



Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Profilaktyki Zakażeń HPV (PTPZ-HPV) dotyczące stosowania profilaktycznych szczepionek przeciw HPV

Sławomir Majewski, Marek Sikorski

Rekomendacje stanowią uzupełnienie i rozszerzenie opublikowanych wcześniej rekomendacji (*Family Med* 2007; 9: 170-3) opracowanych z udziałem:

- Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej,
- Sekcji Patologii Szyjki Macicy, Kolposkopii i Cyto-logii Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego,
- Polskiego Komitetu Zwalczenia Raka,
- Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego,
- Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego,
- Polskiego Towarzystwa Wakcynologicznego,
- Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej,

jak również na podstawie wyników badań klinicznych II i III fazy dwuwalentnej (HPV 16, HPV 18) i czterowalentnej (HPV 6, HPV 11, HPV 16, HPV 18) szczepionki przeciw HPV, Charakterystyki Produktów Leczniczych (rejestracja UE i Polska) oraz zalecenia ACIP (CDC) – *Advisory Committee on Immunization Practices* (Centers for Disease Control), ACOG – *American College of Obstetricians and Gynecologists*, AAFP – *American Academy of Family Practitioners* [1–3].

Wieloletnie badania doświadczalne, kliniczne i epidemiologiczne udowodniły kluczową rolę wirusa brodawczaka ludzkiego (ang. *Human papillomavirus* – HPV) w etiopatogenezie raka szyjki macicy i części innych tzw. nowotworów HPV-zależnych [4]. Centralna rola HPV w genezie raka szyjki macicy oraz fakt, że nie istnieją leki zwalczające zakażenia HPV stanowiły główne przesłanki do opracowania szczepionek profilaktycznych przeciw HPV jako formy pierwotnej profilaktyki tego raka. W ubiegłym roku wprowadzono pierwszą szczepionkę przeciw 4 najczęściej występującym tzw. genitalnym typom HPV, w tym 2 typom wysokiego ryzyka onkogennego (HPV 16 i HPV 18) oraz 2 typom niskiego ryzyka (HPV 6 i HPV 11). Szczepionka czterowalentna (SILGARD/GARDASIL) zarejestrowana jest w ponad 80 krajach. Ostatnio zarejestrowano m.in. w Europie szczepionkę dwuwalentną (CERVARIX) przeciw HPV 16 i HPV 18. Od czasu opublikowania w marcu 2007 r. przez Polskie Towarzystwo Profilaktyki Zakażeń HPV rekomendacji dotyczących stosowania szczepionki czterowalentnej pojawiło się wiele istotnych doniesień naukowych stanowiących podstawę do uaktualnienia tych rekomendacji.

Przegląd nowych badań nad szczepionkami przeciw HPV

Skuteczność kliniczna szczepionek w zapobieganiu zmianom prekursorowym raka szyjki macicy

W maju i czerwcu ub. r. ukazały się 4 prace dostarczające nowych danych potwierdzających skuteczność szcze-

pionki czterowalentnej [5–8]. Dwie z nich dotyczyły wyników badań III fazy nad tą szczepionką [5, 7], natomiast w pozostałych przedstawiono zbiorcze wyniki 4 badań nad skutecznością szczepionki w zapobieganiu CIN2/3, AIS (ang. *adenocarcinoma in situ*) oraz innym chorobom okolicy narządów płciowych i odbytu związanych z zakażeniami HPV 6, HPV 11, HPV 16 i HPV 18 [6, 8]. Najnowsze wyniki badań nad szczepionką dwuwalentną przeciw HPV 16 i HPV 18 opublikowane zostały w czerwcu ub. r. jako etapowa analiza badań III fazy [9]. Wyniki wszystkich badań wykazały bardzo dużą skuteczność obu szczepionek (90–100%) w zapobieganiu śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy stopnia średniego i wysokiego (CIN2/3), a – w odniesieniu do szczepionki czterowalentnej – także gruczolowemu rakowi szyjki macicy *in situ* (AIS) powodowanych HPV 16 i HPV 18 u kobiet (w wieku do 26. roku życia w przypadku szczepionki czterowalentnej i do 25. roku życia w przypadku szczepionki dwuwalentnej), które wcześniej lub w czasie szczepień nie były zakażone tymi typami HPV (populacja *per protocol*).

