HPV
HUMANI VIRUSI PAPILOMA

Okužbe, bolezni, cepljenje

Novo upanje v boju proti raku

– cepivo proti HPV.

Prihaja prvo cepivo proti raku.

To je cepivo proti okužbi s humanimi virusi papiloma, ki so vzrok za nastanek rakov materničnega vratu.

Upravičeno pričakujemo, da bo cepljenje deklic v prihodnje bistveno zmanjšalo zbolevanje za tem rakom.

Da se boste laže odločali in svetovali, Vam ponujamo odgovore na številna vprašanja v zvezi s tem, ki jih moramo prav vsi poznati.

Kaj so humani virusi papiloma (HPV)?

To so majhni virusi, ki jih odkrijemo pri človeku. Kratica HPV izhaja iz angleške besede human papilloma viruses. Ime so dobili po papilomih, nenevarnih, a neprijetnih bradavicah, katerih rast povzročajo. Poznamo več kot 100 vrst ali genotipov HPV.

Kako delimo HPV?

Glede na zmožnost vpliva na nastanek raka jih delimo v nizkorizične in visokorizične HPV. Prva skupina je praviloma nenevarna za nastanek raka; obsega več kot 60 genotipov HPV. Ok. 30 nizko in visokorizičnih genotipov HPV, ki okužijo kožo ali sluznico spolovil in zadnjika pri ženski ali moškem, imenujemo anogenitalni HPV. Najpogostejša nizkorizična HPV sta HPV 6 in 11. Najpogostejši visokorizični HPV so: HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 in 69.

Kdaj in zakaj so HPV postali pomembni?

V 80. letih je odkritje povezave med okužbo s HPV in nastankom raka materničnega vratu pomenilo ključno prelomnico v raziskavah o HPV. V naslednjih 20 letih so izsledki epidemioloških raziskav potrdili, da je okužba z visokorizičnimi HPV najpomembnejša za nastanek predrakavih sprememb in raka materničnega vratu. Sledil je razvoj občutljivih molekularnih metod za odkrivanje HPV, vključno z razvojem cepiv in cepljenja. V raziskavi, ki je vključevala ok. 1000 bolnic z rakom materničnega vratu iz 20 držav, so bili visokorizični HPV odkriti pri več kot 99 %.

Kako se HPV prenašajo?

Najpogosteje se prenašajo pri spolnih odnosih; gre za prenos okužbe s kože na kožo oz. sluznico. HPV se zelo verjetno ne prenašajo s slino, krvjo, urinom ali spermo (najnovejši podatki kažejo na prisotnost HPV v spermi pri nekaterih). Okužba je možna tudi pri porodu, zelo redko pa prek brisač in osebnih predmetov tistega, ki je okužen z genitalnimi HPV.

Kako pogoste so okužbe s HPV in kako potekajo?

Okužbe so najpogostejše med 20. in 24. letom starosti, že nekaj mesecev po prvem spolnem odnosu. Večje število spolnih partnerjev in spolni odnosi v zgodnjih najstniških letih povečujejo tveganje. Po 35. letu se število okuženih znatno zmanjša. Večina okužb s HPV ne povzroča simptomov in mine sama po sebi. Genitalne bradavice se pojavljajo pri 10 % okuženih. Ker ne vemo za okuženost, se HPV toliko lažje in hitreje prenašajo med spolnimi partnerji. Zato so te okužbe najpogostejše spolno prenosljive bolezni. Pri različnih oblikah spolnih odnosov se virusi lahko prenesejo tudi na druge dele telesa. Ženska ali moški se lahko okužita z različnimi genotipi HPV. Domnevajo, da se ok. 80 % ljudi okuži s HPV, ne da bi za to sploh vedeli.

Anogenitalni HPV potrebujejo vlažno okolje; zunaj telesa preživijo le kratek čas. Pri spolnem odnosu virusi vdrejo skozi mikroskopske ranice oz. razpoke v povrhnjo plast kože zunanjega spolovila ali sluznico nožnice oz. materničnega vratu. Okužba v 80–90 % spontano izzveni, brez posledic, v približno letu dni. Le redko ostanejo HPV prisotni in razvije se t. i. persistentna okužba, ki lahko tudi čez leta pripelje do nastanka predrakavih sprememb materničnega vratu ali celo do raka.

Ali so moški prenašalci okužbe s HPV?

Prenašalci so lahko v enakem razmerju ženske ali moški. Glede na to, da so HPV lahko prisotni leta ali desetletja, je čas okužbe nemogoče določiti, kot tudi način okužbe oz. prenosa. Zato bi bilo nestrokovno in neetično za okužbo obsoditi trenutnega spolnega partnerja. Žal ravno ta odgovor zdravniki premalo poudarjamo.

Kako poteka okužba s HPV pri nosečnicah?

Nosečnice, okužene s HPV, z genitalnimi bradavicami ali drugimi s HPV povezanimi boleznimi, se bojijo, da bodo pri porodu okužile tudi svojega otroka. Glede na domnevno nizko število pri porodu okuženih otrok – manj kot 0,05 % – domnevamo, da so tovrstne okužbe redke. Med porodom okuženi otroci lahko zbolijo zaradi genitalnih bradavic ali redke respiratorne papilomatoze celo leta kasneje, ne da bi že imeli spolne odnose. Porod s pomočjo carskega reza bi lahko uspešno preprečil okužbo, povzročeno z vaginalnim porodom, vendar samo dokazana okužba s HPV še ni zadosten razlog za carski rez.

Kakšen je imunski odgovor na okužbo s HPV?

Pri večini okuženih s HPV se organizem na okužbo odzove z lokalnim, celičnim odgovorom, ki premaga okužbo in varuje pred kasnej-

šo okužbo z istim genotipom HPV. Pri tretjini nastanejo v krvi protitelesa proti HPV, ki je okužbo povzročil. Nastanek protiteles zaostaja za lokalnim imunskim odgovorom in se kaže v nizkih vrednostih protiteles. Domnevajo, da je vzrok za to posebnost okužbe, ki poteka lokalno in prikrito.

