

## Ključna sporočila o rabi kondoma

Bojana Pinter

Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva 3, Ljubljana

### Povzetek

Dosedanje raziskave kažejo, da raba moškega kondoma pomembno ščiti pred številnimi spolno prenosljivimi okužbami, podatki o zaščitnem učinku kondoma pred okužbo s človeškimi papilomavirusi (HPV) pa so bili dolgo časa nejasni. Že dolgo je sicer znano, da lahko raba kondoma ščiti pred pojavom genitalnih bradavic, cervikalne intraepitelijske neoplazije (CIN) in rakom materničnega vratu ter pospeši regresijo CIN, očiščenje virusa HPV pri ženskah ter pospeši regresijo s HPV povezanih lezij penisa. Novejše raziskave so pokazale manjše tveganje okužbe s HPV ob dosledni rabi kondoma tako pri ženskah kot pri moških. Raziskave tudi kažejo, da bi lahko raba kondoma zmanjšala tveganje napredovanja raka materničnega vratu, saj izpostavljenost neoplastičnih epitelijskih celic materničnega vratu semenski tekočini okrepi tumorogenezo z induciranjem vnetnih in angiogenih poti v cervikalnem epiteliju. Zato je redna in dosledna raba kondoma priporočljiva za zmanjšanje genitalnega prenosa HPV in zmanjšanje incidence raka materničnega vratu.

**Ključne besede:** RMV, spolno prenosljive okužbe, HPV, raba kondoma

### Uvod

Genitalna okužba s človeškimi papilomavirusi (HPV) je povezana z nastankom raka materničnega vratu, s predrakavimi spremembami materničnega vratu, anogenitalnimi bradavicami in z drugimi anogenitalnimi raki (1). Raziskave kažejo, da so glavni dejavniki tveganja genitalnih okužb s HPV pri ženskah: nov moški spolni partner, večje vseživljenjsko število spolnih partnerjev tako pri ženskah kot pri njihovih moških partnerjih, nemonogamen moški partner. Trenutna poglobljena ukrepa za preprečevanje raka materničnega vratu sta presejanje za raka materničnega vratu ter cepljenje proti HPV (2).

Dosedanje raziskave kažejo, da raba moškega kondoma, če se uporablja pravilno in dosledno, pomembno ščiti pred številnimi spolnim prenosljivimi okužbami (SPO), tudi če ne prepreči prenosa s kože na kožo na mestu, kjer ni zaščite s kondomom (3). Podatki o zaščitnem učinku kondoma pred okužbo s HPV in povezanimi lezijami materničnega vratu so bili dolgo časa nejasni. V sistematičnem pregledu in meta-analizi raziskav (večinoma presečnih) iz leta 2002 in 2004 so nekonsistentni rezultati pokazali, da raba kondoma verjetno ne prepreči okužbe s HPV, čeprav lahko zaščiti pred pojavom genitalnih bradavic, cervikalne intraepitelijske neoplazije (CIN) ali rakom materničnega vratu (1) ter pospeši regresijo

CIN, očiščenje virusa HPV pri ženskah ter pospeši regresijo s HPV povezanih lezij penisa (3). Te ugotovitve so odmevale v priporočilu ameriškega Centra za nadzor bolezni in preventivo (Center for Disease Control and Prevention, CDC) o preprečevanju raka materničnega vratu leta 2004. Kljub opozorilu avtorjev sistematičnega pregleda (4), da presečne študije niso primerne za ocenjevanje učinkovitosti kondoma, je bil zaključek poročila, da kondomov ni mogoče priporočiti za primarno preprečevanje raka materničnega vratu, čeprav dokazi kažejo na učinkovitost proti raku materničnega vratu. Tako je leta 2004 ameriška Uprava za hrano in zdravila dopolnila označevanje kondomov z informacijo o pomanjkanju dokazov o zaščitnem učinku kondoma pred okužbo s HPV (1).

