

## Bolezni, ki jih povzročajo humani virusi papiloma, in preprečevanje s cepljenjem

Marjetka Ursič Vrščaj

### Povzetek

Okužbe s humanimi virusi papiloma (HPV) so zelo pogoste spolno prenosljive bolezni, ki se značilno pojavijo kmalu po začetku spolne dejavnosti. Breme z njimi povezanih bolezni, rakavih in nerakavih, je veliko za ženske in moške. HPV, ki prinašajo veliko tveganje, visokotvegani ali onkogeni HPV pri ženskah povzročajo raka materničnega vratu, nožnice in zunanega spolovila, pri moških pa raka penisa ter pomemben delež raka žrela in raka zadnjika pri ženskah in moških.

Pred nekaj leti sta bili izdelani cepivi, ki preprečujeta okužbo z 2 genotipoma, ki povzročata raka (HPV 16 in 18). Pri neokuženih osebah v približno 95 % učinkovito preprečujeta bolezni, ki jih povzročata oba genotipa, ne zdravita pa okužbe. Profilaktični cepivi sta prvi, ki so ju naredili, da bi pri človeku preprečevali raka.

### Uvod

Razvoj znanosti je v zadnjih desetletjih omogočil spoznanje, da virusi povzročajo pomemben delež rakov. Trajne okužbe z virusi, bakterijami ali paraziti naj bi bile vzrok kar za 18 % rakov; v Evropski uniji naj bi bil ta delež nekoliko manjši, približno 10-odstoten. Okužbe z virusi naj bi povzročale predvsem raka jeter, materničnega vratu, zunanega spolovila, nožnice, želodca, limfatičnega tkiva in mehurja. Pri virusni okužbi je cepljenje najučinkovitejši ukrep v primarni preventivi, to je pri preprečevanju okužbe, s tem pa tudi rakov, ki jih ti virusi povzročajo (1). Pričakujemo, da bo cepljenje v prihodnosti učinkovito pripomoglo k zmanjšanju nekaterih vrst raka.

Okužbe z anogenitalnimi HPV so najpogostejša spolno prenosljiva bolezen, ki se pri mladostnikih lahko pojavi v 30 do 40 %, že nekaj mesecev po prvem spolnem odnosu. Tveganje za okužbo s HPV je v celotnem življenju do 80-odstotno. Večina okužb izzveni v 12 do 18 mesecih, 10 do 15 % okužb pa postane kroničnih, perzistentnih ter nevarnih za razvoj predrakavih sprememb in raka. Različne bolezni, ki jih povzročajo okužbe s HPV pri ženskah in moških, so odraz različnih spolnih odnosov: nepenetrantnih, vaginalnih, analnih, oralnih, heteroseksualnih ali homoseksualnih. HPV, ki povzročajo veliko tveganje, imenujemo jih tudi visokotvegani ali onkogeni HPV, povzročajo nastanek predrakavih sprememb in RMV (skoraj 100 %), predrakavih sprememb in raka zunanega spolovila (70 %), raka nožnice (80 %), zadnjika (90 %) in grla (12–60 %), pri moških pa tudi raka penisa (40 %). Pri ženskah in moških okužbe s HPV, ki so povezane z majhnim tveganjem (najpogosteje HPV 6 in 11), povzročajo nastanek genitalnih bradavic in papilomskih izrastkov grla (2). Pred kratkim sta bili izdelani cepivi, ki preprečujeta okužbo z 2 najpogostejšima genotipoma, ki povzročata raka (HPV 16 in 18). Pri neokuženih osebah v približno 95 % učinkovito pre-

prečujeta bolezni, ki jih povzročata oba genotipa, ne zdravita pa okužbe. Profilaktični cepivi sta prvi, ki so ju naredili, da bi pri človeku preprečevali raka (1).

