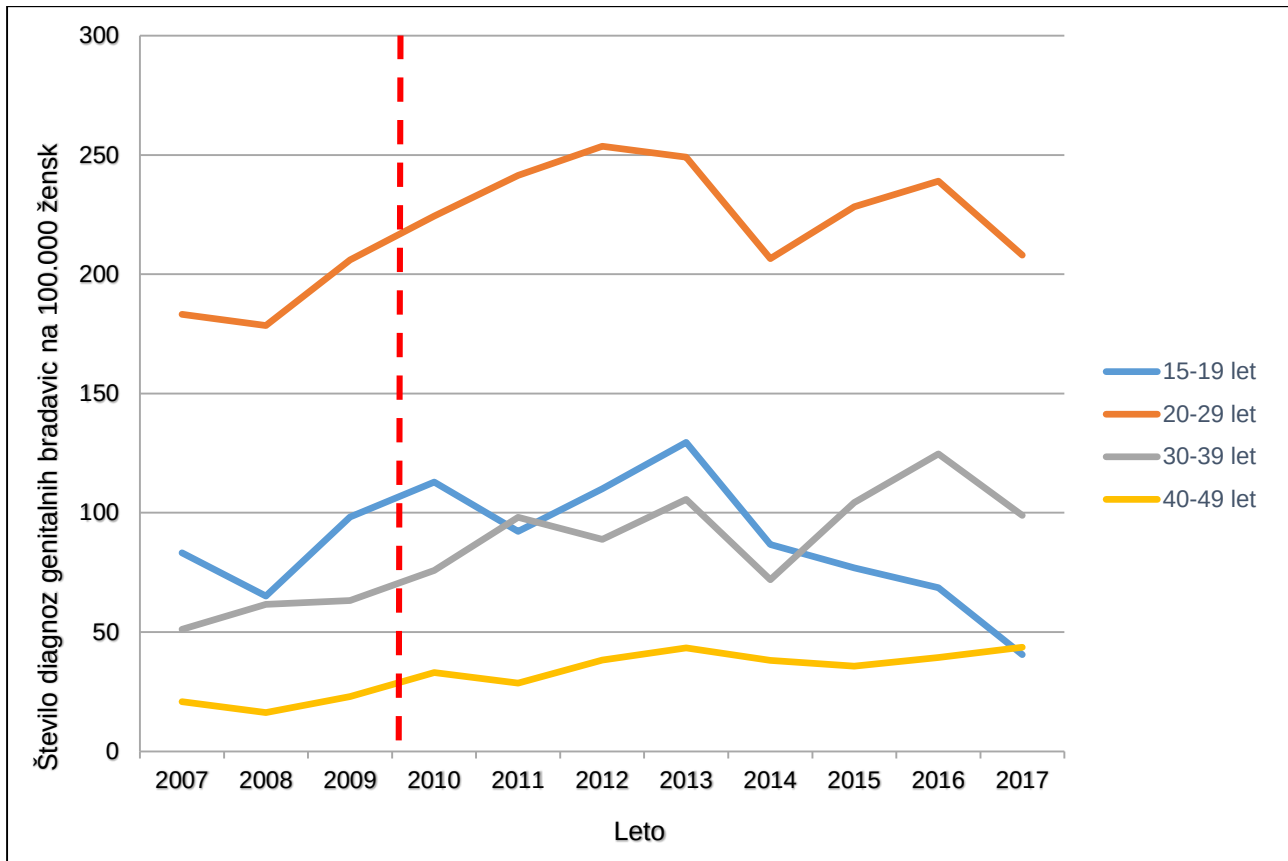
Podatki o varnosti cepljenja proti HPV v Sloveniji

Cepiva proti HPV so varna, kar dokazujejo rezultati številnih raziskav ter podatki iz programov cepljenja, ki potekajo v številnih državah po svetu. Globalni svetovni odbor za varnost cepiv pri Svetovni zdravstveni organizaciji (SZO) zaenkrat ni ugotovil nobenih varnostnih zadržkov za cepljenje proti HPV in zaključuje, da so cepiva proti okužbam s HPV izjemno varna (26).