Kateri dejavniki povečujejo tveganje za okužbo s HPV in nastanek predrakavih sprememb?

Tveganje za okužbo povečujeta prvi spolni odnos in številni spolni partnerji, ostali dejavniki pa nastanek predrakavih sprememb iz persistentne okužbe.

Dejavniki, ki povečujejo tveganje za okužbo s HPV, so:

- Prvi spolni odnos v zgodnjih letih (15 let ali manj).
- Številni spolni partnerji (sedem ali več).
- Kajenje (kemične sestavine, ki se sproščajo pri kajenju, poškodujejo celice materničnega vratu in povzročijo, da so ranljivejše in dovzetnejše za poškodbe, ki jih povzročajo visokorizični HPV). Tveganje naj bi bilo večje pri dolgotrajnem in intenzivnem kajenju. V vaginalni sluzi kadilk so namreč ugotovili povišano koncentracijo nikotina in kotinina, snovi, ki ju vsebuje tobačni dim. Pri bakterijski okužbi in nastalih produktih se le-ti lahko spremenijo v karcinogene nitrozamine, snovi, ki povzročajo raka. Kajenje povečuje tveganje za raka materničnega vratu za približno trikrat.

- Nekatere druge spolno prenosljive bolezni, kot je okužba s klamidijo.
- Okužbe s HIV (zmanjšujejo obrambno sposobnost organizma za premagovanje okužbe s HPV).

Ali je uporaba kondoma zadostna zaščita pred okužbo s HPV?

Kondom ne velja za uspešno sredstvo za preprečevanje okužbe s HPV, saj se HPV prenaša s kože na kožo oz. sluznico. Uporabo kondoma zelo priporočamo za preprečevanje ostalih spolno prenosljivih bolezni.

Ali lahko pričakujemo porast okuženosti s HPV?

Da. Pričetetek prvih spolnih odnosov v zgodnjih najstniških letih in menjavanje številnih spolnih partnerjev, zahvaljujoč učinkovitemu preprečevanju zanositve z oralnimi kontraceptivi, omogočajo širjenje okužbe predvsem med mladimi. Zaradi negativnega vpliva HPV na ne povsem dozorele celice materničnega vratu pri mladih deklicah pa opažamo tudi porast predrakavih sprememb materničnega vratu že med 25. in 30. letom. Tudi raka materničnega vratu odkrijemo najpogosteje že med 40. in 45. letom, kar nekaj let prej kot pred desetletji.

Kaj povzročajo HPV?

Nizkorizični HPV povzročajo na vlažni koži okrog spolovila značilne neprijetne genitalne bradavice ali kondilome. To so drugačni HPV od tistih, ki povzročajo bradavice na drugih

predelih kože. Bradavice so mehkejše, bolj gladke površine in se najpogosteje pojavljajo kot posamezne drobne brbončice pri ženski na zunanjem spolovilu, pri moškem pa na penisu ali okrog zadnjične odprtine. Le redko so brbončice številne in prizadenejo večje področje kože zunanjega spolovila. Genitalne bradavice se lahko pojavijo nekaj tednov po spolnem odnosu z okuženo osebo, lahko šele po nekaj mesecih ali pa sploh nikoli.

Redka komplikacija okužbe z visokorizičnimi HPV je nastanek predrakavih sprememb in raka materničnega vratu. Z najnovejšimi raziskavami je bilo ugotovljeno, da so z delovanjem visokorizičnih HPV povezani tudi nekateri drugi raki anogenitalnega področja, tako pri ženskah kot pri moških, pa tudi raki ustne votline in žrela. HPV povzročajo približno 40 % raka zunanjega spolovila in 40 % raka nožnice, 90 % raka zadnjika in približno 20 % raka glave in vratu ter nekatere druge nerakave bolezni, kot so genitalne bradavice (90 %), papilomi grla in redke bolezni npr. rekurentna respiratorna papilomatoza. Pri moških pa povzroča rak penisa in nekatere druge nerakave in rakave bolezni.

Kaj so genitalne bradavice?

Najpogosteje se genitalne bradavice pojavijo okrog vhoda v nožnico, okrog klitorisa, v nožnici, okrog sečnice pa tudi med nožnico in anusom ali samo okrog anusa. Domnevamo, da ženske enako pogosto zbolevajo kot moški. Pri moškem so bradavice najpogosteje na vrhu penisa, testisih ali okrog anusa. Čeprav redko, pa se bradavice, kot posledica različnih oblik

spolnih odnosov, lahko pojavijo tudi v ustih in na začetku grla. Genitalne bradavice ne povzročajo bolečin, pogosto pa so neprijetne in povezane z rahlo zbadajočo bolečino v tem predelu. Če so genitalne bradavice v nožnici ali na materničnem vratu, jih ženske zelo pogosto sploh ne zaznajo. Mlada dekleta, ki zbolijo zaradi genitalnih bradavic, so še posebno prizadeta; bojijo se prenosa okužbe na partnerja, obsodbe partnerja in staršev.

Kako zdravimo genitalne bradavice?

Zdravljenje genitalnih bradavic v obliki mazil ni vedno uspešno. Najsodobnejše je zdravljenje z laserskim uničenjem prizadetega področja ali s podkožnim injiciranjem določenih zdravil. Kljub zdravljenju pa pogosto ostajajo še leta in povzročajo psihično in telesno prizadetost. Genitalne bradavice se pri približno tretjini oseb ponovijo.

Kako ugotovimo, če smo okuženi s HPV?

Večina žensk in moških ne ve, da so okuženi s HPV, vse dokler pri zdravniškem pregledu ne odkrijemo genitalnih bradavic ali predrakavih sprememb materničnega vratu. Genitalne bradavice so tiste spremembe, ki najpogosteje kažejo na okužbo s HPV.

Najzanesljivejši način, da dokažemo trenutno (akutno) okužbo s HPV, je testiranje HPV DNK, pri katerem dokažemo genetski material (DNK) virusov znotraj celic.