W analizach typu ITT (ang. *intention-to-treat*) wykazano, że w populacji kobiet zaszczepionych przeciw HPV, obejmującej także kobiety z istniejącym zakażeniem lub chorobą spowodowaną typem HPV występującym lub niewystępującym w szczepionce, szczepienie zmniejsza istotnie, chociaż nie całkowicie, odsetek zmian w szyjce macicy, okolicy sromu, pochwy i odbytu w porównaniu z populacją niezaszczepioną.

Skuteczność kliniczna szczepionek w zapobieganiu zmianom prekursorowym raka sromu i pochwy

Trzyletnie obserwacje kobiet w europejskiej populacji *per protocol*, które otrzymały szczepionkę czterowalentną, wykazały jej 100-procentową skuteczność nie tylko w zapobieganiu zmianom CIN 2/3, ale także VIN 2/3 oraz VaIN 2/3 (odpowiednio śródnabłonkowych neoplazjach stopnia średniego i wysokiego sromu oraz pochwy), stanowiących znaczącą część bezpośrednich prekursorów raków sromu i pochwy, związanych z HPV 16 i HPV 18 [10]. Dotychczas nie są dostępne dane wykazujące skuteczność kliniczną szczepionki dwuwalentnej w zapobieganiu rozwojowi zmian prekursorowych raka sromu i pochwy powodowanych typami HPV zawartymi w tej szczepionce.

Szczepionki nie są skuteczne w eliminacji już istniejącego zakażenia HPV

Badania przeprowadzone nad szczepionką dwuwalentną nie wykazały jej żadnego wpływu na uzyskiwanie remisji zakażeń HPV u kobiet zakażonych HPV przed przyjęciem szczepienia zarówno w perspektywie ob-

serwacji 6-miesięcznych, jak i 12-miesięcznych [11]. Wyniki te wskazują jednoznacznie, że szczepienia przeciw HPV mają charakter profilaktyczny i nie eliminują już istniejącego zakażenia czy zmian chorobowych wywołanych przez te wirusy. Podobnych rezultatów spodziewać się można w odniesieniu do szczepionki czterowalentnej.

Znaczenie antygenów HPV 6 i HPV 11 w szczepionce

Szczepionka czterowalentna, oprócz cząsteczek wirusopodobnych HPV typu 16 i HPV typu 18, zawiera dwa komponenty typu HPV 6 i HPV 11. W badaniach III fazy szczepionka ta okazała się skuteczna w 100% (w populacji *per protocol*) w zapobieganiu zmianom związanym z zakażeniem HPV 6 i HPV 11, takim jak brodawki płciowe (kłykciny) sromu, pochwy, VIN 1, VaIN 1 oraz CIN 1 [5]. Znaczenie komponentów HPV 6 i HPV 11 w szczepionce jest ważne klinicznie. Brodawki okolicy narządów płciowych i odbytu występują u ok. 1% populacji aktywnej seksualnie, zwłaszcza wśród osób młodych [12]. Stwarzają one duże problemy terapeutyczne i charakteryzują się dużą nawrotowością, znacznie ograniczając aktywność płciową chorych, przez co niekorzystnie wpływają na szeroko rozumiane zdrowie prokreacyjne. HPV 6 i HPV 11 są także odpowiedzialne za 95–100% przypadków tzw. nawracającej brodawczakowatości dróg oddechowych (ang. *recurrent respiratory papillomatosis* – RRP). Również część przypadków CIN 1 (ok. 10%) wiąże się z zakażeniami HPV 6 i/lub HPV 11 [12]. Zastosowanie szczepionki czterowalentnej u osób niezakażonych będzie więc chroniło przed rozwojem dodatkowego spektrum zmian chorobowych związanych z HPV 6/HPV 11. Szacuje się, że ochrona ta może przynosić ponad 70% korzyści ekonomicznych w pierwszych latach stosowania szczepień populacyjnych [13].

Czas trwania skuteczności klinicznej szczepionek

Najnowsze badania wskazują, że efekt profilaktyczny szczepionek trwa przynajmniej 5 lat (tyle ile dotychczasowe obserwacje). W tym czasie utrzymuje się *plateau* przeciwciał neutralizujących, a w krążeniu występują komórki pamięci immunologicznej, co sugeruje, że okres protekcji może być znacznie dłuższy [14, 15]. Ponadto w populacji osób wcześniej niezakażonych szczepionka czterowalentna przez 5 lat (najdłuższe obserwacje) wykazała 100-procentowy efekt profilaktyczny w odniesieniu do zmian wywołanych przez HPV 6, HPV 11, HPV 16 lub HPV 18, takich jak brodawki okolicy narządów płciowych oraz CIN 1–3 [16]. Utrzymującą się 4,5 roku skuteczność zapobiegania występowaniu przewlekłych zakażeń HPV 16 i HPV 18 oraz CIN 2/CIN 3 związanych z tymi typami HPV wykazano w odniesieniu do szczepionki dwuwalentnej [14].