Pogled na zaščitno vlogo kondoma je začela spreminjati prospektivna ameriška raziskava, objavljena leta 2006, ki je pokazala 70 % manjše tveganje okužbe s HPV ob dosledni rabi kondoma (5). Kljub tem dokazom so se tudi pri nas v Sloveniji v letih priprav na cepljenje proti HPV, ki je bilo uvedeno leta 2009, pojavljali glasovi proti kondomu. Na nestrokovno in škodljivo diskreditacijo kondoma smo opozorili ginekologi v Mreži nosilcev varovanja spolnega in reproduktivnega zdravja mladostnikov s svojim mnenjem o promociji cepljenja proti HPV, objavljenim v reviji *Isis* v maju 2007, kjer smo poudarili: »Uvedbo cepljenja proti HPV mora spremljati celostna informacija,

predvsem je treba vedno hkrati poudarjati varnejšo spolnost. Pri obveščanju o cepljenju, žal, nekateri strokovnjaki zmanjšujejo pomen uporabe kondoma. Menimo, da je opuščanje uporabe kondoma z namenom spodbujanja cepljenja proti HPV nestrokovno in neodgovorno, saj vemo, da dosledna uporaba kondoma prepreči prenos HPV v 70 % ter hkrati dovolj dobro preprečuje tudi prenos drugih spolno prenosljivih okužb.« (6). Na osnovi novejših raziskav so stališča CDC sedaj spremenjena: »...v nekaj prospektivnih raziskavah so ugotovili, da kondom varuje pred genitalno okužbo s HPV.« (7). Svetovna zdravstvena organizacija pa priporoča celosten pristop v obravnavi raka materničnega vratu. V primarno preventivo tako uvršča cepljenje proti HPV ter promocijo rabe kondoma in oskrbo s kondomi, poleg tega pa še spolno vzgojo o varni spolnosti, obrezovanje moških in opozarjanje na to, da je kajenje nevarno tudi za nastanek raka materničnega vratu. V sekundarno preventivo uvršča presejanje in zdravljenje predrakavih sprememb, v terciarno preventivo pa zdravljenje raka materničnega vratu (8).

V prispevku bomo pregledali najpomembnejše raziskave o učinkovitosti rabe kondoma pri preprečevanju okužbe s HPV, očiščenju HPV in pospeševanju regresije CIN ter s HPV povezanih lezij penisa pri moških ter pojasniti morebitni mehanizem zaščitnega učinka kondoma na tumorogenezo.

### **Raba kondoma in okužba s HPV pri ženskah**

Za vpogled v učinkovitost kondoma proti HPV-okužbi je pomembna ameriška raziskava Winerjeve in sod., objavljena leta 2006, kjer so vsake štiri mesece pregledali 82 študentk, ki ob začetku raziskave še niso imele spolnih odnosov, in prospektivno beležili njihovo spolno dejavnost, rabo kondomov in okužbo s HPV. Dekleta, katerih partnerji so v osmih mesecih pred HPV testiranjem dosledno (100 %) uporabljali kondom, so imela za 70 % manjše tveganje okužbe s HPV v primerjavi z dekleti, katerih partnerji so uporabljali kondom pri manj kot 5 % spolnih odnosih. Pogosta raba kondoma, opredeljena kot raba kondoma v 50–99 % spolnih odnosih, je za 50 % znižala incidenco okužb s HPV. Raziskava je nedvomno potrdila, da dosledna raba moškega kondoma zmanjša tveganje genitalne okužbe s HPV (5).

V ameriški prospektivni raziskavi, objavljeni leta 2006, so med 49 HPV pozitivnimi mladostnicami preučevali povezanost potencialnih dejavnikov, kot so raba kondoma, spolno vedenje in sočasne SPO s trajanjem genitalnih okužb s HPV. Opazovanje je trajalo

več kot dve leti. Ugotovili so, da je očištek hitrejši pri mladostnicah, ki so uporabljale kondom v več kot 60 %. Dolgotrajnejša HPV okužba je bila pogostejša pri okužbi z onkogenimi tipi HPV in ob sočasni okužbi s *Chlamydia trachomatis* ali *Trichomonas vaginalis*. Zgodnejši očištek HPV je bil opažen pri mladostnicah, ki niso imele več spolnih partnerjev v času okužbe s HPV. Te ugotovitve podpirajo preventivna priporočila o zmanjševanju števila spolnih partnerjev, dosledni rabi kondoma in presejanju na SPO (9).

### **Raba kondoma in regresija CIN**

Pri ženskah s trdovratnimi okužbami s HPV je povečano tveganje progresije CIN. Prenos HPV med spolnimi partnerji lahko ohranja virusno okužbo in tako lahko posledično vpliva na klinični potek CIN. V nizozemski raziskavi učinka rabe kondoma na regresijo CIN in očiščena HPV, objavljeni leta 2003, so randomizirali ženske z relativno majhnimi lezijami CIN in njihove moški spolne partnerje na skupino, ki je uporabljala kondom (72 parov) in skupino, ki kondoma ni uporabljala (76 parov). Vsakih 3–6 mesecev so opravili kolposkopijo, citologijo in testiranje na HPV ter na začetku raziskave biopsijo materničnega vratu. Pri ženskah v skupini s kondomi je bila v dveh letih pri CIN kumulativna regresijska stopnja 53 % v primerjavi s 35 % v skupini brez uporabe kondoma. Dveletni kumulativni očištek HPV je bil 23 % v skupini žensk z uporabo kondoma, in 4 % v skupini žensk brez uporabe kondoma. Ugodni učinek rabe kondoma se je pokazal že po šestih mesecih rabe. Raziskovalci so zaključili, da raba kondoma spodbuja regresijo CIN in očištek HPV (10).

V sistematičnem pregledu osmih prospektivnih raziskav o učinkovitosti moških kondomov pri preprečevanju okužbe s HPV in displazije materničnega vratu iz leta 2014 so v štirih študijah dokazali statistično pomembno zaščitni učinek dosledne uporabe kondomov na okužbo s HPV in pojav CIN (4). V preostalih štirih študijah je bil prav tako opažen zaščitni učinek kondoma, ki pa ni bil statistično značilen. Raziskovalci zaključujejo, da je pri dosledni rabi kondoma bistveno manjše tveganje okužbe s HPV in večja verjetnost očiščenja obstoječe okužbe s HPV ter večja možnost za regresijo CIN. Raziskovalci opozarjajo, da je učinek kondoma v raziskavah morda celo podcenjen zaradi nedosledne rabe ali napak pri uporabi, če v študijah tega dosledno ne preverjajo. Prav tako je možno, da imajo uporabniki kondomov več spolnih partnerjev in so zato bolj izpostavljeni okužbi kot manj dosledni uporabniki z manj partnerji, zato opazovana razlika v zaščiti v raziskavah ni tako velika, kot

če bi bilo spolno vedenje vseh enako. Poleg tega je lahko navajanje redne in dosledne rabe kondoma zaradi norm in časovne oddaljenosti manj verodostojno. Glede na ugotovitve raziskav omenjeni strokovnjaki priporočajo spodbujanje rabe kondoma, ker:

- HPV cepivo ne ščiti pred vsemi HPV genotipi, ki so povezani z rakom materničnega vratu in anogenitalnimi bradavicami, zato lahko redna raba kondoma ščiti pred okužbami z HPV genotipi, ki jih ni v cepivu;
- raba kondoma pospeši očiščenje okužbe s HPV, ker se zmanjša stalen prenos virusa med spolnima partnerjema;
- raba kondoma pospeši regresijo CIN lezij, zato bi hipotetično v nekaterih primerih kirurško zdravljenje morda ne bilo potrebno;
- raba kondoma lahko zmanjša ponovne okužbe s HPV pri ženskah, ki so že bile zdravljenje zaradi CIN, zato bi bila hipotetično ob rabi kondoma manjša verjetnost za razvoj raka materničnega vratu (4).

#### Raba kondoma in okužba s HPV pri moških

V mednarodni prospektivni raziskavi (ZDA, Mehika, Brazilija), objavljeni leta 2013, so 3323 moških razdelili v skupine glede na spolno vedenje (96 % je bilo heteroseksualnih moških) in partnerstvo in opazovali pogostost anogenitalne okužbe s HPV in očiščenje HPV glede na rabo kondoma v obdobju štirih let. Med moškimi brez stalnega spolnega partnerja je bilo tveganje okužbe s HPV dvakrat manjše pri tistih, ki so vedno uporabljali kondomi v primerjavi s tistimi, ki nikoli niso uporabljali kondomov. Verjetnost očiščenja okužbe z onkogenim HPV je bila za 30 % večja med nemonogamnimi moškimi, ki so vedno uporabljali kondom pri nestalnih partnerjih v primerjavi z moškimi, ki nikoli niso uporabljali kondomov. Pri monogamnih moških ni bilo učinka rabe kondoma na okužbo z HPV ali njegovo očiščenje. Raziskovalci zaključujejo, da je pri moških potrebno spodbujati rabo kondoma v kombinaciji s cepljenjem proti HPV (11).

Lezije penisa, povezane s HPV, so pogoste pri moških, ki so spolni partnerji žensk s CIN. Naravni potek in klinični pomen teh lezij je nejasen. V nizozemski raziskavi, objavljeni leta 2003, so randomizirali ženske s CIN in njihove moške spolne partnerje glede na rabo kondomov. Pri moških so preverili, ali imajo lezije penisa in HPV-okužbo. Mediani čas spremljanja je bil 13,1 meseca. Rezultate so ocenili pri 57 moških v skupini s kondomom in pri 43 moških iz skupine brez kondoma. Uporaba kondoma je skrajšala povprečni

čas regresije ploskih lezij penisa za 2,1-krat, učinka pa ni bilo opaziti pri papularnih lezijah. Pri HPV-negativnih moških je bil bistveno krajši mediani čas do regresije ploskih lezij (3,8 meseca) v primerjavi z moškimi s HPV-pozitivnim statusom (8,5 mesecev). Tako je raziskava potrdila, da je regresija ploskih lezij penisa odvisna od HPV statusa in hitrejša ob rabi kondoma. Raziskovalci so zaključili, da je pozitiven učinek rabe kondoma verjetno posledica preprečevanja prenosa virusov med spolni partnerji (12).

#### Mehanizem zaščitnega delovanja kondoma

Metaanalize in sistematični pregledi raziskav kažejo, da je v splošni populaciji moških srednjih let mogoče najti HPV DNA v semenski tekočini (ST) v 10 do 16 % primerov (13). Okužba s HPV je pri moških povezana z neplodnostjo (14) in s pojavom nekaterih genitourinarnih rakov (15). Prenos HPV iz moškega na žensko je dejavnik tveganja raka materničnega vratu. Zato je pomembna tudi zaščita pred prenosom HPV z rabo kondoma. Morebitni zaščitni mehanizem delovanja kondoma je v tem, da kondom fizikalno prepeči izmenjevanje telesnih tekočin, kot sta ST in vaginalni izločki pri osebah okuženih s HPV (4,11,12). Pri ženskah, ki so že okužene s HPV, pa se z rabo kondoma zmanjša izpostavljenost s HPV okuženih cervikalnih celic ST (16), ki vsebuje številne vnetne mediatorje, ki regulirajo rast tumorjev (17).

V južnoafriški raziskavi, objavljeni leta 2012, so raziskovali vlogo ST pri uravnavanju rasti neoplastičnih celic materničnega vratu in tumorogeneze. Z uporabo celic cervikalnega adenokarcinoma materničnega vratu (HeLa celice) *in vitro* so ugotovili, da ST spodbudi izražanje vnetnih encimov prostaglandin endoperoksid sintaze 1 in 2 (PTGS1 in PTGS2), citokinov interleukina (IL) -6 in -11 ter vaskularnega endotelijskega rastnega faktorja A (VEGF-A). Da bi raziskali vlogo ST pri rasti tumorskih celic *in vivo*, so ksenografsko vsadili HeLa celice pod kožo hrbta miši. Intra-peritonealno dodajanje ST je hitro in znatno povečalo hitrost rasti tumorja in velikost HeLa celic pri miših. Prav tako kot *in vitro* so tudi *in vivo* potrdili, da ST pospeši izražanje vnetnih encimov PTGS, citokinov in VEGF-A. Poleg tega ugotovili, da ST poveča velikost krvnih žil v ksenograftih HeLa celic. Raziskava je potrdila, da ST inducira vnetne poti, tvorbo citokinov, ekspresijo VEGF-A in celično proliferacijo v neoplastičnih celicah materničnega vratu (17). V nadaljevanju so raziskovalci na *in vitro* HeLa celicah ugotovili, da je ST okreplila izražanje proangiogenih hemokinov IL-8 in onkogene GRO. Ugotovitve kažejo, da bi po-

navljajoča se izpostavljenost neoplastičnih epitelij-skih celic materničnega vratu semenski tekočini pri spolno aktivnih ženskah lahko okrepi tumorogenezo z induciranjem vnetnih in angiogenih poti v cervikalnem epiteliju (18).

### Zaključek

Tveganje okužbe s HPV in posledičnim rakom materničnega vratu lahko, poleg s cepljenjem proti HPV in presejalnimi pregledi, zmanjšamo z dosledno rabo kondoma. Dosledna raba kondoma ščiti tudi pred okužbami s HPV genotipi, ki jih ni v cepivu, pospeši očiščenje okužbe s HPV in regresijo CIN ter lahko zmanjša ponovne okužbe s HPV pri ženskah, ki so že bile zdravljenje zaradi CIN. Raba kondoma zmanjša izpostavljenost semenski tekočini in lahko tako zmanjša tveganje raka materničnega vratu, saj izpostavljenost neoplastičnih epitelij-skih celic materničnega vratu semenski tekočini okrepi tumorogenezo z induciranjem vnetnih in angiogenih poti v cervikalnem epiteliju. Zato je redna in dosledna raba kondoma priporočljiva za zmanjšanje genitalnega prenosa HPV in zmanjšanje incidence raka materničnega vratu.

### Literatura

- Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis.* 2002;29(11):725–35.
- Chelimo C, Wouldes TA, Cameron LD, Elwood JM. Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. *J Infect.* 2013;66(3):207–17.
- Holmes KK, Levine R, Weaver M. Effectiveness of condoms in preventing sexually transmitted infections. *Bull World Health Organ.* 2004;82(6):454–61.
- Lam JU, Rebolj M, Dugué PA, Bonde J, von Euler-Chelpin M, Lynge E. Condom use in prevention of Human Papillomavirus infections and cervical neoplasia: systematic review of longitudinal studies. *J Med Screen.* 2014;21(1):38–50.
- Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, Koutsky LA. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 2006;354(25):2645–54.
- Pinter B, Zagode Krenčič A, Pavičević L, Rožič Vičič N, Anderle A, Podlipnik M et al. Strokovna mnenja o promociji cepljenja proti HPV. *Isis.* 2017;16(5):12.
- Center for Disease Control and Prevention. Condom Effectiveness. Fact Sheet for Public Health Personnel. Atlanta: Center for Disease Control and Prevention; 2019 [cited 2019 Oct 1]. Available from: <https://www.cdc.gov/condomeffectiveness/latex.html>
- World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. Geneva: World Health Organization; 2019 [cited 2019 Oct 1]. Available from: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)
- Shew ML, Fortenberry JD, Tu W, Juliar BE, Batteiger BE, Qadadri B, Brown DR. Association of condom use, sexual behaviors, and sexually transmitted infections with the duration of genital human papillomavirus infection among adolescent women. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(2):151–6.
- Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Berkhof J, Westenberg PJ, Meijer CJ. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer.* 2003;107(5):811–6.
- Pierce Campbell CM, Lin HY, Fulp W, Papenfuss MR, Salmerón JJ, Quiterio MM, Lazcano-Ponce E, Villa LL, Giuliano AR. Consistent condom use reduces the genital human papillomavirus burden among high-risk men: the HPV infection in men study. *J Infect Dis.* 2013;208(3):373–84.
- Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, van den Brule AJ, Snijders PJ, Starink TM, Berkhof J, Meijer CJ. Condom use promotes regression of human papillomavirus-associated penile lesions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer.* 2003;107(5):804–10.
- Laprise C, Trottier H, Monnier P, Coutlée F, Mayrand MH. Prevalence of human papillomaviruses in semen: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2014;29(4):640–51.
- Zacharis K, Messini CI, Anifandis G, Koukoulis G, Satra M, Daponte A. Human Papilloma Virus (HPV) and Fertilization: A Mini Review. *Medicina (Kaunas).* 2018;54(4):e50.
- Cai T, Di Vico T, Durante J, Tognarelli A, Bartoletti R. Human papilloma virus and genitourinary cancers: a narrative review. *Minerva Urol Nefrol.* 2018;70(6):579–87.
- Wang X1, Zhuang J, Wu K, Xu R, Li M, Lu Y. Human semen: the biological basis of sexual behaviour to promote human papillomavirus infection and cervical cancer. *Med Hypotheses.* 2010;74(6):1015–6.
- Sutherland JR, Sales KJ, Jabbour HN, Katz AA. Seminal plasma enhances cervical adenocarcinoma cell proliferation and tumour growth in vivo. *PLoS One.* 2012;7(3):e33848.
- Sales KJ1, Sutherland JR, Jabbour HN, Katz AA. Seminal plasma induces angiogenic chemokine expression in cervical cancer cells and regulates vascular function. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1823(10):1789–95.