Vsak genotip HPV ima svoj lastni zapis DNK. Z laboratorijskim pregledom kože anogenitalnega področja ali sluznice nožnice oz. materničnega vratu je mogoče dokazati prisotnost vi-

rusnih DNK. Najpogosteje se za dokaz okužbe materničnega vratu s HPV uporablja poseben bris materničnega vratu, ki ga imenujemo tudi test HPV. Ali je oseba že prebolela okužbo s HPV, lahko ugotovimo tudi z določitvijo protiteles v krvi, ki pa se izvaja le v raziskovalne namene. Protitelesa v krvi so odraz okužbe le pri približno tretjini oseb, ki so prebolele okužbo s HPV.

Kaj je test HPV?

To je test, s katerim ugotavljamo prisotnost visokorizičnih HPV na materničnem vratu. Za test HPV se trenutno v klinične namene uporablja t. i. metoda HC II (angl. Hybride Capture II). Odvzem brisa z materničnega vratu za testiranje HPV poteka pri ginekološkem pregledu, ločeno od testa PAP, in je povsem neboleča preiskava. Samo določevanje prisotnih HPV oziroma testiranje HPV DNK pa se izvaja v ustreznem mikrobiološkem laboratoriju. Za izvid testa HPV je potrebno počakati le nekaj dni. S HC II metodo naenkrat ugotovimo prisotnost 13 najpogostejših visokorizičnih genotipov HPV. Pozitivni test HPV pomeni prisotnost enega ali več od 13 genotipov HPV.

Kdaj uporabljamo test HPV?

Test HPV uporabljamo za učinkovitejše odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu in ne za dokazovanje okužbe s HPV v primeru kožnih ali genitalnih bradavic.

V skladu z našimi in s svetovnimi priporočili priporočamo test HPV pri ponavljajočih se, začetno patoloških izvidih testov PAP ali po zdravljenju predrakavih sprememb. To velja

le v primeru, ko v brisu materničnega vratu ugotovimo abnormne ploščate celice ali blago diskariotične celice. V primeru začetno patološkega izvida testa PAP (abnormne ploščate celice ali blago diskariotične celice) in pozitivnega testa HPV domnevamo, da so kljub začetno patološkemu brisu, predrakave spremembe res lahko že prisotne, zato je v teh primerih potrebna dodatna preiskava: kolposkopija materničnega vratu in eventualna biopsija. Tudi v Sloveniji smo že leta 2006 sprejeli ustrezna strokovna priporočila za odvzem testa HPV v primeru ponavljajočih se začetno patoloških brisov materničnega vratu. V zaključnem teku pa je tudi ponovni predlog za ureditev plačila testa HPV preko obveznega zdravstvenega zavarovanja.

Kaj pomeni, če je test HPV pozitiven?

Če je test HPV pozitiven, pomeni, da je prisoten eden (ali več) virusov iz skupine 13 visokorizičnih virusov HPV, ki jih s tem testom določamo (HPV 16, HPV 18, HPV 31, HPV 33, HPV 35, HPV 39, HPV 45, HPV 51, HPV 52, HPV 56, HPV 58, HPV 59 in HPV 68).

Ali s testom HPV ugotovimo, kateri HPV je prisoten?

Ne. S testom HPV ugotovimo le prisotnost visokoritičnih HPV, ne pa tudi, kateri genotip od teh virusov je prisoten. Za to so potrebne druge molekularne preiskave, ki pa potekajo predvsem v raziskovalne namene. Razvoj znanosti gre tudi v tej smeri; predvsem se kaže prednost določevanja prisotnosti genotipa HPV 16 in

18, ki povzročata največje tveganje za bolezenske spremembe.

Zakaj je potreben test HPV pri ženskah, ki so že imele konizacijo?

Pri ženskah, pri katerih je bila zaradi predrakavih sprememb materničnega vratu že izvršena konizacija, LLETZ ali kakšen drug poseg, je tveganje za nastanek ponovnih predrakavih sprememb in raka materničnega vratu, povečano. S testom HPV uspešno odkrijemo tiste ženske, pri katerih je to tveganje večje (zaradi perzistentne okužbe z visokorizičnimi HPV) ali pri katerih predrakava sprememba ni bila odstranjena v celoti (skrito žarišče bolezni izven odstranjenega tkiva).

Kako pogosto ponavljamo test HPV?

Praviloma ne pogosteje kot na eno leto, glede na to, da okužba lahko spontano mine, najpogosteje v enem letu. Tako izključimo tiste okužbe, ki spontano izzvenijo.

Kdaj testa HPV ne delamo?

Testa HPV ne uporabljamo v primerih, ko že s samim brisom materničnega vratu odkrijemo hujše predrakave spremembe materničnega vratu ali pa so sumljive spremembe vidne že s prostim očesom. Seveda pa je tudi v teh primerih za ovrednotenje sprememb potrebna kolposkopija oziroma biopsija materničnega vratu.

Testa HPV ne izvajamo pri moških. Pri odvzemu brisa za test HPV s tanke kožne površine penisa pri moškem je izvid testa HPV nezanesljiv in v večini primerov negativen, čeprav so HPV prisotni.

Kaj pa je test PAP, ki ga poznamo že dolgo?

Test PAP napravimo tako, da z materničnega vratu odvzamemo bris s posebno leseno palčko in krtačko. Z odvzemom brisa postrgamo celice z materničnega vratu in materničnega kanala. Odvzeta brisa razmažemo na posebno stekelce. Stekelce za poznejši pregled hranimo v posebni raztopini. Ključni del pregleda stekelca z odvzetima brisoma je pregled postrganih celic pod mikroskopom in ocenitev odvzetih celic glede na predrakave in rakave spremembe.

Od kod ime test PAP?

Test PAP se imenuje po grškem zdravniku Georgu Nikolasu Papanicolaouu, ki je test odkril – test Papanicolaou ali kratko test PAP. V Sloveniji smo bili koncem 50. let, zahvaljujoč dalekovidnosti naših tedanjih strokovnjakov na tem področju, med prvimi državami na svetu, v katerih so ginekologi slovenskim ženskam test PAP priporočali in ga tudi z uspehom uporabljali za odkrivanje raka materničnega vratu. Po nekaj letih uporabe tega testa se je pričelo število primerov raka materničnega vratu na Slovenskem bistveno zmanjševati. Leta 2003 smo pričeli z državnim programom presejanja raka materničnega vratu (ZORA), pri katerem povabimo na pregled in odvzem brisa materničnega vratu vse tiste ženske od 20. do 64.

leta, ki na ginekološkem pregledu in odvzemu brisa niso bile več kot tri leta.

