

Το εμβόλιο έναντι του HPV, η αποτελεσματικότητα και η αποδοχή του από το εμβολιακό κοινό

Γκίνη Σταυρούλα¹, Κατόπη Κωνσταντίνα², Μπερνιδάκη Αργυρή², Μπρεγκόβα Ιωάννα², Παπαδάκου Σταυρούλα³

Η λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV - Human Papilloma Virus) αποτελεί το πιο συχνό σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα παγκοσμίως. Με βάση στοιχεία του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων του 2010, τουλάχιστον το 75% των ατόμων θα έχει την εμπειρία μιας HPV λοίμωξης κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής ζωής. Το «φορτίο» των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων πέφτει δυσανάλογα στις πλάτες των εφήβων συγκριτικά με τους μεγαλύτερους ενήλικες. Εκτιμάται ότι οι νέοι ηλικίας 15-24 ετών, παρόλο που αποτελούν το 25% του σεξουαλικά ενεργού πληθυσμού, αφορούν το 50% των νέων διαγνώσεων HPV λοίμωξης. Σήμερα με τον εμβολιασμό διαθέτουμε ένα ισχυρό όπλο για να προστατευθούμε από τον ιό HPV, που όμως απειλείται από το αντιεμβολιαστικό κίνημα που ανθίζει στις ανεπτυγμένες χώρες το τελευταίο διάστημα. Σημαντικό ρόλο απέναντι σ' αυτό το επικίνδυνο ρεύμα παίζουν οι επιστημονικοί φορείς υγείας, οι οποίοι οφείλουν να ενημερώσουν το κοινό για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του εμβολίου, και να καταρρίψουν τους μύθους που κυκλοφορούν γύρω από αυτό.

ελληνική νοσοκομειακή οδοντιατρική 9: 93-100, 2016

Ο ΙΟΣ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΘΗΛΩΜΑΤΩΝ (HPV- Human Papilloma Virus)

Ο HPV είναι μικρός σε μέγεθος DNA ιός διαμέτρου 52-55 nm και αποτελείται από ένα κυκλικό δίκλωνο DNA που περιβάλλεται από εικοσαεδρικό πρωτεϊνικό καψίδιο. Το γονιδίωμα του HPV έχει μέγεθος 8000 ζεύγη βάσεων. Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί περίπου 150 στελέχη του HPV. Περισσότερα από 20 έχουν εντοπιστεί στα επιθήλια ή στο δέρμα της πρωκτογεννητικής περιοχής σε άνδρα και γυναίκα, ενώ τα άλλα στελέχη προσβάλλουν συνήθως το δέρμα σε άλλες περιοχές του σώματος, τα επιθήλια στην στοματική κοιλότητα και το ανώτερο αναπνευστικό και σπάνια άλλους ιστούς. Ορισμένα στελέχη

όπως 6, 11, 42, 43, 44, προκαλούν συνήθως τα γνωστά κονδυλώματα, τα οποία είναι καλοήθεις αλλοιώσεις. Τα στελέχη αυτά συσχετίζονται σχετικά σπάνια με εμφάνιση νεοπλασματικών αλλοιώσεων και γι αυτό αναφέρονται ως στελέχη «χαμηλού κινδύνου». Οι HPV 6 και 11 είναι υπεύθυνοι για το περίπου 90% των γεννητικών κονδυλωμάτων. Αντίθετα, άλλα στελέχη όπως 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 57, αναφέρονται ως «υψηλού κινδύνου» και θεωρούνται υπεύθυνα για το 90% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, για το 90% των καρκίνων του πρωκτού, 40% των καρκίνων του αιδοίου, του κόλπου, του πέους και περίπου για το 18% των καρκίνων του στοματοφάρυγγα και του λάρυγγα^{1,2}.

HPV ΛΟΙΜΩΞΗ

Η HPV λοίμωξη είναι το πιο συχνό σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα. Αν και η HPV λοίμωξη εμφανίζεται πιο συχνά σε σεξουαλικά ενεργούς εφήβους και γυναίκες ηλικίας 15 έως 24 ετών, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας εμφανίζεται πιο συχνά στις γυναίκες μετά την ηλικία των 40 ετών, με μέση ηλικία 47-48 ετών³. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι στην Ευρώπη, ιδίως στις νέες

Λέξεις κλειδιά: HPV λοίμωξη, HPV εμβόλιο, έφηβοι, αντιεμβολιαστικό κίνημα.

¹Επιμελήτρια, Προσωρινή Προϊστάμενη Ιατρός Παιδιατρικού τμήματος ΓΝ «Ασκληπιείο Βούλας»

²Ειδικευόμενη Παιδιατρικού Τμήματος ΓΝ «Ασκληπιείο Βούλας»

³έως Συντονίστρια Διευθύντρια Παιδιατρικού τμήματος ΓΝ «Ασκληπιείο Βούλας», Πρόεδρος Εταιρείας Εφηβικής Ιατρικής

γυναίκες, ο δεύτερος συχνότερος έπειτα από τον καρκίνο του μαστού, τόσο όσον αφορά στην νοσηρότητα αλλά και στην θνησιμότητα. Γυναίκες με πρώιμη έναρξη της σεξουαλικής τους δραστηριότητας ή με πολλούς συντρόφους βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για λοίμωξη από HPV. Κάθε χρόνο περίπου 14 εκατομμύρια άνθρωποι, μεταξύ των οποίων έφηβοι, μολύνονται με τον ιό HPV, ενώ περίπου 17.600 γυναίκες και 9.300 άνδρες προσβάλλονται από σχετιζόμενους με τον HPV καρκίνους, μόνο στις ΗΠΑ. Ο καρκίνος τραχήλου της μήτρας ευθύνεται για 275.000 θανάτους κατά το έτος 2008, 88% των οποίων καταγράφεται στις χώρες του αναπτυσσόμενου κόσμου (159.800 στην Ασία), καθώς εκεί είναι περιορισμένη η χρήση ανιχνευτικών προγραμμάτων και δυσχερής η πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας. Η Ελλάδα έχει πληθυσμό 4.850.000 γυναίκες ηλικίας 15 ετών και άνω που διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Οι τρέχουσες εκτιμήσεις δείχνουν ότι κάθε χρόνο 421 γυναίκες διαγιγνώσκονται με καρκίνο του τραχήλου, ενώ 208 γυναίκες καταλήγουν από αυτήν την νόσο. Στην Ελλάδα ο καρκίνος του τραχήλου κατατάσσεται ως η 11η συχνότερη μορφή καρκίνου μεταξύ των γυναικών και η 2η συχνότερη μορφή καρκίνου μεταξύ των γυναικών 15 έως 44 ετών⁴.

