

**Opinia**  
**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**  
**nr 88/2011 z dnia [REDACTED]**  
**o programie zdrowotnym**  
**„Program profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka**  
**ludzkiego wywołującym raka szyjki macicy, raka sromu,**  
**raka pochwy i brodawki płciowe”**

Po zapoznaniu się z opinią Rady Konsultacyjnej wyrażam pozytywną opinię o projekcie programu zdrowotnego „Program profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego wywołującym raka szyjki macicy, raka sromu, raka pochwy i brodawki płciowe”, pod warunkiem uwzględnienia w programie:

- zgody rodziców,
- badania lekarskiego przed szczepieniem,
- bezpieczeństwa (szczepienia powinny być wykonywane w gabinecie z odpowiednim zestawem przeciwwstrząsowym),
- prowadzenia akcji informacyjnej dotyczącej zakażenia HPV (także wśród chłopców) i zapobiegania rakowi szyjki macicy przez okresowe badania ginekologiczne,
- zmiany nazwy programu na „Program profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego”.

Uważa się, że w etiologii raka szyjki macicy, raka sromu, raka pochwy i brodawek płciowych najważniejszą rolę odgrywa zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV, human papilloma virus). Niemniej, ze względu na zbyt krótki okres obserwacji (szczepienia wprowadzono w 2002 r. a rak rozwija się w ciągu 14 lat) brak jest dotychczas twardych dowodów, że uniknięcie zakażenia wpływa na uniknięcie powstania nowotworu. Obok zakażenia HPV, do czynników ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy należą: wczesne rozpoczęcie życia płciowego (przed 18 rokiem życia), duża liczba partnerów seksualnych, zakażenie HIV lub inne upośledzające system immunologiczny, palenie tytoniu, niski status ekonomiczny oraz liczne ciążę i porody.

Wyróżnia się wysokoonkogenne i nisko onkogenne typy HPV. Poszczególne typy HPV wykazują zróżnicowane powinowactwo narządowe. W praktyce ginekologicznej istotne znaczenie mają wysoko onkogenne typy wirusa, które występują z różną częstością i są oznaczane jako HPV-16, -18, -45, -31, -33, -52, -58, -35, -59, -56, -39, -51, -73, -68 i -66. W Europie najczęściej rozpoznaje się zakażenie typami 16, 18, 45, 31 wirusa, a najrzadziej typem 66. Zakażenia wirusami wysoko onkogennymi są związane z powstawaniem zmian przednowotworowych i nowotworów narządów płciowych, odbytu, a także pozagenitalnych – głowy i szyi. Do najczęściej występujących nisko onkogennych HPV zalicza się m.in. typy 6 i 11, związane z powstawaniem kłykcin kończystych na narządach płciowych oraz nawrotowej brodawczakowatości dróg oddechowych (RRP).

Transmisja zakażenia HPV odbywa się głównie drogą płciową. Rzadko spotykane jest zakażenie nabyte inną drogą. Powinowactwo do nabłonka narządu płciowego kobiety wykazuje ok. 40 typów HPV. Zakażenie HPV może być jawne klinicznie lub przybrać formę

subkliniczną, albo utajoną. Objawy kliniczne zakażenia typami niskoonkogennymi obejmują kłykciny płaskie lub kończyste narządów płciowych o różnym nasileniu. W fazie utajonej zakażenia nie występują objawy. Na każdym z powyższych etapów zakażenie może ulec progresji, samoistnej regresji lub stać się procesem przewlekłym.

Najczęściej zakażenie HPV przebiega bezobjawowo i ulega samowyleczeniu. U kobiet do 25 roku życia większość infekcji ulega regresji w ciągu 12-18 miesięcy. Utrzymywanie się zakażenia powyżej 24 miesięcy jest związane z zakażeniem wirusami wysokoonkogennymi. Liczba nowych zakażeń maleje wraz z wiekiem, ale ryzyko przejścia zakażenia w formę przetrwałą wzrasta wraz z wiekiem osoby zakażonej. Obecny stan wiedzy nie pozwala na zidentyfikowanie wszystkich czynników, które wpływają na przetrwanie infekcji oraz jej progresji do raka szyjki macicy.