Ali še vedno razvrščamo citološke spremembe materničnega vratu v pet razredov?

Ne. Ugotovitve o citoloških spremembah celic v materničnem brisu smo do nedavnega res razvrščali v pet razredov PAP (od PAP I do PAP V), kar pa smo leta 2006 posodobili. Spremembe v brisu, ki jih ugotovijo v citološkem laboratoriju, se po novem razvrščajo v dva razreda: v prvem razredu so negativni izvidi, v drugem pa patološki izvidi brisov materničnega vratu. Podrobnejše informacije so dostopne na internetni strani državnega programa ZORA.

Kaj pomeni ocena brisa C?

Prvi razred pomeni negativni izvid brisa materničnega vratu. Pri več kot 85 % žensk, ki hodijo na redne preglede brisov, je izvid testa PAP negativen, ker so celice normalne. Izvid preiskave je ocenjen kot A – normalen. Doslej je bil tak bris ocenjen kot PAP I. Prav tako je izvid brisa negativen, če so v njem samo vnetne spremembe. Tak bris, doslej ocenjen kot PAP II, dobi po novem oznako B – reaktivne spremembe.

Drugi razred pomeni patološki izvid brisa materničnega vratu. Če so celice spremenjene, je izvid označen kot C – patološki. V to skupino sodijo vsi brisi, pri katerih ugotovijo blage celične spremembe (prej ocenjene kot PAP II) ali zmerne oziroma hujše celične spremembe (prej PAP III, IV ali V). Ker je skupina patoloških brisov obsežna, povprašajte ginekologa, za kakšne celične spremembe gre v Vašem brisu, saj to vpliva na nadaljnje postopke.

Kaj pomeni ocena brisa C 1, C 3, C 4 itd.?

C 1 pomeni prisotnost atipičnih ploščatih celic, C 3 pomeni blago diskariotične celice, C4 pa pomeni zmerno diskariotične celice. C 5 so hudo diskariotične celice in C 6 so celice, ki kažejo na ploščatocelični karcinom. C 2 so atipične žlezne celice, oznaka C 7 pa pomeni celice, sumljive za adenokarcinom itd.

Zakaj je še vedno tako pomemben test PAP?

Test PAP je presejalni test in je še vedno ključni del rednih preventivnih ginekoloških pregledov, ki jih priporočamo takrat, ko ženska nima ginekoloških težav. Osnovni namen tega testa je odkriti ženske, pri katerih patološko (bolezensko) spremenjenih celic v brisu materničnega ustja in materničnega kanala ni. Test PAP ni diagnostični test, zato so pri vseh ostalih ženskah, pri katerih odkrijemo patološko spremenjene celice, potrebne še dodatne preiskave. Le z dodatnimi preiskavami lahko odkrijemo, za kakšne spremembe gre, morda predrakave, iz katerih bi lahko v desetih ali več letih nastal rak materničnega vratu. Gre za odkrivanje blagih, zmernih ali hujših predrakavih sprememb, še preden ima ženska kakršnekoli težave, zaradi katerih bi morala k zdravniku.

Kako pogosto je izvid testa PAP patološki?

Pri večini žensk je test PAP negativen, kar govori za to, da predrakavih sprememb ni. Pri približno vsaki deseti ženski pa izvid testa kaže na določene bolj ali manj sumljive, patološke spremembe, pri katerih so za potrditev predrakavih sprememb potrebne dodatne

preiskave (test HPV, kolposkopija, ev. biopsija itd.). Vse ženske, ki trdovratno zavračajo preventivne ginekološke preglede in odvzeme brisov materničnega vratu (bris materničnega ustja in materničnega kanala), bi se morale zavedati, da je zdravljenje začetnih, predrakavih sprememb materničnega vratu preprostejše, kratkotrajnejše in bolj uspešno kot pa zdravljenje invazivnega raka materničnega vratu. Pri ženskah v rodni dobi lahko zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu, čeprav redko, sproži prezgodnji porod. Vendar pa je z zdravljenjem predrakavih sprememb mogoče preprečiti raka materničnega vratu. Pri ženskah, ki zbolijo zaradi raka materničnega vratu, še vedno ugotavljamo, da v polovici primerov v zadnjih petih letih niso hodile na ginekološke preglede. Pri večini teh bolnic pa je od zadnjega ginekološkega pregleda minilo več kot 15 let. Med njimi je vsaka deseta, ki je že imela konizacijo.

Kako naredi ginekolog test PAP in kaj vse vpliva na pravilni citološki izvid?

Ključni koraki pri testu PAP so: odvzem brisa materničnega ustja in kanala pri ginekološkem pregledu, razmaz brisov na posebno stekelce, potopitev tega stekelca v posebno alkoholno raztopino ali fiksacija, barvanje celic na stekelcu, ki poteka v citološkem laboratoriju, pregled celic pod mikroskopom ter ocena oz. izvid testa PAP.

Celice za mikroskopski pregled dobi ginekolog, ko pri pregledu s posebnim loparčkom podrsa po površini materničnega ustja in s posebno krtačko odbriše celice iz materničnega kanala. Celice z loparčka in krtačke ginekolog nato čim hitreje razmaže (prenese) na objektno stekelce, na katerem pa mora biti že izpisano ime in priimek ženske, kateri je bil bris odvzet, in pa zaporedna številka brisa. Podatki na stekelcu o ženski, pri kateri je bil bris odvzet, so zelo pomembni, saj je tako onemogočeno, da bi prišlo do zamenjave stekelc in do nepravilne diagnoze. Čim hitreje mora nato ginekolog tudi potopiti celotno stekelce v ustrezno alkoholno raztopino; postopek imenujemo fiksacija in traja vsaj dve uri. Fiksacija je potrebna, da ne pride do osušitve stekelca in s tem do okvare celic, ki so na stekelcu. Odvzem testa PAP ni boleč in traja le nekaj minut.