### Rak materničnega vratu

Prav pri raku materničnega vratu (RMV) je bila perzistentna okužba s HPV, ki povzročajo veliko tveganje, prvič prepoznana kot ključni dejavnik za nastanek te oblike raka (3). HPV 16 in 18 povzročata približno 70 % RMV. Invazivni RMV se iz blagih do hudih predrakavih sprememb razvija več let, kar večinoma omogoča pravočasno ukrepanje. Po podatkih Registra raka za Slovenijo je RMV osmi najpogostejši rak pri ženskah vseh starosti v Sloveniji. Med 34. in 49. letom je drugi najpogostejši rak (4). Glede na najnovejše podatke Registra Zora je leta 2009 za RMV zbolelo 129 žensk, leta 2008 pa 130. Vsako leto zaradi RMV umre približno 30 do 40 žensk. Vsako leto odkrijemo več kot 1000 žensk, ki imajo hude predrakave spremembe ali CIN 3 (cervikointraepitelna sprememba) (4). Po zdravljenju predrakavih sprememb se statistično značilno poveča tveganje za prezgodnje porode in s tem povezane zaplete za otroka in mater, kar kažejo tudi slovenski podatki. Približno desetina bolnic, ki so bile operirane zaradi predrakavih sprememb in ki ne hodijo na redne ginekološke preglede, pozneje zbolijo zaradi invazivnega RMV.

Odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu (sekundarna preventiva) že več kot 50 let temelji na odvzemu brisa materničnega vratu ali testu PAP. Organizirano presejanje za RMV se je v Sloveniji začelo leta 2003 (državni program Zora), po več kot 40 letih t. i. pasivnega presejanja. Z vključitvijo triaznega testa HPV novembra 2010 pri vseh slovenskih ženskah z začetno patološkimi brisi materničnega vratu lahko pričakujemo učinkovitejše odkrivanje teh sprememb in preprečevanje RMV. Tudi najnovejši izsledki raziskav potrjujejo, da je z odkrivanjem HPV, ki povzročajo veliko tveganje (test HPV DNA, po metodi HC2) na materničnem vratu, mogoče učinkoviteje odkrivati predrakave spremembe kot s klasičnim brisom materničnega vratu. Občutljivost testa HPV pri citološkem izvidu neopredeljene atipične ploščate celice (APC-N, v angleški literaturi ASC-US) za odkrivanje CIN 2 je za 16 % večja kot pri ponavljajočih se brisih materničnega vratu. Občutljivost za odkrivanje CIN 3 pa je za 14 % večja, brez statistično pomembne razlike glede specifičnosti. Največji pomen testa HPV je še vedno v njegovi negativni napovedni vrednosti. Če s testom HPV ne odkrijemo onkogenih HPV (negativen test HPV, metoda HC2), lahko z več kot 99-odstotno verjetnostjo trdimo, da pri preiskovani ženski ni predrakavih sprememb materničnega vratu (5).

Kljub številnim ukrepom pri odkrivanju predrakavih sprememb tudi v državah z najdaljšimi in najboljše organiziranimi

presejalnimi programi ni pričakovati, da bi RMV lahko povsem izkoreninili. Ključna težava je v tem, da v svetu in pri nas določen delež žensk (četrtnina ali več) ne hodi na redne ginekološke preglede (6). Pri ženskah, ki kljub večkratnemu povabilu ne pridejo na odvzem brisa materničnega vratu, predrakavih sprememb ni mogoče odkriti in jih seveda tudi ni mogoče zdraviti. Ključno dejstvo je, da predrakave spremembe in zgodnji RMV ne povzročajo ginekoloških težav in tako te ženske potrjujejo v zmotnem prepričanju, da so zdrave. Kako ukrepati? Ena od možnosti bo morda samoodvzem testa HPV pri tistih ženskah, ki na ginekološke preglede ne hodijo (obetajoči izsledki raziskav).

Zdravo življenje poveča odpornost organizma in sposobnost obrambe pred okužbo, ne more pa je preprečiti. Mlade moramo nujno usmerjati k zdravi in varni spolnosti ter uporabi kondoma, čeprav kondom okužbe s HPV ne preprečuje 100-odstotno. Najuspešnejše preprečevanje so redni, preventivni odvzemi brisov materničnega vratu in preventivno cepljenje, ki se je začelo leta 2007 in poteka že po vsem svetu (sliki 1, 2).