Η μετάδοση του ιού γίνεται κυρίως μέσω επαφής των γεννητικών βλεννογόνων (γεννητικά - γεννητικά, χέρια γεννητικά, στοματο - γεννητικά), περιγεννητικά (μη διεισδυτική επαφή), μέσω αντικειμένων (π.χ. χειρουργικά γάντια, λαβίδες βιοψίας) και σπανίως κατά τον τοκετό (2,8%). Στα παιδιά υπάρχει κυρίως η μετάδοση εξ επαφής, άμεσα από άτομο σε άτομο, έμμεσα μέσω μολυσμένων επιφανειών και αντικειμένων και με αυτό-ενοφθαλμισμό. ενώ στους εφήβους κυριαρχεί η σεξουαλική μετάδοση. Η χρήση προφυλακτικού μειώνει την πιθανότητα μετάδοσης αλλά δεν την εξαλείφει⁵.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΙΟΥ

Η HPV λοίμωξη στα παιδιά και τους εφήβους εκδηλώνεται κλινικά με βλάβες στο δέρμα, τους βλεννογόνους, τα γεννητικά όργανα και την περιπρωκτική περιοχή.

Αρχικά ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων προκαλεί σιωπηλή λοίμωξη, δηλαδή δεν εμφανίζει συμπτώματα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η λοίμωξη να μην γίνει αντιληπτή άμεσα και χωρίς εξετάσεις, οπότε να μην θεραπεύεται και οι φορείς της, έχοντας άγνοια να την μεταδίδουν. Ο ιός HPV είναι υπαίτιος για την εμφάνιση μυρμηγκιών, γεννητικών κονδυλωμάτων, νεανικής υποτροπιάζουσας αναπνευστικής θηλωμάτωσης του λάρυγγα και προκαρκινικών και καρκινικών αλλοιώσεων, ιδιαίτερα στον τράχηλο της μήτρας.

Οι κοινές και οι πελματιαίες μυρμηγκιές, που είναι δερματικά επάρματα, υποστρόγγυλα με ανώμαλη υπερκερατωσική επιφάνεια, οφείλονται στους τύπους 1, 2, 3, 4, 27 και 57. Μπορεί να είναι επώδυνες, ιδίως οι πελματιαίες, ωστόσο αυτοπεριορίζονται μετά από μήνες ή χρόνια⁶. Τα κονδυλώματα εμφανίζονται συνήθως σε άτομα ηλικίας 18-35 ετών. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση κονδυλωμάτων είναι το κάπνισμα, ο μεγαλύτερος αριθ-

μός σεξουαλικών συντρόφων και η έναρξη της σεξουαλικής ζωής σε μικρότερη ηλικία. Εμφανίζονται συνήθως ως μικρές θηλωματώδεις βλάβες της γεννητικής και περιπρωκτικής περιοχής. Το μέγεθός τους κυμαίνεται από κεφαλή καρφίδος μέχρι μεγαλύτερους ανθοκραμβοειδείς σχηματισμούς έως 12 εκ. Συνηθέστερα, παριστούν συγκεντρώσεις από 1-10 βλατίδες. Τα κονδυλώματα μπορεί να επεκτείνονται στον κόλπο, την ουρήθρα και εσωτερικά του πρωκτικού δακτυλίου.

Η νεανική υποτροπιάζουσα αναπνευστική θηλωμάτωση του λάρυγγα είναι σχετικά σπάνια χρόνια καλοήθης νόσος (4.3 ανά 100000 ΗΠΑ, 3.5 ανά 1000000 Δανία) και υπεύθυνοι είναι κυρίως οι τύποι 6 και 11. Μπορεί να προκύψει από περιγεννητική μόλυνση από την μητέρα κατά τον τοκετό. Η ανάπτυξη θηλωμάτων του λάρυγγα οδηγεί σε απόφραξη των αναπνευστικών οδών και εκδηλώνεται κυρίως σε ηλικία 3μην-5μην ετών με βράγχος φωνής, συριγμό και δυσφορία⁷.

Η πιο συχνή μορφή διηθητικού καρκίνου του τραχήλου είναι τα πλακώδη καρκινώματα, τα οποία αφορούν στο 75-90% των περιπτώσεων, ενώ το 15-20% αφορά τα αδενοκαρκινώματα, η συχνότητα των οποίων όμως αυξάνεται σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Σχεδόν όλα τα πλακώδη, αλλά και το μεγαλύτερο ποσοστό των αδενοκαρκινωμάτων, οφείλονται σε μία εμμένουσα μόλυνση από τον HPV ιό. Τα καρκινογόνα στελέχη προκαλούν με την ενσωμάτωση τους στο DNA του ξενιστή μια καταγίδια μοριακών διαταραχών, που τελικά καταλήγουν στη νεοπλασματική εκτροπή του κυττάρου και σε μη ελεγχόμενο κυτταρικό πολλαπλασιασμό.

Στο 75% των περιπτώσεων ο ίδιος ο οργανισμός αποβάλλει τον ιό μέσα σε ένα έως τρία χρόνια δίχως να το αντιληφθούν καν οι γυναίκες, στο 15% εμφανίζονται έπειτα από λίγα χρόνια κονδυλώματα, στο 5-6% θα υπάρξουν μεν κάποιες χαμηλού βαθμού αλλοιώσεις στα κύτταρα του τραχήλου, αλλά συνήθως υποχωρούν μόνες τους και στο 3-4% θα εκδηλώσουν σοβαρού βαθμού αλλοιώσεις στον τράχηλο. Οι προ-διηθητικές αλλοιώσεις του πλακώδους επιθήλιου που αναπτύσσονται ως αποτέλεσμα της HPV προσβολής ονομάζονται δυσπλασίες ή ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες (cervical intraepithelial neoplasia - CIN) και διακρίνονται μορφολογικά σε τρεις βαθμούς (CIN1, 2 και 3), ανάλογα με το πάχος του επιθήλιου που καταλαμβάνεται από άωρα κύτταρα. Η πρώτη μικροσκοπική αναγνώριση σοβαρής δυσπλασίας CIN 3 μπορεί να απαιτήσει διάστημα πέντε έως δέκα χρόνια. Φαίνεται ότι αντίστοιχο διάστημα χρειάζεται και η μετάπτωση σε διηθητικό καρκίνο.

