

ZDRUŽENJE ZA
GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO,
KOLPOSKOPIJO IN CERVICALNO PATOLOGIJO
- SZD



Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo – SZD

Onkološki inštitut Ljubljana – DP ZORA

Cepljenje v ginekologiji

17. december 2020

Virtualni izobraževalni dogodek

ZBORNİK

Cepljenje v ginekologiji

Virtualni izobraževalni dogodek, 17. december 2020

Organizatorji srečanja

Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo – Slovenskega zdravniškega društva, Klinični oddelek za ginekologijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana, Katedra za ginekologijo in porodništvo MF UL, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, UKC Maribor, Onkološki inštitut Ljubljana - DP ZORA

ZBORNIK

Elektronska izdaja

Urednica

prof. dr. Špela Smrkolj, dr. med.

Recenzentka

Maja Primic Žakelj

Znanstveni odbor

Špela Smrkolj (predsednica), Maja Pakiž, Sebastjan Merlo, Urška Ivanuš, Gorazd Kavšek, Mirjam Druškovič, Miha Lučovnik, Leon Meglič, Nina Jančar, Mateja Lasič, Luka Roškar, Jaka Šikonja, Mateja Logar, Igor Josipović

Organizacijski odbor

Špela Smrkolj, Mojca Florjančič, Tine Jerman, Blaž Podobnik, Tomaž Tušek, Urška Ivanuš

Tehnično urejanje

Blaž Podobnik

Izdajatelja

Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo – SZD in Onkološki inštitut Ljubljana

Leto izida: 2022

Elektronski zbornik je dosegljiv na: <https://zora.onko-i.si/za-stroko/izobrazevanja/cepljenje-v-ginekologiji>



Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

COBISS.SI-ID 97348099

ISBN 978-961-93998-6-6 (Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo - SZD, PDF)

Kazalo vsebine

Seznam sodelujočih	4
Uvodnik <i>Špela Smrkolj, Urška Ivanuš</i>	6
Cepljenje nosečnic <i>Miha Lučovnik</i>	7
Cepljenje proti humanemu papilomavirusu (HPV) <i>Mateja Lasič, Špela Smrkolj</i>	11
Cepljenje dečkov proti HPV <i>Luka Roškar, Špela Smrkolj</i>	15
Cepljenje proti HPV pri ženskah po 26. letu in po konizaciji – najnovejši podatki in objave ... <i>Maja Pakiž</i>	18
Možnost cepljenja proti HPV pri izbranih ginekologih ter v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana in Univerzitetnem kliničnem centru Maribor <i>Nina Jančar, Leon Meglič, Maja Pakiž, Urška Gašper Oblak, Špela Smrkolj</i>	23
Aktivnosti študentov medicine za povečanje precepljenosti proti HPV: primer dobre prakse .. <i>Jaka Šikonja</i>	27
Bolezen COVID-19 pri nosečnicah <i>Mirjam Druškovič, Marijana Vidmar Šimic, Vita Andreja Mesarič, Tanja Premru Sršen, Andreja Trojner Bregar, Miha Lučovnik, Lili Steblovnik, Lilijana Cerar Kornhauser, Gorazd Kavšek</i>	31

Seznam sodelujočih

asist. dr. Lilijana Cerar Kornhauser, dr. med.

*Ginekološka klinika, Služba za neonatologijo, KO za perinatologijo, UKC Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

asist. Mirjam Druškovič, dr. med.

*Ginekološka klinika, KO za perinatologijo, UKC Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

Urška Gašper Oblak, dr. med.

Zdravstveni dom Ljubljana, PE Fužine, Zdravstveno varstvo žensk

doc. dr. Urška Ivanuš, dr. med.

DP ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Nina Jančar., dr. med.,

*Ginekološka klinika, KO za reprodukcijo, UKC Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

mag. Gorazd Kavšek, dr. med, svetnik

Ginekološka klinika, KO za perinatologijo, UKC Ljubljana

asist. Mateja Lasič, dr. med.

*Ginekološka klinika, KO za ginekologijo, UKC Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

doc. dr. Mateja Logar, dr. med.

*Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

izr. prof. dr. Miha Lučovnik, dr. med.

*Ginekološka klinika, KO za perinatologijo, UKC Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

doc. dr. Leon Meglič, dr. med.

*Ginekološka klinika, KO za ginekologijo, UKC Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

asist. Vita Andreja Mesarič, dr. med.

*Ginekološka klinika, KO za perinatologijo, UKC Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

doc. dr. Maja Pakiž, dr. med.

*Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk, UKC Maribor
Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru*

doc. dr. Tanja Premru Sršen, dr. med.

*Ginekološka klinika, KO za perinatologijo, UKC Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

asist. Luka Roškar, dr. med.

*Splošna bolnišnica Murska Sobota
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

mag. Lili Steblovnik, dr. med.

Ginekološka klinika, KO za perinatologijo, UKC Ljubljana

izr. prof. dr. Špela Smrkolj, dr. med.

*Ginekološka klinika, KO za ginekologijo, UKC Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

Jaka Šikonja, študent medicine

*Društvo študentov medicine Slovenije
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

doc. dr. Andreja Trojner Bregar, dr. med.

*Ginekološka klinika, KO za perinatologijo, UKC Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

asist. Marijana Vidmar Šimic, dr. med.

*Ginekološka klinika, KO za perinatologijo, UKC Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

Uvodnik

Špela Smrkoľ, Urška Ivanuš

Cepljenje je enostaven, varen in najučinkovitejši ukrep za zaščito pred nekaterimi nalezljivimi boleznimi. Ne ščiti le cepljenih posameznikov, temveč z zmanjševanjem širjenja bolezni tudi druge. V zadnjih desetletjih je bilo s cepljenjem preprečenih več smrti kot s katerikoli drugim zdravstvenim ukrepom. Zaradi visokega deleža cepljenih otrok se v Sloveniji nekatere nalezljive bolezni ne pojavljajo več ali pa se je njihovo število bistveno znižalo.

Pomembno je, da se za cepljenje odločamo na osnovi dejstev. Zato smo se odločili, da za vas 17.12.2020 pripravimo virtualni izobraževalni dogodek »Cepljenje v ginekologiji«. Dogodek smo organizirali Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD, DP ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana, KOG Ginekološka klinika Ljubljana, Katedra za ginekologijo in porodništvo MF UL ter Klinika za ginekologijo in perinatologijo, UKC Maribor.

Ob srečanju je izšel tudi ta e-zbornik prispevkov, v katerem smo predstavili cepljenja v nosečnosti (proti gripi in oslovskemu kašlju), najnovejše podatke in objave o cepljenju proti humanim papilomavirusom (HPV), ter spregovorili o zelo aktualni temi: o bolezni COVID-19 pri nosečnicah in o cepljenju proti bolezni COVID-19.

Upamo, da je izobraževalni dogodek izpolnil vaša pričakovanja in vas je navdahnil z novimi idejami in okrepljeno motivacijo, kako pristopiti k razmeram na tem področju in vzpodbujati cepljenje na vseh področjih vašega delovanja.

Izr. prof. dr. Špela Smrkoľ, dr. med.

Predsednica Združenja za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo pri SZD (ZGO-SZD)

Vodja strokovne skupine za ginekologijo pri DP ZORA

Kontakt: spsmrkoľ@gmail.com

Doc. dr. Urška Ivanuš, dr. med.

Vodja DP ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana

Predsednica Zveze slovenskih društev za boj proti raku

Kontakt: uivanuš@onko-i.si



Špela Smrkoľ



Urška Ivanuš

Izvleček

Cepljenje v nosečnosti zagotavlja zaščito nosečnice in ploda pred nekaterimi potencialno nevarnimi okužbami. Poleg tega lahko s cepljenjem dosežemo pasivno zaščito novorojenčka. Cepljenji proti gripi in proti oslovskemu kašlju/davici/tetanusu sta varni in ju svetujemo vsem nosečnicam. Kontraindicirana v nosečnosti so živa cepiva, na primer cepivi proti ošpicam/mumpsu/rdečkam ter cepivo proti noricam. Ostala cepiva, na primer proti pnevmokoku, meningokoku, hemofilusu influenzae tipa b, hepatitisu B in hepatitisu so v nosečnosti indicirana le v posebnih primerih. V prispevku so natančneje opisane indikacije in kontraindikacije za cepljenje v nosečnosti.

Ključne besede: cepljenje, aktivna imunizacija, nosečnost, influenza, pertussis

Abstract

Vaccination in pregnancy protects the mother and her fetus from morbidities associated with certain infections. It also provides passive protection of the neonate. Inactivated influenza and tetanus/diphtheria/pertussis vaccines are routinely recommended during every pregnancy. Live vaccines (such as measles/mumps/rubella or varicella vaccines) have the potential for infecting the fetus and should be avoided during pregnancy. Other vaccines are not routinely recommended in pregnancy but can be indicated in certain situations (e.g. pneumococcal, meningococcal, haemophilus influenzae type b, hepatitis B and hepatitis A vaccines). Indications and contraindications to vaccination in pregnancy are discussed in more detail in this paper.

Key words: vaccination, active immunization, pregnancy, influenza, pertussis

Uvod

Cepljenje v nosečnosti zagotavlja zaščito nosečnice in ploda pred nekaterimi potencialno nevarnimi okužbami. Poleg tega lahko s cepljenjem dosežemo pasivno zaščito novorojenčka. Cepiva v nosečnosti lahko delimo na cepiva, ki so:

- indicirana v vsaki nosečnosti,
- indicirana le v določenih populacijah
- v nosečnosti kontraindicirana

Cepiva, ki so indicirana v vsaki nosečnosti

Cepljenje proti gripi

Pri nosečnicah je klinični potek gripe oz. influence hujši, okrevanje daljše ter smrtnost večja. Nosečnice, ki zbolijo za gripo, potrebujejo intenzivno zdravljenje in mehansko ventilacijo 4 do 18-krat pogosteje kot nenoseče ženske v isti starostni skupini (1). Hujša oblika influence v nosečnosti je najverjetneje povezana z fiziološkimi spremembami v nosečnosti. Spremembe v kardiovaskularnem in respiratornem sistemu privedejo do povišanega srčnega utripa in večje porabe kisika. Zmanjšana je tudi pljučna kapaciteta. Fiziološke spremembe v imunskem odzivu v nosečnosti pa privedejo do zmanjšane celične imunosti. Najbolj so ogrožene nosečnice v tretjem trimesečju in otročnice do štiri tedne po porodu. Sicer ni zanesljivih dokazov, da so nosečnice bolj dovzetne za okužbo z virusom

influence, vendar pa je okužba, kadar do nje pride v nosečnosti, veliko nevarnejša. Povišana telesna temperatura traja dlje, bolnice so lahko močno prizadete, kašelj je vse hujši, pojavijo se lahko klinični znaki pljučnice. Značilno za pljučnico, ki jo povzroča virus influence je, da splošni znaki influence ne izzvenijo, stanje bolnika se ves čas slabša, telesna temperatura ostaja visoka, pojavita se dispneja in cianoza (2).

Pri nosečnicah z gripo je več spontanih splavov (1,5- do 3,3-krat več), prezgodnjih porodov (4-krat več), plodov z nizko porodno težo (1,7-krat več) in več smrti plodov (5- do 6-krat več) (1, 2). Nekatere raziskave so pokazale, da se poveča tudi tveganje za prirojene anomalije ploda (razcep ustnice, defekt nevralne cevi, kongenitalne srčne napake), kljub temu, da naj virus gripe ne bi prehajal preko placent. Dejavniki tveganja za nekatere prirojene napake je najverjetneje visoka vročina, ki spremlja okužbo z virusom gripe (2).

Cepljenje z inaktiviranim cepivom proti gripi je zato priporočljivo za vse ženske, ki bodo ali so noseče v času sezonske gripe. Cepijo se lahko vse noseče ženske ne glede na trajanje nosečnosti. Cepljenje nosečnic dokazano zmanjša obolevnost in umrljivost nosečnic ter otrok do 6. meseca starosti (3, 4). Cepljenje v nosečnosti povzroči nastanek IgG protiteles proti virusu gripe, ki prehajajo čez posteljico. Z mlekom pa otrok dobi še IgA protitelesa. Ker pa cepljenje proti gripi ni 100 % učinkovito, moramo vsako nosečnico z znaki gripe, kljub temu da je bila cepljena, pozorno obravnavati in ob potrjeni okužbi zdraviti z antivirusnimi zdravili (oseltamavir (*Tamiflu*®): 2x1tbl (75mg) 5 dni) (2).

Cepljenje proti oslovskemu kašlju

Oslovski kašelj je okužba dihal z bakterijo *Bordetella pertussis*. Prenaša se s kašljem in izločki iz dihal, oboleli lahko okužijo osebe v krogu dva metra okoli sebe. Na površinah bakterija ostane živa več dni. Po vstopu v telo se bakterija naseli v sluznici dihal, kjer povzroča oteklino sluznice in obilno nabiranje sluzi. Oboje vodi v napade kašlja, ob katerih je zaradi zoženja dihalne poti vdih otežkočen in se kaže s prepoznavnim piskajočim zvokom. Okužba je lahko zelo dolgotrajna: najhujši napadi kašlja so prisotni med drugim in šestim tednom po začetku bolezni, povsem pa izginejo po približno treh mesecih. Pri nosečnicah lahko oslovski kašelj sproži prezgodnji porod. Ogroža pa zlasti novorojenčke in dojenčke, še posebej tiste, ki še niso bili cepljeni. Zanje je oslovski kašelj resna, življenje ogrožajoča okužba, ki se kaže s hudimi in pogostimi napadi kašlja, premori dihanja in pomodrevanjem. Okužba lahko privede do hude hipoksije in tudi smrti (5,6).

Zdravljenje oslovskega kašlja z antibiotiki je učinkovito le v začetni fazi, pred pojavom značilnih napadov kašlja. Takrat bolezen praviloma spregledamo, saj prva faza poteka kot običajen prehlad. V fazi napadov kašlja dojenčku lahko pomagamo z dovajanjem dodatnega kisika in v primeru zelo hude bolezni z mehansko dihalno podporo (5, 6).

Cepljenje nosečnic proti oslovskemu kašlju je zelo učinkovit ukrep preprečevanja oslovskega kašlja v prvih mesecih po rojstvu, saj dojenčka ščitijo materina protitelesa, ki se prenašajo preko posteljice pred rojstvom (5-7).

V Sloveniji je cepivo proti oslovskemu kašlju v nosečnosti uvrščeno na seznam priporočenih cepljenj in je brezplačno. Cepljenje je priporočeno od 24. tedna nosečnosti dalje. Po nekaj tednih se pričnejo tvoriti zaščitna protitelesa, ki se nato prenašajo v plod. Cepimo v vsaki nosečnosti, ne glede na to ali je nosečnica oslovski kašelj že prebolela ali bila proti njemu že cepljena. Cepivo je acelularno in je varno tako za nosečnico, kot za plod. Cepivo obstaja v kombinirani obliki in obenem obnovi zaščito tudi proti davici in tetanusu (5, 6).