Sposób radykalnego leczenia zakażenia HPV nie jest obecnie znany. Natomiast skuteczne metody leczenia zmian przedrakowych (CIN) są ogólnie dostępne. <sup>Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.</sup>

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia wyróżnia się następujące rodzaje profilaktyki raka szyjki macicy:

profilaktyka pierwotna — zapobieganie poprzez informowanie o czynnikach ryzyka zachorowania oraz szczepienia przeciwko onkogennym typom wirusa HPV;

- profilaktyka wtórna — wykrywanie stanów przednowotworowych i wczesnych postaci raka;
- profilaktyka trzeciorzędowa — prawidłowa diagnostyka i leczenie raka.

Najskuteczniejszą metodą unikania czynników ryzyka rozwoju raka szyjki macicy jest oświata zdrowotna informująca o czynnikach zwiększonego ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy i kształtująca zachowania prozdrowotne.

W Europie głównym typem onkogennym HPV jest typ HPV 16, którego obecność stwierdza się w 53% przypadków raka i nabłonkowej neoplazji (CIN 1–CIN 3). Drugim co do częstości jest typ 18, występujący w 15% przypadków. W Polsce zarejestrowane są dwie szczepionki: dwuwalentna przeciw HPV 16 i 18 oraz czterowalentna przeciw HPV 6, 11, 16, 18. Szczepionka czterowalentna zapobiega ponadto zmianom dysplastycznym średniego i dużego stopnia (VIN2 i VIN3) oraz brodawkom zewnętrznym narządów płciowych związanych najczęściej z zakażeniem typem 6 lub 11 wirusa brodawczaka ludzkiego.

W szczepieniach populacyjnych zaleca się stosowanie szczepionki u dziewcząt przed rozpoczęciem życia płciowego. W wielu krajach najbardziej rekomendowany jest wiek 11-12 lat. Także starsze kobiety odnoszą korzyści zdrowotne ze szczepienia anty-HPV. Kobiety poddane szczepieniom anty-HPV powinny wykonywać systematyczne badania cytologiczne.

Badanie cytologiczne spełnia kryteria Światowej Organizacji Zdrowia dla badań zalecanych w przesiewie (łatwe i tanie do wykonania, akceptowane przez kobiety, skutecznie wykrywające stany przedrakowe, które można wyleczyć), pozwala na wykrycie zmian w obrębie szyjki macicy, zanim nabiorą charakteru nowotworowego, umożliwia wczesne rozpoznanie choroby. Powinno być wykonywane u kobiet od momentu rozpoczęcia aktywności seksualnej lub po ukończeniu 18 roku życia. Kobiety mające wielu partnerów powinny wykonywać badanie cytologiczne raz w roku. Kobiety z prawidłowym obrazem cytologicznym, pozostające w stałym związku, powinny wykonywać badanie nie rzadziej niż co trzy lata.

Powyższe zalecenia kliniczne oparto na licznych rekomendacjach, w tym: PTG (2009), PUO (2009), PTPZ-HPV (2008), WHO (2009), ECDC (2008), ACIP (2009), <sup>Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.</sup> ACS (2007), CDC (2010), CIC (2007), CPS (2007), Prescrire (2007).

W Polsce od 2005 roku realizowany jest Populacyjny Program Profilaktyki Raka Szyjki Macicy, oparty na badaniu cytologicznym. Program realizowany jest w oparciu o Ustawę z dnia 1 lipca 2005 roku o ustanowieniu programu wieloletniego "Narodowy program zwalczania chorób nowotworowych" (Dz.U.05.143.1200) oraz o Uchwałę Nr 47/2006 Rady Ministrów z dnia 4 kwietnia 2006 r. w sprawie harmonogramu zadań wykonywanych w ramach programu wieloletniego "Narodowy program zwalczania chorób nowotworowych". Programem profilaktyki objęte zostały Polki między 25-59 rokiem życia, które w ciągu 3 ostatnich lat nie miały wykonanego wymazu cytologicznego w ramach ubezpieczenia w NFZ. Bezpłatne badania cytologiczne świadczą zakłady opieki zdrowotnej w całej Polsce, które podpisały z NFZ umowę na realizację Populacyjnego Programu Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy. Począwszy od marca 2007 roku NFZ rozpoczął wysyłkę imiennych zaproszeń na badania cytologiczne. Kobiety znajdujące się w grupie objętej programem profilaktyki mogą też zgłosić się na badanie samodzielnie, bez skierowania. Program w wersji obecnej będzie działać do roku 2015