Οι HPV 16 και ο HPV 18 υπολογίζεται ότι είναι υπεύθυνοι για το περίπου 70% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας και το 75-80% των καρκίνων του πρωκτού, το 45-70% της υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας (CIN 2/3), το 80% του αδενοκαρκινώματος in situ (AIS), το 25% της χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας (CIN 1), για περίπου το 70% της σχετιζόμενης με τον HPV υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του αιδοίου (VIN 2/3) και του κόλπου (VaIN 2/3), το 80% της σχετιζόμενης με τον HPV υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακής

νεοπλασίας του πρωκτού και 18% των καρκίνων του στοματοφάρυγγα¹. Ο τύπος 16 εμφανίζει τη μεγαλύτερη ικανότητα ογκογόνου μετασχηματισμού.

ΤΟ ΕΜΒΟΛΙΟ ΓΙΑ ΤΟΝ HPV

Πριν από 35 περίπου χρόνια, ο καθηγητής Harald zur Hausen αποδεικνύει για πρώτη φορά την συσχέτιση του HPV ιού με την ανάπτυξη καρκίνου τραχήλου της μήτρας. Το 2002 έγινε η πρώτη επιτυχής παραγωγή εμβολίων έναντι του ιού HPV-16 και στη συνέχεια έναντι και άλλων οροτύπων HPV. Από τον Ιανουάριο του 2008 η Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών έχει εντάξει στο Εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού τον εμβολιασμό όλων των κοριτσιών ηλικίας 12-15 ετών για τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (ακόμη και των νεαρών γυναικών ως την ηλικία των 26 ετών σε περίπτωση που δεν έχουν εμβολιαστεί νωρίτερα) και χορηγούνται δωρεάν σ' αυτές τις ηλικίες. Στην χώρα μας διατίθενται το διδύναμο (HPV2- Cervarix) για τα στελέχη 16,18, και το τετραδύναμο (HPV4- Gardasil) που παρέχει επιπρόσθετη προστασία εναντίον των χαμηλού κινδύνου τύπων 6 και 11. Και τα δύο διαθέσιμα εμβόλια δείχνουν διασταυρούμενη προστασία έναντι και άλλων τύπων του ιού HPV, οι οποίοι παρουσιάζουν συγγένεια στην μοριακή τους δομή με αυτούς που περιέχονται στα εμβόλια ως εξής: HPV 31, 33, 52, 58 όμοιοι με HPV 16, και HPV 39, 45, 59 όμοιοι με HPV 18. Αν η έναρξη του εμβολιασμού γίνει σε κορίτσια 11 έως < 15 ετών, τα εμβόλια αυτά χορηγούνται σε δυο δόσεις με μεσοδιάστημα 6 μηνών (σχήμα 0,6 μήνες). Εφόσον γίνει μετά την συμπλήρωση του 15ου έτους, χορηγούνται τρεις δόσεις εμβολίου (σχήμα 0,1-2,6 μήνες). Σε περίπτωση που οι 2 δόσεις γίνουν σε μεσοδιάστημα μικρότερο των 6 μηνών απαιτείται και 3η δόση μετά τους 6 μήνες. Ενώ όσοι έλαβαν μια πρώτη δόση με Gardasil, πρέπει να ολοκληρώσουν το σχήμα με Gardasil, το ίδιο αντίστοιχα για το Cervarix. Η καλύτερη ηλικία για τον εμβολιασμό κατά του HPV είναι η πρώτη εφηβεία δηλαδή στις ηλικίες 11-14 ετών, αφενός γιατί η ανοσολογική απάντηση του εμβολίου είναι καλύτερη και αφετέρου επειδή τα κορίτσια δεν έχουν ακόμη αρχίσει τη σεξουαλική δραστηριότητα και βρίσκονται ακόμη υπό τον έλεγχο των γονιών⁸.

Στις ΗΠΑ, το τετραδύναμο εμβόλιο έχει εγκριθεί και για τα αγόρια ηλικίας 9-26 ετών για την πρόληψη του καρκίνου του πρωκτού, ενώ εξετάζεται η περίπτωση εφαρμογής του αντίστοιχα και στον ελληνικό νεανικό πληθυσμό. Επιπλέον στις ΗΠΑ, από τον Φεβρουάριο του 2015, έχει πάρει έγκριση ένα νέο εμβόλιο, 9 δύναμο, το Gardasil 9, για κορίτσια και για αγόρια, το οποίο προστατεύει από άλλους πέντε ογκογόνους τύπους (HPV 31, 33, 45, 52, 58) που ευθύνονται για το 15% του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ

Ο εμβολιασμός με βάση τις κλινικές δοκιμές προσφέρει 98% αποτελεσματικότητα και προστασία από τις HPV σχετιζόμενες προκαρκινικές αλλοιώσεις και 56% μείωση των HPV λοιμώξεων μεταξύ των εφήβων⁹.

Η υψηλή αποτελεσματικότητα που παρέχει το εμβόλιο εναντίον του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας αποδίδεται και στο γεγονός ότι κάνει και διασταυρούμενη προστασία έναντι και άλλων τύπων HPV. Η αποτελεσματικότητα των εμβολίων έχει αξιολογηθεί σε ελεγχόμενες, διπλές-τυφλές, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες Φάσης II και III σε γυναίκες ηλικίας 15-25 και 16-26 ετών αντίστοιχα. Η Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία του Τραχήλου της Μήτρας (CIN) Βαθμού 2/3 (μέτρια έως υψηλού βαθμού δυσπλασία) και το αδενοκαρκίνωμα in situ (AIS) χρησιμοποιήθηκαν στις κλινικές δοκιμές ως υποκατάστατος δείκτης για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Σε πρόσφατη πληθυσμιακή μελέτη στην Αυστραλία, όπου το εμβόλιο εφαρμόζεται από το 2007, παρατηρήθηκε μείωση των γεννητικών κονδυλωμάτων (>90%) και των προκαρκινικών τραχηλικών αλλοιώσεων. Αντίστοιχα αποτελέσματα βρέθηκαν σε μελέτη στη Σκωτία, όπου παρουσιάστηκε σημαντική μείωση του επιπολασμού των τύπων HPV 16 και 18, από 29.8% σε 13.6%.

