

Σύσταση της Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών για τον εμβολιασμό αγοριών και κοριτσιών έναντι του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων

Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) αποτελεί μια από τις πλέον διαδεδομένες ιογενείς λοιμώξεις διεθνώς αλλά και την βασική αιτία του συνόλου, σχεδόν, των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Εκτός αυτού, αποτελεί σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα για μια σειρά άλλων καρκίνων, όπως του στοματοφάρυγγα, του πέους και του πρωκτού, καθώς επίσης και άλλων καλοήθων συχνών νοσημάτων όπως είναι τα κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων. Παράλληλα, όμως, αποτελεί και έναν παράγοντα νοσηρότητας απέναντι στον οποίο η πρωτογενής πρόληψη μπορεί να επιφέρει εξαιρετικά σημαντικά αποτελέσματα: ο εμβολιασμός έναντι του HPV συνιστά ένα εξόχως αποτελεσματικό και αποδοτικό μέτρο δημόσιας υγείας, και μια πολιτική υγείας η οποία διεθνώς υποστηρίζεται από το σύνολο των μεγάλων οργανισμών υγείας, με στόχο την εξάλειψη των σχετιζόμενων με τον HPV καρκίνων στο εγγύς μέλλον.

A. Η πορεία των εμβολιασμών έναντι του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) στην Ελλάδα

Στη χώρα μας, η Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών ήδη από το 2008 έχει συστήσει τον εμβολιασμό των γυναικών με τα υπάρχοντα εμβόλια έναντι του HPV, αρχικά στην ηλικία των 12-26 ετών και, εν συνεχεία, των κοριτσιών ηλικίας 11-18 ετών. Τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι οι δείκτες συμμετοχής των κοριτσιών στο εμβολιαστικό πρόγραμμα έναντι του HPV στην Ελλάδα εμφανίζουν μια σχετική βελτίωση με την πάροδο των ετών, με το εμβόλιο να διενεργείται σε προοδευτικά μικρότερες ηλικίες, σύμφωνα και με τις διεθνείς συστάσεις και επιδιώξεις. Ειδικότερα, με βάση ανάλυση δεδομένων της ΗΔΙΚΑ αναφορικά με τα συνταγογραφούμενα εμβόλια έναντι του HPV για την περίοδο 2017-2021, η μέση εμβολιαστική κάλυψη στα κορίτσια εκτιμάται στο 55,4% για τις ηλικίες 11-18, και στο 43,8% για τις ηλικίες 11-14. Η συνηθέστερη ηλικία εμβολιασμού το έτος 2017 ήταν τα 13 έτη, ενώ το 2021 ήταν τα 12 έτη. Παρατηρείται, επίσης, αύξηση της συχνότητας των διενεργούμενων εμβολίων στις ηλικίες των 11 και 12 ετών, στην περίοδο 2017-2021. Κατά τη χρονική περίοδο της πανδημίας Covid-19, 2020-2021, καταγράφηκε τάση μείωσης των συνολικών εμβολιασμών έναντι του HPV στα κορίτσια. Σημειώνεται ότι οι δείκτες κάλυψης απέχουν από το ποσοστό το οποίο θέτει ως στόχο εμβολιασμού ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έως το έτος 2030 (90% των κοριτσιών ηλικίας έως 15 ετών).

B. Επιδημιολογία της HPV λοίμωξης στην Ελλάδα

Η υπάρχουσα ελληνική βιβλιογραφία, με την εξέλιξη της μοριακής τεκμηρίωσης, αναδεικνύει τον συνεχιζόμενο σημαντικό επιπολασμό της λοίμωξης από HPV στη χώρα μας. Ιδιαίτερη έμφαση έχει δοθεί στην καταγραφή των ογκογόνων τύπων του HPV σε υγιή νεαρά άτομα, και, όπως είναι αναμενόμενο, σε μεγάλο βαθμό στις γυναίκες με προκαρκινικές βλάβες και καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, του κόλπου και του αιδοίου. Από τη διεθνή βιβλιογραφία φαίνεται να υπάρχει αύξηση της συχνότητας του καρκίνου του στοματοφάρυγγα και στα δύο φύλα από τύπους του HPV, ενώ για την Ελλάδα τα δεδομένα είναι περιορισμένα.