Pri vsakem odvzemu brisa pa mora ginekolog za žensko, kateri je bil bris odvzet, izpolniti tudi posebno citološko napotnico. Ginekolog nato pošlje v citološki laboratorij stekelce, skupaj s citološko napotnico. Z letom 2006 smo pričeli uporabljati novo citološko napotnico, ki prinaša novosti tako na delu, ki ga izpolni ginekolog, kot pri citološkem izvidu, ki ga izpolnijo presejalci oz. citolopatologi.

Kako opravi pregled brisa materničnega vratu citolog?

V laboratoriju nato tehniki oz. citopatologi celice s posebnim postopkom barvajo, nato pregledajo pod mikroskopom in ocenijo, ali so celice normalne ali pa manj oziroma bolj spremenjene. Seveda je ocena celic mogoča le po pravilnem odvzemu brisa in ustrezni fiksaciji. Ocena celic, ki jo opravijo presejalci oz. citopatologi, je odgovorno in zahtevno delo, od katerega so odvisni nadaljnji ukrepi in nenazadnje življenje

ženske, zato je razumljivo, da morajo biti vsi predhodni koraki pri izvedbi testa PAP kakovostno opravljeni. Glede na Navodila za poenotenje izvidov brisov materničnega vratu, 2. prenovljena izdaja, ki jo je izdal Onkološki inštitut Ljubljana leta 2005, so vsi citološki laboratoriji dolžni hraniti vsa stekelca z brisi sedem let.

Kakšna je razlika med testom PAP in testom HPV?

S testom PAP okrivamo normalne in patološke celice v brisu materničnega vratu, s testom HPV pa prisotnost virusa (pozitiven test HPV) oz. odsotnost virusa (negativen test HPV).

Visokorizični HPV in rak materničnega vratu

Rak materničnega vratu je zelo redka komplikacija okužbe s HPV. Najbolj raziskane so rakotvorne ali karcinogene spremembe, ki jih povzročajo visokorizični HPV na celicah materničnega vratu. Spremembe potekajo pogosto več let, preko blagih do hujših predrakavih, in le v izjemno redkih primerih, če predrakavih sprememb ne odkrijemo in zdravimo, lahko privedejo tudi do raka materničnega vratu. Predrakave spremembe materničnega vratu imenujemo tudi cervikointraepitelijske spremembe ali s kratico CIN. Glede na stopnjo patoloških sprememb, jih označujemo s CIN 1,2 ali 3, pri čemer je CIN 3 najhujša predrakava sprememba.

Ali visokorizični HPV povzročajo tudi druge vrste rakov?

Čeprav že nekaj časa vemo, da viskorizični HPV ključno vplivajo na nastanek raka materničnega vratu, pa najnovejše raziskave kažejo tudi na povezavo z nastankom raka zadnjika ali analnega raka pri moškem. Z delovanjem HPV povezujemo tudi rak zunanjega spolovila in nožnice pri ženski in penisa pri moškem. Prav tako naj bili povezani s HPV nekateri raki žrela, ustne votline in tonzil. Pri bolnikih, okuženih s HIV, so okužbe s HPV in nastanek rakov, povezanih s HPV, pogostejši.

Kakšno je breme s HPV povezanih bolezni v svetu?

Rak materničnega vratu je drugi najpogostejši rak pri ženskah v svetu, zaradi katerega je leta 2002 zbolelo 493.000 in umrlo 274.000 žensk. Večina bolnic je bila iz nerazvitih držav, kar 83 %. Bolnice z rakom materničnega vratu so v večini mlajše od 55 let, kar pomeni, da bolezen ne prizadene le ženske v njenem socialnem in poklicnem življenju, pač pa tudi njeno družino. Zaradi delovanja HPV nastanejo tudi nekateri raki anusa, zunanjega spolovila, nožnice, ustne votline in žrela; to naj bi leta 2002 povzročilo raka kar pri 68.300 ženskah in moških v svetu. HPV povzročajo tudi nastanek hujših predrakavih sprememb materničnega vratu; število obolelih je nekajkrat višje kot pa število bolnic z rakom. Zdravljenje predrakavih sprememb lahko vpliva na prezgodnji porod v naslednji nosečnosti, povzroča psihofizično obremenitev bolnice tudi kasneje po zdravljenju in ima nenazadnje tudi ekonomski vpliv. Nekateri HPV, kot sta HPV 6 in 11, povzročajo nastanek respiratorne papilomatoze in genitalnih bradavic. Genitalne bradavice so nerakava, a neprijetna in težko

ozdravljiva bolezen. Po podatkih iz Združenih držav Amerike je leta 2000 bolezen prizadela 3,6 % moških in 4,1 % žensk v starosti od 16 do 44 let.

Koliko žensk letno zboli v Sloveniji zaradi raka materničnega vratu in predrakavih sprememb?

Za rakom materničnega vratu v Sloveniji zboli okrog 150 žensk na leto, starih najpogosteje od 35 do 45 let. Zaradi tega raka umre v Sloveniji vsako leto 30–40 žensk. Zaradi predrakavih sprememb, večinoma hujših, je vsako leto v Sloveniji zdravljenih več kot 2000 žensk. K upadanju števila bolnic z rakom materničnega vratu je bistveno pripomogel državni program za presejanje ZORA.

Kateri visokorizični HPV najpogosteje povzročajo raka materničnega vratu?

Najpogostejša sta HPV 16 in HPV 18, ki povzročata nastanek približno 70 odstotkov vseh rakov materničnega vratu.

Primarna preventiva ali kako preprečiti okužbo s HPV?

S primerno in kontinuirano spolno vzgojo lahko do neke mere vplivamo na spolno vedenje mladostnikov in s tem na manjšo verjetnost okužbe s HPV. Uporaba kondoma je priporočljiva zaradi preprečevanja ostalih spolno prenosljivih bolezni, vendar pa ne preprečuje okužbe s HPV v vseh primerih.