Evropska agencija za zdravila (EMA, posodobitev 2010) priporoča cepljenje s štirivalentnim cepivom, ki vsebuje virusom podobne delce HPV 6, 11, 16 in 18, po 9. letu starosti, brez zgornje omejitve starosti (16). Cepivo se uporablja za zaščito pred predrakavimi spremembami materničnega vratu, zunanjega spolovila in nožnice ter RMV, ki jih povzročajo nekateri genotipi HPV, ki so povezani z velikim tveganjem. Cepivo se pri ženskah priporoča tudi za preprečevanje anogenitalnih bradavic, ki jih povzročajo specifični genotipi HPV. Nova evropska priporočila iz leta 2010 se ne omejujejo samo na zaščito pred genotipi v cepivu, ampak so indikacije postavljene širše.

Ameriška Agencija za hrano in zdravila (FDA, posodobitev 2010) priporoča uporabo štirivalentnega cepiva za preprečevanje raka zunanjega spolovila in nožnice, ne glede na starost (17). Pri ženskah med 9. in 26. letom starosti cepljenje preprečuje naslednje bolezni, ki jih povzročajo HPV 6, 11, 16 in 18: RMV, anogenitalne bradavice, *in situ* adenokarcinom materničnega vratu, vse stopnje predrakavih sprememb (CIN 1, 2, 3), hujše predrakave spremembe zunanjega spolovila (VIN 2, 3) in hujše predrakave spremembe nožnice (VaIN 2, 3). Ameriška priporočila vključujejo tudi cepljenje moških. Cepljenje s štirivalentnim cepivom se uporablja za preprečevanje anogenitalnih bradavic, ki jih povzročata HPV 6 in 11, pri dečkih in mladih moških od 9. do 26. leta. V isti starostni skupini se štirivalentno cepivo uporablja tudi za preprečevanje predrakavih sprememb in raka zadnjika, ki jih povzročajo HPV 6, 11, 16 in 18, tako pri ženskah kot tudi pri moških.

**Slika 1.** Posodobljene evropske in ameriške indikacije za uporabo štirivalentnega cepiva.

### **Predrakave spremembe ter rak zunanjega spolovila in nožnice**

HPV, ki povzročajo veliko tveganje, so povezani z nastankom večine rakov nožnice, zunanjega spolovila in predrakavih sprememb, predvsem pri ženskah, mlajših od 50 let. V Sloveniji zaradi raka zunanjega spolovila in nožnice vsako leto zbolijo približno 70 žensk (4). Presejanja za ti dve vrsti raka ni. Približno tretjina bolnic s predrakavimi spremembami ali z rakom zunanjega spolovila oz. nožnice je bila v preteklosti že zdravljena zaradi patoloških sprememb materničnega vratu, kar potrjuje skupni dejavnik tveganja, to je okužbo s HPV.

Primarna preventiva ali cepljenje proti okužbi s HPV se kaže kot najučinkovitejši ukrep za zmanjševanje raka zunanjega spolovila in nožnice (1) (slika 1).

### **Rak zadnjika**

Ploščatocelični ali skvamozni rak zadnjika je v približno 90 % povezan z okužbo s HPV. Intraepitelna neoplazija (AIN) je predstopnja invazivnega raka. Po podatkih Registra raka v Sloveniji vsako leto odkrijemo približno 30 bolnic in bolnikov z rakom zadnjika in analnega kanala (4). Tudi za odkrivanje predrakavih sprememb in raka zadnjika ni presejanja. Tudi v tem primeru se cepljenje napoveduje kot učinkovit ukrep (5). Okužbe z HPV, ki povzročajo veliko tveganje, še posebno s HPV 16, displazije in tudi rak zadnjika so pogostejši pri osebah, okuženih z virusom HIV, in pri moških, ki imajo spolne odnose z moškimi (2) (slika 1).