Zgodnie z programem szczepień ochronnych na rok 2011, szczepienia przeciwko wirusowi HPV znajdują się na wykazie szczepień zalecanych – niefinansowanych ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia.

Pod względem zapadalności kobiet na nowotwory złośliwe w Polsce w ostatnich latach na pierwszym miejscu znajduje się rak piersi, który stanowi około 22% zachorowań na nowotwory. Rak szyjki macicy stanowi 5% zachorowań i zajmuje szóste miejsce. Wśród przyczyn zgonów Polek z powodu nowotworów złośliwych pierwsze miejsce zajmuje rak płuca, na drugim jest rak piersi, a następnie rak jelita grubego (odcinek okrężnicy), rak szyjki macicy zajmuje ósme miejsce.

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2008 roku liczba przypadków zachorowań na raka szyjki macicy wyniosła 3 270, a współczynnik standaryzowany względem wieku 11,3/100 tys. W tym samym roku zanotowano 1 745 zgony na raka szyjki macicy. Współczynnik zgonów standaryzowany względem wieku wyniósł 5,3/100 tys.

W 2008 roku liczba przypadków zachorowań na raka sromu wyniosła 414, współczynnik surowy wyniósł 2,1/100 tys., a współczynnik standaryzowany na wiek 1,0/100 tys. W tym samym roku zanotowano 265 zgony na raka sromu. Współczynnik surowy wyniósł 1,3/100 tys., a współczynnik standaryzowany względem wieku 0,6/100 tys.

W 2008 roku liczba przypadków zachorowań na raka pochwy wyniosła 84, współczynnik surowy wyniósł 0,4 /100 tys., a współczynnik standaryzowany na wiek 0,2/100 tys. W tym samym roku zanotowano 55 zgony na raka pochwy. Współczynnik surowy wyniósł 0,3/100 tys., a współczynnik standaryzowany względem wieku 0,1/100 tys.

Na podstawie opublikowanego w 2004 r. przeglądu badań epidemiologicznych, dotyczących zakażeń przenoszonych drogą płciową brodawki płciowe występują u ok. 1% seksualnie aktywnych osób w wieku 15-49 lat.

Podsumowując opinie ekspertów:

- Zasadne jest prowadzenie programów profilaktyki raka szyjki macicy, z uwzględnieniem szczepień przeciwko zakażeniom HPV.
- Skuteczność i opłacalność profilaktyki w porównaniu z leczeniem jest szczególnie widoczna w przypadku schorzeń o złym rokowaniu.
- Sytuacja epidemiologiczna raka szyjki macicy w Polsce jest niepokojąca – wysokość wskaźników zachorowalności i umieralności należy do najwyższych wśród krajów UE.
- Szczepienia przeciwko onkogennym typom wirusa HPV obok oświaty zdrowotnej kształtującej aktywną postawę wobec zagrożenia chorobą są istotnym elementem profilaktyki raka szyjki macicy.

- Wprowadzenie do programu profilaktyki prewencji pierwotnej opartej na masowych szczepieniach przeciwwirusowych nie stanowi podstawy do zmian zasad prowadzenia przesiewowych badań cytologicznych i nie zwalnia kobiet zaszczepionych z obowiązku korzystania z bezpłatnych, wykonywanych co trzy lata badań cytologicznych.
- Szczepionka 4-walentna jest wysoce skuteczna w zapobieganiu zmianom CIN1 i CIN2, AIS, przewlekłej infekcji HPV, VIN1-3, VaIN 1-3, a także zmianom niezłośliwym wywołanym przez nieonkogenne typy 6 i 11. Skuteczność szczepionki 4-walentnej w zakresie zapobiegania zakażeniom HPV 6, 11, 16 i 18 u kobiet seronegatywnych przed rozpoczęciem cyklu szczepień w wieku 15 do 26 lat wynosi 100% w ciągu 5 lat obserwacji. Skuteczność szczepionki 2-walentnej (przeciwko HPV 16 i 18) u kobiet seronegatywnych w wieku 15-25 lat wynosi 100% w ciągu 5 lat obserwacji.