Ženske se seveda morajo zavedati nujnosti rednih odvzemov brisov materničnega vratu zaradi pravočasnega odkrivanja že prisotnih predrakavih sprememb materničnega vratu. Vendar pa so to že sekundarni preventivni ukrepi, kar pomeni odkrivanje že bolezenskih sprememb, ki so posledica okužbe s HPV, in ne preprečevanje okužbe same.

V zadnjih dveh letih je postalo cepljenje proti HPV najbolj obetajoča oblika preprečevanja okužbe z nekaterimi najpogostejšimi HPV, s tem pa tudi najsodobnejši in učinkovit pristop k preprečevanju predrakavih sprememb in raka materničnega vratu, nekaterih drugih rakov pa tudi genitalnih bradavic.

Katera cepiva proti HPV so na voljo in kako delujejo?

Na voljo sta dve t. i. profilaktični cepivi, ki temeljita na cepljenju z virusom podobnimi delci (VLP, angl. virus like particles). Poznamo štirivalentno cepivo, ki preprečuje okužbo s HPV 16, 18, 6 in 11, in bivalentno cepivo, ki preprečuje okužbo s HPV 16 in 18. Štirivalentno cepivo je v Evropi dovoljeno za uporabo pri preprečevanju predrakavih sprememb in raka materničnega vratu, za preprečevanje predrakavih sprememb zunanjega spolovila ter genitalnih bradavic. Dvovalentno cepivo je v Evropi dovoljeno za uporabo pri preprečevanju predrakavih sprememb in raka materničnega vratu.

Virusom podobni delci vzpodbujajo nastanek protiteles, ki delujejo proti mali (anti-L2) in veliki (anti-L1) plaščni beljakovini HPV in ne morejo povzročiti okužbe.

Nastala nevtralizirajoča protitelesa sodijo v skupino IgG in se izločajo iz seruma v sluznico materničnega vratu. Protitelesa tako pre-

prečujejo vstop nekaterim genotipom HPV v celice in preprečujejo, da bi prišlo do okužbe in vseh posledic.

Kako učinkoviti sta cepivi proti HPV?

Obe cepivi sta zelo učinkoviti pri preprečevanju predrakavih sprememb in raka maternič-nega vratu, ki ju povzročata HPV 16 in 18. Štirivalentno cepivo preprečuje tudi okužbo s HPV 6 in 11 in tako zelo učinkovito preprečuje nastanek genitalnih bradavic. Obe cepivi sta učinkoviti, imunogeni in varni. Pred kratkim je Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) pripravila posebno poročilo o ugotovitvah glede cepljenja proti HPV (do vključno septembra 2008) in poročilo govori v prid cepljenju in varnosti cepiv (poročilo je dostopno tudi na internetni strani).

Ali imata cepivi proti HPV kakšne stranske učinke?

Cepivi nimata resnejših stranskih učinkov. Najpogostejši pojav je rdečina in oteklina na vbodnem mestu, podobno kot pri ostalih cepljenjih. Podatki o morebitnih stranskih učinkih se zbirajo in analizirajo sproti.

Po podatkih Centra za nalezljive bolezni iz Združenih držav Amerike, objavljenih februarja letos, je bilo v Združenih državah Amerike razdeljenih že 23 milijonov odmerkov štirivalentnega cepiva. Stranski učinki, v 94 % so bili blagi, so se pojavili le pri 0,01 % vseh cepljenjih.

Kako poteka cepljenje?

Obe cepivi je potrebno injicirati v mišico, najpogosteje v nadlaht. Popolno cepljenje vključuje tri odmerke cepiva, tako pri štirivalentnem kot tudi pri dvovalentnem cepivu. Cepljenje je zaključeno v pol leta.

Kdaj najbolj priporočamo cepljenje?

Najbolj učinkovito je cepljenje deklic v otroški dobi, med 10. in 13. letom starosti, predno pričnejo s spolnimi odnosi in do okužbe s HPV še ni prišlo.

Kako poteka cepljenje v drugih državah EU oz. v Združenih državah Amerike?

Tako v EU kot tudi v Združenih državah Amerike poteka cepljenje s štirivalentnim cepivom že od leta 2006. Cepljenje z dvovalentnim cepivom poteka v EU od leta 2007. V Združenih državah Amerike zaenkrat dvovalentnega cepiva še ne uporabljajo. V 14 državah EU so se že odločili za vključitev cepljenja proti HPV v redni program cepljenj otrok. Podobno se bo septembra 2009 zgodilo tudi v Sloveniji. Cepljene bodo vse deklice, s štirivalentnim cepivom, v starosti 11 let. Cepljenje ne bo obvezno, starši, ki bodo želeli, da bi bila njihova deklica cepljena, bodo podpisali privolitev za cepljenje. Seveda pa bodo dobili starši še pred cepljenjem vse potrebne informacije. Želimo si, da bi bilo cepljenih vsaj 80 % naših deklic, saj se bo tako prekinil začarani krog prenosa okužbe in bomo lahko do neke mere zaščitili pred okužbo tudi dečke. Podobno poteka tudi cepljenje v ZDA.

Ali obstajajo kakšni zadržki zoper množično uporabo cepiva proti HPV?

Ne. Ne vemo še zanesljivo, ali bo potrebno cepljenje po nekaj letih ponoviti, čeprav sedanji izsledki raziskav kažejo proti temu. Prav tako potekajo še raziskave o uspešnosti cepljenja žensk do 45. oz. 55. leta starosti pa tudi glede uspešnosti cepljenja dečkov itd.

Raziskave o učinkovitosti cepiva so izvajali pri ženskah od 16. do 24. leta starosti. Kakšna bo učinkovitost pri mlajših deklicah?

Raziskave pri deklicah med 9. in 15. letom starosti seveda niso mogle vključevati raziskav učinkovitosti glede preprečevanja predrakavih sprememb in raka materničnega vratu, saj pri deklicah, ki še niso imele spolnih odnosov, ginekološki pregledi in odvzemi brisov materničnega vratu niso bili mogoči. Raziskave so z gotovostjo potrdile, da se tudi pri teh deklicah po cepljenju razvijejo protitelesa proti antigenom tistih HPV, ki jih vsebuje posamezno cepivo. Raven protiteles je bila celo nekoliko višja kot pri ženskah med 16. in 24. letom starosti, zato ni razloga, da učinkovitost tudi pri teh deklicah ne bi bila podobna kot pri ženskah po 15. letu.