Όσον αφορά στην διάρκεια της αποτελεσματικότητας και κάλυψης, κλινικά δεδομένα δείχνουν αποτελεσματικότητα για τουλάχιστον 8 χρόνια ενώ με μαθηματικό μοντέλο φαίνεται ότι διαρκεί έως περίπου 20 χρόνια¹⁰⁻¹². Δεν υπάρχουν ενδείξεις για μείωση της ικανότητας του εμβολίου για προστασία με την έως τώρα πάροδο του χρόνου. Η χορήγηση μιας αναμνηστικής δόσης προκάλεσε μια αντισωματική απάντηση παρόμοια με εμβόλια που παρέχουν μακροχρόνια προστασία, όπως της ηπατίτιδας Β. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η διάρκεια της αποτελεσματικότητας θα μπορούσε να είναι περισσότερης και μακρότερης διάρκειας, αλλά τα οριστικά στοιχεία θα είναι διαθέσιμα τα επόμενα χρόνια. Προς το παρόν δεν χρειάζεται αναμνηστική δόση¹³.

Πολλές κλινικές μελέτες έχουν συγκρίνει την ανοσολογική απάντηση και των δυο εμβολίων όσον αφορά στους οροτύπους 16 και 18, αλλά και άλλους τύπους που δεν περιέχονται στο εμβόλιο. Φαίνεται ότι το Cervarix, ενώ δεν προστατεύει από τα κονδυλώματα που προκαλούνται από τους τύπους 6 και 11, παράγει υψηλότερο τίτλο αντισωμάτων από το Gardasil περισσότερο όσον αφορά τον τύπο 18, όπως έχει μελετηθεί στον ένα μήνα και στους 24 μήνες από την ολοκλήρωση του εμβολιαστικού σχήματος¹⁴. Επίσης το διδύναμο προκαλεί μεγαλύτερη ανοσολογική απόκριση για τους οροτύπους 31, 33 και 45 από το τετραδύναμο μέσω της διασταυρούμενης αντίδρασης¹⁵. Ωστόσο, και τα δύο εμβόλια είναι αποτελεσματικά στην πρόκληση ικανοποιητικής ανοσοαπόκρισης και προστασίας, παράγοντας τίτλο αντισωμάτων 10-80 φορές από την κανονική HPV λοίμωξη και η επιλογή του εμβολίου είναι τυπικά στη διακριτική ευχέρεια των παροχών υγειονομικής περίθαλψης^{16,17}.

ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ

Για τον προσδιορισμό της ασφάλειας του εμβολίου HPV, έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες πριν και μετά την άδεια κυκλοφορίας του. Πριν από την έγκρισή τους, το τετραδύναμο εμβόλιο μελετήθηκε σε περισσότερους από 29.000 άνδρες και γυναίκες, ενώ το δισθενές εμβόλιο με-

λητήθηκε σε περισσότερες από 30.000 γυναίκες κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών¹⁸. Από το 2006 που ξεκίνησε η κυκλοφορία του δεν έχουν αναφερθεί σοβαρές ανησυχίες για την ασφάλεια του. (CDC, FDA, WHO). Πάνω από 140 εκατομμύρια δόσεις του εμβολίου έχουν χορηγηθεί ασφαλώς σε όλο τον κόσμο, σε περισσότερες από 120 χώρες. Βέβαια η ασφάλεια του είναι υπό στενή και διαρκή παρακολούθηση από επιστημονικούς οργανισμούς σε όλο τον κόσμο. Οι πιο συχνές παρενέργειες είναι ήπιες, όπως λιποθυμία, ζάλη, ναυτία, κεφαλαλγία και άλγος, ερυθρότητα, ή οίδημα στο σημείο εμβολιασμού. Πολύ σπάνια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η αναφυλακτική αντίδραση. Καμία όμως από αναφερθείσες κατά καιρούς σοβαρές παρενέργειες και θανάτους δε συσχετίστηκε αιτιολογικά με τον HPV εμβολιασμό, είχαν απλά χρονική συσχέτιση.

Μερικοί έφηβοι λιποθυμούν μετά από την ένεση του εμβολίου ή από οποιαδήποτε άλλη ιατρική πράξη. Σ' αυτούς συνιστάται να ξαπλώσουν για περίπου 15 λεπτά για να αποφευχθεί ενδεχόμενος τραυματισμός. Αντένδειξη για τον εμβολιασμό αποτελεί η εγκυμοσύνη και η υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή έκδοχα που περιέχονται στο εμβόλιο, όπως στο latex για το Cervarix ή στους μύκητες για το Gardasil.

Δεν αποτελεί αντένδειξη ο θηλασμός^{19,20}.

Ο ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΙΑ ΤΟΝ HPV ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Δυστυχώς στην Ελλάδα, το ποσοστό εμβολιαστικής κάλυψης κυμαίνεται σε αρκετά χαμηλά επίπεδα. Υπολογίζεται ότι στα επτά χρόνια κυκλοφορίας, έχουν εμβολιαστεί συνολικά περίπου 200.000 γυναίκες. Βάσει διαφόρων ερευνών που έχουν γίνει ανά χρονικά διαστήματα και ανά περιοχές, τα επίπεδα εμβολιαστικής κάλυψης κυμαίνονται μεταξύ 5,3% - 25,8% με το χαμηλότερο επίπεδο να αντιστοιχεί σε μια έρευνα στο νομό Ευρυτανίας. Αυτά τα χαμηλά ποσοστά δυστυχώς αντανακλούν τα γενικότερα χαμηλά επίπεδα που διαπιστώνονται παγκοσμίως, αφού σπάνια υπερβαίνουν το 50%. Θετικοί παράγοντες στην εφαρμογή του εμβολιαστικού σχήματος φαίνονται να είναι η νεαρότερη ηλικία, το υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο (της εφήβου ή των γονέων), προηγούμενη επίσκεψη/εις στον γυναικολόγο, η χρήση προφυλακτικού και η εύκολη πρόσβαση σε Υπηρεσίες Υγείας, ενώ αρνητικοί παράγοντες είναι το κάπνισμα και η σταθερή σεξουαλική σχέση⁵. Η ελλιπής αυτή ανοσοποίηση αναδεικνύει την ανάγκη οργάνωσης εμβολιαστικών προγραμμάτων έναντι του HPV και τονίζει τη σημασία της επικοινωνίας μεταξύ του ιατρού και των μελών της οικογένειας και της σχέσης εμπιστοσύνης που εδραιώνεται μεταξύ τους. Αν και έχει αποδειχθεί ότι η εκστρατεία πληροφόρησης των γονέων βελτιώνει αισθητά το επίπεδο γνώσεών τους για τον HPV, έχει παρατηρηθεί ότι η δεκτικότητά τους δεν αλλάζει εύκολα. Παρόλο που το 82% των γονέων γνωρίζει τη συσχέτιση μεταξύ του HPV και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, διστάζουν να εμβολιάσουν τα παιδιά τους, ανησυχώντας κυρίως για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά του. Οι παρεμβάσεις θα πρέπει να στοχεύουν στην άρση των προ-

καταλήψεων και κάθε είδους φραγμών στην πραγματοποίηση του εμβολίου, ενώ παράλληλα πρέπει να τονίζεται ιδιαίτερα η αποδοχή του εμβολίου και από τους επιστημονικούς φορείς²¹.

