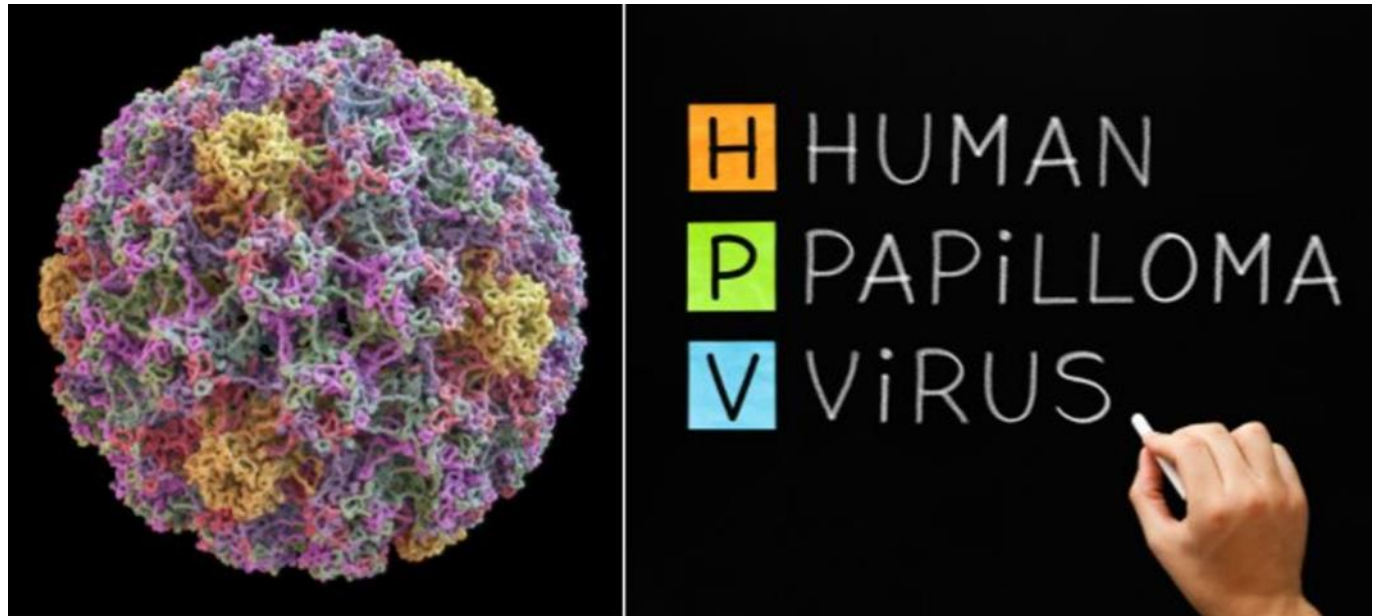




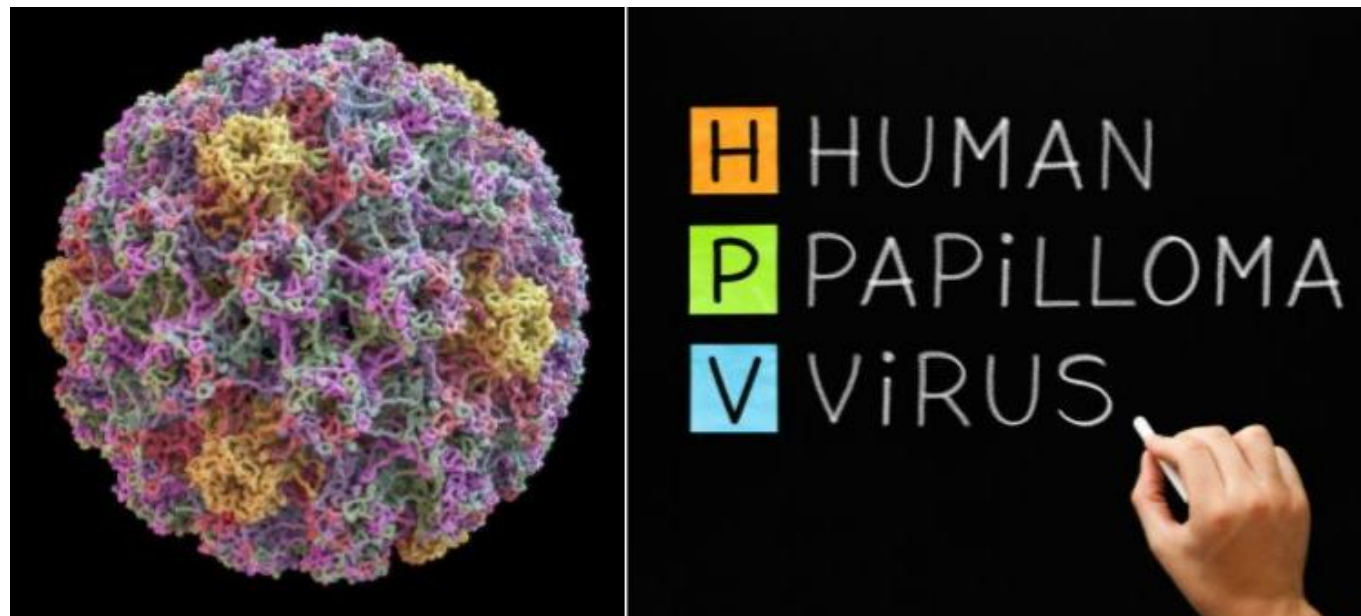
HPV infekcija, značaj i prevencija

Šta je HPV virus?

- ✓ DNK virus sa omotačem
- ✓ Pripada porodici Papilomaviride

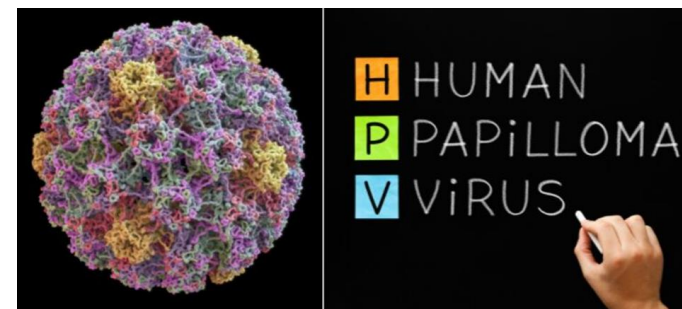


- Infekcija humanim papiloma virusima (HPV) je jedna od najčešćih polno prenosivih infekcija
- Rasprostranjena je širom sveta, jedini rezervoar virusa je čovek
- Većina (80%) seksualno aktivnih osoba biva inficirana u nekom trenutku tokom života



HPV epidemiološke karakteristike

- Najviše inficiranih u uzrastu 20-25 godine
- Kod većine inficiranih osoba (9 od 10) organizam se oslobodi virusa unutar 2 godine sopstvenim imunološkim mehanizmima bez tretmana i posledica



Izvor: Mandić A, Stojadinović A, Nićiforović Šurković O, Dugandžija T, Kapamadžija A, Konstantinidis G Prevenција infekcija izazvanih humanim papiloma virusima 2015;3:32

HPV infekcija

- Identifikovano oko 200 genotipova HPV (40 izaziva promene u anogenitalnoj regiji)
- Prenosi se direktnim kontaktom sa kožom ili sluzokožom osobe koja je zaražena virusom, seksualnim putem (kontakt preko kože, vaginalni, analni, oralni seks), veoma retko sa majke na dete tokom porođaja (vertikalna transmisija)
- Infekcija se može dobiti u kontaktu sa osobom koja nema znake i simptome

HPV

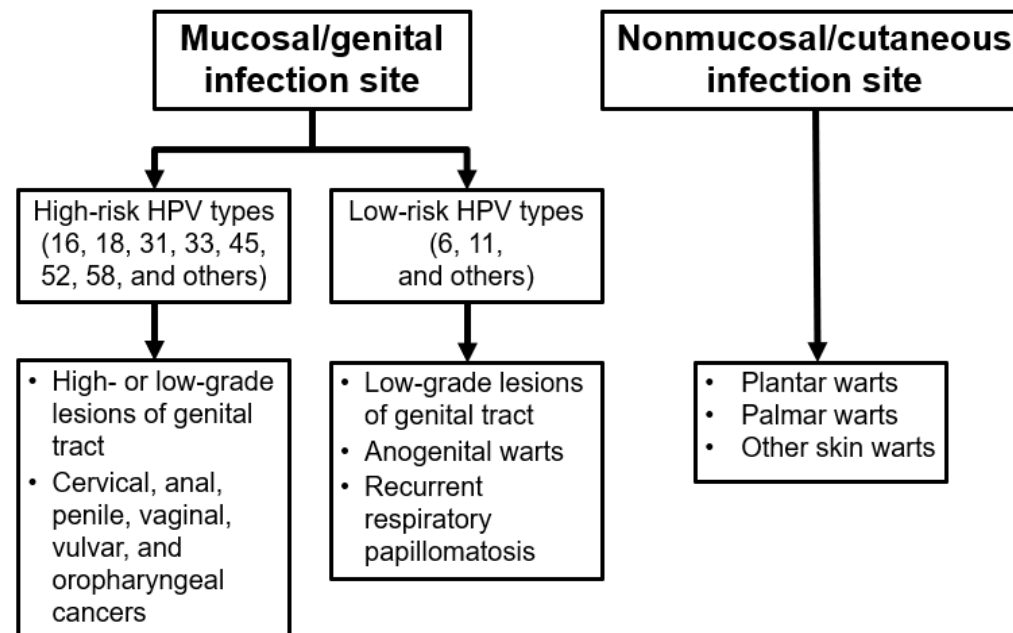
U slučaju perzistencije virusa dolazi do pojave benignih tumora (genitalne bradavice, papilomi laringsa) i abnormalnosti ćelija grlića materice niskog stepena, izazvanih **niskorizičnim tipovima 6 i 11** (prouzrokovajući u 90% genitalnih bradavica)



HPV

Visokorizični tipovi
(onkogeni 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) prouzrokuju karcinom grlića materice, karcinom anogenitalne regije (vulve, vagine, penisa, anusa), karcinome korena jezika, krajnika, zadnjeg zida ždrela

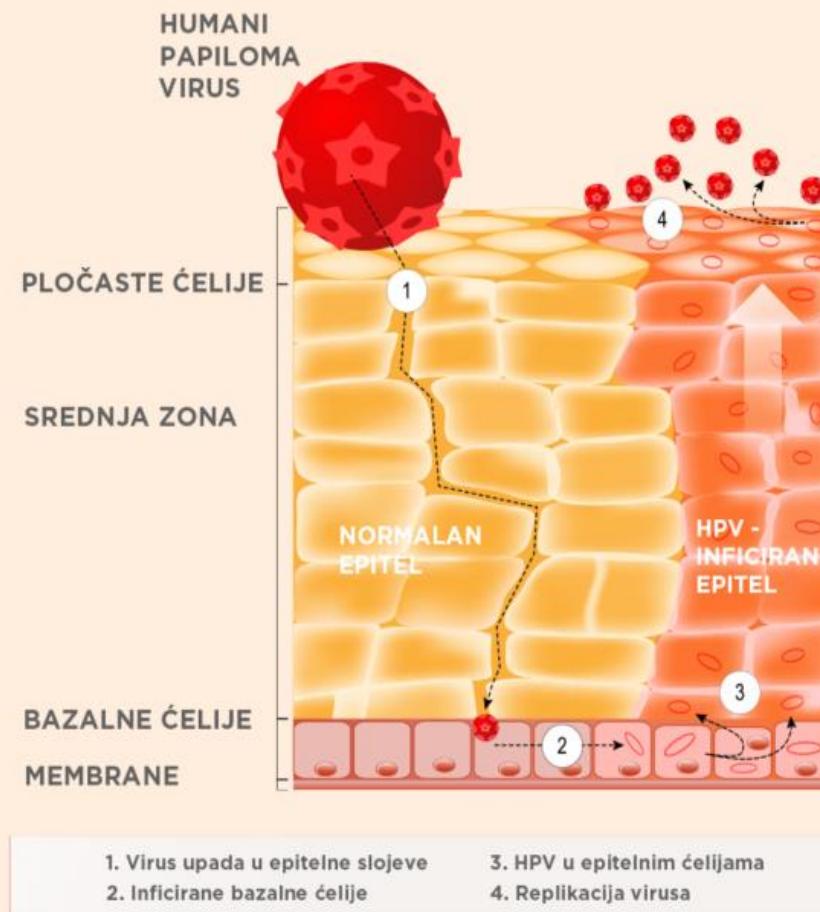
Tipovi 16 i 18 zajedno uzrokuju 70% karcinoma grlića materice



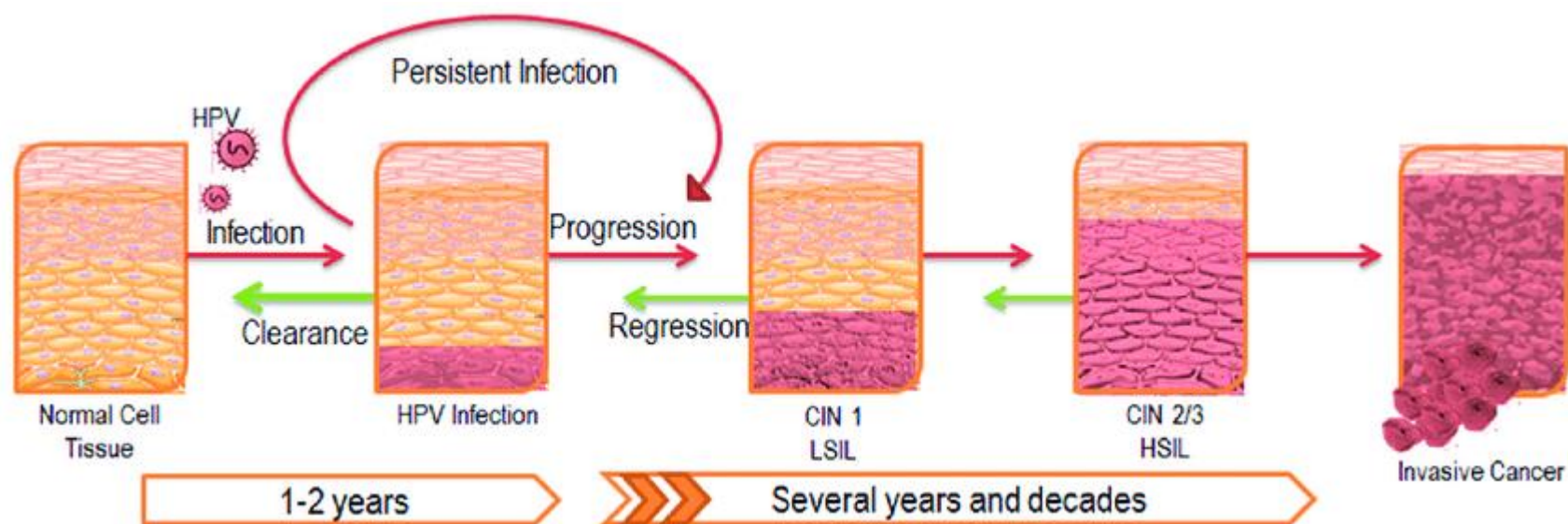
Ulazak HPV u ćeliju sluzokože grlića materice

- Infekcija nastaje ulaskom HPV kroz mikrotraume na sluzokoži
- Nakon što iz bazalnih epitelних ćelija dođu u površne epitelne ćelije, na hiljade kopija virusnih čestica se oslobađaju i u kontaktu sa drugom sluzokožom dolazi do prelaska sa jedne na drugu osobu

ŽIVOTNI CIKLUS HPV-A



Razvoj prekanceroznih i kanceroznih lezija grlića materice



Izvor: MDPI Targeting Persistent Human Papillomavirus Infection
<https://www.researchgate.net/figure/Progression-of-HPV-Infection-and-Associated-Disease-HPV-typically-establishes-infection>

HPV infekcija

Pojava prekanceroznih lezija i karcinoma 10-20 godina nakon infekcije, vrh prevalencije razvoja invazivnog karcinoma se javlja između 40. i 50. godine života

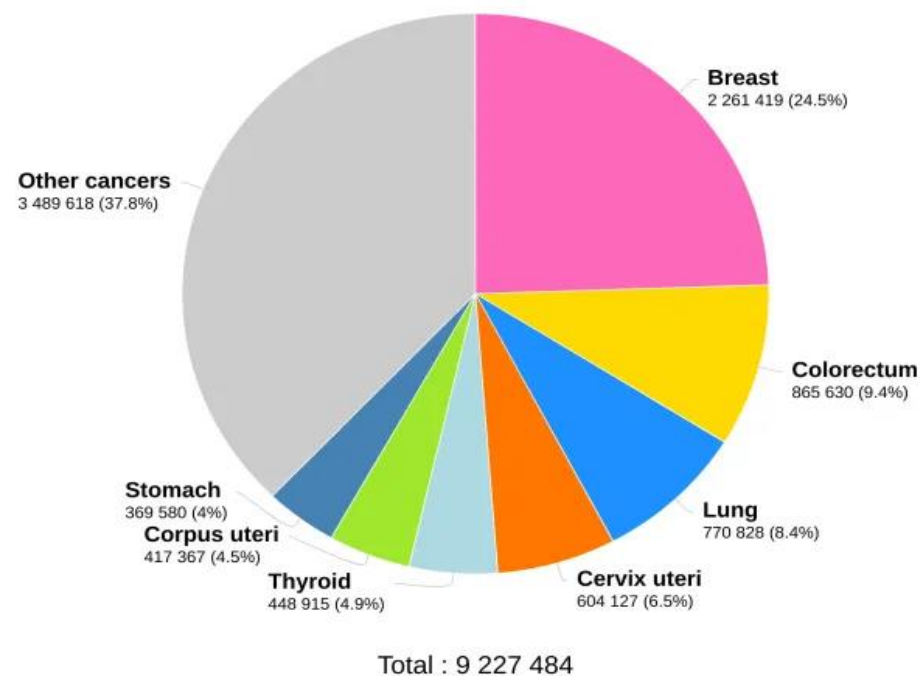
Prekancerozne lezije grlića materice se histološki klasifikuju u

- cervikalne intraepitelne neoplazije blagog stepena (CIN1)
- cervikalne intraepitelne neoplazije srednjeg stepena (CIN2)
- cervikalne intraepitelne neoplazije teškog stepena (CIN3)

HPV

Karcinom grlića materice globalno na 4. mestu prema stopama incidencije i mortaliteta sa 604 127 novih slučajeva i 340 000 smrtnih ishoda u 2020. godini (GLOBOCAN 2020)

Estimated number of new cases in 2020, worldwide, females, all ages

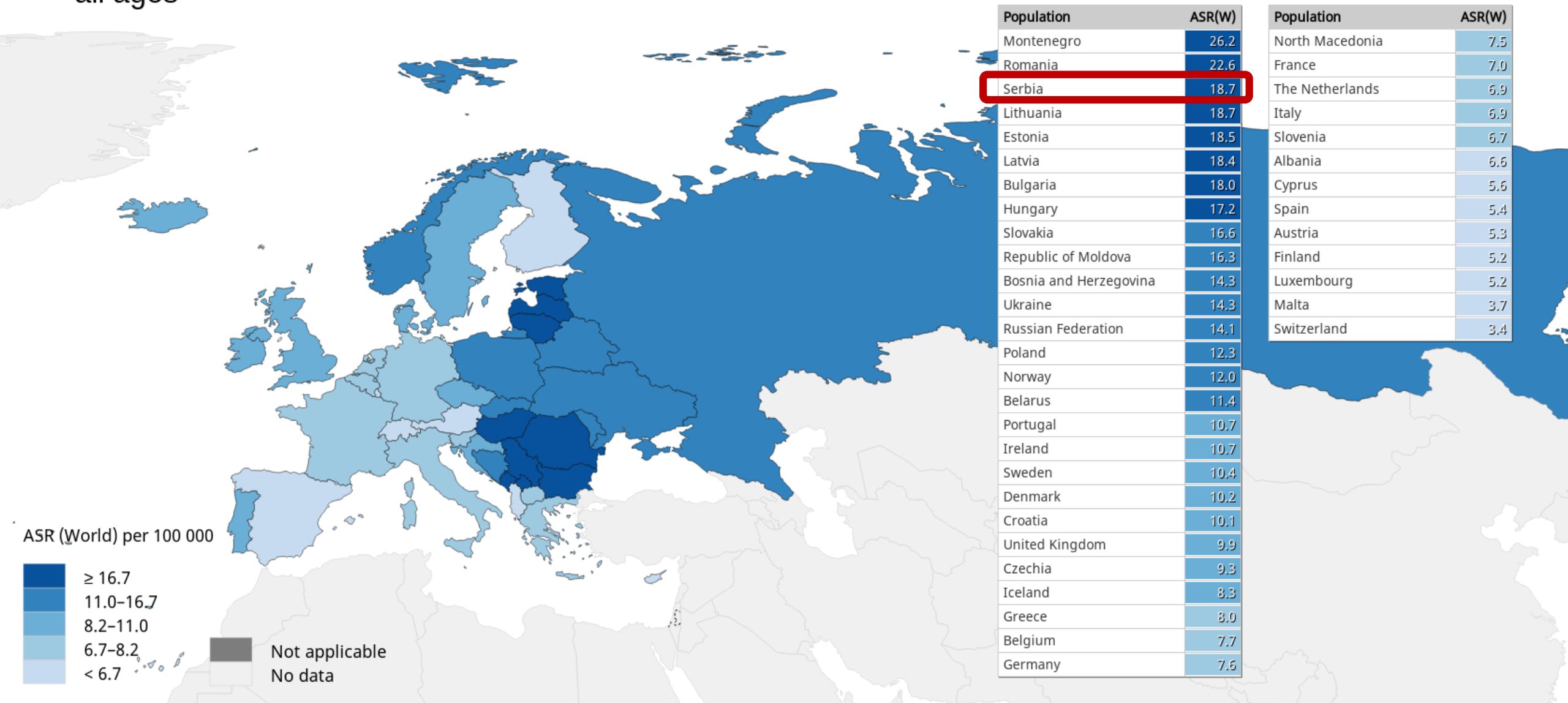


Data source: Globocan 2020
Graph production: Global Cancer
Observatory (<http://gco.iarc.fr>)

HPV

- SAD godišnje oko 43999 HPV uzrokovanih kancera (žene-24,886, muškarci-19,113)
- SAD među ženama najčešći karcinom grlića materice godišnje 10.900
- SAD kod muškog pola najčešći orofaringealni karcinom godišnje 11.300
- EU godišnje oko 33.000 slučajeva karcinoma grlića materice, a 15.000 smrtnih ishoda

Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, cervix uteri, all ages

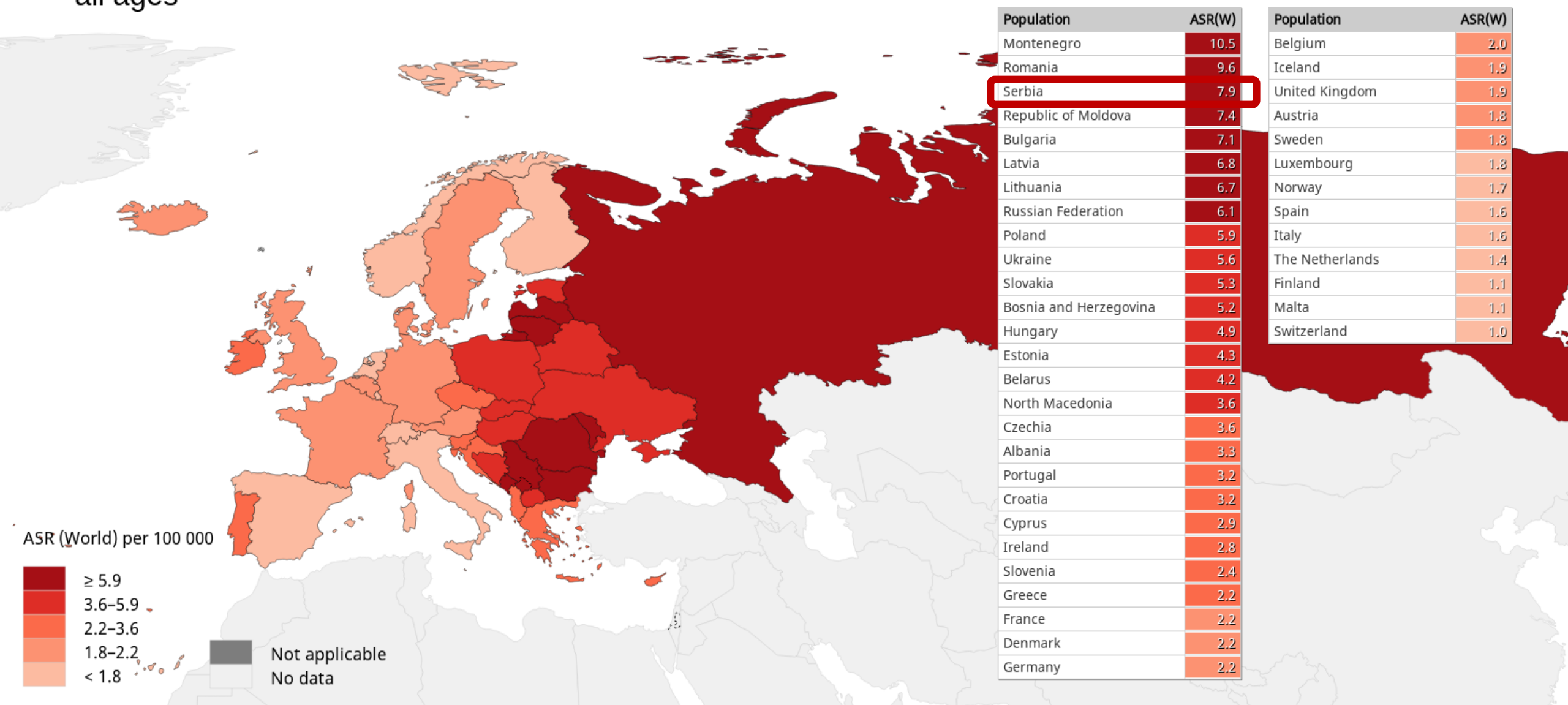


All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement.

Data source: GLOBOCAN 2020
Graph production: IARC
(<http://gco.iarc.fr/today>)
World Health Organization

pristupljeno: 01.03.2024.

Estimated age-standardized mortality rates (World) in 2020, cervix uteri, all ages



All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement.

Data source: GLOBOCAN 2020
Graph production: IARC
(<http://gco.iarc.fr/today>)
World Health Organization

pristupljeno: 01.03.2024.

RAK GRLIĆA MATERICE

RAK GRLIĆA MATERICE		
2022. godine	BROJ NOVOOBOLELIH ŽENA	BROJ UMRLIH ŽENA
U SRBIJI	906	505
U BEOGRADU	132	81

UPOZORAVAJUĆI ZNACI I SIMPTOMI

- krvarenje u toku i nakon seksualnog odnosa
- krvarenje između dve menstruacije
- produženo menstrualno krvarenje
- krvarenje nakon menopauze
- pojačani vaginalni sekret i pored primenjene terapije
- ponovljene ranice ili oštećenja sluzokože grlića
- bol u krstima ili nozi, oticanje nogu

HPV vaccination is the best protection against certain cancers caused by HPV.

Cervical Cancer Just the tip of the iceberg.

Cervical cancer is the only type of cancer caused by HPV that has a recommended screening test to detect it at an early stage.

Estimated U.S. Cases Every Year^{1,2}

11,000

Cervical Precancers

While screening can detect precancers before they turn into cancer, treatment for these precancers can lead to problems during pregnancy.

196,000

Other Cancers Caused by HPV

There are no recommended screening tests for these cancers, so they may not be detected until they cause serious health problems.

HPV vaccination at ages 11-12 could

**PREVENT
OVER 90%**

of these cancers.

14,000

Back of the throat

6,500

Anus

2,800

Vulva

900

Penis

700

Vagina

Sources:

1. <https://www.cdc.gov/cancer/hpv/statistics/cases.htm>

2. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/s5011a01.htm>

HPV vakcina



- U upotrebi od 2006. godine
- U Srbiji registrovana 2006. godine, a dozvola obnovljena 2012. godine
- 3 vrste, dvovalentna (Cervarix), četvorovalentna (Gardasil 4) i devetovalentna (Gardasil 9)
- Gardasil 9 odobren u SAD 2014. godine od strane FDA (Food and Drug Administration)
- Gardasil 9 odobren od strane EMA-e (European Medicines Agency) od juna 2015. godine

HPV vakcina

- Vakcine ne mogu izazvati infekciju niti su onkogene
- Vakcina u sebi sadrži virusu slične čestice koje nastaju od kopija L1 proteina (glavni strukturalni protein HPV) proizvedene upotrebom rekombinantne DNK tehnologije

Imunizacija HPV vakcinom ne isključuje potrebu obavljanja preventivnih pregleda-skrining

Izvor: Stručno-metodološko upustvo za sprovođenje preporučene imunizacije protiv oboljenja izazvanih humanim papiloma virusom (HPV), vakcinom Gardasil 9

HPV vakcina

- Sve 3 vrste vakcina štite od infekcija prouzrokovanim tipovima HPV sadržanim u vakcini
- Nemaju terapijski efekat kod osoba već inficiranim nekim tipovima HPV
- Najbolji efekat se postiže kada se imunizacija sprovede pre stupanja u seksualne odnose
- Znatno veći titar antitela nakon imunizacije u uzrastu od 9-15 godina u poređenju sa vakcinisanim u uzrastu 16-26 godina

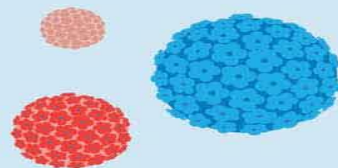
Gardasil (6, 11, 16 i 18)
Gardasil 9 (6, 11, 16, 18, 31, 33 , 45, 52 i 58)
Vakcina se preporučuje i
devojčicama/devojkama i
dečacima/mladićima u uzrastu od 9-
26 godina

#PREPORUKA U 7. RAZREDU#

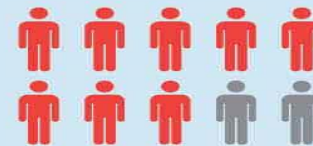
Nije preporučljiva osobama starijim
od 45 godina

HPV vaccine

The HPV vaccine is a series of shots that protect you from the human papillomavirus (HPV) often spread through sexual contact.



There are about
40 types (strains)
of HPV



80% of sexually active
people will have an
HPV infection.

Who should get the HPV vaccine?



Children
between ages
11 & 12.



Adults up to
and including
age 26.



In some cases,
adults up to and
including age 45.

HPV vakcina-šema davanja

Uzrast od 9 - 15 godina 2 doze (0, 6 meseci)

Stariji od 15 godina 3 doze (0, 2, 6 meseci)

Preporuka je kompletirati imunizaciju u periodu 12-15 meseci

U slučaju da je vakcinacija prekinuta, imunizaciju nastaviti nedostajućim dozama



HPV vakcina



Mesec dana nakon vakcinacije u 99% slučajeva dolazi do serokonverzije za svih 9 tipova HPV

Titar IgG antitela dostiže maksimalnu koncentraciju 4 nedelje nakon 3. doze, zatim postepeno opada (narednih 12-18 meseci), ali ostaje viši nego nakon prirodne infekcije

HPV vakcina

- Imunitet nakon vakcine jači od imuniteta nakon prirodne infekcije
- Virusu slične čestice u vakcini podstiču stvaranje visokog titra neutrališućih antitela na L1 protein i titar tokom vremena ostaje visok
- Doza antigena u vakcini je znatno veća nego kod prirodne infekcije, a kapsidi su direktno izloženi sistemskom imunom odgovoru

Protektivni titar antitela traje 10 godina, a najverovatnije i duže

Vakcine indukuju imunološku memoriju (memorijski B limfociti)

HPV vakcina i druge obavezne vakcine

- HPV vakcina se može dati istovremeno (u različite ekstremitete) kada i vakcina protiv tetanusa, difterije, velikog kašlja, dečije paralize
- Imuni odgovor je isti kao i kada se daje samo HPV vakcina
- Pre imunizacije HPV vakcinom nije potrebna analiza na prisustvo HPV

HPV kontraindikacije

- Alergija na neku od komponenti vakcine
- Rana preosetljivost na kvasac
- Teška reakcija nakon prethodne doze
- Akutna bolest
- Trudnoća

Mogu se vakcinisati dojlje i imunokompromitovane osobe

HPV vakcina neželjene reakcije

- **Globalni savetodavni odbor za vakcinaciju ocenio je HPV vacinu kao ekstremno bezbednu**
- Nisu zabeležena ozbiljne neželjene reakcije nakon vakcinacije (distribuirano više od 500 miliona doza)

Najčešće **lokalne** reakcije

- ✓ Bol
- ✓ Otok
- ✓ Crvenilo

Opšte reakcije

- ✓ Glavobolja, umor, mučnina, vrtoglavica
- ✓ Povišena telesna temperatura
- ✓ Sinkopa

HPV vakcina - rezultati

U SAD od 2006. godine smanjen broj infekcija HPV tipovima koji izazivaju karcinom i genitalne bradavice za 88% (tinejdžerke), za 81 % (mlade devojake) i za 40% (žene)

U Australiji od 2007.-2018. godine pojava genitalnih bradavica kod devojaka uzrasta mlađih od 21 godine opala za 92% , a za 90% kod mladića

U Australiji vidljiv efekat kolektivnog imuniteta

Iskustva sa HPV imunizacijom u okruženju

Slovenija uvela u nacionalni program imunizacije 2009/10. godine za devojčice u 6. razredu Gardasil, a od 2016/17 Gardasil9

U Hrvatskoj je Gardasil vakcina bila dostupna i besplatna od 2007. godine, a u celoj zemlji besplatna imunizacija od 2015/16 godine

U Makedoniji uvedena kao obavezna vakcina 2009. godine

U Crnoj Gori imunizacija započeta u novembru 2022. godine

Imunizacija o trošku RFZO u Srbiji

Vakcina Gardasil 9 stavljena na B listu RFZO 2022. godine

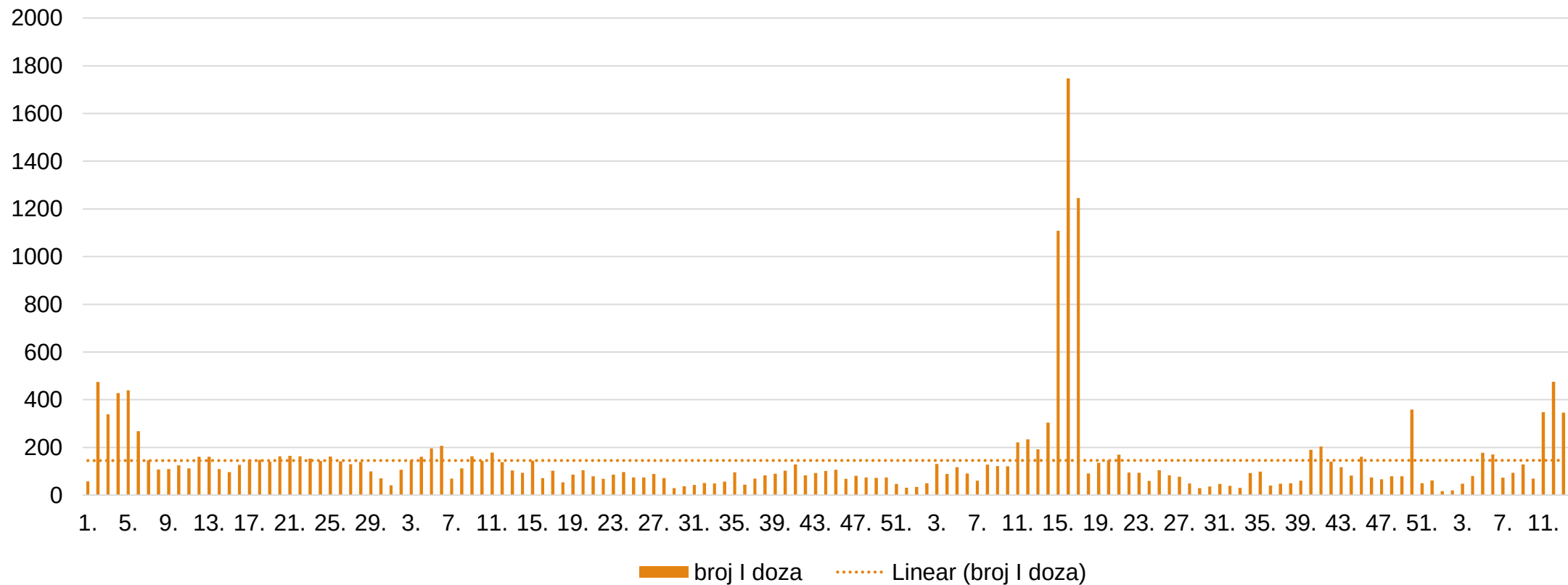
Besplatna imunizacija devojčica i dečaka uzrasta 9-19 godina u Srbiji je započela u junu 2022. godine

U Beogradu 08.06.2022. godine

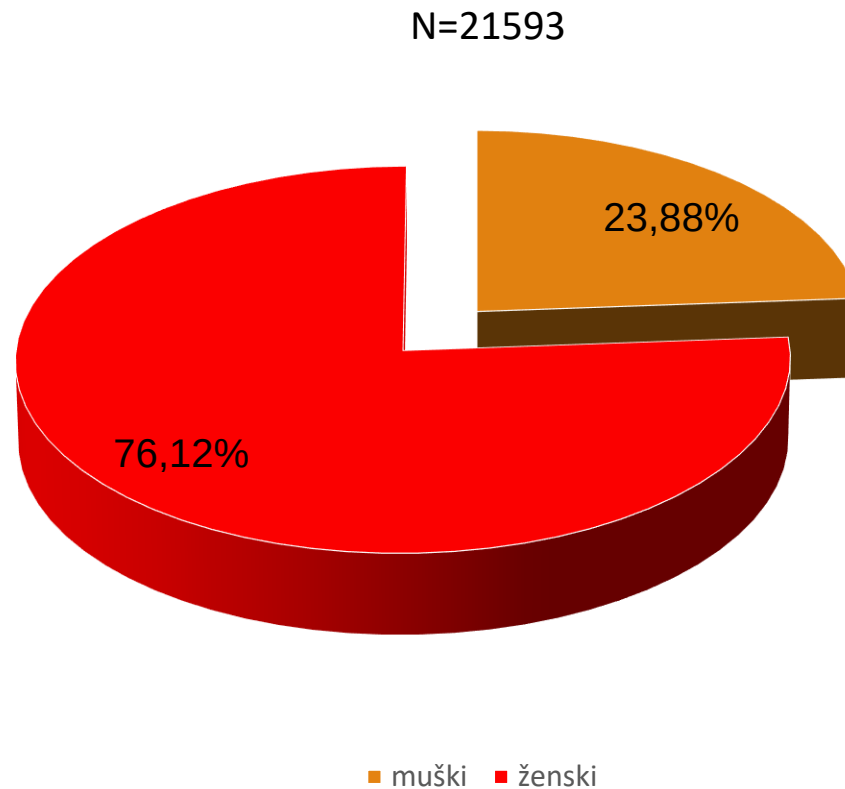
U periodu 08.06.2022. – 19.01.2025. godine ukupno je utrošeno 42123 doza (I, II i III doze)

Broj utrošenih I doza vakcine Gardasil9 na teritoriji Beograda po nedeljama 08.06.2022. – 30.03.2025.

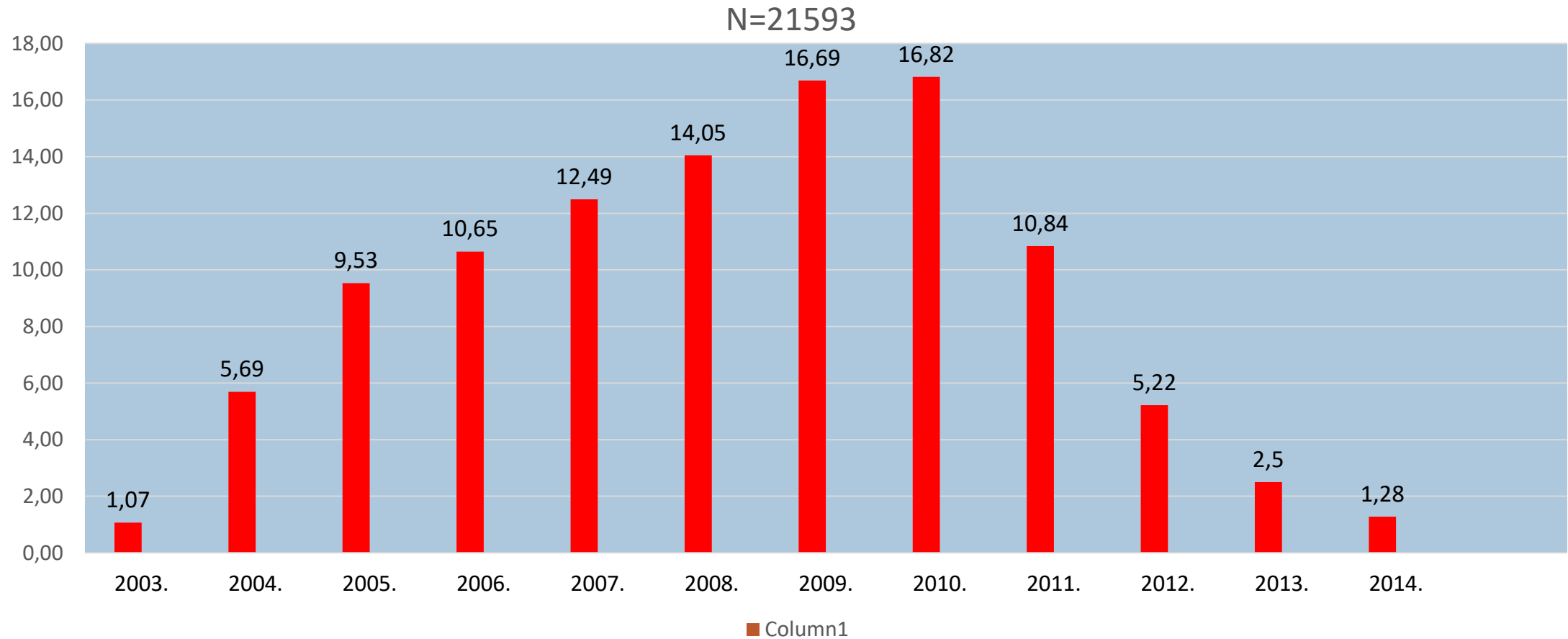
N=21593



Učestalost datih I doza Gardasil 9 vakcine po polu na teritoriji Beograda 08.06.2022 – 30.03.2025.

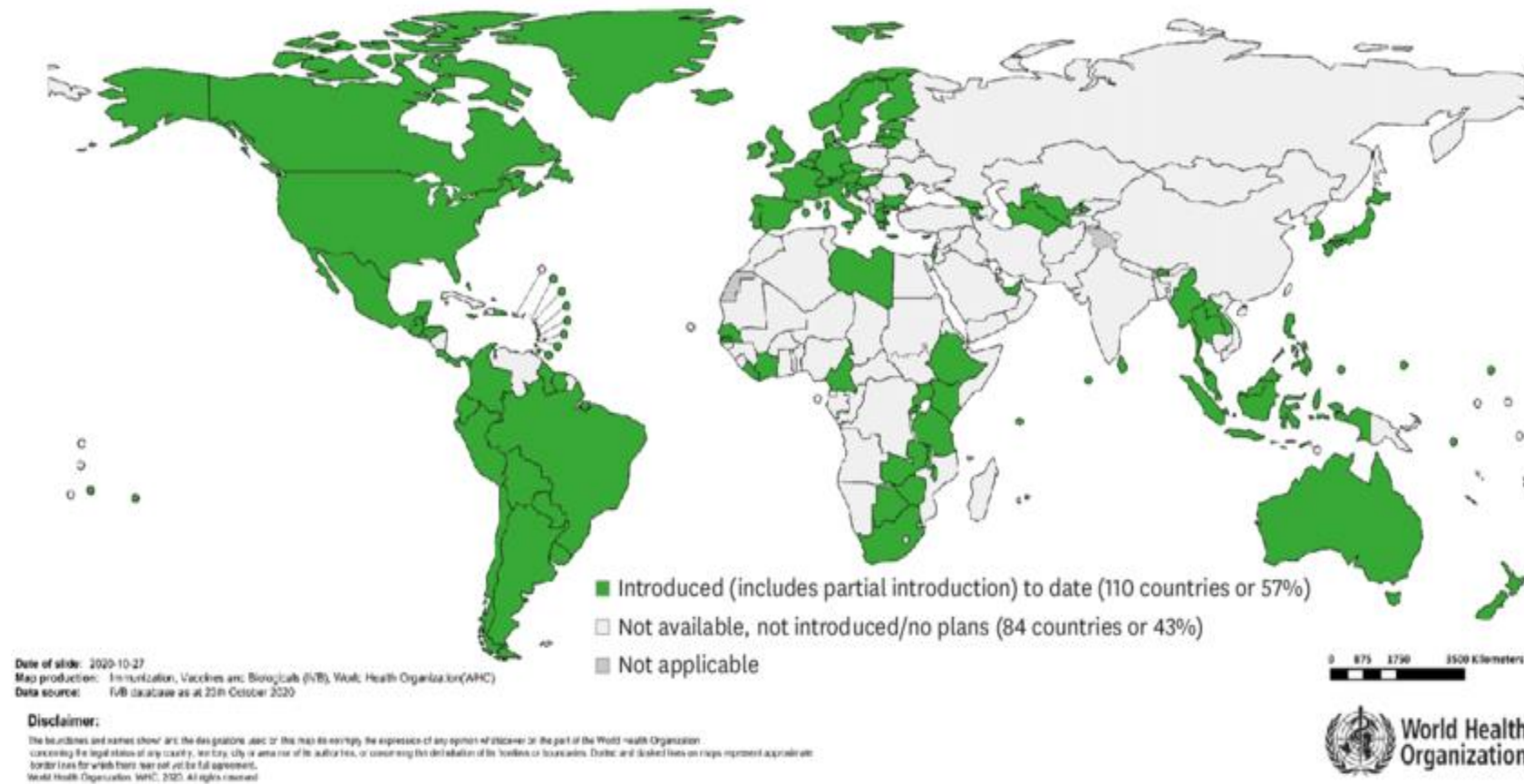


Obuhvat vakcinisanih I dozom Gardasil 9 vakcine po generacijama 08.06.2022. – 30.03.2025.



Izvor: Elektronski registar imunizacije
Preuzeto sa WEB servisa GZZJZ Bgd, imunizacija.org.rs
date of access (31.03.2025.)

HPV vakcina uvedena u 125 zemalja , a za oba pola u 47 zemalja



UNICEF For every child, Closing the gap: UNICEF bolsters country efforts to increase HPV vaccination, 28 April 2023

GLOBALNI CILJ DO 2030. godine NA PUTU ELIMINACIJE KARCINOMA GRLIĆA MATERICE

•90%

90%DEVOJČICA
KOMPLETNO
VAKCINISANIH
DO 15 GOD.



•70%

70%ŽENA
SKRINING DO
35. god. I
PONOVO DO 45.
god.



•90%

IZLEČENO
90%ŽENA SA
CERVIKLNIM
KARCINOMOM



Literatura

1. Mandić A, Stojadinović A, Nićiforović Šurković O, Dugandžija T, Kapamadžija A, Konstantinidis G. Prevencija infekcija izazvanih humanim papiloma virusima 2015;3:32
2. Weekly epidemiological record Human papillomavirus vaccines: WHO position paper (2022 update)
3. <https://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv.htm>
4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC145302/>
5. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hpv.html>
6. MDPI Targeting Persistent Human Papillomavirus Infection <https://www.researchgate.net/figure/Progression-of-HPV-Infection-and-Associated-Disease-HPV-typically-establishes-infection>
7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7855977/>
8. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-and-cancer>
9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3346303/>
10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2517699/>
11. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hpv-infection/symptoms-causes/syc-20351596>
12. <https://www.cdc.gov/hpv/hcp/protecting-patients.html>
13. <https://www.anaisdedermatologia.org.br/pt-update-on-human-papilloma-virus-articulo-S0365059620306620>
14. HPV Infection: Immunological Aspects and Their Utility in Future Therapy dostupno na: https://www.researchgate.net/publication/256491293_HPV_Infection_Immunological_Aspects_and_Their_Utility_in_Future_Therapy
15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557739/>
16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557739/>
17. <https://screening.iarc.fr/colpochap.php?chap=2>
18. Institut za javno zdravlje Srbije, Maligni tumori u Republici Srbiji 2021. dostupno na: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgiclfndmkaj/<https://www.batut.org.rs/download/publikacije/MaligniTumoriURepubliciSrbiji2021.pdf>
19. https://health.ec.europa.eu/events/webinar-health-and-medical-students-hpv-vaccination-ambassadors-2024-01-25_en
20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7019592/>
21. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgiclfndmkaj/<https://www.batut.org.rs/download/SMUzaSprovođenjeRedovnelimunizacije%202024.pdf>
22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8828558/>
23. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304383519306044>
24. <https://www.nature.com/articles/s41423-022-00897-8>
25. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/public/index.html>
26. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-vaccine-fact-sheet>
27. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgiclfndmkaj/<https://www.zdravlje.org.rs/filesnew/docs/brosura-HPV.pdf>
28. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgiclfndmkaj/<https://www.batut.org.rs/download/aktuelno/HPVvakcina.pdf>
29. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6035892/>
30. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9229470/>
31. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7563427/>
32. <https://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/hpv-human-papillomavirus-vaccine/>
33. CDC Human Papillomavirus (HPV) Vaccination: What Everyone Should Know dostupno na: <https://www.monash.edu/medicine/news/latest/2018-articles/significant-drop-in-genital-warts-in-young-people-thanks-to-national-hpv-vaccination-program>
34. <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/cijepljenje-protiv-humanog-papiloma-virusa-hpv>
35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6702529/>
36. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgiclfndmkaj/https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/training/vaccine-specific/hpv/training_package_mod3cervarix_jun2014.pdf?sfvrsn=885ed235_12
37. <https://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/hpv-human-papillomavirus-vaccine/>
38. <https://www.theguardian.com/australia-news/2023/feb/02/australia-on-track-to-eliminate-cervical-cancer-by-2035-amid-rising-hpv-vaccination-rates#:~:text=The%20free%20school%20vaccination%20program,the%20rate%20of%20cervical%20abnormalities>
39. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666679021000069>
40. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-expanded-use-gardasil-9-include-individuals-27-through-45-years-old>
41. <https://www.drugs.com/history/gardasil.html>
42. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil-9>
43. https://www.paragraf.rs/propisi/pravilnik_o_imunizaciji_i_nacinu_zastite_lekovima.html
44. Elektronski registar imunizacije Preuzeto sa WEB servisa GZZJZ Bgd, date of access (03.03.2024.)