V Sloveniji se podatki o neželenih učinkih po cepljenju zbirajo na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje v Registru neželenih učinkov po cepljenju, v katerega so dolžni poročati vsi zdravniki, ki ugotovijo neželene učinke v skladu s Pravilnikom o potrdilih, vodenju evidenc in zagotavljanju podatkov o cepljenju, neželenih učinkih po cepljenju in zdravstvenih napakah pri cepljenju (27). V obdobju 2009 do 2018 je bilo v Sloveniji razdeljenih več kot 140.000 odmerkov cepiva proti HPV. V tem obdobju smo v Register prejeli 177 prijav neželenih učinkov po cepljenju proti HPV. Zdravniki so najpogosteje poročali o bolečini, oteklini, rdečini na mestu cepljenja, povišani telesni temperaturi, slabosti, glavobolu, utrujenosti in omedlevici. Skoraj vsako leto so prijavljeni posamezni resni neželeni učinki, zaradi katerih so bila cepljena dekleta na kratkotrajnem opazovanju v bolnišnici. Resnih neželenih učinkov, kot so npr. anafilaktična reakcija, šok itd., pa do sedaj nismo zabeležili. Vsi neželeni učinki, vključno z resnimi, so izzveneli v nekaj dneh brez posledic (28).

Cepljenje dečkov proti HPV v svetu in v Sloveniji

Okužba s HPV lahko pri moških povzroči raka anusa,



Slika 2. Število diagnoz genitalnih bradavic na 100.000 žensk, primarna raven, Slovenija, 2007-2017 (Vir: ZUBSTAT, NIJZ).

penisa, orofarinksa in genitalne bradavice. Kar 50 % raka penisa, skoraj 90 % raka anusa ter okoli 30 % raka orofarinksa z bazo jezika in tonzilami je povezana z okužbo z nevarnejšimi HPV, najpogostejše s HPV 16 (4). Po podatkih Mednarodne organizacije za raziskovanje raka (IARC) obstajajo zadostni dokazi o povezavi rakov anusa, penisa in orofarinksa z okužbo s HPV 16, omejeni dokazi o povezavi z okužbo s HPV 18 ter omejeni dokazi o povezavi raka anusa z okužbo s HPV 33 (29).

Glede na priporočila SZO je cepljenje proti HPV priporočeno predvsem za deklice, stare med 9-14 let, ki so glavna ciljna skupina za cepljenje. SZO priporoča cepljenje proti HPV tudi za ostale ciljne skupine (dekleta, stara 15 let in več ter dečke), vendar to ne sme vplivati na dobro izvajanje cepljenja pri primarni ciljni skupini (30). Evropski center za preprečevanje in obvladovanje bolezni (ECDC) navaja, da univerzalno cepljenje obeh spolov proti HPV zahteva več virov, vendar pa najverjetneje zagotavlja večji kolektivni učinek programa pri nižji precepljenosti ciljne populacije. Strategija cepljenja samo deklic ob trenutnih cenah cepiva je verjetno stroškovno učinkovitejša, vendar pa bodo lahko z univerzalno strategijo učinkovitejše zaščitene vse ogrožene skupine, vključno

zmoškimi, ki imajo spolne odnose z moškimi. Univerzalna strategija je tudi pravičnejša, saj obema spoloma omogoča enake možnosti za neposredno zaščito pred okužbami s HPV in njihovimi posledicami (31).

Za vključevanje cepljenja dečkov proti HPV v nacionalne programe cepljenja se odloča čedalje več evropskih držav. Cepljenje dečkov proti HPV je vključeno v nacionalne programe cepljenja v Avstriji, na Češkem, Hrvaškem, v nekaterih regijah Italije, Švici, Lihtenštajnu, Srbiji, od lanskega leta tudi v Nemčiji in na Norveškem. S septembrom 2019 pa so s cepljenjem dečkov proti HPV pričeli tudi v Veliki Britaniji, na Irskem, Danskem in v Luksemburgu. Deklice in dečke cepijo proti HPV tudi v Združenih državah Amerike, Kanadi, Avstraliji, Novi Zelandiji in še nekaterih drugih državah po svetu (17,31–35).