Kakšni naj bi bili najpomembnejši učinki množičnega cepljenja deklic proti HPV?

Osnovni namen profilaktičnega cepljenja deklic je zmanjšati nastanek persistentne okužbe s HPV 16 in HPV 18, s tem pa preprečiti nastanek hujših predrakavih sprememb in raka materničnega vratu, kar pričakujemo pri več kot 70 % žensk. Obe cepivi preprečujeta v določeni meri tudi okužbo z nekaterimi sorodnimi HPV kot so HPV 31, 45, 33 in drugi, zato pričakujemo, da bo odstotek primerov preprečitve raka materničnega vratu celo nekoliko višji, do 80%. Domnevamo, da se bo število bolnic s predrakavimi spremembami materničnega vratu pričelo zmanjševati po 10 do 15 letih in raka materničnega vratu približno po 20 letih. V primeru štirivalentnega cepiva je pričakovati zmanjševanje števila genitalnih bradavic že po približno petih letih. Pričakujemo pa tudi zmanjševanje nekaterih redkejših vrst raka, povezanih z delovanjem HPV, npr. raka zunanjega spolovila in nožnice, vendar v poznejših letih. Vsekakor pa ostajajo priporočila o nujnosti rednih ginekoloških pregledov in odvzemih brisov materničnega vratu tudi po cepljenju nespremenjena.

Cepivi ne zdravita že prisotnih posledic okužbe s HPV!

Če je ženska že imela spolne odnose, se kljub temu priporoča cepljenje?

Da. Raziskave so pokazale, da tri od štirih žensk, ki so že imele spolne odnose, niso bile okužene s HPV 16 ali 18, zato je cepljenje priporočljivo tudi za njih. Verjetnost, da bi bila ženska okužena z vsemi štirimi genotipi HPV, je minimalna, manj kot 0,01 %. Torej lahko tudi v teh primerih pričakujemo dobrobit cepljenja.

Štirivalentno cepivo je dobilo dovoljenje za uporabo, glede na opravljene raziskave, do 26. leta starosti in dvovalentno do 25. leta starosti žensk.

Ali je pred cepljenjem žensk, ki so že imele spolne odnose, priporočljivo opraviti testiranje HPV?

Ne. S testiranjem HPV ne ugotovimo, kateri od 13 visokorizičnih HPV je prisoten, zato tudi ne vemo, če smo okuženi s katerim od HPV, proti katerim ščitita cepivi. Prav tako ne moremo ugotoviti, če je ženska že prebolela okužbo, kajti pozitiven test HPV kaže na trenutno okužbo. Višina protiteles se ugotavlja le v raziskovalne namene in le pri tretjini žensk lahko odraža že prebolelo okužbo.

Ali lahko priporočamo cepljenje nosečnicam?

Ne. Čeprav raziskave niso pokazale škodljivega vpliva cepiv na plod, je teh raziskav premalo. Če ženska med cepljenjem zanosi, nadaljnje cepljenje preložimo na čas po porodu. Ž enska med cepljenjem lahko doji. Če ženska med cepljenjem zanosi, ni potrebno opraviti umetne prekinitve nosečnosti.

Ali cepivi ščitita proti vsem HPV, ki povzročajo raka maternično vratu?

Ne. Cepivi ščitita pred okužbo s HPV 16 in 18, ki povzročata raka maternično vratu, v približno 70 %. Ker ne preprečujeta okužbe z vsemi HPV, ki povzročajo raka maternično vratu, to je 100 %, so redni odvzemi brisov maternično vratu, v skladu s priporočili in navodili ginekologa ali ginekologinje, še vedno nujno potrebni tudi po cepljenju. Cepivi tudi ne ščitita pred ostalimi spolno prenosljivimi okužbami, zato je še vedno, za zaščito pred

temi, zelo priporočljiva uporaba kondomov in kakovostna spolna vzgoja.

Kje se lahko cepimo proti HPV?

Cepimo se lahko na številnih mestih, podobno kot to velja za ostala cepljenja. V kolikor potrebujemo dodatne informacije, je najbolje poklicati Inštitut za varovanje zdravja (IVZ) v Ljubljani ali obiskati njihovo internetno stran. Pred cepljenjem se bo zdravnik izčrpno pogovoril z Vami oz. Vam dal dodatna pojasnila ob vprašanjih, ki bi Vas še zanimala.

Cepljenje 11-letnih deklic, ki ga načrtujemo za jeseni 2009, bo za starše brezplačno, cepljenje vseh ostalih oseb pa ostane samoplačniško.

Ali s cepljenjem deklic proti HPV nagovarjamo k hitrejšemu in intenzivnejšemu spolnemu življenju?

Nobenih podatkov ni, ki bi kazali na to, da cepljenje proti HPV povečuje zgodnejše spolne odnose ali spolne aktivnosti. Nasprotno, raziskave kažejo, da so po cepljenju deklic spolni odnosi malo verjetni; ukrepi, ki povečujejo varnejšo spolnost mladostnic, ne vodijo k povečanju števila spolnih odnosov.

Najpomembnejša dejavnika, ki vplivata na to, kdaj bo mladostnica prvič imela spolne odnose, sta: vrednote (starostna meja primernosti prvih spolnih odnosov), ki veljajo med vrstniki in uporaba alkohola ali celo drog. Zato so starši pri izobraževanju mladostnikov najpomembnejši. S svojim vplivom oz. pogovorom o varni spolnosti in spolnih odnosih lahko zmanjšujejo negativen vpliv okolja, uporabo alkohola ali drog. Raziskave kažejo, da mladostnice, ki so o

tem poučene, kasneje pričnejo s spolnimi odnosi kot tiste, ki te vzgoje niso bile deležne.

Cepljenje je tudi priložnost, da se starši odkrito pogovorijo s hčerko o spolnosti, o varnih spolnih odnosih in o odgovornosti, ki jo spolnost prinaša. Za to pa je pomembna ne le telesna pač pa tudi duševna zrelost.