Cepiva, ki so v nosečnosti indicirana le v določenih populacijah

Nekatere nosečnice so zaradi svojih osnovnih, kroničnih bolezni, izpostavljenosti na delovnem mestu, kraja bivanja ali potovanja izpostavljene povečanemu tveganju za nekatere okužbe. Pri teh nosečnicah so zato priporočljiva nekatera cepljenja, ki jih sicer ne svetujemo rutinsko vsem nosečnicam.

Pri nosečnicah z anatomsko (npr. po kirurški odstranitvi vranice) ali funkcionalno (npr. anemija srpastih celic) asplenijsko je priporočljivo cepljenje proti pnevmokoku, meningokoku in hemofilusu influence tipa b, če še niso bile ustrezno cepljene pred zanositvijo (8, 9).

Nosečnice, ki so izpostavljene večjemu tveganju za okužbo z virusom hepatitisa B, ali so pričele s serijo cepljenja proti hepatitisu B pred zanositvijo, lahko varno prejmejo cepivo proti hepatitisu B v nosečnosti (10).

Varno je tudi cepivo proti hepatitisu A. Nosečnice, ki načrtujejo potovanje v kraje, kjer je hepatitis A endemičen, tako lahko cepimo proti tej bolezni (10).

Cepiva, ki so v nosečnosti kontraindicirana

V nosečnosti so kontraindicirana cepiva z živimi oslABLJENIMI mikroorganizmi zaradi teoretičnega tveganja, da se okuži plod. Tako je kontraindicirano cepljenje nosečnic s cepivom proti ošpicam, mumpsu in rdečkam ter cepljenje s cepivom proti *Varicella zoster* virusu (noricam). V nosečnosti je kontraindicirano tudi cepljenje z živim oslABLJENIM cepivom proti gripi, v obliki intranazalnega spreja (tega cepiva v Sloveniji ne uporabljamo). Poudariti velja, da ni opisanih primerov prirojenih okužb z ošpicami, rdečkami, mumpsom ali noricami zaradi cepljenja v nosečnosti. Zato ne svetujemo prekinitve nosečnosti v primeru, da je bila ženska cepljena s temi cepivi v času, ko še ni vedela, da je noseča (11).

V nosečnosti zaradi premalo podatkov o varnosti odsvetujemo tudi cepljenje proti humanim papiloma virusom (HPV). V primeru, da je ženska pričela s serijo cepljenj pred zanositvijo, svetujemo, da s cepljenjem nadaljuje po porodu. Podobno kot pri cepivih proti ošpicam/mumpsu/rdečkam in noricam ni prepričljivih podatkov o škodljivosti cepiva HPV za plod. Epidemiološke raziskave so pokazale podobno pojavnost spontanega splava, prezgodnjega poroda, zastoja plodove rasti in prirojenih anomalij pri nosečnicah, ki niso bile cepljene proti HPV in tistih, ki so prejele prvi odmerek, preden so vedele, da so noseče. Zato tudi v slednjem primeru ne svetujemo prekinitve nosečnosti.

Zaključek

Cepljenje proti gripi in proti oslovskemu kašlju bi morali ginekologi svetovati vsaki nosečnici, v vsaki nosečnosti. Obe cepljenji sta dokazano varni za nosečnico in plod ter učinkoviti. Cepljenje proti gripi prepreči hujše zaplete bolezni, ki so zaradi anatomskih in fizioloških sprememb v nosečnosti pogostejši kot pri nenosečih ženskah v isti starostni skupini. Cepljenje svetujemo pred vsakoletno epidemijo gripe, ne glede na višino nosečnosti. Cepljenje proti oslovskemu kašlju pa svetujemo od 24. do 36. tedna gestacije. S tem dosežemo zaščito otroka pred oslovskim kašljem v prvih mesecih po porodu - ko sam še ni cepljen. Prav v tem obdobju ima namreč okužba lahko zelo hud potek z življenje ogrožajočimi zapleti. V Sloveniji vse več ginekoloških ambulant ponuja cepljenje proti gripi in oslovskemu kašlju za nosečnice kot sestavni del predporodnega varstva. Na ta način je cepljenje bolj dostopno, delež zaščiteneh nosečnic ter njihovih plodov/novorojenčkov pa večji.

Literatura

1. Yudin MH. Risk management of seasonal influenza during pregnancy: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2014;6:681-9.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 2018. Influenza vaccination during pregnancy. Committee Opinion No. 732. *Obstet Gynecol*. 131: pp. e109–e114.
3. Thompson MG, Li D, Shifflett P, et al. Effectiveness of seasonal trivalent influenza vaccine for preventing influenza virus illness among pregnant women: a population-based case-control study during the 2010–2011 and 2011–2012 influenza seasons. *Clin Infect Dis*. 2014;58:449–57.
4. Eick AA, Uyeki TM, Klimov A, et al. Maternal influenza vaccination and effect on influenza virus infection in young infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165:104–11.

5. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 2017. Update on immunization and pregnancy: tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination. Committee Opinion No. 718. *Obstet Gynecol.* 130: pp. e153–e157.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2017. Pregnancy and whooping cough. Atlanta: CDC.
7. Halperin SA, Langley JM, Ye L, et al. A Randomized Controlled Trial of the Safety and Immunogenicity of Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccine Immunization During Pregnancy and Subsequent Infant Immune Response. *Clin Infect Dis* 2018;67:1063-71.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2012. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 61: pp. 816–819.
9. Folaranmi, T., Rubin, L., Martin, S.W., Patel, M, MacNeil, J.R., 2015. Use of serogroup B meningococcal vaccines in persons aged ≥ 10 years at increased risk for serogroup B meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices,. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 64: pp. 608–612.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 2007. Viral hepatitis in pregnancy. *ACOG Practice Bulletin No. 86.* *Obstet Gynecol.* 110: pp. 941–956.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 2018. Maternal immunization. Committee Opinion No. 741. *Obstet Gynecol.* 131: pp. e214–e217.

Cepljenje proti humanemu papilomavirusu (HPV)

Mateja Lasič, Špela Smrkolj

Povzetek

Okužba s HPV je ena najpogostejših spolno prenosljivih okužb. Vztrajajoča okužba s HPV se lahko manifestira kot predrakavo in/ali rakavo obolenje anogenitalnega predela. Danes lahko okužbo z najpogostejšimi genotipi HPV uspešno preprečimo s cepljenjem. Cepivo proti HPV je v uporabi že več kot eno desetletje, pri čemer se je izkazalo kot zelo učinkovito in varno cepivo.

Ključne besede: humani papilomavirus, rak materničnega vratu, preventiva, cepljenje

Abstract

HPV infection is one of the most common sexually transmitted infections. Persistent HPV infection may manifest as precancerous and / or cancerous disease of the anogenital area. Today, infection with the most common HPV genotypes can be successfully prevented by vaccination. The HPV vaccine has been in use for more than a decade, and has proven to be a very effective and safe vaccine.

Key words: human papillomavirus, cervical cancer, prevention, vaccination

Uvod

Virusi iz družine *Papillomaviridae* so skupina DNA virusov, ki jih na podlagi skladnosti nukleotidnega zaporedja razvrščamo v različne virusne genotipe. Skupino genotipov, ki povzročajo okužbe in različne klinične manifestacije pri človeku, uvrščamo v skupino humanih papiloma virusov (HPV) (1, 2). Po podatkih mednarodnega referenčnega centra za HPV (International Human Papillomavirus Reference Center, Karolinska Institute) poznamo več kot 200 različnih genotipov HPV, pri čemer je na področju okužb in bolezni anogenitalnega predela klinično pomembnih nekaj več kot 40 genotipov (3).

Glede na vrsto novotvorbe oz. sposobnost virusa, da ob perzistentni okužbi sproži maligno transformacijo okužene celice, jih razdelimo v t. i. nizkorizične genotipe (med njimi klinično najpomembnejša 6 in 11) ter visokorizične genotipe (med njimi klinično najpomembnejši 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 61) (1). Nizkorizični genotipi so udeleženi predvsem pri nastanku anogenitalnih bradavic in papilomatoze grla, visokorizični pa pri nastanku praktično 100 % primerov raka materničnega vratu (MV), 88 % raka zadnjika, 78 % raka nožnice, 25 % raka zunanega spolovila, 50 % raka penisa ter 31 % raka ustnega dela žrela (4). Prisotnost HPV okužbe tako ni edini, je pa nujen predpogoj za nastanek raka MV (5).

Okužba s HPV je ena najpogostejših spolno prenosljivih okužb, saj se večina spolno aktivnih žensk in moških s HPV okuži vsaj enkrat v življenju (6). Večina okužb je asimptomatskih in približno 90 % teh okužb izzveni spontano v 12-24 mesecih; preostalih 10 % okužb pa se v določenem časovnem obdobju manifestira kot ena ali več zgoraj naštetih novotvorb (7, 8). Izjemno znanje in poznavanje lastnosti HPV virusov, predvsem v kontekstu načina prenosa in njihove vzročne povezanosti z nastankom tako benignih kot malignih obolenj, je omogočilo sodobni medicini, da uspešno posreduje že na številnih nivojih preventivnih ukrepov. Eden najbolj učinkovitih ukrepov za preprečevanje okužb s HPV in njenih posledic pa predstavlja in ostaja cepljenje proti HPV (9).

Dostopnost, shema in značilnosti cepiva proti HPV

V Evropi je s strani Evropske agencije za zdravila (EMA) dovoljena uporaba treh cepiv proti HPV: dvo-, štiri- in devetvalentno cepivo, kar ustreza zaščiti pred dvema, štirimi oz. devetimi genotipi HPV. V Sloveniji je dvovalentno cepivo (Cervarix®, GlaxoSmithKline) (10) v uporabi od leta 2007 in ščiti pred okužbo z genotipom 16 in 18; štirivalentno cepivo (Gardasil®, (prehodno tudi Silgard®), Merck) (11) je bilo v uporabi v obdobju od 2006 do 2018 in ščiti pred okužbo z genotipi 6, 11, 16 in 18; devetvalentno cepivo (Gardasil® 9, Merck) (12) uporabljamo od leta 2016 in ščiti pred okužbo z genotipi 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58.

V Sloveniji je bilo cepivo proti HPV v šolskem letu 2009/10 uvedeno kot neobvezno cepljenje v program cepljenja za deklice 6. razredov osnovne šole; sprva kot štirivalentno, nato pa od šolskega leta 2016/17 kot devetvalentno cepivo. Cepimo tudi t. i. »zamudnice« - to so dekleta, ki so obiskovala 6. razred osnovne šole v šolskem letu 2009/10 ali kasneje in še niso bile cepljene proti HPV. Do 15. leta je za cepljenje potrebna privolitev staršev. Cepljenje proti HPV je za deklice v 6. razredu osnovne šole in zamudnice krito iz sredstev obveznega zdravstvenega zavarovanja.

S cepivi proti HPV lahko cepimo posameznike od 9. leta starosti dalje (10-12). Pri shemi cepljenja devetvalentnega cepiva (12) se upošteva starost ob začetku cepljenja in sicer če je posameznik cepljen v obdobju od 9. do vključno 14. leta starosti, cepimo z dvema odmerkoma v razmiku vsaj šestih mesecev (shema 0 in 6 mesecev). Če cepimo v starosti 15. let in več, cepimo s tremi odmerki v razmiku dveh in nato šestih mesecev (shema 0, 2 in 6 mesecev).

Bolj kot točna starost cepljenja je pomembno, da cepimo pred nastopom prvih spolnih odnosov, ko do okužbe s HPV najpogosteje tudi pride.

Značilnost cepiva je, da ščiti pred točno določenimi genotipi HPV in torej ne izzove navzkrižne imunosti za druge genotipe (10-12). Devetvalentno cepivo tako ščiti pred okužbo z dvema nizkorizičnima genotipoma HPV 6 in 11, ki sta odgovorna za vznik vsaj 90 % primerov genitalnih bradavic, ter pred okužbami s sedmimi visokorizičnimi tipi HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, ki so vzročno povezani z nastankom okrog 90 % raka materničnega vratu (12). Ravno tako ščiti pred več kot 95 % primerov adenokarcinoma in situ, okoli 75–85 % s HPV povezanih predrakavih sprememb MV, okoli 75-85 % s HPV povezanih predrakavih in rakavih sprememb nožnice in zunanlega spolovila ter okoli 85-95 % s HPV povezanih predrakavih in rakavih sprememb zadnjika (12). Cepivo ne ščiti oz. ne pozdravi že prisotne okužbe ali njenih posledic.

Učinkovitost, varnost in strategija cepljenja proti HPV

Cepivo proti HPV je v uporabi že več kot deset let in v tem obdobju se je izkazalo kot zelo varno in zelo učinkovito cepivo ob visoki imunogenosti (6, 13, 14). Zaščita cepiva bi lahko bila dolgotrajna, vsekakor pa naj bi po podatkih študij trajala vsaj deset let (14), pri čemer trenutno velja, da poživitveni odmerki niso potrebni in je možno sočasno cepljenje z drugimi cepivi (12).

V The New England Journal of Medicine je dr. Leijeva s sodelavci predstavila rezultate vpliva HPV cepljenja na incidenco raka materničnega vratu na Švedskem (15). V študiji je bilo zajetih 1.672.983 deklet in žensk v starosti od 10 do 30 let v obdobju od 2006 do 2017. Z vsaj enim odmerkom štirivalentnega cepiva proti HPV je bilo cepljenih 527.871 posameznic, 83.2 odstotka vseh cepljenih je bilo cepljenih v starosti 17 let ali manj. Za rakom MV je zbolelo 19 žensk, ki so bile cepljene s štirivalentnim cepivom proti HPV, in 538 žensk, ki niso bile cepljene. Kumulativna incidenčna stopnja raka MV je znašala 47 na 100 tisoč žensk, ki so bile cepljene proti HPV, in 94 na 100 tisoč žensk, ki niso bile cepljene. Po prilagoditvi incidenčne stopnje starosti, koledarskemu letu, državi prebivanja, lastnostim staršev (izobraženost, prihodek gospodinjstva, država materinega rojstva ter materina družinska anamneza), je prilagojena incidenčna stopnja raka MV znašala 0,12 za dekleta, ki so bila proti HPV cepljena pred 17. letom starosti, kar pomeni, da je cepljenje proti HPV zmanjšalo tveganje za nastanek RMV pri cepljenih dekletih, mlajših od 17 let, za 88 odstotkov.

Varnost cepiv proti HPV redno spremljata Globalni svetovalni odbor za varnost cepiv (GAVCVS) pri Svetovni zdravstveni organizaciji (SZO) in Evropska agencija za zdravila (EMA). Po podatkih SZO je bilo v svetu apliciranih več kot 270 milijonov cepiv (v Sloveniji več kot 140.000) (9, 16). Ob tem so bili zabeleženi predvsem blagi stranski učinki kot so oteklina, bolečin in rdečina na mestu vboda ter slabost, povišana telesna temperatura, glavobol, utrujenost in omedlevica (v Sloveniji je po Registru neželenih učinkov po cepljenju bilo takšnih prijav 177) (9, 13).

V letu 2017 je Globalni svetovalni odbor za varnost cepiv po pregledu vseh virov podal mnenje, da je HPV izjemno varno cepivo (13). Od hudih stranskih učinkov so zaznali prijave zgoj anafilaksije in sinkope, pri čemer je sinkopa bila opredeljena zgoj kot stresna reakcija na cepljenje. Incidenca anafilaksije je bila ocenjena na 1.7 primera / milijon cepljenih; v Sloveniji resnih neželenih učinkov nismo zabeležili (9). Ravno tako v odboru niso ugotavljali domnevne vzročne povezave HPV cepljenja z določenimi specifičnimi obolenji (Guillain-Barre sindromom, posturalnim ortostatskim tahikardnim sindromom, primarno ovarijsko odpovedjo, kompleksnim regionalnim bolečinskim sindromom). Pregledali so tudi podatke več kot 540.000 nosečnosti, kjer je prišlo do cepljenja žensk, ki za nosečnost niso vedele, vendar tudi tukaj neželenih stranskih učinkov pri materi in plodu oz. otroku niso ugotavljali. Kljub številnim poročilom o varnosti cepiva pa sočasno odbor opozarja na veliko škodo v kontekstu nezaupanja do cepljenja, ki jo v javnosti sprožajo neutemeljene in z dokazi nepodprte domneve glede povezave cepiva HPV z določenimi stranskimi učinki oz. obolenji.

Kljub učinkovitim preventivnim ukrepom ostaja rak materničnega vratu v Sloveniji pomembno področje javnega zdravja z možnostmi ukrepanja. Po zadnjih podatkih Registra raka Republike Slovenije je v obdobju 2013-2017 na novo za rakom MV na letni ravni v povprečju zbolelo 113 žensk z incidenco 10.9/100.000 prebivalk. Letno je zaradi te bolezni umrlo 40-50 žensk (17).

SZO poziva vse države h globalni strategiji eliminacije raka MV kot javnozdravstvenega problema do leta 2030 z doseganjem incidence raka MV 4 / 100.000 žensk (16). Takšno incidenco naj bi dosegli s t. i. strategijo 90 - 70 - 90: z 90 odstotno precepljenostjo deklc do 15 leta; s 70 odstotno pregledanostjo žensk v okviru presejalnega programa zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu; z ustreznim zdravljenjem 90 odstotkov predrakavih sprememb MV in raka MV. Drugi in tretji kriterij po podatkih Državnega presejalnega programa ZORA v Sloveniji že dosegamo, glede precepljenosti pa je le ta bila vsa leta cepljenja manj kot 50 odstotna, z izjemo leta 2019, ko se je zvišala za skoraj 10 odstotkov (59,3 odstotka) (18).

Literatura

1. Milner DA, ed. Diagnostic Pathology: Infectious Diseases. 2nd Edition. Elsevier Health Sciences; 2015. p.440.
2. Poljak M, Kocjan BJ, Oštrbenk, A. Okužbe s HPV. In: Smrkolj Š, ed. Obnovitveni kolposkopski tečaj (zbornik); 2019; Ljubljana (Slovenia).
3. International Human Papillomavirus Reference Center, Karolinska Institute (citirano 31.1.2021). Dostopno na: https://www.hpvcenter.se/human_reference_clones.
4. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017;141(4):664-70.
5. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer, CJ.; Shah, KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J. Clin. Pathol*. 2002, 55, 244-265.
6. Centres for Disease Control and Prevention. Meites E, Gee J, Unger E, Markowitz L. Human Papillomavirus (citirano 31.1.2021). Dostopno na: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hpv.html>.
7. Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/52-61.

8. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis.* 2010;202(12):1789–99.
9. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Cepljenje. Najpogostejša vprašanja in odgovori o okužbi s HPV, raku materničnega vratu in cepljenju proti HPV (citirano 31.1.2021). Dosegljivo na: <https://www.nijz.si/sl/najpogostejsa-vprasanja-in-odgovori-o-okuzbi-s-hpv-raku-maternicnega-vratu-in-cepljenju-proti-hpv-1>.
10. European Medicine Agency. Cervarix (citirano 31.1.2021). Dostopno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cervarix#overview-section>.
11. European Medicine Agency. Cervarix (citirano 31.1.2021). Dostopno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil>.
12. European Medicine Agency. Cervarix (citirano 31.1.2021). Dostopno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil-9>.
13. World Health Organization. Safety update of HPV vaccines. Extract from report of GACVS meeting of 7-8 June 2017. https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/June_2017/en.
14. Pinto LA, Dillner J, Beddows S, Unger ER. Immunogenicity of HPV prophylactic vaccines: Serology assays and their use in HPV vaccine evaluation and development. *Vaccine.* 2018 Aug 6;36(32 Pt A):4792-4799.
15. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, Sundström K, Dillner J, Sparén P. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Oct 1;383(14):1340-1348.
16. World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer (citirano 31.1.2021). Dostopno na: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer).
17. Rak v Sloveniji 2017. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2020 (citirano 31.1.2021). Dostopno na: <https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/lp2017.pdf>.
18. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Cepljenje za HPV v Sloveniji (citirano 31.1.2021). Dostopno na: <https://www.szd.si/wp-content/uploads/2020/10/szd-strokovno-srecanje-predstavitev-nijz-cepljenje-hpv-2020.pdf>.

Povzetek

Okužbo s HPV največkrat povežemo z rakom na materničnem vratu. Breme bolezni zaradi HPV pa je veliko tudi pri moških. HPV povzroča raka zadnjika, penisa, raka ustnega dela žrela in genitalne bradavice. Vključitev moških v cepljenje proti HPV dodatno pospeši celostno zmanjševanje bolezni zaradi HPV. Cepiva proti HPV so zelo učinkovita in z ugodnim varnostnim profilom. Cepilni programi z vključitvijo obeh spolov se pospešeno pojavljajo v svetu in v Evropi. V Sloveniji je cepljenje od leta 2009 na voljo brezplačno vsem deklicam v 6. razredu osnovne šole in tudi zamudnicam, ki se niso cepile po programu. Cepljenje obeh spolov proti HPV (spolno nevtravno cepljenje) se že izvaja v okviru nacionalnih programov nekaterih razvitih držav. Z letom 2021 pa smo v Sloveniji v nacionalni HPV cepilni program vključili tudi dečke, ki so v 6. razredu osnovne šole.

Ključne besede: okužba s HPV pri dečkih, cepljenje proti HPV

Abstract

HPV infection is most commonly associated with cervical cancer. The burden of HPV disease is also high in men. HPV causes anal, penile and oropharyngeal cancers, and genital warts. Involving men in HPV vaccination further accelerates the overall reduction in HPV disease. HPV vaccines are very effective and have a favorable safety profile. Vaccination programs involving both sexes are on the rise in the world and in Europe. In Slovenia, vaccination has been available free of charge since 2009 to all girls in the 6th grade of primary school and also to latecomers who have not been vaccinated according to the program. Vaccination of both sexes against HPV (sex-neutral vaccination) is already carried out under the national programs of some developed countries. In 2021, boys in the 6th grade of primary school were also included in the national HPV vaccination program in Slovenia.

Key words: HPV infection in boys, HPV vaccination

Cepljenje dečkov proti HPV v Sloveniji in svetu

V Sloveniji je cepljenje od leta 2009 na voljo brezplačno vsem deklicam v 6. razredu osnovne šole, po novem pa tudi zamudnicam, ki se niso cepile po programu. Do starosti 15 let je potrebna privolitev staršev. Vsako leto se cepi 50-60 % vseh deklic, ki jim je omogočeno brezplačno cepljenje. Nekaj občin (Slovenj Gradec, Mislinja, ...) že od šolskega leta 2016/17 financira cepljenje dečkov. Ocenjujejo, da je bilo v teh občinah cepljenih skoraj 70 % dečkov (1). NIJZ je na Zdravstveni svet v letu 2020 naslovil predlog širitve programa tudi za dečke. Novembra 2020 je bilo potrjeno, da se razširi program cepljenja proti HPV in se tako z letom 2021 v program vključi tudi dečke, ki so v 6. razredu osnovne šole. Cepljenje je bilo do sedaj sicer dostopno tudi ženskam starejšim od 26 let in dečkom, vendar je bilo za njih plačljivo.

Krovna evropska ginekološka organizacija EBCOG je podala v januarju 2020 mnenje, da je pomembno vključiti v nacionalne HPV cepilne programe oba spola, da bodo tako deklice in dečki dobili polno imunizacijo v najstniških letih, saj je virus HPV je povezan z nastankom več vrst rakov tako pri ženskah kot tudi pri moških (2).

Cepljenje obeh spolov proti HPV (spolno nevtrarno cepljenje) se že izvaja v okviru nacionalnih programov nekaterih razvitih držav (Avstralija, Kanada, Južna Koreja, ZDA, Argentina). Cepljenje dečkov proti HPV pa je že uveljavljeno tudi v naših sosednjih državah (Avstrija, Hrvaška in Italija) (3).

V ZDA je cepljenje dečkov brezplačno za tiste, ki jim to ni krito iz zdravstvenega zavarovanja. Priporočajo cepljenje med 11. in 12. letom tako za deklince kot za dečke, z dvema odmerkoma cepiva. Pri starejših od 15 let pa s 3 odmerki cepiva. Odziv na cepljenje je pri dečkih 50 odstoten (4).

Breme bolezni zaradi HPV pri moških

Okužbo s HPV največkrat povezujemo z rakom na materničnem vratu. Virus HPV pa vpliva tudi na pojavnost drugih rakov. Tako pri moških povzroča raka zadnjika, penisa, raka ustnega dela žrela in genitalne bradavice. Samo v Evropski uniji ga povezujejo z incidenco več kot 14.000 primerov raka pri moških in pojavom več kot 329.000 zbolelimi z genitalnimi bradavicami (5).

Delež okužb s HPV pri mlajših moških je enako visok kot pri mladih ženskah. S staranjem pri ženskah delež okužb hitreje pade, kot pa pri starejših moških. Visoka HPV prevalenca pri moških je posledica ponavljajoče ali večkratne okužbe z multiplimi, med seboj neodvisnimi genotipi HPV, pot okužbe gre prek kože. Po okužbi s HPV po naravni poti moški večinoma ne razvijejo zadostne koncentracije protiteles (6).

Učinkovitost cepljenja proti HPV pri moških

Pri obeh spolih pride po cepljenju do močnega imunskega odziva proti HPV. Adjuvans v cepivu proti HPV spodbudi tvorbo protiteles ter zagotavlja imunski spomin (7). Cepivo proti HPV pa velja za enega najvarnejših nasploh (8).

Učinkovitost cepiva proti zunanjim genitalnim lezijam z genotipi HPV, vsebovanimi v cepivu, je bila 90,4 % (9). Učinkovitost cepljenja proti analni intraepitelijski neoplaziji in raku zadnjika z genotipi HPV, vsebovanimi v cepivu, je bila 77,5 % (10). Čredna imunost moških zaradi cepljenja žensk prispeva le nekaj zaščite za moške, a je povsem odvisna od dobre precepljenosti pri ženskah.

Analiza pojavnosti rakov povezanih s HPV in stroškovni učinek v primeru uvedbe nacionalnega cepilnega programa za dečke je potrdila, da je spolno nevtrarno cepljenje (Gender Neutral Vaccination) proti HPV v Sloveniji stroškovno upravičeno. Projekcije kažejo, da bi cepljenje obeh spolov proti HPV za več kot 2x zmanjšalo pojavnost karcinomov, povezanih s HPV v Sloveniji (11).

Zaključek

Vključitev moških v cepljenje proti HPV dodatno pospeši celostno zmanjševanje bolezni zaradi HPV. Breme bolezni zaradi HPV pri moških je veliko. Slaba imunost pri moških po naravni okužbi s HPV jih naredi še posebej ranljive. Cepiva proti HPV so zelo učinkovita proti genitalnim bradavicam, analni intraepitelijski neoplaziji in raku zadnjika pri moških, z ugodnim varnostnim profilom. Cepilni programi z vključitvijo obeh spolov se pospešeno pojavljajo v svetu in v Evropi. Od 2021 dalje so v Sloveniji v cepilni program vključeni tudi dečki.

Literatura

1. Hudopisk N, Cajnkar-Kac M. Visoka precepljenost proti HPV v koroški regiji : primer dobre prakse. Zb Pred. 2019:70-74.
2. Verheijen RHM, Mahmood T, Donders G, Redman CWE, Wood P. EBCOG position statement: Gender neutral HPV vaccination for young adults[Formula presented]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020;246:187-189. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.01.016.

3. Nguyen-Huu NH, Thilly N, Derrough T, et al. Human papillomavirus vaccination coverage, policies, and practical implementation across Europe. *Vaccine*. 2020;38(6):1315-1331. doi:10.1016/j.vaccine.2019.11.081.
4. HPV Vaccine Recommendations | Human Papillomavirus | CDC. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html>. Accessed January 15, 2021.
5. Hartwig S, Syrjänen S, Dominiak-Felden G, Brotons M, Castellsagué X. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: A review. *BMC Cancer*. 2012;12(1):1-18. doi:10.1186/1471-2407-12-30.
6. Beachler DC, Pinto LA, Kemp TJ, et al. An examination of HPV16 natural immunity in men who have sex with men (MSM) in the HPV in men (HIM) study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018;27(4):496-502. doi:10.1158/1055-9965.EPI-17-0853.
7. Pinto LA, Dillner J, Beddows S, Unger ER. Immunogenicity of HPV prophylactic vaccines: Serology assays and their use in HPV vaccine evaluation and development. *Vaccine*. 2018;36(32):4792-4799. doi:10.1016/j.vaccine.2017.11.089.
8. Muñoz N, Manalastas R, Pitisuttithum P, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009;373(9679):1949-1957. doi:10.1016/S0140-6736(09)60691-7.
9. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males. *N Engl J Med*. 2011;364(5):401-411. doi:10.1056/nejmoa0909537.
10. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV Vaccine against Anal HPV Infection and Anal Intraepithelial Neoplasia. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1576-1585. doi:10.1056/nejmoa1010971.
11. Qendri V, Bogaards JA, Baussano I, Lazzarato F, Vänskä S, Berkhof J. The cost-effectiveness profile of sex-neutral HPV immunisation in European tender-based settings: a model-based assessment. *Lancet Public Heal*. 2020;5(11):e592-e603. doi:10.1016/S2468-2667(20)30209-7.

Cepljenje proti HPV pri ženskah po 26. letu in po konizaciji – najnovejši podatki in objave

Maja Pakiž

Povzetek

Cepljenje proti HPV virusom je najučinkovitejši ukrep za preprečevanje nastajanja predrakavih sprememb na materničnem vratu in raka materničnega vratu (RMV). Na populacijskem nivoju je potrjeno, da je zaščita najboljša, če se cepljenje izvaja pri mladostnikih, ki še niso pričeli s spolnimi odnosi in še niso prišli v stik z visokorizičnimi HPV virusi. Zato večina držav uvaja populacijske ukrepe s cepljenjem v starostnih skupinah okoli 11 do 12 let.

Cepljenje pa je na individualni ravni lahko učinkovito tudi v posebnih okoliščinah. Cepljenje je smiselno pri vseh mladostnikih in mladih odraslih, ki v času priporočenega cepljenja v državnem programu niso bili cepljeni. Prav tako pa se pojavljajo dokazi, da cepljenje po konizaciji znižuje verjetnost ponovitve CIN2+ lezij materničnega vratu, znižuje verjetnost obolevnosti za HPV povezanimi raki pri zdravstvenem osebju, ki zdravi CIN lezije in lahko koristi pri osebah s prirojeno ali pridobljeno okvaro imunskega sistema.

Ključne besede: cepljenje proti HPV, rak materničnega vratu, konizacija

Abstract

Vaccination against HPV viruses is the most effective measure to prevent precancerous changes in the cervix and cervical cancer (RMV). At the population level, protection has been shown to be best when vaccination is given to adolescents who have not yet had sexual intercourse and have not yet come into contact with high-risk HPV viruses. Therefore, most countries are introducing population measures through vaccination in age groups around 11 to 12 years. However, vaccination at the individual level can also be effective in special circumstances. Vaccination makes sense for all adolescents and young adults who have not been vaccinated in the national program at the time of the recommended vaccination. There is also evidence that post-conization vaccination reduces the likelihood of recurrence of CIN2 + cervical lesions, reduces the likelihood of HPV-related cancers in healthcare professionals treating CIN lesions, and may benefit people with congenital or acquired immune system impairment.

Key words: vaccination, cervical cancer, conization

Uvod

Humani papilomavirusi (HPV) so spolno prenosljivi viruse, ki povzročajo s HPV povezane neoplazme anogenitalnega in orofaringealnega področja. Že splošno znano dejstvo je, da približno 90 % invazivnih rakov materničnega vratu povzročajo visokorizični HPV virusi tipov 16, 18, 31, 33, 45, 52 in 58. Cepljenje proti visokorizičnim HPV dokazano znižuje verjetnost pojava s HPV povezanih neoplazem, največ podatkov je seveda za zniževanje pojavnosti RMV, in predstavlja tudi ekonomsko upravičeno strategijo na populacijskem nivoju (1-4).

Na voljo so tri različna cepiva, bivalentno, kvadrivalentno in 9-valentno cepivo. Pri vseh je dokazana učinkovitost in varnost za preprečevanje oziroma zniževanje verjetnosti pojava RMV ter za zniže-

vanje bremena drugih, s HPV povezanih rakov. Najnovejša dognanja tako kažejo, da se na populacijskem nivoju breme teh rakov najbolj zniža, če so cepljeni dekllice in dečki, najboljše v starosti, ko še večinoma niso začeli s spolnimi odnosi (5-11).

Obstajajo pa tudi situacije pri posameznikih oziroma posameznicah, ko obstajajo dokazi, da je cepljenje lahko učinkovito in se je o tem smiselno pogovoriti. Prispevek po prikazu pregled dokazov za cepljenje proti HPV izven državnih programov.

Cepljenje v različnih starostnih skupinah

Kot rečeno, je na populacijskem nivoju dokazano, da je cepljenje mladostnikov, ki še niso prišli v stik z visokorizičnimi HPV, najbolj učinkovito za znižanje pojavnosti RMV in je takrat tudi najbolj imunogeno. Vendar pa so raziskave potrdile, da je cepljenje tudi učinkovito, imunogeno in varno pri ženskah, starejših od 25 let (12-14). Večja švedska raziskava je pokazal, da je cepljenje najbolj učinkovito za preprečevanje RMV v času do starosti 17 let, oziroma pred prvim spolnim odnosom (15). Populacijsko gledano, je tako najboljše učinkovitost cepiva za preprečevanje RMV in najbolj ekonomsko upravičena strategija, če se cepi mladostnike v starosti, ko večinoma še niso začeli s spolnimi odnosi, oziroma se cepi zamudnice do 26. leta. Vendar pa se lahko cepijo tudi odrasli ljudje. Če je starost edini kriterij za razmišljanje o cepljenju, se je smiselno o tem pogovoriti z vsako mlado odraslo žensko, ki še ni imela spolnih odnosov ali je imela zelo nizko število partnerjev in je verjetnost stika z visokorizičnim HPV nizka. Pred cepljenjem te populacije se je izkazalo, da ni smiselno in rutinsko potrebno prej delati brisa materničnega vratu na HPV viruse (16). V Sloveniji je sicer za vse ženske, ki niso vključene v državni program cepljenja, le-to kasneje samoplačniško.

Cepljenje pri ženskah, ki so že imele s HPV povezane neoplazme

Če je ženska v preteklosti imela genitalne bradavice, pozitiven bris materničnega vratu na HPV, patološki citološki bris materničnega vratu, nožnice, zunanjšega spolovila ali anusa, lahko sklepamo z visoko verjetnostjo, da je prišla v stik z vsaj enim visokorizičnim HPV. Ker pa je cepivo 9-valentno, je še vedno učinkovito za znižanje verjetnosti pojava RMV, saj je malo verjetno, da bi se oseba okužila z vsemi tipi HPV virusov, ki so zajeti v cepivu (16, 17). Potrebno pa je vedeti, da cepivo proti HPV ni terapevtsko, torej cepljenje ne bo pozdravilo že prisotnih sprememb, lahko pa zniža verjetnost za novo nastale.

Pri ženskah, ki so se zdravile zaradi CIN lezije, samo zdravljenje (topično, destruktivsko ali kirurško z LLETZ, konizacijo) prav tako ni kontraindikacija za cepljenje. Obstajajo pa podatki, da lahko cepljenje žensk po LLETZ zniža verjetnost za ponovitev CIN lezije, ki bi zahtevala ponovno zdravljenje (18). Slednja citirana metaanaliza šestih ustreznih raziskav, skupaj na 2984 bolnicah, med njimi jih je slaba polovica bila cepljena proti HPV po konizaciji, je namreč pokazala, da je bilo tveganje za ponovitev CIN2+ lezije (ki zahteva zdravljenje), nižje, če je bila po LLETZ/konizaciji ženska tudi cepljena (1.9 % ponovitev pri necepljenih, 5.9 % ponovitev pri cepljenih, relativno tveganje 0,36, s 95 % intervalom zaupanja 0,23 – 0,55). Podobno se ugotavlja v retrospektivni analizi, ki je bila objavljena še nekoliko kasneje, v decembru 2020 (19).

Tako je vsekakor na mestu, da se na naslednjem pregledu pri ginekologu po LLETZ/konizaciji, ginekolog in ženska pogovorita tudi o dobroti cepljenja po zaključenem zdravljenju. Cepljenje je učinkovito in varno, vendar pa ne zdravi že prisotnih sprememb, in učinkovitost je nižja kot pri spolno naivnih ljudeh. Tudi po cepljenju se svetuje nespremenjeno preseganje, dokler ne bo novih slovenskih priporočil za to indikacijo.

Cepljenje zdravstvenih delavcev s poklicnim tveganjem za okužbo s HPV

Obstajajo novejši dokazi, da lahko zdravstveni delavci, ki se nahajajo v istem prostoru med izvajanjem LLETZ, pridejo v stik s HPV virusom v dimu, ki nastaja med posegom (20). HPV DNA je bila ugotovljena v dimu, ki se sprošča ob elektrokoagulaciji in laserski koagulaciji kožnih in cervikalnih lezij (21, 22). Kitajska raziskava med ginekologi, ki so izvajali LLETZ, je potrdila, da so imeli višjo

prevalenco HPV virusa v nosnožrelnem brisu, prevalenca pa ni vztrajala več kot 24 mesecev (23). Kolikšen je torej klinični pomen prisotne HPV DNA v dimu in nato pozitivnega HPV v nosnožrelnem prostoru pri zaposlenih, se zaenkrat še ne ve. So pa objavljeni nekateri posamezni primeri zdravnikov, ki so zboleli z rakom zgornjega aerodigestivnega trakta, in so bili dolgoletno vpleteni v zdravljenje CIN lezij ter niso imeli drugih dejavnikov tveganja (24, 25). Ameriško združenje za kolposkopijo in cervikalno patologijo (ASCCP) zato priporoča, da se zdravstveni delavci, ki so izpostavljeni dimu pri LLETZ rutinsko, cepijo, oziroma da so lahko cepljeni, čeprav kot rečeno, zaenkrat ni še kliničnih dokazov o učinkovitosti te strategije.

Cepljenje imunsko oslabljenih ljudi

Imunsko oslabljeni ljudje imajo visoko verjetnost za s HPV povezane neoplazme, najbolj so ogroženi bolniki po presaditvah organov in tisti, okuženi s HIV. Za slednje, in za bolnike z malignimi neoplazmami, avtoimunimi boleznimi, za bolnike na imunosupresivni terapiji, z boleznimi B in T limfocitov, se do starosti 26 let, individualno pa tudi kasneje, svetuje cepljenje proti HPV (26). Raziskave na teh populacijah so sicer redke in nimamo veliko strokovnih podatkov, kažejo pa, da je cepivo tudi pri imunsko oslabljenih ljudeh imunogeno ter varno, manj dobrih podatkov pa imamo o tem, koliko je učinkovito za znižanje verjetnosti za RMV (27, 28, 29). Pri imunsko oslabljenih osebah se tako ni bati zapletov cepljenja, možno pa je, da bo cepljenje manj učinkovito. Strokovna združenja priporočajo cepljenje v teh skupinah s tremi in ne samo z dvema odmerkoma (26). V Sloveniji imunsko oslabljenim ženskam svetujemo pogostejše presejanje, in sicer enkrat letno (30).

Zaključek

Čeprav je cepljenje proti visokorizičnim HPV virusom najbolj učinkovito, imunogeno in ekonomsko upravičeno v državnih programih pri mladostnikih pred začetkom spolnih odnosov, pa se tudi kasneje v individualnih okoliščinah cepljenje lahko priporoča in izvaja. Tako se svetuje pogovor o cepljenju in individualne odločitve pri starejših od 27 let, po preboleli ali zdravljeni s HPV povezani predrakavi leziji, pri zdravstvenih delavcih, izpostavljenih možni okužbi s HPV nosnožrelnega prostora, ter pri imunsko oslabljenih osebah. Vsa ta cepljenja pa so zaenkrat v Sloveniji samoplačniška.

Literatura

1. Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(1):37
2. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX, Franco E. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(8):604.
3. Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA.* 2003;290(6):781.
4. Westra TA, Rozenbaum MH, Rogoza RM, Nijman HW, Daemen T, Postma MJ, Wilschut JC. Until which age should women be vaccinated against HPV infection? Recommendation based on cost-effectiveness analyses.
5. Kim JJ, Goldie SJ. Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. *N Engl J Med.* 2008;359(8):821.
6. Kim JJ. Targeted human papillomavirus vaccination of men who have sex with men in the USA: a cost-effectiveness modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(12):845.
7. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Dunne EF, Markowitz LE. The cost-effectiveness of male HPV vaccination in the United States. *Vaccine.* 2011 Oct;29(46):8443-50. Epub 2011 Aug 2.
8. Hughes JP, Garnett GP, Koutsky L. The theoretical population-level impact of a prophylactic human papilloma virus vaccine. *Epidemiology.* 2002;13(6):631.

9. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(11):1915.
10. Bogaards JA, Wallinga J, Brakenhoff RH, Meijer CJ, Berkhof J. Direct benefit of vaccinating boys along with girls against oncogenic human papillomavirus: bayesian evidence synthesis. *BMJ.* 2015;350:h2016. Epub 2015 May 12.
11. Elfström KM, Lazzarato F, Franceschi S, Dillner J, Baussano I. Human Papillomavirus Vaccination of Boys and Extended Catch-up Vaccination: Effects on the Resilience of Programs. *J Infect Dis.* 2016 Jan;213(2):199-205. Epub 2015 Jul 3.
12. Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, Garland SM, Chatterjee A, Lazcano-Ponce E, Salmerón J, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(10):1154. Epub 2016 Jun 28.
13. Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, Garland SM, Lazcano-Ponce E, Salmerón J, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet.* 2014;384(9961):2213. Epub 2014 Sep 1.
14. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonogo J, Ault K, Luna J, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer.* 2011;105(1):28. Epub 2011 May 31.
15. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1340.
16. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2014;63(RR-05):1.
17. Freedman M, Kroger A, Hunter P, Ault KA, Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended Adult Immunization Schedule, United States, 2020. *Ann Intern Med.* 2020;172(5):337. Epub 2020 Feb 4.
18. Lichter K, Krause D, Xu J, Tsai SHL, Hage C, Weston E, et al. Adjuvant Human Papillomavirus Vaccine to Reduce Recurrent Cervical Dysplasia in Unvaccinated Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2020;135(5):1070.
19. Bogani G, Raspagliesi F, Sopracordevole F, Ciavatti A, Ghelardi A, Simoncini T. Et al. Assessing the Long-Term Role of Vaccination against HPV after Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP): A Propensity-Score Matched Comparison. *Vaccines (Basel).* 2020;8(4):717.
20. Harrison R, Huh W. Occupational Exposure to Human Papillomavirus and Vaccination for Health Care Workers. *Obstet Gynecol.* 2020;136(4):663.
21. Sawchuk WS, Weber PJ, Lowy DR, Dzubow LM. Infectious papillomavirus in the vapor of warts treated with carbon dioxide laser or electrocoagulation: detection and protection. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21(1):41.
22. Zhou Q, Hu X, Zhou J, Zhao M, Zhu X, Zhu X. Human papillomavirus DNA in surgical smoke during cervical loop electrosurgical excision procedures and its impact on the surgeon. *Cancer Manag Res.* 2019;11:3643. Epub 2019 Apr 29.
23. Hu X, Zhou Q, Yu J, Wang J, Tu Q, Zhu X. Prevalence of HPV infections in surgical smoke exposed gynecologists. *Int Arch Occup Environ Health.* 2021;94(1):107-115.
24. Hallmo P, Naess O. Laryngeal papillomatosis with human papillomavirus DNA contracted by a laser surgeon. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1991;248(7):425.

25. Rioux M, Garland A, Webster D, Reardon E. HPV positive tonsillar cancer in two laser surgeons: case reports. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;42:54.
26. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58(3):309.
27. Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, Petkovic J, Garritty C, et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(11) Epub 2019 Nov 22.
28. McClymont E, Lee M, Raboud J, Coutlée F, Walmsley S, Lipsky N, et al. The Efficacy of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Girls and Women Living With Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis.* 2019;68(5):788.
29. Wilkin TJ, Chen H, Cespedes MS, Leon-Cruz JT, Godfrey C, Chiao EY, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults Aged 27 Years or Older: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5298. *Clin Infect Dis.* 2018;67(9):1339.
30. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu / (strokovna skupina za pripravo smernic Marjetka Uršič Vrščaj et al. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2011.

Možnost cepljenja proti HPV pri izbranih ginekologih ter v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana in Univerzitetnem kliničnem centru Maribor

Nina Jančar, Leon Meglič, Maja Pakiž, Urška Gašper Oblak, Špela Smrko

Povzetek

Cepljenje proti okužbam s človeškimi papilomavirusi (HPV) je v Sloveniji vključeno v nacionalni program cepljenja od leta 2009. Namenjeno je deklicam v 6. razredu, je neobvezno, zanj je potrebna privolitev staršev. Od uvedbe cepljenja pa do danes je precepljenost premajhna, giblje se okoli 50 % in je najmanjša v osrednjeslovenski regiji. Sedaj v presejalni program ZORA vstopajo prve generacije cepljenih deklet in se prvič srečajo z ginekologom. Menimo, da je to priložnost, da ponudimo cepljenje proti HPV tistim mladim ženskam, ki se niso cepile v osnovni šoli in tudi starejšim.

Ključne besede: cepljenje proti HPV, precepljenost, ginekologi, Slovenija

Abstract

Vaccination against human papillomavirus (HPV) infections has been included in the national vaccination program in Slovenia since 2009. It is intended for girls in 6th grade, is optional, and requires parental consent. Since the introduction of vaccination until today, vaccination coverage is too low, around 50 % and the lowest in the Osrednjeslovenska region. Now, the first generations of vaccinated girls are entering the ZORA screening program and meeting with a gynecologist for the first time. We believe this is an opportunity to offer HPV vaccination to those young women who have not been vaccinated in primary school and also to the elderly.

Key words: HPV vaccination, vaccination, gynecologists, Slovenia

Uvod

V Sloveniji je cepljenje proti okužbam s človeškimi papilomavirusi (HPV) vključeno v program cepljenja od leta 2009, ko smo pričeli s cepljenjem deklic ob sistematskem pregledu v 6. razredu osnovne šole. Cepljenje ni obvezno in zanj dekleta, ki so mlajša od 15 let, potrebujejo privolitev staršev. Precepljenost je v Sloveniji skozi vsa leta premajhna, pod 50 %; še najmanjša je v osrednjeslovenski regiji in v prestolnici. Sedaj, desetletje po uvedbi cepljenja, vstopajo ta dekleta v Državni program ZORA. Te mlade ženske se pri starosti 20 let, nekatere pa tudi že nekaj let prej, prvič srečajo z ginekologom. Za ginekologa je v anamnezi pomemben podatek, ali je bilo dekle ali mlada ženska cepljena proti HPV. Glede na precepljenost pri nas pričakujemo, da eno od dveh deklet ni bilo cepljeno proti HPV.

Pričakovane prednosti cepljenja proti HPV

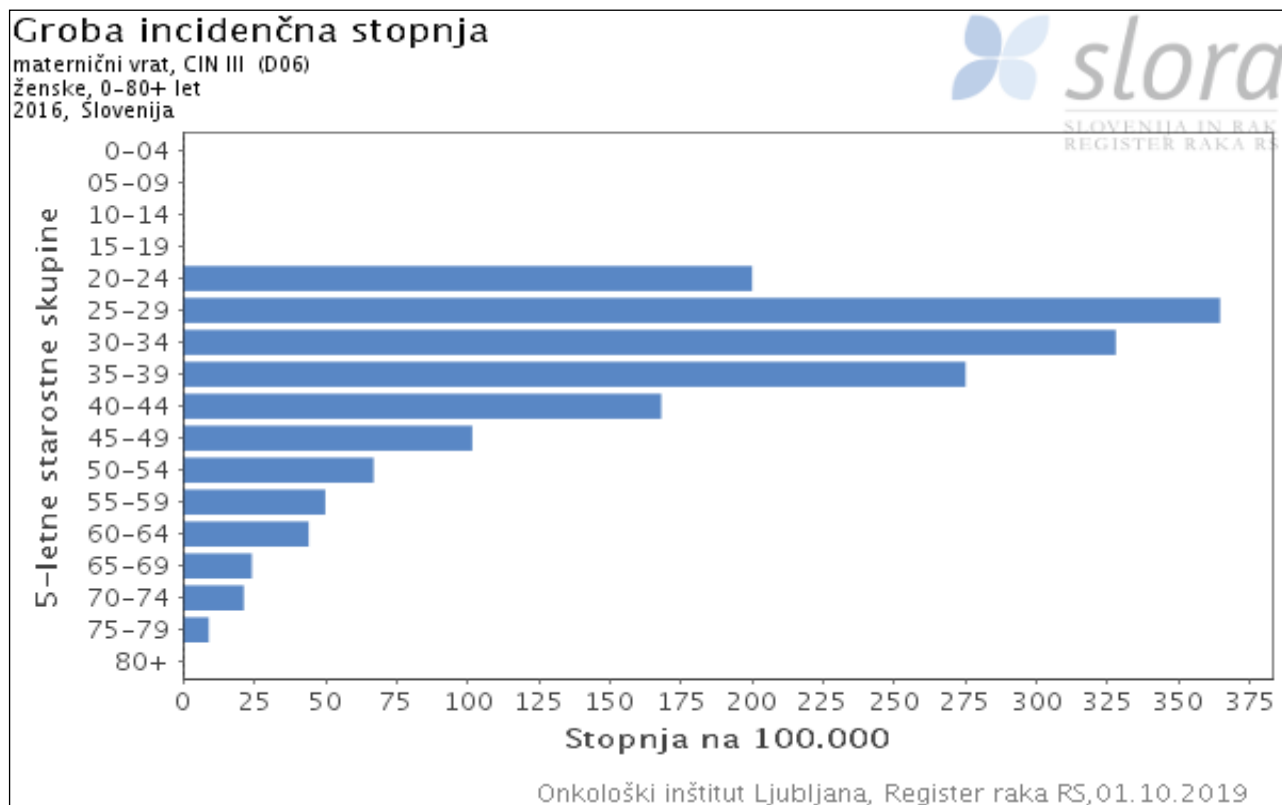
Po podatkih lastnih raziskav, sta genotipa HPV 16 in HPV 18, ki ju vsebujeta 2- in 4-valentni cepivi, odgovorna za 62,3 % predrakavih sprememb visoke stopnje (PIL-VS, CIN3) in 77,1 % raka materničnega vratu v Sloveniji. HPV genotipi 16, 18, 31, 33, 45, 52 in 58, ki jih vsebuje 9-valentno cepivo, pa povzročajo 95,6 % predrakavih sprememb visoke stopnje in 91 % raka materničnega vratu v Sloveniji (1, 2). Ob doslednem cepljenju proti HPV bi preprečili zelo velik delež predrakavih sprememb in raka materničnega vratu. Glede na zadnje podatke Registra raka Republike Slovenije, smo s pomočjo

učinkovitega presejalnega programa ZORA uspeli znižati incidenco raka materničnega vratu na zavidljivo nizko raven (3). Predrakave spremembe pa ostajajo resen problem. Največ jih odkrijemo pri ženskah v reproduktivnem obdobju. Incidenca CIN3 je pri ženskah, starih od 25 do 35 let mnogo višja kot pri ženskah v ostalih starostnih obdobjih in znaša preko 300/100.000 (4; Slika 1). Znano je, da imajo ženske, ki so bile pred nosečnostjo zdravljene zaradi predrakavih sprememb materničnega vratu z ekscizijskimi posegi večje tveganje prezgodnjega poroda (5). Cepljenje proti HPV bi lahko preprečilo praktično vse predrakave spremembe visoke stopnje in s tem tudi večje tveganje prezgodnjega poroda, kot posledico zdravljenja teh sprememb. S stališča preventivne medicine je vse-kakor bolje preprečiti okužbo in njene morebitne posledice, kot pa iskati in zdraviti ženske, ki že imajo bolezen, ki jih povzroča okužba s HPV.

Natančnih podatkov o incidenci genitalnih bradavic v Sloveniji pred in po uvedbi cepljenja proti HPV nimamo. Po podatkih iz Avstralije, se je učinkovitost cepiva proti HPV hitro pokazala na primeru genitalnih bradavic. Štiri in 9-valentni cepivi proti HPV ščitita pred okužbo s HPV 6 in 11, ki povzročata praktično vse genitalne bradavice. Pet let od uvedbe cepljenja proti HPV se je pojavljanje genitalnih bradavic v Avstraliji zmanjšalo za 90 % pri cepljenih dekletih in tudi za 80 % pri necepljenih, enako starih, fantih. To so dosegli z veliko precepljenostjo, ki je dosegala tudi 80 % (6). Po podatkih iz literature, so 10 let po začetku uporabe 4-valentnega cepiva pri mladih ženskah opazili do 90-odstotno zmanjšanje okužb s HPV 6, 11, 16 in 18, do 90 % manj genitalnih bradavic, 45 % manj ploščatoceličnih intraepitelijskih lezij nizke stopnje (PIL-NS) in 85 % manj visokorizičnih citoloških sprememb materničnega vratu (PIL-VS) (7).

Cepljenje proti HPV v Sloveniji

Cepljenje proti HPV je bilo v program cepljenja uvedeno prvič v šolskem letu 2009/2010. Sprva so bile deklice cepljene s 3 odmerki 4-valentnega cepiva. V šolskem letu 2014/2015 je bilo uvedeno cepljenje z dvema odmerkoma 4-valentnega cepiva. Raziskave so namreč pokazale, da osebe, ki so mlajše od 15 let, tvorijo dovolj zaščitnih protiteles že po dveh odmerkih cepiva (8). Prvi odmerek cepiva dobijo deklice na sistematskem pregledu v 6. razredu. Cepijo šolski zdravniki.



Slika 1. Groba incidenčna stopnja CIN3 v Sloveniji leta 2016 po 5-letnih starostnih obdobjih (<http://www.slora.si/groba-stopnja>).

Cepljenje z drugim odmerkom je 6 mesecev po prvem odmerku in v večini zdravstvenih domov morajo deklice na cepljenje pripeljati starši, saj ga ne organizira šola, tako kot sistematski pregled. Tu lahko nastopi težava, saj se lahko zgodi, da na cepljenje pozabijo. Deklice, ki cepljenje začnejo stare 15 let ali več, se cepijo s tremi odmerki. Že nekaj let se na stroške ZZZS cepi proti HPV tudi tiste, ki ob sistematskem pregledu v 6. razredu (od šolskega leta 2009/10 dalje) niso bile cepljene, tako imenovane zamudnice. Sedaj že četrto šolsko leto v programu cepljenja za šestošolke uporabljamo 9-valentno cepivo. Precepljenost šestošolk je vsa leta pod 50 %, kar je premalo za zadostno zaščito celotne sedanje generacije žensk, ki vstopajo v presejalni program ZORA.

Cepljenje proti HPV na Ginekološki kliniki UKC Ljubljana

V letu 2018 se je rodila ideja, da bi cepljenje omogočili pacientkam, ki jih vodimo v enem izmed večjih dispanzerjev v Sloveniji, v Leonišču, kjer preventivno dejavnost izvajamo ginekologi, zaposleni na Ginekološki kliniki UKC Ljubljana. V jeseni smo pridobili ustrezna dovoljenja in vzpostavili hladno verigo, pri čemer nam je pomagala farmacevtska družba MSD. Decembra 2018 smo izvedli prvo propagandno akcijo in pričeli s samoplačniškim cepljenjem žensk, ki jim ne pripada cepljenje v okviru nacionalnega programa. Cepimo tiste ženske, ki so 6. razred obiskovale pred šolskim letom 2009/2010. Prav tako smo cepljenje ponudili moškim in dečkom, starejšim od 9 let. Do decembra 2020 smo cepili 70 žensk in 15 dečkov. Izvajamo večinoma samoplačniško cepljenje proti HPV, saj so naše pacientke večinoma starejše od 21 let. Nedavno pa smo tudi v naši ustanovi omogočili, da se ženske, ki sodijo med zamudnice, cepijo brezplačno.

Cepljenje pri izbranih ginekologih in v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor

Cepljenje zamudnic in samoplačniško cepljenje v večini zdravstvenih domov izvajajo v šolskih dispanzerjih. Ponekod cepijo tudi ginekologi. Prav tako cepijo v nekaterih zasebnih ginekoloških ambulantah in nekateri koncesionarji.

Tudi v UKC Maribor so že izobrazili osebje ter pridobili ustrezna dovoljenja in opremo. Zaradi epidemije s COVID-19 se je nekoliko zavleklo pri urejanju financiranja, zato upajo, da bo cepljenje v kratkem steklo tudi pri njih.

Zaključek

V Sloveniji precepljenost deklic v 6. razredu osnovne šole ne dosega 50 %. V ljubljanski zdravstveni regiji se giblje celo le okoli 30 %. Trenutno moramo ves trud vložiti v promocijo cepljenja in večanje odstotka cepljenih deklet. Pri tem je zelo pomembno cepljenje zamudnic in mladih žensk. S temi dekleti in ženskami se srečujemo predvsem ginekologi, zato je zelo pomembno, da jim ponudimo in omogočimo cepljenje v naših ambulantah in dispanzerjih. Pri zaščiti pred spolno prenosljivo okužbo s HPV nam bo zaradi premajhne precepljenosti slovenskih deklic zelo pomagalo, da se bodo cepili tudi dečki, kar se je pričelo v šolskem letu 2021/2022.

Literatura

1. Kovanda A, Juvan U, Sterbenc A, Kocjan BJ, Seme K, Jancar N, et al. Pre-vaccination distribution of human papillomavirus (HPV) genotypes in women with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN3) lesions in Slovenia. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat.* 2009;18:47–52.
2. Jancar N, Kocjan BJ, Poljak M, Lunar MM, Vrtacnik Bokal E. Distribution of human papillomavirus genotypes in women with cervical cancer in Slovenia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;145:184–8.
3. Rak v Sloveniji 2015. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2018.
4. <http://www.slora.si/groba-stopnja>

5. Jančar N, Mihevc Ponikvar B, Tomšič S. Cold-knife conisation and large loop excision of transformation zone significantly increase the risk for spontaneous preterm birth: a population-based cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;203:245–9.
6. Ali H, Donovan B, Wand H, Read TR, Regan DG, Grulich AE, et al. Genital warts in young Australians five years into national HPV vaccination programme: national surveillance data. *BMJ.* 2013;346:f2032.
7. Garland SM, Kjaer SK, Munoz N, Block SL Drown DR, DiNubile MJ, et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis.* 2016;63:519–27.
8. Markowitz LE, Drolet M, Perez N, Jit M, Brisson M. Human papillomavirus vaccine effectiveness by number of doses: Systematic review of data from national immunization programs. *Vaccine.* 2018;36:4806–15.

Aktivnosti študentov medicine za povečanje precepljenosti proti HPV: primer dobre prakse

Jaka Šikonja

Povzetek

Obolevnost za anogenitalnimi bradavicami in predrakavimi spremembami materničnega vratu, ki jo povzročajo človeški papilomavirusi (HPV), lahko učinkovito zmanjšamo s cepljenjem. Rezultati cepljenja so najbolj izraziti v državah z visoko precepljenostjo zaradi učinka čredne imunosti tudi pri necepljenih posameznikih, pri čemer je za njeno doseganje potrebna celovita komunikacijska strategija iz raznolikih pristopov, usmerjenih k ciljnim skupinam. Študenti medicine lahko s svojimi aktivnostmi doprinesemo k razširitvi nabora pristopov tako, da izvajamo izobraževanja za starše deklic v 6. razredu osnovne šole, zamudnice, študente zdravstvenih strok, mladostnike v osnovni in srednji šoli ter za splošno javnost. Generalni cilj naših aktivnosti je prispevati k dvigu precepljenosti v Republiki Sloveniji in s tem k zmanjšanju pogostosti bolezni, ki jih povzročajo HPV.

Ključne besede: človeški papilomavirusi, cepljenje, nevladne organizacije, študenti medicine

Abstract

The incidence of anogenital warts and precancerous lesions of the cervix caused by human papillomaviruses (HPV) can be effectively reduced by vaccination. Vaccination results are most pronounced in countries with high vaccination coverage due to the effect of herd immunity, even in unvaccinated individuals, and achieving it requires a comprehensive communication strategy from a variety of approaches aimed at target groups. Through our activities, medical students can contribute to expanding the range of approaches by providing education for parents of girls in the 6th grade of primary school, latecomers, medical students, adolescents in primary and secondary school and the general public. The general goal of our activities is to contribute to the increase of vaccination coverage in the Republic of Slovenia and thus to the reduction of the frequency of diseases caused by HPV.

Key words: human papillomaviruses, vaccination, NGOs, medical students

Uvod

Cepljenje proti človeškim papilomavirusom (HPV) se je pokazalo kot varno in učinkovito pri zmanjšanju pojavnosti okužb z visokotveganimi HPV, anogenitalnih bradavic in predrakavih sprememb materničnega vratu pri cepljenih ženskah (1). Dodatno lahko zasledimo učinke čredne imunosti pri necepljenih ženskah in tudi pri moških ob cepljenju samo žensk (2). Ob zmanjšanju razširjenosti cervikalne intraepitelijske neoplazije stopnje 3 (CIN3) kot najbolj zanesljivega pokazatelja invazivnega raka lahko v naslednjih letih pričakujemo zmanjšanje obolevnosti za rakom materničnega vratu (3).

Najboljši rezultati cepljenja proti HPV so v državah, kjer cepljenje poteka že več let in kjer je precepljenost velika (1). Precepljenost omejuje več dejavnikov: potreba po cepljenju pred izpostavitvijo okužbi, to je v času adolescence in pred pričetkom spolne aktivnosti, potreba po dveh oz. treh odmerkih cepiva in težave pri sprejemanju cepljenja med splošno javnostjo (2, 4).

V Sloveniji je precepljenost deklic proti HPV v 6. razredu osnovne šole okrog 50-odstotna. V zadnjih letih se je precepljenost deklic povečala in dosegla skoraj 60 % v šolskem letu 2018/2019. Še vedno pa je precepljenost premajhna, zato si prizadevamo, da bi jo povečali, da bi se cepljenja udeležile tudi zamudnice in da bi v program cepljenja vključili tudi dečke (5).

Za uspešnost programov cepljenja je potreben sistematičen in premišljen komunikacijski načrt, ki temelji na dobrih praksah iz držav z visoko precepljenostjo. Uporabiti je potrebno raznovrstne pristope in izrabiti vsako formalno in neformalno priložnost za delitev sporočil o cepljenju proti HPV. Mednje sodijo ciljna izobraževanja staršev otrok, ki bodo cepljeni, zamudnic in zdravstvenih delavcev ter uporaba spleta in družbenih omrežij (4).

S promocijo reproduktivnega zdravja, osveščanjem o spolno prenosljivih okužbah in zagovarjanjem pomena cepljenja proti HPV se ukvarjamo študenti medicine, združeni v Projekt Virus, ki deluje pod okriljem Društva študentov medicine Slovenije. Kot prostovoljci lahko prispevamo »kamenček v mozaik« strategij za dvig precepljenosti, predvsem z raznovrstnimi aktivnostmi, usmerjenimi k ciljnim skupinam populacije. V nadaljevanju predstavljamo celovit pristop, ki smo ga izoblikovali v društvu na osnovi naših izkušenj iz preteklih let in izkušenj drugih organizacij.

Prepoznavna ciljev in ciljnih skupin

Naš splošni cilj je doseči visoko precepljenost proti HPV med deklicami in dečki v kar največ starostnih skupinah. Razdelimo ga lahko na ožje usmerjene podcilje, ki jih poskušamo doseči z usmerjenimi aktivnostmi.

Podcilji naših prizadevanj za povečanje precepljenosti proti HPV so povečati:

- precepljenost deklic, ki trenutno obiskujejo 6. razred osnovne šole;
- precepljenost deklet, ki so v šolskem letu 2009/2010 ali kasneje obiskovala 6. razred osnovne šole, še niso bila cepljena proti HPV in imajo možnost brezplačnega cepljenja (t. i. zamudnice) (5);
- raven znanja o človeških papilomavirusih, cepljenju proti njim in boleznih, ki jih povzročajo, med študenti medicine, dentalne medicine in sorodnih ved;
- raven znanja o reproduktivnem zdravju in pomen varne spolnosti med mladimi v končnih razredih osnovne šole in v srednji šoli;
- zavedanje o pomenu cepljenja proti HPV in obiskovanja rednih preventivnih ginekoloških pregledov v programu ZORA.

Za doseganje opredeljenih podciljev smo prepoznali ciljne skupine in za slednje uvedli usmerjene aktivnosti, prikazane v Tabeli 1 in opisane v nadaljevanju.

Tabela 1: Aktivnosti študentov medicine glede na zastavljen podcilj in ciljno skupino.

Podcilj	Ciljna skupina	Usmerjene aktivnosti
- povečanje precepljenosti med deklicami v 6. razredu	- starši deklic	- izobraževanja o cepljenju proti HPV
- povečanje precepljenosti med zamudnicami	- zamudnice	- delavnice o cepljenju proti HPV v srednjih šolah
- dvig znanja o HPV in cepljenju	- študenti zdravstvenih strok	- predavanja na temo cepljenja, HPV in bolezni, ki jih povzročajo HPV
- dvig znanja o reproduktivnem zdravju	- mladi v osnovni in srednji šoli	- delavnice varne in zdrave spolnosti
- dvig pomena preventive proti obolevnosti s HPV	- splošna javnost	- akcije osveščanja in informiranje prek družbenih omrežij

Usmerjene aktivnosti

- *Izobraževanja o cepljenju proti HPV za starše*
Cepljenje proti HPV je umeščeno v 6. razred osnovne šole, ko deklice same ne odločajo o cepljenju, ampak se namesto njih odločajo starši. Ti pogosto ne dobijo zadostnih informacij od pediatrov ali zaposlenih na šoli. Da bi se lažje odločili glede zdravja svojih otrok, na spletu in družbenih omrežjih iščejo informacije, ki so si velikokrat nasprotujoče ali so celo zavajajoče. Naš koncept izobraževanja o cepljenju proti HPV za starše je zasnovan na predpostavki, da lahko starši sprejmejo ustrezno odločitev le, če imajo na voljo preverjene in zanesljive informacije. Študent staršem v nestrokovnem jeziku približa družino človeških papilomavirusov in z njimi povezanih bolezni ter predstavi osnovno delovanje cepiva proti HPV ter cilje in delovanje presejalnega programa ZORA.
- *Delavnice o cepljenju proti HPV za zamudnice*
Nekatere deklice se ne cepijo v osnovni šoli. V srednji šoli se za cepljenje lahko odločijo same, zato zanje organiziramo delavnice o cepljenju proti HPV in zdravi spolnosti. Tako želimo med zamudnicami, ki imajo možnost brezplačnega cepljenja proti HPV, povečati precepljenost.
- *Predavanja o človeških papilomavirusih za študente*
Za študente medicine, dentalne medicine in sorodnih ved pripravljamo različna predavanja o reproduktivnem zdravju, med katerimi najdejo svoje mesto tudi HPV, cepljenje in raki, ki jih povzročajo HPV. Tako vzgajamo generacije bodočih zdravnikov in drugih zdravstvenih delavcev, ki bodo zagovorniki cepljenja proti HPV med svojimi pacienti in v širši javnosti.
- *Delavnice varne in zdrave spolnosti*
Spolna vzgoja bi morala biti del obveznega izobraževanja vsakega posameznika, saj se praktično vsak v svojem življenju sreča s spolnostjo. Tako prihajajo mladi v osnovni in srednji šoli v stik s spolnostjo in se radovedno sprašujejo, zakaj imamo spolne odnose, kako potekajo, s kom jih lahko imamo, kdaj pričeti z njimi, kakšna so tveganja in kako se zaščitimo. Odgovore jim študenti ponudimo v obliki 90-minutnih delavnic varne in zdrave spolnosti v osnovnih in srednjih šolah, s katerimi želimo mladostnike pripraviti na življenje in prispevati k vzgoji v odgovorne odrasle, ki bodo svoja znanja in izkušnje prenašali naprej.
- *Osveščanja splošne javnosti*
Splošno javnost želimo doseči prek kratkih objav na družbenih omrežjih, od katerih največ uporabljamo Facebook in Instagram. Objave so kratke, vsebinsko prilagojene javnosti in opremljene s slikovnim gradivom, da dosežejo največje število posameznikov. Z bolj osebnim pristopom pa nagovarjamo mimoidoče na obljudenih javnih lokacijah in poudarjamo pomen varne spolnosti, cepljenja proti HPV in rednega obiskovanja ginekoloških pregledov v programu ZORA.

Zaključek

Obseg izvajanih aktivnosti je omejen zaradi nizkega števila sodelujočih prostovoljcev, zato ne dosežemo vseh členov v populaciji. Upamo pa, da lahko skupaj z drugimi nevladnimi organizacijami, državnimi ustanovami in zdravstvenimi delavci prek kopice različnih pristopov dvignemo precepljenost proti HPV v prihajajočih letih in posledično zmanjšamo obolevnost zaradi HPV.

Literatura

1. Šterbenc A, Triglav T, Poljak M. An update on prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccines: a review of key literature published between September 2018 and September 2019. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2019;28(4):159-167.
2. Brotherton JML. Impact of HPV vaccination: Achievements and future challenges. *Papillomavirus Res.* 2019;7:138-40.

3. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ*. 2019;365:l1161.
4. Vorsters A, Arbyn M, Baay M, Bosch X, de Sanjosé S, Hanley S, et al. Overcoming barriers in HPV vaccination and screening programs. *Papillomavirus Res*. 2017;4:45–53.
5. Šinkovec N, Učakar V, Vitek MG. Cepljenje proti HPV v Sloveniji: rezultati v šolskem letu 2019/20 in izzivi v pandemiji COVID-19. In: Zbornik predavanj: 10. izobraževalni dan programa ZORA; 2020 Nov 17; Virtualni kongres. V Ljubljani: Onkološki inštitut Ljubljana; 2020.

Bolezen COVID-19 pri nosečnicah

Mirjam Druškovič, Marijana Vidmar Šimic, Vita Andreja Mesarič, Tanja Premru Sršen, Andreja Trojner Bregar, Miha Lučovnik, Lili Steblovnik, Lilijana Cerar Kornhauser, Gorazd Kavšek

Povzetek

Decembra 2019 se je v Wuhanu na Kitajskem pojavil novi sev koronavirusa SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 povzroča bolezen COVID-19. Potek okužbe s SARS-CoV-2 pri nosečnicah in novorojenčkih je še v raziskovanju. Nosečnice se okužijo enako pogosto kot splošna populacija. Bolezen pri nosečnicah običajno poteka kot blaga gripa oz. prehlad, predvsem s povišano telesno temperaturo in kašljem, redkeje dispnejo, bolečinami v mišicah, glavobolom, spremembo občutka za okus in vonj ali gastrointestinalnimi težavami. Nosečnice so pogosteje hospitalizirane kot enako stare nenoseče ženske in pogosteje potrebujejo mehansko ventilacijo, hujši potek bolezni je pogostejši predvsem v tretjem trimestru. Vertikalni prenos okužbe s SARS-CoV-2 je možen, vendar redek. Pri nosečnicah z okužbo s SARS-CoV-2 je povečano tveganje za carski rez in prezgodnji porod, predvsem pri simptomatskih porodnicah. Na Kliničnem oddelku za perinatologijo so bila izdana priporočila za strokovno obravnavo nosečnic in novorojenčkov ob okužbi s SARS-CoV-2 in Klinična pot obravnave nosečnice/otročnice z boleznijo COVID-19.

Ključne besede: koronavirus SARS-CoV-2, COVID-19, nosečnice

Abstract

In December 2019, a new strain of coronavirus SARS-CoV-2 appeared in Wuhan, China. SARS-CoV-2 causes COVID-19 disease. The course of SARS-CoV-2 infection in pregnant women and newborns is still under investigation. Pregnant women become infected as often as the general population. The disease in pregnant women usually occurs as a mild flu or. colds, especially with fever and cough, less frequent dyspnea, muscle aches, headaches, changes in taste and smell, or gastrointestinal problems. Pregnant women are more often hospitalized than non-pregnant women of the same age and need mechanical ventilation more often, the more severe course of the disease is more common especially in the third trimester. Vertical transmission of SARS-CoV-2 infection is possible but rare. Pregnant women with SARS-CoV-2 infection are at increased risk of caesarean section and preterm birth, especially in symptomatic women in labor. The Clinical Department of Perinatology issued recommendations for the professional treatment of pregnant women and newborns with SARS-CoV-2 infection and the Clinical Pathway for the Treatment of Pregnant Women and Children with COVID-19 Disease.

Key words: SARS-CoV-2 coronavirus, COVID-19, pregnant women

Uvod

Decembra 2019 se je v Wuhanu na Kitajskem pojavil novi sev koronavirusa SARS-CoV-2. Virusi iz skupine koronavirusov povzročajo predvsem bolezen zgornjih dihal, lahko pa tudi hudi akutni respiratorni sindrom (angl. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus - SARS-CoV).

SARS-CoV-2 povzroča bolezen COVID-19, ki se kaže s povišano telesno temperaturo, kašljem, bolečinami v mišicah, dispnejo, glavobolom, anosmijo, prebavnimi težavami (1). Potek okužbe s SARS-CoV-2 pri nosečnicah in novorojenčkih je še v raziskovanju.

Incidenca okužbe s SARS-CoV-2 v nosečnosti

Po sedaj zbranih podatkih se nosečnice okužijo enako pogosto kot splošna populacija (2).

Bolezen COVID-19 je najpogostejša pri populaciji v reproduktivni dobi, kamor sodijo tudi nosečnice (Slika 1).

Simptomi COVID-19 v nosečnosti

Bolezen pri nosečnicah običajno poteka kot blaga gripa oz. prehlad, predvsem s povišano telesno temperaturo (40 %) in kašljem (39 %), redkeje dispnejo, bolečinami v mišicah, glavobolom, spremembo občutka za okus in vonj ali gastrointestinalnimi težavami. Eden glavnih simptomov značilnih za SARS-CoV-2 okužbo je izguba oz. sprememba za okus in vonj. Nosečnice s COVID-19 so imele redkeje vročino in bolečine v mišicah kot enako stare nenoseče ženske (3).

Ocenjuje se, da okoli 75 % nosečnic preboli COVID-19 brez simptomov bolezni (2).

Dejavniki tveganja za hujši potek okužbe COVID-19 v nosečnosti

1. Nosečnost

Nosečnice so pogosteje hospitalizirane kot enako stare nenoseče ženske, pogosteje sprejete v enoto intenzivne terapije in pogosteje potrebujejo mehansko ventilacijo (3, 4).

Opisana je 0,6-odstotna smrtnost, kar je primerljivo z enako starimi nenosečimi ženskami (3, 4).

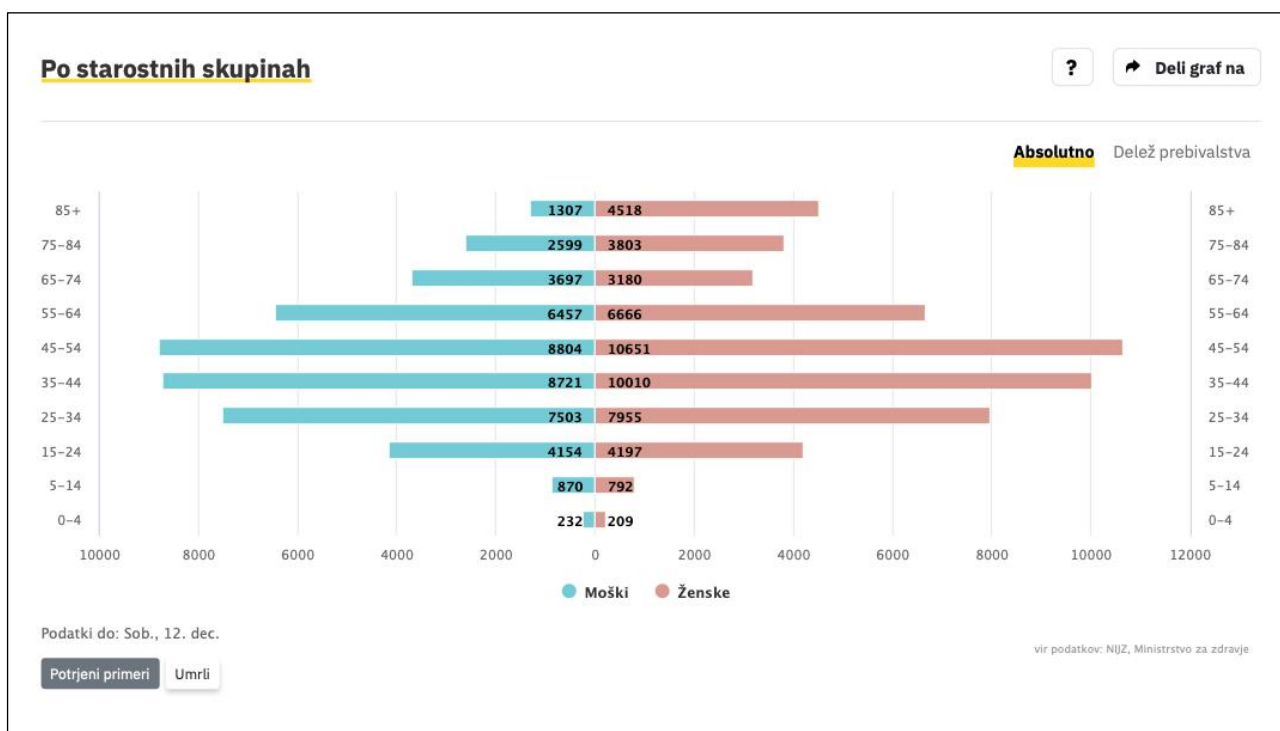
2. Višina nosečnosti ob okužbi

Po podatkih je hujši potek bolezni pogostejši v tretjem trimestru (5, 6).

3. Pridružena stanja

Dejavniki tveganja za hujši potek bolezni so (3): starost več kot 35 let, ITM več kot 30 kg/m², kronična hipertenzija, prednosečnostna sladkorna bolezen, nižji socioekonomski status (5) in pomanjkanje vitamina D (7).

Pomanjkanje vitamina D je povezano s povečanim vnetnim odgovorom pri akutnem respiratornem



Slika 1. Sledilnik: Okužba s SARS-CoV-2 po starostnih skupinah.

distres sindromu (ARDS) (8) in s citokinskim viharjem (9), ki je opisan tudi pri COVID-19. Zimske epidemije gripe so povezane s sezonskim nihanjem D vitamina(10), in raziskava objavljena v začetku leta 2020 je pokazala, da ima v Sloveniji 80 % odraslih v jesensko-zimsko-spomladanskem času nezadostno raven vitamina D (11).

Vertikalni prenos okužbe SARS-CoV-2

O vertikalnem prenosu okužbe govorimo kadar pride do prenosa okužbe z matere na plod/novorojenčka med nosečnostjo v maternici ali med porodom.

Objavljene so številne raziskave na velikem številu nosečnic, ki vertikalnega prenosa niso potrdile (2).

Vendar pa vertikalni prenos okužbe ni izključen pri okužbi s SARS-CoV-2, kar dokazujejo študije na posameznih primerih. Tako so potrdili prisotnost imunoglobulinov M (IgM) za SARS-CoV-2 v popkovnični krvi (12, 13), prisotnost SARS-CoV-2 so dokazali v posteljici ob prisotnosti materine viремije in dokazani okužbi novorojenca po porodu (14). Virus so dokazali tudi v nožnici (14), v plodovnici (15) in v materinem mleku (16) in brisu nazofarinksa pri novorojenčku po porodu (5).

Po trenutnih podatkih je okužba novorojenca s SARS-CoV-2 možna, vendar redka, neodvisna od načina poroda (vaginalno, carski rez), dojenja ali izolacije od matere po rojstvu (17).

Vpliv na plod

Ni podatkov o povečanem tveganju za splav (2) in ni dokazov o prirojenih napakah ploda zaradi okužbe s SARS-CoV-2.

Prav tako raziskave niso potrdile porasta mrtvorojenosti (18).

Zaenkrat ni dokazov o zastoju plodove rasti, vendar bi bila slabša rast ploda možna zaradi placentalne insuficience ob okužbi s SARS-CoV-2. Ob okužbi prihaja do akutnega in kroničnega interviloznega vnetja in fokalnih avaskularnih delov in trombov v placenti, kar lahko vodi v placentalno vaskularno malperfuzijo in posledično slabšo rast ploda.

Porod

Okužba nosečnice s SARS-CoV-2 je povezana s 3-krat večjim tveganjem za prezgodnji porod, večina je iatrogenih zaradi stanja matere in/ali ploda (5). Po britanski perinatalni bazi podatkov - UK Obstetric Surveillance System (UKOSS) je bilo 27 % prezgodnjih porodov (5).

Pri nosečnicah s COVID-19 je povečano tveganje za carski rez, predvsem pri simptomatskih porodnicah (5).

Priporočila za strokovno obravnavo nosečnic in novorojenčkov v času epidemije COVID-19

Na podlagi podatkov iz literature so bile na Kliničnem oddelku za perinatologijo izdana priporočila za obravnavo nosečnic in novorojenčkov ob okužbi s SARS-CoV-2:

- Priporoča se, da se **radiološke preiskave** v nosečnosti opravijo kot pri nenosečih ženskah: RTG, CT prsnega koša. Ob tem je potrebno plod zaščititi po običajnih protokolih.
- Ob okužbi s SARS-CoV-2 in tveganju za prezgodnji porod se svetuje aplikacija **antenatalnih kortikosteroidov** za maturacijsko terapijo, prav tako **magnezijev sulfat** za nevroprotekcijo.
- Nosečnost je hiperkoagulabilno stanje in po podatkih iz literature je tudi pri COVID-19 povečano tveganje za hiperkoagulabilno stanje, zato so bila pripravljena **Priporočila za preprečevanje tromboemboličnih zapletov pri bolnicah s potrjeno ali možno okužbo s SARS-CoV-2** (KO za žilne bolezni UKC Ljubljana).

- Pri nosečnicah z dokazano okužbo s SARS-CoV-2 je smiselno **dodajati vitamin D** 1000–2000 IE/dan. Vsem nosečnicam pa priporočamo jemanje 400 IE D-vitamina na dan. (Opozorilo: v vitaminskih dodatkih, ki jih uživajo nosečnice, je običajno dodano že okoli 400–600 IE vitamina D).
- Pri porodnicah z okužbo s SARS-CoV-2 ali samo s sumom nanjo je potrebno med porodom spremljati **telesno temperaturo, frekvenco dihanja, krvni tlak in saturacijo krvi s kisikom**. Saturacija naj bo nad 94 %.
- Pri hujših okužbah s SARS-CoV-2 je potrebno urno spremljanje vnosa tekočine in diureze, da ne pride do preobremenitve s tekočino; razširjeno spremljanje pa je odvisno od klinične slike.
- Pri porastu levkocitov (limfociti so pri COVID-19 normalni ali nizki) je potrebno pomisliti na bakterijsko okužbo in uvesti antibiotično terapijo.
- **Le nujno potrebno osebje naj bo v stiku z okuženo nosečnico**. Ob tem naj se zaščiti z ustrezno osebno varovalno obleko (OVO).
- Pri izolaciji nosečnic sledimo smernicam konzilija Klinike za infektivne bolezni in vročinska stanja, UKCL (**Smernice za trajanje izolacije bolnikov s COVID-19**). Nosečnice se uvršča med osebe z blago imunsko motnjo.
- COVID-19 naj **ne vpliva na način poroda**. Izjema je respiratorno stanje nosečnice, ki zahteva urgentno dokončanje nosečnosti. Sama okužba ob stabilnem stanju porodnice ni indikacija za dokončanje poroda s carskim rezom.
- **Odsvetuje se porod v vodi**, zaradi možnosti prenosa okužbe preko telesnih tekočin (bruhanje, urin, blato).
- **Ni kontraindikacij za spinalno ali epiduralno analgezijo zaradi same okužbe s SARS-CoV-2, razen v primeru trombocitopenije in sepse**. Pri ženskah s potrjenim COVID-19 ali sumom nanjo, svetujemo epiduralno analgezijo v začetku poroda. Tako se zmanjša potreba po splošni anesteziji v primeru urgentnega carskega reza, kjer je tveganje za razsoj virusa večje.
- **Odloženo pretisnjenje popkavnice** je še vedno priporočljivo.
- **Matere in otroka se ne ločuje**, razen v primeru kritične bolezni. Dojenje se spodbuja, kjer je varno in možno.
- **Porodnice po preboleli COVID-19**. Pri porodnicah, ki so prebolele blago COVID-19 brez hospitalizacije, pri porodu svetujemo običajne postopke. Pri porodnicah, ki so imele hud ali kritičen potek (bolezni) COVID-19 s podporno terapijo, svetujemo skrbnejši nadzor med porodom, saj obstaja možnost zastoja plodove rasti in povečano tveganje za fetalni distress.
- Pomembna je tudi prepoznavna (lahko uporabimo vprašalnike) znakov **depresije, anksioznosti, odvisnosti in domačega nasilja**. Ob znakih je potrebno ukrepati (mreža psihiatrov in psihologov je objavljena na straneh NIJZ).
- Priporočamo **cepljenje proti gripi** ne glede na trajanje nosečnosti. Cepljenje je brezplačno.
- Priporočamo **cepljenje proti oslovskemu kašlju** čimprej po 24. tednu nosečnosti. Cepljenje je za nosečnice brezplačno.

Organizacija dela v porodnišnici Ljubljana

Po razglasitvi pandemije so sledili ostri ukrepi, katerih cilj je bil omejevanje širjenja virusa. Porodnišnica je morala zagotoviti kakovostno oskrbo za tiste, ki so jo potrebovali, po drugi strani pa zaščititi tako zdravstvene delavce kot tudi nosečnice/porodnice pred morebitno okužbo z novim koronavirusom. Ključno je bilo tudi omejevanje širjenja med zdravstvenimi delavci, saj bi večje število obolelih, ki so zaposleni v porodnišnici, lahko pripeljalo do hudih omejitev pri nujenju zdravstvenega varstva.

Tudi v Porodnišnici Ljubljana smo se po razglasitvi pandemije SARS-CoV-2 zavedali, da je za optimalno oskrbo vseh nosečnic potrebno hitro oblikovanje klinične poti obravnave nosečnic in porodnic. Pripravili smo priporočila z naslovom »**Klinična pot obravnave nosečnice/otročnice z okužbo COVID-19, Klinični oddelek za perinatologijo, ginekološka klinika, UKC Ljubljana, 30. 4. 2020**«, s katerimi smo natančno opredelili in organizirali delovanje vseh zdravstvenih delavcev, ki sodelujejo pri obravnavi nosečnic.

Glede na priporočila nosečnice veljajo za rizično skupino med okužbo s SARS-CoV-2, zato mora biti cilj zdravstvenega osebja pravočasno in hitro postaviti diagnozo, nadzirati stanje nosečnice in ploda ter optimalno organizirati potek poroda, poporodnega obdobja in zaščititi zdrave nosečnice ter zdravstveno osebje pred širjenjem virusa znotraj porodnišnice.

Porodnišnico smo razdelili na tri območja: belo območje za zdrave nosečnice, sivo območje za nosečnice, pri katerih sumimo na okužbo s SARS-CoV-2, vendar ta še ni bila potrjena, in rdeče območje, kjer obravnavamo dokazano pozitivne nosečnice. Znotraj posameznega območja smo natančno določili vstopna merila, organizacijo prostora, opremo, ki jo osebje uporablja pri delu z nosečnico, in potek dela babice, porodničarja, anesteziologa, medicinske sestre in strežnice (19).

Na vhodu v porodnišnico smo postavili tako imenovano predtriažo, kjer nosečnica izpolni vprašalnik o svojem zdravstvenem stanju ter se ji izmeri telesna temperatura.

Sprejem v porodnišnico

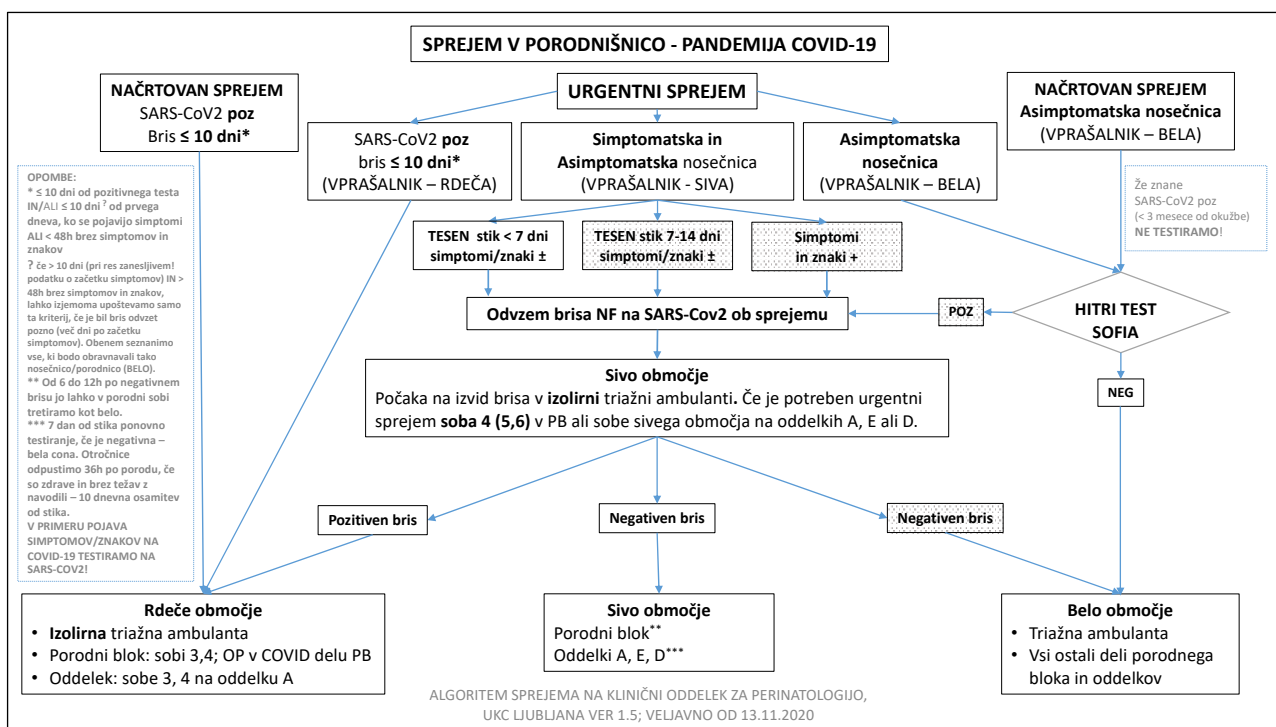
Pri vseh asimptomatskih nosečnicah, pri katerih načrtujemo Če je hitri antigenski test pozitiven, je potreben še odvzem brisa nosno-žrelnega prostora za ugotavljanje okužbe s SARS-CoV-2 z metodo PCR (Slika 2).

Sum na okužbo

Če je nosečnica ob prihodu v porodnišnico kaže simptome in znake, značilne za bolezen zgornjih dihal in zaradi akutnega porodniškega stanja potrebuje takojšnjo obravnavo, jo napotimo k drugemu vhodu, skozi katerega zdrave porodnice in zaposleni v porodnišnici nimajo vstopa.

V posebej preurejeni t. i. izolirni triažni ambulanti obravnavamo nosečnico po ustaljeni klinični praksi. Na voljo so vsi aparati in testi, ki jih uporabljamo vsakodnevno (CTG, ultrazvočni aparat itd.). Odvzamemo tudi bris nosno-žrelnega prostora za ugotavljanje okužbe s SARS-CoV-2 po metodi PCR.

Če je nosečnico zaradi začetka poroda treba sprejeti v porodnišnico, jo sprejmemo v porodni blok in



Slika 2. Algoritem sprejema na Klinični oddelek za perinatologijo Ljubljana.

sicer v sobo, ki je uvrščena v sivo območje. Nosečnice, ki potrebujejo sprejem na Oddelek za patološko nosečnost, počakajo v predvidenem sivem območju. Če je PCR test na SARS-CoV-2 negativen, porodnico preselimo v belo območje in jo obravnavamo po ustaljeni klinični praksi ali jo obdržimo v sivem območju zaradi npr. tesnega stika in obstaja tveganje za COVID-19. V primeru pozitivnega izvida na SARS-CoV-2 nosečnico glede na vzrok sprejema (popadki, razpok plodovih ovojev, krvavitev, sumljiv/patološki CTG) premestimo v rdeče območje porodnega bloka ali pa v rdeče območje oddelka za intenzivno perinatalno medicino.

Za transport morebitno okuženih porodnic uporabljamo temu namenjeno ločeno dvigalo z ustrezno zaščitno opremo.

Potrjena okužba

Asimptomatske ali simptomatske nosečnice, ki so pozitivne na SARS-CoV-2 in potrebujejo reden pregled, obravnavamo v Ambulanti za patološko nosečnost za COVID-19 (APN-C). Prostore Ambulante za patološko nosečnost smo začasno preuredili in režim pregledov prilagodili. Ambulanta deluje vsak dan dopoldan glede na število novo okuženih nosečnic, ki potrebujejo pregled. V ambulanti nosečnico obravnava dva zdravnika in babica, vsi so v OVO (maska FFP2 in več, očala ali vezir, kapa, plašč, nitrilne rokavice, zaščita za čevlje).

V ambulanti vzamemo anamnezo, izmerimo vitalne funkcije nosečnice, naredimo UZ preiskavo, odvzamemo kri in urin za preiskave ter bris nožnice na patogene bakterije. Odločimo se, ali je potrebna tromboprofilaksa z nizkomolekularnim heparinom glede na »**Priporočila za preprečevanje tromboemboličnih zapletov pri bolnicah s potrjeno ali možno okužbo z virusom SARS-CoV-2**« ter svetujemo dodajanje vitamina D glede na Strokovna priporočila. Nosečnicam v tretjem trimesečju ali nosečnici s težavami svetujemo telemetrijo, ki vsebuje navodila, aparaturo za merjenje saturacije in krvnega tlaka. Telemetrijo izvajamo v sodelovanju z Infekcijsko kliniko.

Nosečnici ponudimo Edinburški vprašalnik za presejanje na obporodno depresijo in anksioznost ter vprašalnik WAST za presejanje o domačem nasilju.

Nosečnico nadalje spremljamo v ambulanti za patološko nosečnost ali jo napotimo na nadaljnje kontrole in ultrazvočno spremljanje plodove rasti k osebni ginekologu. Kam jo napotimo, se odločimo glede na klinično sliko nosečnice in zaplete v nosečnosti.

Porodni blok

Porodni blok smo tudi razdelili na posamezna delovna območja. Del porodnega bloka (COVID-19 območje) smo namenili obravnavi porodnic s sumom na okužbo s SARS-CoV-2 (sivo območje) ali potrjeno okužbo na novi koronavirus (rdeče območje). Ta del porodnega bloka je ob sprejemu okužene nosečnice možno povsem ločiti od preostalega dela porodnega bloka, saj smo postavili dodatne pregradne stene in vrata. V tem delu so 3 porodne sobe – ena je preurejena in opremljena v operacijsko sobo, druga je namenjena vaginalnemu porodu, v tretji pa obravnavamo porodnice s še ne potrjeno okužbo. Uvrščena je torej v sivo območje, ki pa se v primeru, da je izvid brisa pozitiven, spremeni v rdeče, kar tudi ustrezno označimo. Sobe so opremljene z minimalno, nujno opremo, ki jo potrebujemo za varno vodenje poroda.

Med porodom je ena izmed babic ves čas v porodni sobi s porodnico. Oblečena je v OVO, s porodničarjem in ostalimi babicami v porodnem bloku komunicira po v naprej določenem telefonu. Med porodom smo prisotnost oseb omejili na minimum. Porod poteka po ustaljeni klinični praksi, porodnici merimo vitalne funkcije (telesno temperaturo, frekvenco dihanja, nasičenost s O₂, RR), plod nadzorujemo s kontinuiranim CTG-jem, za lajšanje obporodne bolečine svetujemo epiduralno analgezijo.

Oskrba po porodu

Po porodu otročnico s COVID-19 skupaj z novorojenčkom premestimo v rdeče območje na oddelku. Mednarodne smernice svetujejo hranjenje novorojenčka z materinim mlekom. V nekaterih državah, npr. v Združenih državah Amerike in na Kitajskem, novorojenčka ločijo od otročnice, ki mleko črpa, z materinim mlekom pa zdravstveno osebje nato hrani novorojenčka. V Veliki Britaniji svetujejo dojenje ob upoštevanju strogih higienskih ukrepov, kar smo storili tudi v Ljubljanski porodnišnici. Ob uporabi zaščitne maske in upoštevanju pravil higiene rok je tveganje za prenos okužbe z mame na novorojenčka zelo majhno, vsekakor pa ne pretehta koristi dojenja in stalnega stika otročnice in novorojenčka.

Zaključek

Epidemija COVID-19 je spomladi in jeseni 2020 botrovala velikim spremembam na vseh področjih življenja. Ustanove, kot so porodnišnice, ki obsega dela niso mogle zmanjšati, so se morale na nove okoliščine dela prilagoditi tako rekoč čez noč.

Na Kliničnem oddelku za perinatolgijo, UKC Ljubljana so bila oblikovana Priporočila za strokovno obravnavo nosečnic in novorojenčkov s COVID-19, na podlagi katerih je potekala reorganizacija dela v porodnišnici Ljubljana.

Kljub temu, da je bilo prilagajanje na novo realnost od začetka zahtevno tako za zdravstvene delavce kot tudi za nosečnice in porodnice, menimo, da smo se v Porodnišnici Ljubljana organizirali hitro in učinkovito. Do sredine decembra 2020 smo obravnavali 325 nosečnic, ki so prebolevale okužbo COVID-19. Od teh je 224 nosečnic še nosečih in jih spremljamo dalje do poroda, 101 nosečnice pa so zaključile nosečnost, in sicer 97 jih je rodilo (3 nosečnice so rodile prezgodaj pred 34. tednom nosečnosti, 94 nosečnic pa po 37. tednu nosečnosti), pri 4 -ih smo morali prekiniti nosečnost pred 20. tednom nosečnosti.

V Porodnišnici Ljubljana smo uspešno prilagodili visoko strokovno delo potrebam med pandemijo. Uvedli smo prilagojen režim obravnave okuženih nosečnic in porodnic ter novorojenčkov. S tem smo preprečili kolaps največje slovenske porodnišnice in posledično zmanjšan obseg dela ter ohranili visoko raven perinatalne oskrbe.

Literatura

1. Lovato A, de Filippis C, Marioni G. Upper airway symptoms in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Am J Otolaryngology*. 2020;41(3):102474. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102474 PMID: 32278470
2. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) Infection in pregnancy. (cited 2020 May 20). Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-03-21-covid19-pregnancy-2118.pdf>.
3. Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;370:m3320. doi: 10.1136/bmj.m3320 PMID: 32513659; PMCID: PMC7459193.
4. Ellington S, Strid P, Tong VT, et al. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jun 26;69(25):769-775. doi: 10.15585/mmwr.mm6925a1. PMID: 32584795; PMCID: PMC7316319.
5. Knight M, Bunch K, Vousden N, et al. UK Obstetric Surveillance System SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy Collaborative Group. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ*. 2020 Jun 8;369:m2107. doi: 10.1136/bmj.m2107. PMID: 32513659; PMCID: PMC7277610.

6. Badr DA, Mattern J, Carlin A, et al. Are clinical outcomes worse for pregnant women at ≥ 20 weeks' gestation infected with coronavirus disease 2019? A multicenter case-control study with propensity score matching. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Nov; 223(5): 764–768.
7. Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, et al. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *FEBS J*. 2020 Sep;287(17):3693-3702.
8. Dancer RC, Parekh D, Lax S, et al. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax*. 2015;70:617–24.
9. Parlak E, Erturk A, Cag E, et al. The effect of inflammatory cytokines and the level of vitamin D on prognosis in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:18302–10.
10. Bergman P, Lindh AU, Björkhem-Bergman L, et al. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2013 Jun 19;8(6):e65835. doi: 10.1371/journal.pone.0065835. PMID: 23840373; PMCID: PMC3686844.
11. Hribar M, Hristov H, Gregorič M, et al. Nutrihealth Study: Seasonal Variation in Vitamin D Status Among the Slovenian Adult and Elderly Population. *Nutrients*. 2020 Jun 19;12(6):1838. doi: 10.3390/nu12061838. PMID: 32575612; PMCID: PMC7353282.
12. Zeng H, Xu C, Fan J, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *JAMA*. 2020 May 12;323(18):1848-1849. doi: 10.1001/jama.2020.4861. PMID: 32215589; PMCID: PMC7099444.
13. Dong L, Tian J, He S, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA*. 2020 May 12;323(18):1846-1848.
14. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 2020 Jul 14;11(1):3572. doi: 10.1038/s41467-020-17436-6. PMID: 32665677; PMCID: PMC7360599.
15. Kirtsman M, Diambomba Y, Poutanen SM, et al. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. *CMAJ*. 2020 Jun 15;192(24):E647-E650. doi: 10.1503/cmaj.200821. Epub 2020 May 14. PMID: 32409520; PMCID: PMC7828840.
16. Chambers C, Krogstad P, Bertrand K, et al. Evaluation for SARS-CoV-2 in Breast Milk From 18 Infected Women. *JAMA*. 2020;324(13):1347-1348.
17. Walker KF, O'Donoghue K, Grace N, et al. Maternal transmission of SARS-COV-2 to the neonate, and possible routes for such transmission: a systematic review and critical analysis. *BJOG*. 2020 Oct;127(11):1324-1336. doi: 10.1111/1471-0528.16362. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32531146; PMCID: PMC7323034.
18. Stowe J, Smith H, Thurland K, et al. Stillbirths During the COVID-19 Pandemic in England, April-June 2020. *JAMA*. 2021 Jan 5;325(1):86-87. doi: 10.1001/jama.2020.21369. PMID: 33284314; PMCID: PMC7786243.
19. Mesarič VA, Košir Pogačnik R, Kavšek G, et al. Reorganizacija dela v Porodnišnici Ljubljana v času izrednih razmer zaradi pandemije virusa SARS-CoV-2. *Zdrav Vestn*. 2020;89(11–12):671–9.

Zahvala

Podjetju MSD se zahvaljujemo za pomoč pri izvedbi srečanja Cepljenje v ginekologiji.



ZDRUŽENJE ZA
GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO,
KOLPOSKOPIJO IN CERVICALNO PATOLOGIJO
- SZD



Zora

Državni program zgodnjega odkrivanja
predrakavih sprememb
materničnega vratu



Cepljenje v ginekologiji
17. december 2020
Virtualni izobraževalni dogodek