### **Rak penisa**

Rak penisa je redka bolezen. V Združenih državah Amerike je incidenca manj kot 1 na 100.000 moških. 40 % rakov penisa naj bi nastalo kot posledica okužbe s HPV, ki povzročajo veliko tveganje, najpogosteje s HPV 16 in 18. Glede na to, da je rak penisa redek, bo vpliv cepljenja na populacijski ravni majhen, toliko večji pa bo, ker bo preprečeval anogenitalne bradavice (2) (slika 1).

### **Raki glave in vratu**

Raki glave in vratu so v svetu po pogostosti šesti. Čeprav je bila dokazana povezava med delovanjem HPV in nastankom raka zadnjika, pa je šele nedavno postalo očitno, da HPV povzročajo tudi nekatere skvamozne celične rake glave in vratu, predvsem pri moških, mlajših kot 50 let, ki niso kadili ali pili čezmernih količin alkohola (7). S HPV povezani skvamozni raki naj bi se pojavljali predvsem na korenu jezika in nebnci (2).

### **Pljučni rak**

Čeprav bodo za odgovor potrebne dodatne raziskave, nekateri sedanji podatki kažejo na možno povezavo med adenokarcinomom in okužbo s HPV, ki povzročajo veliko tveganje (8).

### **Anogenitalne bradavice**

Anogenitalne bradavice niso smrtno nevarna bolezen, so pa zelo neprijetne, hitro se prenašajo, so težko ozdravljive in se pogosto ponavljajo. Najpogostejša povzročitelja pri ženskah in moških sta HPV 6 in 11. Pojavnost se v nekaterih državah, tudi v Sloveniji, povečuje. Uporaba kondoma, ki je primarni preventivni ukrep za preprečevanje anogenitalnih bradavic, ni učinkovita. Cepljenje s štirivalentnim cepivom proti okužbi s HPV, preprečuje okužbo s HPV 6 in 11, ki sta v več kot 90 % povzročitelja anogenitalnih bradavic (slika 1). Najpogosteje povzročata tudi redko recidivno respiratorno papulomatozo, ki pogosto povzroča obstrukcijo dihal in zahteva kirurško ukrepanje (1, 2).

### **Profilaktično cepljenje proti HPV**

Odkritje o vzročni povezavi med okužbo s HPV in nastankom RMV je vodilo k pospešenim raziskavam o cepivih, s katerimi bi lahko učinkovito zmanjšali RMV in nekatere druge s

HPV povezane bolezni. Namen profilaktičnega cepljenja je spodbuditi imunski sistem, da prepozna in uniči virus ter tako prepreči okužbo. Raziskovanje cepiv proti HPV je postalo intenzivnejše po leti 1991, ko je Zhou s sodelavci ugotovil, da posamezne beljakovine L1 genotipa HPV 16 spontano tvorijo popolno kapsulo viriona (9). Te delce, ki jih sestavlja rekombinantna beljakovina L1, imenujemo virusom podobni delci (angl. virus like particles, VLP). To so prazne lupine, ki ne vsebujejo genoma virusa in niso sposobne okužbe ali karcinogenetskega delovanja, povzročajo pa nastanek nevtralizirajočih protiteles pri cepljeni osebi. Njihova posebna lastnost je, da so specifični za vsak genotip posebej (npr. VLP HPV 16, VLP HPV 18, VLP HPV 11). S tem je povezan tudi nastanek specifičnih protiteles proti določenemu genotipu HPV, ki jih kot virusom podobne delce vsebuje cepivo. Poenostavljeno rečeno: katere bolezni bomo lahko preprečevali s cepljenjem, je odvisno od virusom podobnih delcev določenega genotipa HPV v cepivu. Ker sta genotipa HPV 16 in 18 vzročno povezana z nastankom več kot 70 % RMV, so virusom podobni delci genotipov HPV 16 in 18 sestavni del obeh cepiv, ki imata dovoljenje za uporabo pri ljudeh. Štrivalentno cepivo ščiti pred okužbo s HPV 6, 11, 16 in 18, dvovalentno cepivo pa pred okužbo s HPV 16 in 18 (10). Zaradi t. i. navkrižne zaščite lahko pričakujemo večjo učinkovitost cepiv tudi pri preprečevanju okužb z nekaterimi drugimi najpogostejšimi genotipi HPV, na kar kažejo nekateri izsledki raziskav. Vendar pa raziskave niso bile načrtovane, da bi odkrili ta odgovor, zato zanesljivejših izsledkov še ni.