V Sloveniji si zdaj prizadevamo, da bi poleg deklic proti HPV cepili tudi dečke. Cepljenje proti HPV je enkrat za dečke od 9. leta in moške samoplačniško. NIJZ je pripravil predlog širitve Nacionalnega programa cepljenja s cepljenjem dečkov proti okužbam s HPV, ki je bil maja 2019 poslan Razširjenim strokovnim kolegijem in Zdravstvenemu svetu. Ko bo Zdrav

stveni svet predlog potrdil in Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije zagotovil finančna sredstva, bo tudi za dečke na voljo cepljenje proti HPV na stroške obveznega zdravstvenega zavarovanja, tako kot je sedaj pri deklicah.

Zaključek in izzivi za prihodnost

Rak materničnega vratu kljub obstoječim presejalnim programom in cepljenju proti HPV v državah EU še vedno predstavlja veliko breme, saj vsako leto v EU zbolijo skoraj 34.000 žensk, več kot 13.000 pa jih umre za tem rakom (31). Rak materničnega vratu je eden redkih rakov, ki ga je mogoče preprečiti. Cepljenje proti HPV in presejanje sta tako učinkovita, da je SZO leta 2018 pozvala k eliminaciji RMV na globalni ravni. To je mogoče doseči le z visoko precepljenostjo proti HPV in učinkovitim presejalnim programom (36). Na voljo so izredno varna in učinkovita cepiva proti HPV (26). Nekatere novejša raziskave nakazujejo, da za zaščito proti okužbam s HPV morda zadostuje že en sam odmerek cepiva, kar bi še povečalo dostopnost cepljenja proti HPV in bi lahko ugodno prispevalo k globalni eliminaciji raka materničnega vratu (37–39). Kanadski raziskovalci poročajo o dobrem imunskem odzivu in ugodnem varnostnem profilu pri cepljenju z mešano shemo cepljenja proti HPV, ki jo uporabljajo v programu cepljenja v Quebecu, kjer cepijo dečke in deklice z enim odmerkom 2-valentnega cepiva in enim odmerkom 9-valentnega cepiva (40). Rezultati omenjenih raziskav nakazujejo, da v prihodnje morda lahko pričakujemo spremembe glede cepilnih shem proti HPV.

Velik izziv v doseganju eliminacije RMV je odklonilen odnos nekaterih skupin prebivalstva do cepljenja. Izkušnje z Japonske, Danske in Irske kažejo, kako resne so posledice, ki jih imajo napačne informacije o cepljenju na precepljenost proti HPV (36). V Sloveniji moramo povečati precepljenost proti HPV, saj se po desetih letih odkar poteka program cepljenja proti HPV za cepljenje šestošolk še vedno odloča le polovica staršev. SZO državam priporoča, da vlagajo denar v promocijske kampanje, s katerimi bi staršem zagotovili dovolj pomembnih informacij o tem, kako varno je cepljenje proti HPV (36). Pomembno je, da vsi zdravstveni delavci spodbujajo cepljenje. Dokazano je, da starši kot viru informacij o cepljenju najbolj zaupajo zdravstvenim delavcem, kot sta zdravnik in medicinska sestra (41). Poleg tega bi bilo v Sloveniji nujno izboljšati dostopnost cepljenja proti HPV za odrasle zamudnice in doseči, da bi bilo cepljenje proti HPV in tudi ostala cepljenja odraslih dostopna pri vseh izbranih zdravnikih.

Literatura:

1. Moscicki A-B, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*. 2012 Nov;30 Suppl 5:F24-33.
2. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J. Clin. Pathol.* 2002 Apr;55(4):244–65.
3. International Agency for Research on Cancer, Weltgesundheitsorganisation, editors. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 100 B, biological agents: A review of human carcinogens. Lyon: IARC; 2012.
4. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int. J. Cancer*. 2017 Aug;141(4):664–70.
5. Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, Beutner K, Coyne MY, Liang H, et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J. Clin. Microbiol.* 1995 Aug;33(8):2058–63.
6. Ivanuš U, Florjančič M, Jerman T, Primic-Žakelj M. Pregled rezultatov in dela v državnem programu ZORA v letu 2017 in načrti za prihodnost. Zbornik predavanj: 8. izobraževalni dan programa ZORA. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2018. p. 15–27.
7. de Oliveira CM, Fregnani JHTG, Villa LL. HPV Vaccine: Updates and Highlights. *Acta Cytol.* 2019;63(2):159–68.
8. Uršič-Vrščaj M, Poljak M, Matičič M, Kraigher A. Novosti in pregled precepljenosti proti okužbam s humanimi papilomskimi virusi v Sloveniji in v svetu. In: Beović B., Strle F, Tomažič J, eds: Infektološki simpozij 2012. Novosti v infektologiji. Preprečevanje okužb: imunoprofilaksa in kemoprofilaksa. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD; 2012. p. 100–6.
9. Lieblong BJ, Montgomery BEE, Su LJ, Nakagawa M. Natural history of human papillomavirus and vaccinations in men: A literature review. *Health Sci Rep*. 2019 May;2(5):e118.
10. Poljak M, Maver Vodičar P, Šterbenc A. Cepljenje proti HPV: sodobni dokazi iz raziskav in prakse. Zbornik predavanj, 8.izobraževalni dan programa ZORA. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana;
11. NIJZ. Najpogostejša vprašanja in odgovori o okužbi s HPV, raku materničnega vratu in cepljenju proti HPV. [cited 2019 Sep 19]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/najpogostejša-vprasanja-in-odgovori-o-okuzbi-s-hpv-raku-maternicnega-vratu-in-cepljenju-proti-hpv-1>
12. World Health Organization. Vaccine in National Immunization Programme Update. 2019 [cited 2019 Sep 25]. Available from: www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx

13. NIJZ. Analiza izvajanja cepljenja v Sloveniji v letu 2017. Ljubljana: NIJZ; 2019 [cited 2019 Sep 26]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/spremljanje-precepljenosti-deleza-cepljenih>
14. NIJZ. Navodila za izvajanje Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2019. Ljubljana: NIJZ; 2019 [cited 2019 Sep 26]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/program-cepljenja-in-zascite-z-zdravili-2019>
15. Program cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2019. Ur. l. RS, št. 26/2019. 2019 [cited 2019 Sep 26]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/program-cepljenja-in-zascite-z-zdravili-2019>
16. NIJZ. Analiza izvajanja cepljenja v Sloveniji v letu 2013. Ljubljana: NIJZ; 2015 [cited 2019 Sep 26]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/spremljanje-precepljenosti-deleza-cepljenih>
17. Nguyen-Huu NH, Thilly N, Derrough T, Sdona E, Claudot F, Pulcini C, et al. Human papillomavirus vaccination coverage and policies across 31 EU/EEA countries. 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Madrid: ECCMID; 2018 [cited 2019 Sep 26]. Available from: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEWj2k9Hmpe7kAhVBZIAKHUdNCSEQFjABegQIBBA&url=https%3A%2F%2Fwww.escmid.org%2Fescmid_publications%2Fescmid_elibrary%2Fmaterial%2F%3Fmid%3D63721&usg=AOvVaw3YT_LvEIQuvOtrOikIIMYC
18. Sheikh S, Biundo E, Courcier S, Damm O, Launay O, Maes E, et al. A report on the status of vaccination in Europe. *Vaccine*. 2018 09;36(33):4979–92.
19. NIJZ. Podatki iz zbirke Znajbolnišnična zdravstvena dejavnost (ZUBSTAT). [cited 2019 Sep 26]. Available from: https://podatki.nijz.si/pxweb/sl/NIJZ%20podatkovni%20portal/?px_language=sl&px_db=NIJZ%20podatkovni%20portal&rxid=a2d44d23-f94f-4a34-be2d-cdde207ec417
20. Machalek DA, Garland SM, Brotherton JML, Bateson D, McNamee K, Stewart M, et al. Very Low Prevalence of Vaccine Human Papillomavirus Types Among 18- to 35-Year Old Australian Women 9 Years Following Implementation of Vaccination. *J. Infect. Dis.* 2018 23;217(10):1590–600.
21. Ali H, Donovan B, Wand H, Read TRH, Regan DG, Grulich AE, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*. 2013 Apr 18;346:f2032.
22. Patel C, Brotherton JM, Pillsbury A, Jayasinghe S, Donovan B, Macartney K, et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill*. 2018;23(41).
23. Luostarinen T, Apter D, Dillner J, Eriksson T, Harjula K, Natunen K, et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int. J. Cancer*. 2018 15;142(10):2186–7.
24. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12–13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ*. 2019 Apr 3;365:l1161.
25. Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Munk C, Kjaer SK. Early impact of human papillomavirus vaccination on cervical neoplasia--nationwide follow-up of young Danish women. *J. Natl. Cancer Inst.* 2014 Mar;106(3):djt460.
26. World Health Organization. Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS). Safety update of HPV vaccines. WHO; 2017 [cited 2019 Sep 26]. Available from: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/June_2017/en/
27. Pravilnik o potrdilih, vodenju evidenc in zagotavljanju podatkov o cepljenju, neželenih učinkih po cepljenju in zdravstvenih napakah pri cepljenju. Ur. l. RS, št. 24/17. 2017 [cited 2019 Sep 26]. Available from: <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=PRAV12986>
28. NIJZ. Neželeni učinki pridruženi cepljenju 2009 - 2018. [cited 2019 Sep 26]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/spremljanje-nezelenih-ucinkov>
29. IARC. List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, Volumes 1 to 123. IARC; 2018 [cited 2019 Sep 27]. Available from: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/Table4.pdf>
30. World Health Organization. Electronic address: sagexecsec@who.int. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations. *Vaccine*. 2017 13;35(43):5753–5.
31. ECDC. Public consultation on draft guidance for introduction of HPV vaccines in EU countries: focus on 9-valent HPV vaccine and vaccination of boys and people living with HIV. Stockholm: ECDC; 2019.
32. ECDC. Vaccine schedules in all countries of the European Union. [cited 2019 Sep 27]. Available from: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>
33. Takla A, Wiese-Posselt M, Harder T, Meerpohl J, Röbl-Mathieu M, Terhardt M, et al. Background paper for the recommendation of HPV vaccination for boys in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*.
34. HPV vaccination programme. Documents relating to the universal human papillomavirus (HPV) vaccination programme for girls and boys. [cited 2019 Sep 27]. Available from: <https://www.gov.uk/government/collections/hpv-vaccination-programme>
35. Norwegian Institute of Public Health. Vaccine against HPV (human papilloma virus). [cited 2019 Sep 27]. Available from: <https://www.fhi.no/en/id/vaccines/childhood-immunisation-programme/vaccines-in-CIP/vaccine-against-hpv-human-papilloma-virus/>
36. Canfell K. Towards the global elimination of cervical cancer. *Papillomavirus Res.* 2019 Jun 6;8:100170.

37. Kreimer AR, Herrero R, Sampson JN, Porras C, Lowy DR, Schiller JT, et al. Evidence for single-dose protection by the bivalent HPV vaccine-Review of the Costa Rica HPV vaccine trial and future research studies. *Vaccine*. 2018 06;36(32 Pt A):4774–82.
38. Sankaranarayanan R, Joshi S, Muwonge R, Esmy PO, Basu P, Prabhu P, et al. Can a single dose of human papillomavirus (HPV) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an Indian study. *Vaccine*. 2018 06;36(32 Pt A):4783–91.
39. Brotherton JM, Budd A, Rompotis C, Bartlett N, Malloy MJ, Andersen RL, et al. Is one dose of human papillomavirus vaccine as effective as three?: A national cohort analysis. *Papillomavirus Res*. 2019 Jul 15;8:100177.
40. Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, De Serres G, Ouakki M, Unger ER. Immunogenicity and safety of a mixed vaccination schedule with one dose of nonavalent and one dose of bivalent HPV vaccine versus two doses of nonavalent vaccine - A randomized clinical trial. *Vaccine*. 2018 12;36(46):7017–24.
41. Kraigher A, editor. Cepljenje: Stališča in odnos ključnih javnosti do cepljenja v Sloveniji. Ljubljana: NIJZ; 2018. Available from: <http://www.nijz.si/sl/publikacije/cepljenje-staliska-in-odnos-kljucnih-javnosti-do-cepljenja-v-sloveniji>