Odporność względem typów HPV, których antygeny nie są zawarte w szczepionkach – ochrona krzyżowa

Ważnym zagadnieniem związanym ze stosowaniem szczepionek przeciw HPV jest potencjalne zjawisko ochro-

ny krzyżowej (ang. *cross-protection*). Głównym kryterium określającym skuteczność ochrony krzyżowej, przyjętym przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) i Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) [17], jest zdolność szczepionki do ochrony przed chorobami (np. CIN 1–3, AIS) związanymi z innymi niż występujące w szczepionce typami HPV. Dodatkowym kryterium jest długotrwałe utrzymywanie się zakażenia (≥ 12 mies.) [17]. Pierwsze i jedyne dowody na istnienie ochrony krzyżowej w stosunku do zmian CIN 2/3 oraz AIS wywołanych przez inne niż obecne w szczepionce typy HPV (łącznie 10 typów onkogennych HPV – HPV 31, HPV 33, HPV 35, HPV 39, HPV 45, HPV 51, HPV 52, HPV 56, HPV 58, HPV 59) uzyskano po zastosowaniu szczepionki czterowalentnej [18]. Podczas 4-letniej obserwacji łączna skuteczność wyniosła ponad 30%. Te typy HPV odpowiedzialne są dodatkowo (poza HPV 16 i HPV 18) za występowanie ponad 20% raków szyjki macicy. W przypadku szczepionki dwuwalentnej wykazano dotychczas jedynie pewną skuteczność w zapobieganiu przetrwałym 6-miesięcznym infekcjom HPV 45 (59,1%), HPV 31 (36,1%) i HPV 52 (31,6%), natomiast po 12 mies. skuteczność przeciw zakażeniom onkogennymi typami HPV nieobecnymi w szczepionce wyniosła 27,1% [9].

Skuteczność szczepionek w wyższych grupach wiekowych

Większość badań nad skutecznością szczepionek przeciw HPV wykonano w populacji kobiet w wieku 15–26 lat. W jedynym dotychczas badaniu wykazano, że szczepionka czterowalentna jest wysoce skuteczna także w grupie wiekowej 26–45 lat. Skuteczność ta w stosunku do wszystkich zmian chorobowych (przetrwałe zakażenie, brodawki płciowe oraz CIN) związanych z HPV 6, HPV 11, HPV 16, HPV 18 wyniosła 91%, przy czym skuteczność wobec zmian cytologicznych ASC-H i SIL wywołanych przez HPV 16/HPV 18 wyniosła 100% [19]. Według zaleceń WHO miarą skuteczności szczepionki w populacji kobiet powyżej 26. roku życia jest ochrona przed występowaniem zmian chorobowych (np. CIN), a nie jej immunogenność [17]. Wyniki tych badań dostarczają podstaw do szczepienia szczepionką czterowalentną kobiet po 26. roku życia. W przypadku szczepionki dwuwalentnej nie wykazano dotąd skuteczności klinicznej u kobiet powyżej 25. roku życia. W tej grupie wiekowej wykazano, że szczepionka dwuwalentna indukuje wzrost miana swoistych przeciwciał przeciw HPV 16 i HPV 18, oczekując niezbędnego wykazania, że przekłada się to na skuteczność kliniczną tej szczepionki.