Evropska agencija za zdravila (EMA, posodobitev 2010) priporoča cepljenje z dvovalentnim cepivom, ki vsebuje virusom podobne delce HPV 16 in 18, od 10. do 25. leta starosti. Cepivo se uporablja za zaščito pred predrakavimi spremembami materničnega vratu in RMV, ki jih povzročajo nekateri genotipi HPV, ki povzročajo veliko tveganje (18). Nova evropska priporočila iz leta 2010 se tudi pri tem cepivu ne omejujejo samo na zaščito pred genotipi v cepivu, ampak so indikacije postavljene širše.

Ameriška Agencija za hrano in zdravila (FDA, posodobitev 2010) priporoča uporabo dvovalentnega cepiva za preprečevanje vseh stopenj predrakavih sprememb materničnega vratu (CIN 1, 2, 3), *in situ* adenokarcinoma materničnega vratu in RMV, ki jih povzročata genotipa HPV 16 in 18, in sicer pri ženskah od 10. do 25. leta (19).

**Slika 2.** Posodobljene evropske in ameriške indikacije za uporabo dvovalentnega cepiva.

## Cepljenje proti HPV v Evropi

Cepljenje proti HPV se je začelo leta 2006 in se je v nekaj letih razširilo po vsem svetu. V državne programe cepljenja se je uvajal zelo različno, prav tako je veliko razlik v načinu izvajanja, precepljenosti in ozaveščanju o koristnosti in varnosti cepljenja.

Razširjeno poročilo o zbiranju podatkov o cepljenju proti HPV v Evropi je bilo objavljeno leta 2010 (11). Pobudnik ustanovitve strokovnega načrta oz. projekta VENICE 2 (angl. Vaccine European New Integrated Collaboration Effort) je bil Evropski center za preprečevanje in kontroliranje bolezni (ECDC). Sodelujejo vse članice Evropske unije (27 držav) ter Islandija in Norveška. Najpomembnejši cilj tega načrta je zbiranje podatkov o programih cepljenja proti HPV v posame-

znih državah, kdaj so se začeli in kako potekajo. Najnovejše poročilo iz leta 2010 temelji na izpolnjenih vprašalnikih, ki jih je vrnilo vseh 29 sodelujočih držav. Prvi podatki o cepljenju proti HPV v Evropi so bili objavljeni že leta 2007 in 2008, z imenom VENICE 1; vključenih je bilo le 28 evropskih držav (12, 13). Uvajanje cepljenja proti HPV v državne imunizacijske programe je v Evropi potekalo v dveh korakih: priporočila in utemeljitev o cepljenju so najprej pripravile posvetovalne strokovne skupine posamezne države, dokončna potrditev pa je temeljila na odločitvi uradnih zdravstvenih vodilnih ustanov. Leta 2008 je cepljenje podprla le polovica posvetovalnih strokovnih skupin. Podatki iz julija 2010 kažejo, da je od 29 držav pozitivno mnenje o uvedbi cepljenja pripravilo 21 posvetovalnih strokovnih skupin in v 18 državah je cepljenje že uvedeno v državne programe cepljenja. Podatki govorijo v prid vedno večjemu zaupanju v pomembnost, učinkovitost in varnost cepljenja. Med 18 državami, ki so cepljenje proti HPV že vključile v svoje programe, je bila leta 2006 prva Avstrija, leta 2007 Belgija, Francija, Nemčija, Italija, Portugalska, Španija in Združeno kraljestvo, leta 2008 pa so sledile Danska, Grčija, Irska, Luksemburg, Norveška, Romunija in Švedska. Leta 2009 so se pridružile še Slovenija, Nizozemska in Latvija. V 11 od teh 18 držav so začetek cepljenja nadgradili s t. i. prehodnim podaljšanim obdobjem državnega programa cepljenja (angl. catch up programme), pri katerem so za obdobje enega do dveh let vključene tudi deklice in mlajše ženske, starejše od 11 ali 12 let.

V evropskih državah, kjer cepljenje proti HPV leta 2010 še ni bilo vključeno v državni program cepljenja, je bil najpomembnejši dejavnik pri odločanju pomanjkanje finančnih sredstev in še vedno neorganizirano presejanje za RMV (vzhodnoevropske države). Le v 2 državah se je pojavil tudi pomislek o trajanju zaščite in pomenu učinkovitosti cepljenja, glede na že obstoječe presejanje za RMV (11).

Vključitev cepljenja proti HPV v programe cepljenja je bila v Evropi namenjena deklicam, le v Avstriji deklicam in dečkom. V polovici od 18 držav so bile izbrana osnovna ciljna skupina deklice, stare 12 let (Avstrija, Danska, Latvija, Luksemburg, Nizozemska, Norveška, Romunija in Združeno kraljestvo). V Sloveniji smo uvedli cepljenje 12-letnih deklic (glede na razpored sistematskih zdravniških pregledov). V Italiji so začeli s cepljenjem 11-letnih deklic, na Portugalskem 13-letnih deklic, v Franciji so se odločili za cepljenje 14-letnih deklic. Prehodno podaljšano obdobje državnega programa cepljenja je bilo v različnih državah še bolj raznoliko: le v Belgiji in Luksemburgu so se odločili za enako obdobje, to je od 13. do 18. leta (11). Na Danskem je bilo to obdobje od 15. do 17. leta, v Franciji od 15. do 23. leta in v Združenem kraljestvu od 13. do 17. leta. V večini držav cepljenje poteka v javnih zavodih, zdravstvenih ustanovah ali šolah, lahko pa tudi v vseh teh ustanovah. V javnih zdravstvenih ustanovah poteka cepljenje na Danskem, v Italiji, na Nizozemskem in Portugalskem. V okviru šolskega programa cepimo v Sloveniji, na Irskem, Norveškem in Švedskem. V večini držav je redno cepljenje brezplačno (15/18), v 2 državah le delno (Belgija, Francija), samoplačniško pa je v Avstriji. Tudi v prehodno podaljšanem obdobju državnega programa cepljenja je v večini držav, ki izvajajo tak program, cepljenje brezplačno (7/9) (11).

V poročilu VENICE 2 so podatki o precepljenosti le iz 7 od 13 držav, ki so ob cepljenju vzpostavile tudi sistem beleženja

cepljenih oseb. Iz nekaterih držav, ki so uvedle redno cepljenje pred kratkim, podatkov še ni bilo. V letu 2010 je bila precepljenost z vsemi 3 odmerki v državah, ki so sporočile podatke, 17- do 81-odstotna, kar kaže na veliko razpršenost. Do 30-odstotna precepljenost je bila v Franciji, Luksemburgu in na Norveškem. V 2 državah je bila precepljenost malenkost nad 50 % (Danska, Italija), največja pa je bila v Združenem kraljestvu (81 %) in na Portugalskem (80 %) (11). Precepljenost deklic v programih prehodno podaljšane obdobja cepljenja je bila največja na Danskem (73 %), v 5 državah pa je bila od 29- do 56-odstotna (Francija, Luksemburg, Nizozemska, Portugalska in Združeno kraljestvo).

Glede na poročilo VENICE 2 iz leta 2010 so med državami še velike razlike v precepljenosti, kar napoveduje potrebo po ozaveščanju strokovne in laične javnosti o pomenu, učinkovitosti in varnosti cepljenja. Le v 2 državah je bila precepljenost v okviru rednega programa več kot 60-odstotna; tako velika je bila le v 1 državi, kjer poteka tudi program podaljšane obdobja cepljenja.

### Cepljenje proti HPV v Združenih državah Amerike, Avstraliji in Kanadi

V Združenih državah Amerike se je cepljenje začelo junija 2006, in sicer so cepili deklice, stare 11 do 12 let, v programu prehodno podaljšane cepljenja pa deklice in ženske, stare od 13 do 26 let. Za podobno starost je bilo septembra 2007 cepljenje uvedeno tudi v Kanadi. V Avstraliji se je cepljenje začelo najprej, junija 2007, in sicer za dečke, stare od 9 do 15 let, ter deklice in ženske, stare od 9 do 26 let (14). Aprila 2008 je cepljenje postalo del rednega državnega programa cepljenja za deklice, stare od 12 do 13 let. Bilo je brezplačno, potekalo pa je v okviru šolskega programa. V programu prehodno podaljšane cepljenja, ki je trajal 2 leti, se je bilo mogoče cepiti do 26. leta. Tako v Avstraliji kot v Kanadi cepljenje poteka v javnih zavodih, kar praviloma omogoča boljšo precepljenost. Precepljenost v Avstraliji je skoraj 80-odstotna in tudi po 2 letih dosega 70 %. Končal pa se je tudi dveletni program prehodno podaljšane cepljenja. Avstralski strokovnjaki so leta 2009 že objavili prve izsledke o učinkovitosti štirivalentnega cepiva pri cepljenih osebah v splošni populaciji. Ugotovljeno je bilo, da se je pojavnost novih genitalnih bradavic pri ženskah, mlajših od 27 let, ki so bile leta 2007 cepljene s štirivalentnim cepivom, zmanjšala za 60 %. Nasprotno se v enakem obdobju pojavnost genitalnih bradavic pri ženskah, starejših od 27 let, ki niso bile cepljene, ni zmanjšala (15). Uvajanje cepljenja v Združenih državah Amerike je potekalo v javnih in zasebnih zavodih. Precepljenost je bila med 26 % do 30 %. Najnovejši podatki kažejo na nekoliko višje odstotke precepljenosti deklic, starih od 13 do 17 let, ki so prejele vsaj 1 odmerek cepiva (okrog 35 %) (14).

### Cepljenje proti HPV drugod po svetu

Največja korist cepljenja proti HPV se kaže v nerazvitih državah, kjer je zbolevanje zaradi RMV najpogostejše, hkrati pa ni možnosti za učinkovito odkrivanje predrakavih sprememb in presejanje. Številne dobrodelne organizacije, kot je Globalna zveza za cepiva in imunizacijo (GAVI), ob sodelovanju farmacevtskih hiš, ki proizvajata cepivi, skušajo cepivo čim učinkoviteje razdeliti tudi v teh državah (14).

### Cepljenje proti HPV v Sloveniji

Cepljenje proti HPV je v Sloveniji samoplačniško 5 let, v državnem programu cepljenja pa je kot neobvezno cepljenje od jeseni 2009. Cepljenje poteka v šestem razredu osnovne šole, priključeno je rednemu sistematskemu pregledu. Strokovna skupina za pripravo priporočil o cepljenju proti HPV je pripravila strokovna izhodišča in priporočila leta 2007. Precepljenost slovenskih deklic v rednem programu cepljenju z vsemi 3 odmerki je bila leta 2010 (po 1 letu) približno 50-odstotna, torej je bila cepljenja vsaka druga deklica. To nas uvršča v sredino evropskih držav, seveda pa je potreben dobro načrtovan in pretehtan pristop vseh, ki pri cepljenju sodelujejo, da se bo odstotek povečal. Zanimivo je, da je bila precepljenost po slovenskih regijah različna, največja na Koroškem in Celjskem in najmanjša v ljubljanski in obalno-kraški regiji. Povsod tam, kjer so bili dobro ozaveščeni starši, šolski strokovnjaki in šolski zdravniki, je bil delež cepljenih deklic največji. Kako pa bo v prihodnosti? Z novimi dognanji o povezanosti okužbe s HPV in nastankom različnih vrst raka ter z novimi indikacijami za preprečevanje si bo cepljenje proti HPV zelo verjetno uspešno utiralo pot med ljudi. Veliko koristnih informacij o cepljenju proti HPV v Sloveniji je mogoče pridobiti na medmrežnih straneh Inštituta za varovanje zdravja Republike Slovenije.

### Posodobljene evropske in ameriške indikacije za uporabo štirivalentnega in dvovalentnega cepiva proti HPV

Cepivi proti HPV sta učinkoviti in varni. Zadnja posodobitev evropskih in ameriških priporočil o cepljenju proti HPV je bila objavljena leta 2010 (sliki 1, 2). Ker se indikacije ves čas dopolnjujejo in v kratkem pričakujemo nove, je pomembno vedeti, da je nove podatke mogoče ves čas preverjati na spletnih straneh agencije EMA (Evropska agencija za zdravila) in FDA (ameriška Agencija za hrano in zdravila), prav tako pa tudi podrobnejše informacije o varnosti cepiva, npr. na [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov).

### Literatura

1. Frazer IH, Leggart GR, Mattarollo SR. Prevention and treatment of papillomavirus-related cancers through immunization. *Annu Rev Immunol*. 2011; 29: 111–38.
2. Barrosso LH, Wilkin T. Human papillomavirus vaccination in males: The state of the science. *Curr Infect Dis Rep* 2011; 13: 175–80.
3. Bosch FX, de SS. Human papillomavirus and cervical cancer burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 3: 3–13.
4. Register raka za Slovenijo. Poročilo za leto 2007, Onkološki inštitut Ljubljana, 2009.
5. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition. 2008. European Communities. Belgium.
6. Poročilo o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2007 in 2008. Onkološki inštitut Ljubljana 2009.
7. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol* 2010; 11: 781–89.
8. Rezaei A, Laber A, Ghim S, Jensen AB, Kloecker G. The role of human papilloma virus in lung cancer: a review of the evidence. *Am J Med Sci* 2009; 338: 64–7.
9. Zhou J, Sun XY, Stenzel DJ, Frazer IH. Expression of vaccinia recombinant HPV L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells

- is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology* 1991; 185: 251–7.
10. Garland SM, Smith JS. Human papillomavirus vaccines. Current status and future perspectives. *Drugs* 2010; 70(9): 1079–98.
  11. Dorleans F, Giambi C, Dematte L, Cotter S, Stefanoff P, Merckiene J, et al, on behalf of the VENICE 2 project gatekeepers group. The current state of introduction of human papillomavirus vaccination into national immunisation schedules in Europe: first results of the VENICE 2010 survey. *Euro Surveill.* 2010; 15 (47): pii = 19730.
  12. King LA, Levy-Bruhl D, O'Flanagan D, Bacci S, Lopalco OL, Kudjawu Y, et al. Introduction of human papillomavirus (HPV) vaccination into national immunisation schedules in Europe: results of the Venice 2007 survey. *Euro Surveill.* 2008; 13 (33): pii=18954.
  13. Levy-Bruhl D, Bousquet V, King LA, O'Flanagan D, Bacci S, Lopalco OL, et al. The current status of introduction of HPV vaccination into national immunisation schedules in Europe. Results of the Venice 2008 survey. *Eur J Cancer*, 2009; 45 (15): 2709–13.
  14. Garland SM and Smith JS, Human Papillomavirus Vaccines. Current Status and Future prospects. *Drugs* 2010; 70 (9); 1029–98.
  15. Fairley C, Hocking J, Chen M, et al. Rapid decline in warts after national quadrivalent HPV vaccine program. *Sex Transm Infect* 2009;58:499-502.
  16. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000703/WC500021146.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000703/WC500021146.pdf)
  17. <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/vaccines/approved-products/ucm186957.htm>
  18. [http://www.ema.europa.eu/docs/sl\\_SI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000721/WC500024634.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000721/WC500024634.pdf)
  19. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/Approved-Products/UCM094042>
- 