Celem głównym omawianego projektu jest zmniejszenie liczby zachorowań na CCU (Cancer of the cervix of uterus – rak szyjki macicy) u kobiet poprzez przeprowadzenie edukacji zdrowotnej oraz wykonanie szczepień ochronnych szczepionką przeciwko HPV wywołującym CCU, raka sromu, raka pochwy i brodawki płciowe w populacji 13-letnich dziewcząt, mieszkanek gminy [REDAKTOWANE]. Cele szczegółowe obejmują: zwiększenie poziomu wiedzy i świadomości rodziców oraz młodzieży szkolnej w zakresie ryzykownych zachowań oraz chorób przenoszonych drogą płciową, w tym zakażeń HPV; zapoznanie rodziców z działaniem szczepionki przeciw HPV oraz uzyskanie zgody na wykonywanie zabiegu podania 3 dawek szczepionki; objęcie w danym roku szkolnym, szczepieniami przeciw HPV populacji 13-letnich dziewcząt; popularyzowanie wśród młodzieży nawyku systematycznego wykonywania badań profilaktycznych w kierunku wczesnego wykrywania chorób nowotworowych. Autor programu nie precyzuje w jakim okresie będzie realizowany. Ma to być uzależnione od możliwości budżetowych gminy [REDAKTOWANE]. W 2011 roku populację docelową stanowi 226 dziewcząt, zamieszkałych na terenie gminy [REDAKTOWANE]. Autor programu zakłada promocję programu poprzez ogłoszenia, ulotki, spotkania informacyjne z rodzicami objętych programem dziewcząt oraz spotkania profilaktyczne z dziewczętami objętymi programem. Planowane jest zorganizowanie spotkania informacyjnego dla rodziców uczestniczek programu, podczas którego przekazana zostanie wiedza na temat zagrożenia jakim są wirusy oraz działania szczepionki przeciw HPV. Ponadto planowane jest stworzenie bazy danych dziewcząt zakwalifikowanych do szczepień i zaproszenie ich do wzięcia udziału w realizacji programu. Kryterium kwalifikacji poza pisemną zgodą rodziców i brakiem przeciwwskazań do szczepień przeciw HPV jest wiek 13 lat lub uzasadniony ze względów zdrowotnych przypadek dziewcząt kontynuujących szczepienie z roku poprzedniego. Szczepionka będzie podawana trzykrotnie. Wybór realizatora programu zostanie dokonany w drodze otwartego konkursu ofert.

#### Komentarz:

Cel programu jest zgodny z celem Europejskiego Kodeksu Walki z Rakiem (wersja 3 – 2003 rok) oraz opartego na nim Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych, jak również Narodowego Programu Zdrowia określającego priorytety działań w obszarze zdrowia na terenie Polski w latach 2007–2015.

Program odnosi się do dobrze zdefiniowanego, obecnego w populacji docelowej problemu zdrowotnego, który można modyfikować za pomocą przeciwdziałania i wczesnego wykrywania. Wiek włączenia dziewczynek do programu został prawidłowo określony.

Niezbędne jest uświadomienie szczepionym, że szczepionki nie chronią przed wszystkimi typami onkogennych HPV i konieczna jest kontynuacja kontroli cytologicznej.

Populacja dziewcząt, do której kierowany jest program została precyzyjnie zdefiniowana i pokrywa się z rekomendacjami ekspertów.

Wskazane jest także zmodyfikowanie tytułu programu na „Program profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego”, gdyż dotychczas udowodniono skuteczność szczepień jedynie w tym zakresie.