ΕΦΗΒΕΙΑ ΚΑΙ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ

Η εφηβεία είναι η ηλικία του πειραματισμού, της πρόκλησης, των πρωτόγνωρων εμπειριών, της αντίδρασης καθώς και της επαναστατικότητας έναντι σε κάθε μορφής εξουσίας, και πάνω απ' όλα της γονεϊκής. Οι έφηβοι ανακαλύπτουν τη σεξουαλικότητά τους και προχωρούν σε έναρξη της σεξουαλικής τους ζωής, χωρίς όμως την κατάλληλη αναπτυξιακή ωριμότητα. Η ανεπαρκής ενημέρωση σχετικά με θέματα σεξουαλικής αγωγής στη χώρα μας, τόσο από την οικογένεια, όσο και από το σχολείο, μπορεί να οδηγήσουν σε επιπλοκές επιλογές και έκθεση σε κινδύνους, γι' αυτό τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα είναι οι συχνότερες λοιμώξεις των εφήβων με τους ίδιους να αποτελούν δεξαμενή μετάδοσης των λοιμωδών νόσων τόσο μεταξύ τους, όσο και σε άλλες ομάδες πληθυσμού. Σύμφωνα με έρευνα της Μονάδας Εφηβικής Υγείας (Μ.Ε.Υ) της Β' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών που δημοσιεύτηκε πρόσφατα έδειξε ότι στην Αττική το 16% του δείγματος σχολικού εφηβικού πληθυσμού έχει ξεκινήσει σεξουαλική δραστηριότητα με μέση ηλικία έναρξης τα 14 έτη, ενώ ένα επιπλέον ποσοστό 19,5% πειραματίζεται σεξουαλικά με τρόπους εκτός της πλήρους διεισδυτικής επαφής με μέση ηλικία τα 13,5 έτη! Επιπλέον παρ' ότι από τους εφήβους αυτής της μελέτης το 85% ανέφερε ότι χρησιμοποιεί προφυλακτικό, μόνο το 30% δήλωσε ότι το χρησιμοποιεί σε κάθε επαφή και καθ' όλη τη διάρκεια της επαφής. Το αποτέλεσμα όλων αυτών των επικίνδυνων πρακτικών δείχνει άλλη μελέτη της Μονάδας Εφηβικής Υγείας που διεξήχθη σε συνεργασία με την Α' Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, καθώς και με τα εργαστήρια Υγιεινής και Επιδημιολογίας του Πανεπιστημίου των Αθηνών, Λοιμώξεων του Λαϊκού Νοσοκομείου και Ιολογίας του Νοσοκομείου «Άγιος Σάββας». Όπως προέκυψε από αυτήν, από σεξουαλικά δραστήριες έφηβες ηλικίας 13,8 ως 19 ετών που προσήλθαν στη Μονάδα, το 54% ήταν θετικό σε κάποιον τύπο του ιού HPV, ενώ μία στις τέσσερις ήταν θετική σε τύπο υψηλού κινδύνου για καρκίνο²²!

Έχοντας υπόψη τις παραπάνω παραμέτρους, αντιλαμβάνεται κανείς την αναγκαιότητα πρόληψης έναντι των μεταδοτικών νοσημάτων αλλά και την επίπονη προσπάθεια που απαιτείται από γονείς και ιατρούς για τη συμμόρφωση των εφήβων σε αυτή την πρακτική.

Είναι σημαντικό να μη χαθεί η ευκαιρία να ολοκληρωθεί ο εμβολιασμός στην πρώιμη εφηβική ηλικία, αφού μετά τα 14 έτη οι έφηβοι σπάνια χρησιμοποιούν υπηρεσίες υγείας, καθώς εστιάζουν στη σχολική επίδοση, στις δραστηριότητες και στο συναρπαστικό ταξίδι της εφηβικής ηλικίας. Την ίδια στιγμή οι γονείς συγχυσμένοι και συχνά αμήχανοι, μπροστά στον καταιγισμό των μεταβολών και συμπεριφορών της εφηβείας, προσπαθώντας να ισορροπήσουν, μπορεί τελικά να αμελήσουν θέματα όπως ο

εμβολιασμός²³.

Συμπερασματικά, ο εμβολιασμός καλό είναι να γίνει στην πρώτη ευκαιρία σε όλες τις έφηβες ή νεαρές γυναίκες, με προτίμηση το χαμηλότερο ηλικιακό όριο των 12 ετών.

ΑΝΤΙΕΜΒΟΛΙΑΣΤΙΚΟ ΚΙΝΗΜΑ

Το αντιεμβολιαστικό κίνημα, παρότι εμφανίζεται ως νέα μόδα στις μέρες μας, μόνο καινούριο δεν είναι, είναι τόσο παλιό όσο ο πρώτος εμβολιασμός, αυτός κατά της ευλογιάς πριν από 200 χρόνια. Αιχμή της αντιεμβολιαστικής προπαγάνδας αποτέλεσε ο Wakefield, το 1998 όταν δημοσίευσε μια έρευνα όπου συσχέτιζε το εμβόλιο του MMR με τον αυτισμό. Το 2011 η συσχέτιση του εμβολίου με τον αυτισμό περιγράφηκε ως «η πιο καταστροφική ιατρική απάτη των τελευταίων 100 χρόνων».

Από τότε, όμως τα εμβόλια δέχονται έντονη αμφισβήτηση. Ολοένα και περισσότεροι γονείς «βομβαρδισμένοι» από αμφιβόλου προέλευσης έρευνες αποφασίζουν να μην εμβολιάσουν τα παιδιά τους, με ό,τι αυτό συνεπάγεται για την υγεία τους, αλλά και τη δημόσια υγεία. Η νέα τεχνολογία διαδίδει αστραπιαία την οποιαδήποτε παραπληροφόρηση με αποτέλεσμα να έχει αναπτυχθεί ένα γενικό κλίμα έλλειψης εμπιστοσύνης και ασφάλειας.