Rekomendacje

Wskazania do stosowania szczepionek przeciw HPV

Szczepionki przeciw genitalnym typom HPV 16 i HPV 18 stosuje się do zapobiegania wystąpieniu dysplazji szyjki macicy wysokiego stopnia (CIN 2/3) oraz raka



Tab. 1. Porównanie skuteczności szczepionek przeciw HPV

	Szczepionka czterowalentna przeciw HPV 6, HPV 11, HPV 16, HPV 18	Szczepionka dwuwalentna przeciw HPV 16, HPV 18
zapobieganie zmianom klinicznym	rak szyjki macicy, CIN 2/3, VIN 2/3, brodawki płciowe związane z zakażeniem HPV typy 6, 11, 16, 18	rak szyjki macicy, CIN 2 i CIN 3 związane z zakażeniem HPV typy 16, 18
wskazania wiekowe	dziewczęta i kobiety w wieku 9–26 lat oraz chłopcy w wieku 9–15 lat	dziewczęta i kobiety w wieku 10–25 lat
skuteczność kliniczna u kobiet w wieku 16–26 lub 15–25 lat	99% w zapobieganiu CIN 2/3 lub AIS 100% w zapobieganiu VIN 2/3; VaIN 2/3, brodawkom płciowym	90% w zapobieganiu CIN 2+ (100% analiza post hoc)
skuteczność w zapobieganiu zmianom klinicznym u kobiet >25. roku życia	91% w zapobieganiu CIN, brodawkom płciowym u kobiet w wieku 24–45 lat	brak danych klinicznych (tylko immunogenność)
skuteczność krzyżowa w zapobieganiu zmianom klinicznym	ponad 30% w zapobieganiu CIN2/3 lub AIS powodowanym przez HPV typy 31/33/35/39/45/51/52/56/58/59	brak danych klinicznych

szyjki macicy, przyczynowo związanych z zakażeniami tymi typami HPV. Szczepionka czterowalentna przeciw HPV 6, HPV 11, HPV 16, HPV 18 przeznaczona jest dodatkowo do profilaktyki zmian dysplastycznych sromu dużego i średniego stopnia (VIN 2/3) oraz brodawek zewnętrznych narządów płciowych (kłykciny kończyste) u kobiet, związanych najczęściej z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego HPV typu 6, 11, 16, 18. Immunizacja za pomocą komponentów HPV 16 i HPV 18 prawdopodobnie będzie chronić przed występowaniem innych zmian dysplastycznych wysokiego stopnia i tzw. raków HPV-zależnych. Badania immunogenności czterowalentnej szczepionki u młodych chłopców wskazują na możliwość jej ochronnego działania również w tej grupie.

1. Zaleca się rutynowe podawanie szczepionek przeciw HPV dziewczętom w wieku 12–15 lat. Szczepienia mogą być wykonywane także u młodszych dziewcząt, począwszy od ukończenia przez nie 9. roku życia (szczepionka czterowalentna), 10. roku życia (szczepionka dwuwalentna), oraz u chłopców w wieku 9–15 lat (szczepionka czterowalentna).
2. Zalecane jest szczepienie dziewcząt i kobiet w wieku 16–25/26 lat, które nie zostały poddane szczepieniom przeciw HPV wcześniej, oraz tych, które nie zakończyły pełnego cyklu szczepień. Najkorzystniejsze jest szczepienie kobiet przed potencjalną ekspozycją na zakażenie HPV, a więc przed inicjacją seksualną.
3. Pełny cykl szczepień obejmuje domięśniowe podanie 3 dawek szczepionki.
4. Szczepionka przeciw HPV może być podawana w czasie tej samej wizyty, podczas której podawane są inne szczepionki zgodne z kalendarzem szczepień. W przypadku jednoczesnego podawania więcej niż jednej szczepionki pozajelitowo miejsca wstrzyknięć powinny być różne.
5. Zalecenia dotyczące cytologicznych badań profilaktycznych w kierunku raka szyjki macicy dla kobiet podda-

nych szczepieniom przeciw HPV nie ulegają zmianie i na obecnym etapie nie różnią się od obowiązujących w populacji ogólnej. Szczepiona kobieta powinna podpisać oświadczenie, że została poinformowana o konieczności regularnego wykonywania badań cytologicznych.