Προοπτική ανιχνευτική μελέτη η οποία διεξήχθη από τον Οκτώβριο του 2005 έως τον Ιανουάριο του 2011, αναζήτησε το HPV DNA σε δείγμα τραχηλικού επιχρίσματος από 5379 Ελληνίδες από διαφορετικές περιοχές της χώρας. Ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης με ογκογόνους (υψηλού κινδύνου) τύπους HPV ήταν 5,8%. Ο συχνότερος τύπος HPV ήταν ο 16 (24,8% μεταξύ των γυναικών με HPV λοίμωξη, 1,4% στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης). Ακολουθούσαν κατά φθίνουσα σειρά οι τύποι 31, 35, 53, 18, 51, 56, 58, 52, 39, 66, 45, 33, 59 και 68.¹

Σε μελέτη που αφορά στο διάστημα μεταξύ Ιανουαρίου 2006 και Δεκεμβρίου 2007 αναζητήθηκε το HPV DNA σε δείγματα από 2676 Ελληνίδες από διαφορετικές περιοχές της χώρας. Ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης ήταν 50,7%. Οι συχνότεροι τύποι HPV και ο αντίστοιχος επιπολασμός τους ήταν: ο 53 (επιπολασμός 10,2%), ο 51 (9,4%), ο 16 (9,3%), ο 31 (8%) και ο 59 (5,3%). Όσον αφορά τον τύπο 18 παρατηρήθηκε επιπολασμός 4,1%. Από το σύνολο των 2676 γυναικών, στις 2300 η εξέταση για HPV DNA συνοδευόταν και από πλήρη κυτταρολογικό έλεγχο. Όταν ο κυτταρολογικός έλεγχος ήταν φυσιολογικός ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης ήταν 39,5%. Ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης ανήλθε σε 83% στις γυναίκες με άτυπα πλακώδη κύτταρα απροσδιοριστου σημασίας (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance, ASC-US), σε 80,3% όταν υπήρχαν χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές βλάβες του πλακώδους επιθηλίου (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion, LGSIL), σε 94,4% όταν ανευρέθηκαν υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές βλάβες του πλακώδους επιθηλίου (High Grade Squamous Intraepithelial Lesion, HGSIL), σε 100% στο πλακώδες καρκίνωμα του τραχήλου και σε 83,3% στο αδενοκαρκίνωμα του τραχήλου.²

Σε μελέτη τραχηλικού δείγματος από 3177 γυναίκες (14-70 ετών) που υπεβλήθησαν στον ετήσιο ανιχνευτικό έλεγχο (2007-2010), ο επιπολασμός της λοίμωξης από HPV ήταν

μεγαλύτερος στην ηλικιακή ομάδα των 14-19 ετών (46,6%) και των 30-34 ετών (39,7%). Ο επιπολασμός του HPV 16 ήταν μεγαλύτερος στα 20-24 έτη (9,0%) και παρέμεινε σχετικά υψηλός έως τα 35-39. Όταν στο δείγμα υπήρχαν χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές βλάβες του πλακώδους επιθηλίου, οι πιο συχνά ανιχνευμένοι τύποι υψηλού κινδύνου HPV ήταν ο 16 (14,5%), ο 51 (13,0%) και ο 53 (9,1%). Σε δείγματα με υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές βλάβες του πλακώδους επιθηλίου ήταν ο 16 (37,2%), ο 51 (17,9%) και ο 18 (12,8%).³