Ali bo cepljenje zaradi lažnega občutka varnosti vplivalo na povečanje nezaščitenih spolnih odnosov in tako privedlo do povečanja pojavnosti drugih spolno prenosljivih bolezni?

Ne. Na vprašanje sem deloma že prej odgovorila. Starši in mladostniki morajo vedeti, da se virusi, kot so HPV, HIV, virus herpesa in hepatitis B, prenašajo pri spolnih odnosih, pa vendar ne povzročajo enakih simptomov in v zdravstvenih problemov. Uporaba kondoma je, razen pri HPV, najbolj zanesljiva zaščita pred spolno prenosljivimi okužbami.

Osveščenosti o spolno prenosljivih boleznih je v razvitem svetu in v Sloveniji dobra in ji veliko pozornosti namenjajo tudi v šolskem sistemu in zdravstvenih zavodih. Vsekakor pa imajo tudi v tem primeru največjo sporočilno vrednost prav navodila in svetovanje staršev ali skrbnikov.

Misel, da bi zaradi preprečevanja ene spolno prenosljive okužbe prišlo do povečanja drugih spolnih okužb, zavračajo tudi vse do sedaj objavljene raziskave.

Kaj pa cepljenje dečkov?

Pri različnih metodah izračuna stroškovne učinkovitosti je bilo ugotovljeno, da pri 80-odstotni precepljenosti deklic, naj ne bi bilo nujno potrebno cepljenje dečkov, zaradi zmanjšanja možnosti prenosa okužbe, bi pa povečevalo stroške cepljenja. Cepljenje dečkov ni vključeno v redni program cepljenj v nobeni od držav EU.

Vsekakor pa s strokovnega in človeškega stališča menim, da je preprečevanje okužb s HPV pomembno tudi pri dečkih in/ali moških in ima individualno seveda tudi zanje lahko velik pomen.

Zakaj je cepljenje proti HPV pomembno?

Cepljenje proti HPV pomeni pomemben in sodoben zdravstveni ukrep na področju preprečevanja raka materničnega vratu. Gre za ukrep primarne preventive, ker pomeni preprečevanje okužbe s HPV, s tem pa tudi zmanjševanje ne le umrljivosti, pač pa tudi diagnostičnih postopkov, kontroliranja in zdravljenja žensk s predrakavimi spremembami in raka – ne le raka materničnega vratu, pač pa tudi nekaterih drugih s HPV povezanih rakavih in nerakavih bolezni.

V Sloveniji imamo organiziran sistem cepljenj na zavidljivo visoki svetovni ravni. Dobro načrtovane priprave za izvajanje cepljenja proti HPV v Sloveniji že potekajo. Imamo pa tudi dobro organiziran državni program presejanja za raka materničnega vratu (ZORA), ki ga še izboljšujemo in ki nam zagotavlja varnost tudi v prihodnje.

Kako se lahko brez cepljenja zaščitimo pred okužbo s HPV?

Najbolj učinkovito se zaščitimo tako, da nikoli v življenju nismo na noben način spolno aktivni.

Tveganje lahko pomembno zmanjšamo, če imamo v življenju le enega spolnega partnerja, ki pa ima prav tako le enega spolnega partnerja.

Z uporabo kondoma tveganje za okužbo s HPV verjetno nekoliko zmanjšamo.

Kje lahko najdem več podatkov o HPV, o testiranju HPV in o odkrivanju raka maternično vratu ter o cepljenju?

Poleg že omenjenih domačih internetnih naslovov je veliko podatkov mogoče med drugim pridobiti tudi na internetnih straneh Svetovne zdravstvene organizacije (WHO), Evropskega centra za preprečevanje nalezljivih bolezni (ECD), Ameriškega centra za nalezljive bolezni (CDC) in Ameriškega nacionalnega inštituta za raka (NCCN) itd.

http://www.who.int/en/

http://ecdc.europa.eu/index.html

http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/hpv/default.htm

http://www.cancer.gov/cancertopics/hpv-vaccines

www.cancer.org.

Ali lahko povzamete najpomembnejša dejstva o HPV?

- Okužbe s HPV so zelo pogoste, prenašajo se predvsem pri spolnih odnosih.
- Več kot polovica spolno aktivnih žensk ali moških se v življenju vsaj enkrat okuži s HPV.

- Okužba s HPV se razvije že 1 do 4 leta po pričetku spolnih odnosov (v prvem letu približno 20 %)
- Najvišji odstotek okuženih je med 20. in 30. letom starosti.
- Pri 9 od 10 žensk, okuženih s HPV, okužba spontano izzveni že po enem letu.
- HPV 6 in 11 povzročata predvsem nastanek benignih papilomov grla in genitalnih bradavic.
- HPV 16 in HPV 18 povzročata nastanek večine predrakavih sprememb in raka maternično vratu.
- HPV 16 in HPV 18 povzročata tudi nastanek nekaterih rakov zunanjega spolovila, nožnice, anusa, ustne votline, grla in žrela.
- HPV 16 in HPV 18 povzročata pri moškem nastanek nekaterih rakov penisa, anusa, ustne votline, grla in žrela.
- Ugotavljanje okužbe s HPV (test HPV) priporočamo pri ženskah z začetno patološkimi brisi maternično vratu in po zdravljenju predrakavih sprememb.
- Cepljenje bo učinkovito ščitilo pred okužbo z dvema najpogostejšima visokorizičnima genotipoma HPV in preprečevalo posledice okužbe.
- Tudi po cepljenju bodo potrebni redni ginekološki pregledi in odvzemi brisov maternično vratu.

prostovoljstvo.org

Pripravila: prof. dr. Marjetka Uršič Vrščaj, dr. med.
Uredila: prim. Marija Vegelj Pirc, dr. med.
Lektorirala: Mojca Vivod Zor
Fotografija: Janez Koprivec, dr. med.
Zasnova in izvedba: www.design-demsar.si
Tisk: Present d.o.o.
Prva izdaja / Naklada 3000 izvodov / Ljubljana 2009 /
Izdajo omogočil: FIHO