Sytuacje szczególne

1. Szczepieniom z użyciem szczepionki przeciw HPV mogą być poddane kobiety, u których uzyskano pozytywny lub wątpliwy wynik badania cytologicznego (odpowiednio SIL lub ASCUS), pozytywny wynik testu molekularnego dla DNA typów HPV o wysokim i/lub niskim ryzyku, oraz kobiety z obecnymi kłykcinami kończystymi (brodawkami płciowymi). Kobiety szczepione w takich sytuacjach powinny zostać poinformowane, że dane pochodzące z badań klinicznych nie wykazują, by szczepionki przeciw HPV miały leczniczy wpływ na istniejące nieprawidłowości nabłonkowe, istniejące zakażenia HPV czy też istniejące kłykciny kończyste. Spodziewać się można natomiast pełnego efektu profilaktycznego względem pozostałych typów HPV zawartych w formule szczepionki, którymi kobieta nie jest zakażona w chwili jej podawania. Patologie nabłonkowe podejrzewane na podstawie badania cytologicznego lub molekularnego testu DNA HPV wymagają weryfikacji i ewentualnego leczenia wg typowych algorytmów zgodnych z odrębnymi rekomendacjami, na które nie ma wpływu fakt podania szczepionki.
2. Nie zaleca się stosowania szczepień kobiet ciężarnych z użyciem szczepionek przeciw HPV. Zakończenie pełnego cyklu szczepień (podanie 2. i/lub 3. dawki) u kobiety, która zaszła w ciążę po pierwszej lub drugiej dawce szczepionki powinno zostać odroczone do czasu ukończenia ciąży.



3. Kobiety karmiące piersią mogą być poddawane szczepieniom z użyciem czterowalentnej szczepionki przeciw HPV, natomiast w przypadku szczepionki dwuwalentnej wówczas, gdy potencjalne korzyści z jej stosowania przeważają nad potencjalnym ryzykiem.
4. Osoby z obniżoną odpornością mogą być poddawane szczepieniom z użyciem szczepionek przeciw HPV niezależnie od tego, czy obniżenie odporności wynika z choroby podstawowej czy stosowanej immunosupresji farmakologicznej. Immunogenność szczepionki może jednak być w tych sytuacjach niższa niż u kobiet bez deficytów odpornościowych.
5. Dopuszcza się szczepienia kobiet powyżej 25.–26. roku życia (w przypadku szczepionki czterowalentnej uodowodniono jej skuteczność kliniczną u kobiet powyżej 26. roku życia), przewidując wystąpienie w tych grupach efektu profilaktycznego związanego z zastosowaniem tej szczepionki. Decyzja o podaniu szczepionki pozostaje w tej sytuacji w gestii lekarza prowadzącego, który podejmuje ją po analizie całokształtu indywidualnego stanu klinicznego oraz czynników ryzyka zakażenia HPV. Lekarz powinien uzyskać od osoby szczepionej pisemną, świadomą zgodę na podanie preparatu poza wskazaniami rejestracyjnymi. W takich przypadkach lekarz powinien monitorować stan zdrowia osoby szczepionej, a informacje dotyczące efektywności (lub braku efektywności) szczepionki powinny być zapisywane.
6. Kobiety po przebytych/leczonych stanach CIN mogą zostać poddane szczepieniom z użyciem szczepionki przeciw HPV, jednak nie są dostępne dane dotyczące częstości występowania nawrotów CIN po szczepieniach. Pacjentki zaszczepione powinny pozostawać w odpowiedniej, zgodnej z odrębnymi rekomendacjami, grupie dyspanseryjnej.

Badania poprzedzające szczepienie

1. Nie są wymagane żadne specjalistyczne badania poprzedzające podanie szczepionki przeciw HPV, w tym badania cytologiczne, kolposkopowe lub molekularne badania DNA HPV.
2. Wskazane jest, by wizyta związana z podaniem szczepionki powiązana była z oceną stanu ginekologicznego kobiety. Lekarz powinien ustalić, kiedy kobieta wykonała ostatnie badanie cytologiczne i ewentualnie skierować ją na takie badanie.

Przeciwwskazania do szczepień

Podawanie szczepionki przeciw HPV jest przeciwwskazane u osób, u których stwierdzono w przeszłości reakcje alergiczne na jakikolwiek składnik formuły szczepionki.

Środki ostrożności

Szczepienia z użyciem szczepionki przeciw HPV mogą być przeprowadzone u osób z łagodnymi chorobami infekcyjnymi (np. biegunka lub łagodne zakażenia górnych dróg oddechowych, z gorączką lub bez). W przy-

padku chorób przebiegających z wysoką gorączką szczepienie powinno zostać odroczone do czasu poprawy stanu zdrowia. Szczepionek przeciw HPV nie wolno podawać donaczyniowo ani śródskórnie.

Czas trwania odporności

Najdłuższa obserwacja osób poddanych szczepieniom przeciw HPV wynosi obecnie do 5 lat. W tym czasie wykazano pełną skuteczność ochronną szczepionek w zapobieganiu zmianom dysplastycznym szyjki macicy oraz immunogenność obu szczepionek. W celu uzyskania długotrwałego efektu ochronnego wskazane jest przyjęcie 3 dawek szczepionki. Dotychczas nie ustalono, czy istnieje konieczność podania dawek przypominających w przypadku obu szczepionek.