Τα εμβόλια έχουν πέσει θύμα της επιτυχίας τους. Έχουν μειώσει στο επίπεδο της ανυπαρξίας την επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων που στο παρελθόν οδηγούσαν σε αναπηρίες ή θάνατο, με αποτέλεσμα οι γονείς να μην αναγνωρίζουν την αξία του εμβολιασμού. Η άγνοια ορισμένων για λοιμώδη νοσήματα τα οποία δεν βίωσαν οι ίδιοι, αλλά σήμερα προλαμβάνονται, τους στρέφει ευκολότατα κατά των εμβολίων, φοβούμενοι τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους.

Έρευνα της Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας, αποκαλύπτει ότι ένας στους τρεις γονείς εμφανίζεται επιφυλακτικός σε σχέση με τον εμβολιασμό, από 20% το 2006 σε πάνω από 30% το 2012. Οι ειδικοί εκτιμούν, πως αν δεν υπάρξει άμεση κινητοποίηση, τα ποσοστά εμβολιασμού θα συρρικνωθούν περαιτέρω, με κίνδυνο την επανεμφάνιση «ξεχασμένων» ασθενειών όπως ιλαρά, ερυθρά, πολιομυελίτιδα²⁴.

Ισχυρό όπλο εναντίον της προπαγάνδας αυτής αποτελούν οι υπηρεσίες υγείας, ιδιαίτερα οι ιατροί, οι οποίοι πρέπει να αναλάβουν την ευθύνη τους για τη βελτίωση του ποσοστού του εμβολιασμού. Οφείλουν να ενημερώνουν σωστά τους γονείς και να τους κατευθύνουν προς αξιόπιστες πηγές ενημέρωσης. Φαίνεται ότι η επισήμανση τους στην πρόληψη που προσφέρει το εμβόλιο κατά του καρκίνου του τραχήλου και άλλων καρκίνων που σχετίζονται με τον HPV, αυξάνει την πιθανότητα να πειστούν οι γονείς και να μεταβούν για τον εμβολιασμό των παιδιών τους²⁵.

ΚΑΤΑΡΡΙΠΤΟΝΤΑΣ ΤΟΥΣ ΜΥΘΟΥΣ ΓΙΑ ΤΟ ΕΜΒΟΛΙΟ

-Μύθος 1- «Εφόσον μια γυναίκα έχει κάνει το εμβόλιο, δεν κινδυνεύει να μολυνθεί από τον HPV, οπότε και δεν χρειάζεται να κάνει το τεστ Παπ σε τακτική βάση»
Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι μια γυναίκα, παρόλο που

έχει εμβολιαστεί, μπορεί να μολυνθεί από κάποιον άλλο ογκογόνο τύπο του HPV - εκτός των τύπων 16 και 18- και έτσι να κινδυνεύσει να εμφανίσει προκαρκινικές αλλοιώσεις. Μελέτες δείχνουν διεύρυνση της παρεχόμενης προστασίας και σε ορισμένους άλλους ογκογόνους τύπους, αυξάνοντας την προστασία (μέχρι και 85%) που παρέχει ο εμβολιασμός. Παρ' όλ' αυτά όλες οι γυναίκες πρέπει να κάνουν τακτικά το τεστ Παπ.

-Μύθος 2- «Όσα κορίτσια έχουν μολυνθεί από τον HPV δεν πρέπει να εμβολιαστούν».

Αν υπάρχει ήδη HPV λοίμωξη ή παθολογικό τεστ Παπ μπορεί να γίνει ο εμβολιασμός, καθώς προσφέρει προστασία από τους υπόλοιπους τύπους του ιού που καλύπτει το εμβόλιο. Το εμβόλιο δεν μπορεί να επιδεινώσει προϋπάρχουσα λοίμωξη HPV, όμως ούτε θεραπεύει τις υπάρχουσες αλλοιώσεις. Η μόνη περίπτωση να μην έχει νόημα το εμβόλιο είναι να είχε μολυνθεί η γυναίκα και από τους δύο κύριους ογκογόνους τύπους, αλλά η πιθανότητα να συμβεί αυτό είναι 0,5%.

-Μύθος 3- «Ο HPV εμβολιασμός έχει συσχετισθεί με εμφάνιση αυτοάνοσων νοσημάτων, νευρολογικών και θρομβοεμβολικών παρενεργειών»

Με βάση τις έως τώρα μελέτες, δεν έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ του εμβολίου και αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών. Για παράδειγμα σε μία μελέτη που έγινε το 2013 στην Δανία και Σουηδία σε 997585 κορίτσια ηλικίας 10-17 ετών, σημειώθηκαν περίπου 20 περιστατικά αυτοάνοσων νοσημάτων, σύνδρομο Behcet, νόσο Raynaud και ΣΔ τ. Ι. Όμως δεν τηρούσαν τα κριτήρια για να αποδοθεί η εμφάνιση τους στο εμβόλιο οπότε και απορρίφθηκε αυτή η συσχέτιση. Βέβαια για την καλύτερη δυνατή απόδειξη της ασφάλειας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες των εμβολίων, ιδιαίτερα των νεοεισαχθέντων πρέπει και παρακολουθούνται συνεχώς από τους κατάλληλους φορείς²⁶.

-Μύθος 4- «Η κόρη μου είναι μικρή και «φρόνιμη», οπότε θα την εμβολιάσω αργότερα, αναφέρει μια μαμά».

Η καλύτερη ηλικία για τον εμβολιασμό κατά του HPV είναι η πρώτη εφηβεία δηλαδή στις ηλικίες 11-14 ετών, αφενός γιατί τα παιδιά βρίσκονται ακόμη υπό τον έλεγχο των γονιών και αφετέρου επειδή δεν έχουν ακόμη αρχίσει τη σεξουαλική δραστηριότητα. Παράλληλα στις ηλικίες 15-17 ετών, που το 48% των εφήβων στη χώρα μας αρχίζει τη σεξουαλική δραστηριότητα, τα παιδιά αρχίζουν να αμφισβητούν τους γονείς, και αυτό μαζί με τη έλλειψη σωστής σεξουαλικής διαπαιδαγώγησης και ενημέρωσης ευθύνεται για την ανάπτυξη συμπεριφορών υψηλού κινδύνου. Όπως αναφέραμε και παραπάνω στην πρώτη εφηβική ηλικία έχουμε και καλύτερη ανοσοακή απάντηση, γι' αυτό και είναι λιγότερες κατά μια οι δόσεις εμβολιασμού.

-Μύθος 5- «Το εμβόλιο μπορεί να προκαλέσει προβλήματα γονιμότητας»

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι ο εμβολιασμός κατά του HPV θα έχει επιπτώσεις στη μελλοντι-

κή γονιμότητα. Στην πραγματικότητα, η προστασία κατά του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας που προσφέρει ο εμβολιασμός μπορεί να προστατεύσει και την ικανότητα μιας γυναίκας να μείνει έγκυος και να γεννήσει υγιή μωρά. Από την άλλη, οι θεραπευτικές πράξεις για την αντιμετώπιση των αλλοιώσεων του τραχήλου θα μπορούσαν να αφήσουν μια γυναίκα ανίκανη να αποκτήσει παιδιά ή να την θέσουν σε άλλους κίνδυνους κατά την εγκυμοσύνη όπως πρόωρος τοκετός ή άλλα προβλήματα. Περίπου το 30 % των καρκίνων του τραχήλου συμβαίνει στις ηλικίες 20 με 44 ετών, που είναι και η πλέον αναπαραγωγική φάση. Επίσης το εμβόλιο δεν προκαλεί γενετικές ανωμαλίες.

-Μύθος 6- «Εάν η γυναίκα εξετάζεται κάθε χρόνο με το τεστ Παπανικολάου δεν υπάρχει λόγος να εμβολιάζεται» Με τη δοκιμασία κατά Παπανικολάου δεν μπορεί να προληφθεί η HPV λοίμωξη καθώς αποτελεί διαγνωστική εξέταση. Σκοπός του τεστ Παπ είναι η έγκαιρη και έγκυρη ανίχνευση πρώιμων ενδοεπιθηλιακών βλαβών προκειμένου να εφαρμοσθεί η κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση.

-Μύθος 7- «Το εμβόλιο «ενθαρρύνει» την πρώιμη ή απερίσκεπτη σεξουαλική συμπεριφορά» Δυο πρόσφατες επιστημονικές έρευνες, μια βρετανική και μια αμερικανική, καθησυχάζουν αναφέροντας ότι τα εμβολιασμένα κορίτσια ήταν εξίσου πιθανό με τα μη εμβολιασμένα να χρησιμοποιούν προφυλακτικό σε περίπτωση σεξουαλικής επαφής και δεν υπήρξε αύξηση στον αριθμό των σεξουαλικών συντρόφων μετά τον εμβολιασμό. Επίσης δεν φαίνεται το εμβόλιο να συσχετίζεται ή να δίνει το «πράσινο φως» για την πρώιμη έναρξη της σεξουαλικής ζωής.

-Μύθος 8- «Κάνοντας το εμβόλιο, επειδή είναι ιός, υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου» Αυτό δεν ισχύει διότι το εμβόλιο περιέχει μόνο πρωτεΐνες της κάψας του ιού και όχι γενετικό υλικό και κατά συνέπεια δεν μπορεί να προκαλέσει νόσο, ούτε σε ήπια μορφή, όπως συμβαίνει με άλλα εμβόλια που περιέχουν ζώντα εξασθενημένα στελέχη, πχ ανεμοβλογιάς.

-Μύθος 9- «Σε περίπτωση που έχει καθυστερήσει πολύ η ολοκλήρωση των δόσεων του εμβολιασμού, πρέπει να επαναληφθούν οι προηγούμενες δόσεις» Συνιστάται ο εμβολιασμός να ολοκληρωθεί σε έξι μήνες. Ωστόσο, αν μεσολαβεί μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, δεν χρειάζεται να γίνει επανέναρξη του εμβολιαστικού σχήματος. Ακόμη και αν περάσουν μήνες ή λίγα χρόνια από την τελευταία δόση, πρέπει να ολοκληρωθεί ο εμβολιασμός με την επόμενη συνιστώμενη δόση^{27, 28}.

Συμπερασματικά, τα εμβόλια σώζουν ζωές και αποτελούν ένα από τα μεγαλύτερα επιτεύγματα της βιοϊατρικής για την προαγωγή της δημόσιας υγείας. Όμως θα πρέπει να τηρούνται αυστηρά οι κατευθυντήριες οδηγίες της Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών της κάθε χώρας, πρώτα από τους επαγγελματίες υγείας, οι οποίοι ο-

φείλουν να είναι σωστά ενημερωμένοι και δευτερευόντως από τους γονείς. Η λοίμωξη από τον ιό HPV δε μπορεί να αποφευχθεί με κανέναν άλλο τρόπο εκτός από τον εμβολιασμό. Ο εμβολιασμός αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας, εμποδίζοντας την ανάπτυξη προκαρκινικών βλαβών και καρκίνου, που συμπληρώνεται και ολοκληρώνεται με τα τακτικά προγράμματα ελέγχου και πρόληψης (τεστ Παπ). Το εμβόλιο είναι ασφαλές, ακίνδυνο και αποτελεσματικό²⁵.

SUMMARY

The efficacy of HPV vaccine and its acceptance by the public

Gkini Stavroula, Katopi Konstantina, Bernidaki Argyri, Bregova Ioanna, Papadaku Stavroula

hellenic hospital dentistry 9: 93-100, 2016

Human papillomavirus (HPV) infection is the most common sexually transmitted disease worldwide. Based on data of the Centers for Disease Control and Prevention 2010, at least 75% of people will have experienced an HPV infection during sexual life. It is estimated that 50% of new infections occur among young people aged 15-24 years, although constituting 25% of the sexually active population. There have been prescribed about 150 types of HPV. They are separated in two categories, low-risk HPV, more commonly HPV 6 and HPV 11 which cause condylomata acuminatum around the genitals, anus, mouth, throat and also can cause recurrent respiratory papillomatosis. The other category, called high-risk HPV with the main representatives HPV types 16 and 18, can cause cancer. The HPV 16 and HPV 18 seems to be responsible for about 70% of cervical cancer and 75-80% of anal cancers, 70% associated with HPV high-grade vulvar intraepithelial neoplasia and vaginal, 80% of HPV-associated high grade intraepithelial neoplasia of rectum and 18% of cancers of oropharynx. Today with the vaccination we have a powerful weapon to protect ourselves against all these HPV lesions. However there is an important threat, that of the antivaccination sentiment which recently is growing fast in the developed countries. Its policy is to disseminate in many ways side effects and adverse events of the vaccines that are mentioned from various people without proved scientifically. Also it is essential to break some of the myths about the vaccination, for example HPV vaccination has been associated with autoimmune diseases, neurological and thromboembolic events, the vaccine "encourage" early or reckless sexual behavior, may cause fertility problems, girls infected from HPV should not be vaccinated, having the vaccine because it is a virus, there is a risk of cancer or having the vaccine it is not likely to become infected and so it is necessary to do the test Pap. An important role against this dangerous movement for public health, do play health care providers. They must inform the public about the effectiveness and safety of the

HPV vaccine, dispelling the myths that circulate about it.

Key words: HPV infection; HPV vaccine; antivaccination sentiment.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. <http://www2.keelpno.gr/blog/?p=5691> όπως αυτό εμφανίζεται την 25/07/2015.
2. Fruscalzo A, Londero AP, Bertozzi S, Lellé RJ: First generation prophylactic HPV vaccines: The state of the art. *Minerva Med* 2015; 106(5): 275-285.
3. Klosky JL, Heather LG, Sheri LS, Randolph-Frye M, Daniel MG, Hudson MM: Human Papillomavirus (HPV) Vaccination in Survivors of Childhood Cancer. *Cancer* 2015; 115(24): 5627-5636.
4. <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/GRC.pdf> όπως αυτό εμφανίζεται την 05/08/2015.
5. Donadiki EM, Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, López de Andrés A, Velonakis EG: Human papillomavirus vaccination coverage among Greek higher education female students and predictors of vaccine uptake. *Vaccine* 2012; 30(49): 6967-70.
6. <http://webtv.hvpsociety.gr/video/64152> όπως αυτό εμφανίζεται την 05/08/2015.
7. <http://slideplayer.gr/slide/2675403> Παρουσίαση με θέμα: “Το HPV εμβόλιο στη νέα εποχή πρόληψης του τραχηλικού καρκίνου Μ. Ε. ΚΑΤΣΟΥΛΗΣ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗΣ Δ/ΝΤΗΣ Μ/Γ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΤΖΑΝΕΙΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΠΕΙΡΑΙΑ”, όπως αυτό εμφανίζεται την 05/08/2015
8. http://www.fsth.gr/filesup/programma_emvoliasmon_paidion_efivon.pdf όπως αυτό εμφανίζεται την 05/08/2015
9. <http://www.iatronet.gr/ygeia/gynaikologia/article/14099/anagkaios-o-emvoliasmos-twn-efivwn-koritsiwn-enanti-toy-hpv.html> όπως αυτό εμφανίζεται την 12/08/2015
10. Ferris D, Samakoses R, Block SL, Lazcano-Ponce E, Restrepo JA, Reisinger KS et al: Long-term Study of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine. *Pediatrics* 2014; 134(3): e657-65.
11. De Vincenzo R, Conte C, Ricci C, Scambia G, Capelli G: Long-term efficacy and safety of human papillomavirus vaccination. *Int J Womens Health* 2014; 3(6): 999-1010.
12. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE et al: High sustained efficacy of a 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(11): 1459-1466.
13. Ault KA: Long-term efficacy of human papillomavirus vaccination. *Gynecol Oncol* 2007; 107(2 Suppl 1): S27-30.
14. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F et al: Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin*. 2009; 5(10): 705-19
15. Draper E, Bissett SL, Howell-Jones R, Waight P, Soldan K, Jit M et al: A Randomized, Observer-Blinded Immunogenicity Trial of Cervarix® and Gardasil Human® Papillomavirus Vaccines in 12-15 Year Old Girls. *Plos one* 2013; 1; 8(5): e61825.
16. <http://slideplayer.com/slide/2987917/> immunogenicity of prophylactic HPV vaccine Investigator-driven studies at University of Padova, όπως αυτό εμφανίζεται την 05/08/2015
17. Ault KA. Long-term efficacy of human papillomavirus vaccination. *Gynecol Oncol* 2007; 107(2 Suppl 1): S27-30.
18. <http://www.arhp.org/publications-and-resources/quick-reference-guide-for-clinicians/managing-hpv/Vaccines> όπως αυτό εμφανίζεται την 05/08/2015
19. <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/hpv-gardasil.html> όπως αυτό εμφανίζεται την 05/08/2015
20. <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/hpv-cervarix.html> όπως αυτό εμφανίζεται την 05/08/2015
21. Ifanti E, Gketsios I, Grammatikou M, Gourdoumpa A, Ifanti A, Tiniakou I et al: HPV virus and youth vaccination. *Interscientific Health Care* 2013; 5(2): 92-96.
22. <http://webtv.hvpsociety.gr/video/64153> όπως αυτό εμφανίζεται την 05/08/2015
23. Kash N, Lee MA, Kollipara R, Downing C, Guidry J, Tying SK: Safety and Efficacy Data on Vaccines and Immunization to Human Papillomavirus. *J Clin Med*. 2015; 4(4): 614-633.
24. <https://left.gr/news/antiemvoliasiko-kinima-otan-i-epanastasi-horis-aitia-ginetai-epikindyni-moda> όπως αυτό εμφανίζεται την 05/08/2015
25. <http://webtv.hvpsociety.gr/video/64154> όπως αυτό εμφανίζεται την 05/08/2015
26. Lisen Arnheim-Dahlström, Björn Pasternak, Henrik Svanström, Pär Sparén, Anders Hviid: Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ* 2013; 347:f5906
27. <http://www2.keelpno.gr/blog/?p=5705> όπως αυτό εμφανίζεται την 05/08/2015
28. <http://www2a.cdc.gov/cic/documents/external/pdf/All%20Attachments.pdf>, όπως αυτό εμφανίζεται την 05/08/2015
29. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J: Human Papillomavirus Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2014; 63(RR05); 1-30
30. http://www.medscape.org/viewarticle/831027_transcript, Guiliano AR, Joura EA, Bosch FX, Thomas C, Wright J: HPV-Related Disease: Evaluating Burden and Opportunities for Prevention, όπως αυτό εμφανίζεται την 02/08/2015
31. Koutsky LA, Harper DM: Chapter 13: Current findings from prophylactic HPV vaccine trials. *Vaccine*. 2006; 24 Suppl 3: S3/114-21
32. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER: Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007; 56(RR-2): 1-24
33. <http://www.cdc.gov/hpv/cancer.html> όπως αυτό εμφανίζεται την 05/08/2015
34. http://www.aetna.com/cpb/medical/data/700_799/0726.html όπως αυτό εμφανίζεται την 05/08/2015

Διεύθυνση για επικοινωνία:

Γκίνη Σταυρούλα
ΓΝ Ασκληπιείο Βούλας
Β. Παύλου 1, ΤΚ:16673
Βούλα
email:sandygini@gmail.com