Σε πρόσφατη μελέτη που αφορά στο διάστημα 2011-2016, επί συνόλου 2417 γυναικών (18-71 ετών) που υποβλήθηκαν στον ετήσιο ανιχνευτικό έλεγχο τραχηλικού επιχρίσματος, ο συνολικός επιπολασμός του HPV ήταν 43,9%, και οι τύποι HPV υψηλού κινδύνου αντιπροσώπευαν το 31,3%. Στην ομάδα των υψηλού κινδύνου τύπων HPV, συχνότερος ήταν ο HPV16 ενώ ακολουθούσαν οι HPV51 και HPV31. Ο έλεγχος έδειξε ότι η παρουσία του HPV στις γυναίκες οι οποίες είχαν δείγμα με χαμηλού και υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές βλάβες του πλακώδους επιθηλίου ήταν σημαντικά συχνότερη από αυτές με φυσιολογικό κυτταρολογικό έλεγχο ($p < 0.001$). Στη μελέτη υπήρχαν τρεις γυναίκες με καρκίνο του ταχήλου της μήτρας. Όλες έφεραν τον HPV18 είτε μόνο του ή ως συνλοίμωξη με τον HPV6.⁴

Ελληνική μελέτη αναζήτησε την έκφραση του mRNA των ογκογόνων πρωτεϊνών E6 και E7 των υψηλού κινδύνου τύπων HPV (16, 18, 31, 33 και 45) σε 56 ιστολογικά δείγματα από γυναίκες με καρκίνους των πλακωδών κυττάρων (SCCs) του κόλπου και του αιδοίου ή ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες του κόλπου (VAIN) ή του αιδοίου (VIN). Η έκφραση του E6/E7 mRNA βρέθηκε στις μεν ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες στο ένα τρίτο αυτών του κόλπου και στο 42,9% του αιδοίου, στους δε καρκίνους των πλακωδών κυττάρων σε όλους του κόλπου και στο 83,3% του αιδοίου. Λοίμωξη από HPV εντοπίστηκε στο 71,4% των δειγμάτων με VIN, στο 56% με VAIN, στο 50% με SCC του κόλπου, και στο 50% με SCC του αιδοίου. Ο HPV 16 ήταν ο πιο κοινός τύπος που εντοπίστηκε στα ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες του κόλπου (VAIN) και του αιδοίου (VIN) και ο μόνος τύπος που βρέθηκε στους καρκίνους των πλακωδών κυττάρων (SCCs) του κόλπου και του αιδοίου.⁵

Μελέτη σε 22 έλληνες ασθενείς με καρκίνο του στοματοφάρυγγα ανίχνευσε DNA υψηλού κινδύνου τύπων HPV στους 4 (18,2%) από αυτούς, ενώ σε κανέναν από αυτούς δεν βρέθηκε DNA των χαμηλού κινδύνου τύπων HPV.⁶

Γ. Η πολιτική εμβολιασμών έναντι του HPV στην Ευρώπη

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα σήμερα, όπως αυτά συλλέγονται και επικαιροποιούνται από το Ευρωπαϊκό Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ECDC)⁷, από τις 30 χώρες για τις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα αναφορικά με τις εθνικές πολιτικές εμβολιασμού έναντι του HPV:

- 17 χώρες προτείνουν τον εμβολιασμό στα κορίτσια και στα αγόρια
- 13 χώρες προτείνουν τον εμβολιασμό μόνο στα κορίτσια
- 9 χώρες (συμπεριλαμβανομένης της Ελλάδας) διατηρούν προγράμματα αναπλήρωσης, εκ των οποίων 6 εκτείνονται άνω των 15 ετών (με πλήρη αποζημίωση). Σε 5 εκ των 6 αυτών αφορούν σε εμβολιασμούς αναπλήρωσης μόνο σε κορίτσια
- Εκτός της Ιταλίας, στο σύνολο τους τα προγράμματα κανονικού εμβολιασμού δεν υπερβαίνουν το ανώτερο όριο της ηλικίας των 14 ετών

Δ. Η γνωμοδότηση της Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών

Με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία και συνεκτιμώντας τα παραπάνω δεδομένα, η γνωμοδότηση της Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών περιλαμβάνει τις ακόλουθες αλλαγές στο εμβολιαστικό σχήμα έναντι του HPV: (α) σύσταση για γενικό εμβολιασμό αγοριών και κοριτσιών, (β) το ενδεικνυόμενο διάστημα εμβολιασμού και για τα δύο φύλα είναι η ηλικία 9 έως 11 ετών, (γ) σε περίπτωση που ο εμβολιασμός και για τα δύο φύλα δεν πραγματοποιηθεί στη συνιστώμενη ηλικία, μπορεί να γίνει αναπλήρωση (catch-up) του εμβολιασμού, (δ) επισημαίνεται ότι το εμβόλιο HPV θα αποζημιώνεται πλήρως σε αγόρια και κορίτσια ηλικίας 15-18 ετών μέχρι 31.12.2023, και (ε) ο περιορισμός στην αποζημίωση μετά τις 31.12.2023 δεν αφορά τις ομάδες αυξημένου κινδύνου.

Η Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών προτείνει ως ηλικία έναρξης του εμβολιασμού έναντι του HPV τα εννέα (9) έτη με στόχο (α) τη διασφάλιση της βέλτιστης δυνατής ανοσολογικής απάντησης από τον εμβολιασμό και (β) την κατά το δυνατό έγκαιρη προστασία από την έκθεση στον ιό HPV. Σε περίπτωση που ο εμβολιασμός δεν διενεργηθεί στη συνιστώμενη ηλικία (9-11 ετών), η Επιτροπή επισημαίνει ότι θα πρέπει να πραγματοποιηθεί το συντομότερο δυνατό.

Ε. Προτάσεις

Οι συστάσεις της Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών δεν είναι βεβαίως στατικές αλλά προσαρμόζονται στις επιστημονικές εξελίξεις και στις αναγνωρισμένες καλές πρακτικές διεθνώς. Παρακολουθώντας τα αναδυόμενα δεδομένα, τεκμήρια και πολιτικές, η ΕΕΕ εξέτασε το ζήτημα της επέκτασης του εμβολιασμού έναντι του HPV και στον πληθυσμό των αγοριών της χώρας και κατέληξε στην ανωτέρω γνωμοδότηση.

Πέραν της σύστασης, η Επιτροπή προτείνει:

- Την εφαρμογή ενός προγράμματος βελτίωσης της συμμετοχής στον εμβολιασμό, με πολλαπλές δράσεις ενημέρωσης των γονέων και των επαγγελματιών υγείας
- Τη θέσπιση συγκεκριμένων εθνικών στόχων εμβολιαστικής κάλυψης έναντι του HPV σύμφωνα με τις διεθνείς συστάσεις
- Την κατάρτιση μιας ολοκληρωμένης Εθνικής Εμβολιαστικής Πολιτικής, η οποία θα εκτείνεται στο σύνολο των εμβολίων τα οποία περιλαμβάνονται στα Χρονοδιαγράμματα Εμβολιασμών Παιδιών, Εφήβων και Ενηλίκων

Βιβλιογραφία

1. Agorastos T et al. Epidemiology of HPV infection and current status of cervical cancer prevention in Greece: final results of the LYSISTRATA cross-sectional study. *Eur J Cancer Prev.* 2014;23: 425-431.
2. Tsiodras S et al. Molecular epidemiology of HPV infection using a clinical array methodology in 2952 women in Greece. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17: 1185-1188.
3. Argyri E et al. A cross sectional study of HPV type prevalence according to age and cytology. *BMC Infect Dis.* 2013;13: 53.
4. Argyri E et al. Recent Trends in HPV Infection and type distribution in Greece. *Anticancer Res.* 2018;38: 3079-3084.
5. Tsimplaki E et al. Human papillomavirus genotyping and e6/e7 mRNA expression in Greek women with intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vagina and vulva. *J Oncol.* 2012; 2012: 893275.
6. Tsimplaki E et al. Oropharyngeal and laryngeal but not oral cancers are strongly associated with high-risk human papillomavirus in 172 Greek patients. *J Med Virol.* 2017;89: 170-176.
7. Διαθέσιμα στο: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=38&SelectedCountryIdByDisease=-1>