Implementacja szczepień i edukacja społeczna

1. W szczepienia dziewcząt i chłopców powinni być przede wszystkim zaangażowani lekarze pediatrzy oraz rodzinni, natomiast szczepienia młodych kobiet powinny być dokonywane przede wszystkim przez lekarzy ginekologów. Ważną rolę w implementacji szczepień odgrywać powinni także lekarze innych specjalności, zwłaszcza lekarze dermatolodzy i lekarze rodzinni.
2. Za niezbędne uważa się prowadzenie ustawicznej, rzetelnej edukacji społecznej w zakresie profilaktyki raka szyjki macicy oraz innych zmian wywołanych przez HPV. W tym aspekcie przesłanie powinno zawierać m.in. następujące informacje:
 - szczepienia przeciw HPV znacząco obniżają ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy i innych zmian wywołanych przez HPV, jednak nie eliminują go całkowicie;
 - najbardziej istotnymi elementami zapobiegania zakażeniom HPV pozostają względnie późna inicjacja seksualna oraz monogamiczne związki seksualne;
 - kobiety poddane szczepieniom nie mogą zrezygnować z badań przesiewowych opartych na cytologii i/lub kolposkopii albo badaniach molekularnych DNA HPV.

Piśmiennictwo

1. Atkinson WL, Pickering LK, Schwartz B, et al. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 2002, 51 (RR-2): 1-35.
2. Centers for Disease Control and Prevention: HPV vaccine [human papillomavirus (HPV) and the HPV vaccine]. Atlanta (GA): CDC. Dostępne na: www.cdc.gov/nip/vaccine/hpv/.
3. ACOG Recommendations: HPV Vaccine. Dostępne na: www.acog.org/departments/dept/bulletin3945.
4. Majewski S. Dlaczego szczepionka przeciw rakowi? Przegląd Ginekologiczny 2007; 7: 91-7.
5. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. N Engl J Med 2007; 356: 1928-43.



6. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulvae and vaginal lesions. *Lancet* 2007; 369: 1693-702.
7. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915-27.
8. Ault KA; Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1861-8.
9. Paavonen J, Jenkins D, Bosch F, et al.; HPV Patricia study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women. *Lancet* 2007; 369: 2161-70.
10. Majewski S, for the FUTURE II Study Group. Efficacy of a quadrivalent HPV vaccine (Gardasil, Silgard) among European women: 3 years of follow-up. 24th International Papillomavirus Congress, Beijing, November 2007.
11. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 virus-like particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA* 2007; 298: 743-53.
12. Lacey JN, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl 3): S35-41.
13. Dasbach EJ, Insinga RP, Elbasha EH. Projecting the type-specific longitudinal health and economic benefits of a quadrivalent (6/11/16/18) HPV vaccine in the United States using a transmission dynamic model. 24th International Papillomavirus Congress, Beijing, November 2007.
14. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. HPV Vaccine Study group. Sustained efficacy up to 4-5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomized control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247-55.
15. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007; 25: 4931-9.
16. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, et al. High sustained efficacy of prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006; 95: 1459-66.
17. Expert World Health Organization. Committee on Biological Standardization. Geneva 23-27 October 2006. Dostępne na: http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/human_papillomavirus/en/index.html.
18. Brown D, for the FUTURE II Study Group. Quadrivalent HPV (Type 6, 11, 16, 18) L1 VLP Vaccine: Updated 4 year analysis of cross-protection against CIN2/3, AIS caused by oncogenic HPV types in addition to 16/18. 24th International Papillomavirus Congress, Beijing, November 2007.
19. Luna J, for the FUTURE III Study Group. Safety, efficacy, and immunogenicity of quadrivalent HPV vaccine (GARDASIL) in women aged 24-45. 24th International Papillomavirus Congress, Beijing, November 2007.

*prof. dr hab. n. med. Sławomir Majewski
prezes PTPZ-HPV
Klinika Dermatologii i Wenerologii
Centrum Diagnostyki i Leczenia
Chorób Przenoszonych Drogą Płciową
Akademii Medycznej w Warszawie*

*prof. nadzw. dr hab. n. med. Marek Sikorski
wiceprezes PTPZ-HPV
Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach*