

Izjava za javnost, 13. oktober 2019

POJASNILO GLEDE UPORABE TESTA HPV NA SAMOODVZETH VZORCIH NOŽNICE IN MATERNIČNEGA VRATU

Ključna sporočila:

- **Slovenija je na področju preprečevanja raka materničnega vratu izjemno uspešna**, saj se je incidenca raka materničnega vratu od uvedbe programa ZORA leta 2003 prepolovila. Tega uspeha nikakor ne bi mogli doseči, če se ženske programa ZORA ne bi udeleževale v priporočenih intervalih in, če program ne bi bil organiziran v skladu z [Evropskimi priporočili za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu \(2008 in 2015\)](#) in [Priporočilom Evropskega sveta o presejanju za rake \(2003\)](#).
- Čeprav je z razvojem znanosti mogoče pričakovati nove metode za presejanje, je vse **novosti treba uvajati organizirano in preiščeno**. Vsaka novost s seboj prinaša tako koristi kot tveganja, ki lahko še izboljšajo ali ogrozijo odlične slovenske rezultate. Slovenija se namreč zaradi uspešnega organiziranega presejalnega programa že umešča med države z najmanjšim bremenom raka materničnega vratu.
- **Evropske smernice odsvetujejo uporabo testa HPV izven organiziranega presejalnega programa**, saj lahko tak pristop povzroči več škode kot koristi. Na tržišču je **komercialno dostopnih** veliko število različnih testov HPV in pripomočkov za samoodvzem vzorca (odvzemniki), le redki so **klinično preverjeni**. Stroka ne priporoča uporabe testa HPV na zdravniško odvzetih ali samoodvzetih vzorcih mimo predpisanih **indikacij**, ki so zapisane v strokovnih smernicah in so raznolike. **O uporabi testa HPV mora presoditi zdravnik**, ki bo ženski rezultat testa tudi pojasnil in jo, glede na rezultat testa in strokovna priporočila, tudi ustrezno obravnaval.
- **Test HPV na samoodvzetem vzorcu nožnice in materničnega vratu zaenkrat ni vključen v organizirano presejanje v Sloveniji**. Priložnostnega/oportunističnega tovrstnega presejanja ne priporočamo, ker je veliko tveganje, da bo slovenskim ženskam prinesel več škode kot koristi. Proučujemo pa možnost, ki smo jo že preverjali v veliki slovenski randomizirani raziskavi, **da bi v programu ZORA uporabljali tudi test HPV na samoodvzetih vzorcih**, vendar samo pri ženskah, ki ne prihajajo na redne presejalne ginekološke preglede. **Ob tem bi morali upoštevati vsa priporočila evropskih smernic, ki zagotavljajo varno in učinkovito obravnavo ženske**. Neodživnice bi morale biti povabljene iz presejalnega centra, da si same odvzamejo vzorec, za katerega morajo po pošti prejeti tudi primeren odvzemnik. Uporabljati bi morali izključno klinično preverjen test HPV in beležiti vse izvide v centralnem presejalnem registru.
- [Ženske bodo največ naredila za svoje zdravje, če se bodo med 20. in 64. letom vsake tri leta redno udeleževale presejalnih pregledov ZORA in če se bodo cepile proti okužbi s HPV](#). Nacionalni program cepljenja priporoča cepljenje deklic v 6. razredu osnovne šole, brezplačno pa ga omogoča tudi zamudnicam do 26. leta. **Presejanja se premalo udeležujejo predvsem ženske po dopolnjenem 50. letu starosti**, zato je smiselno vlagati skupne napore v povečanje pregledanosti žensk v programu ZORA v tej starostni skupini. **Precepljenost proti HPV je premajhna**, cepi se le 50 % vseh slovenskih deklic v 6. razredu osnovne šole, zato je nujno povečati zaupanje slovenske javnosti v cepljenje proti HPV in cepljenje nasploh.

V zadnjem obdobju smo v medijih opazili več objav, ki poročajo o uporabi testa HPV na samoodvzetih vzorcih nožnice in materničnega vratu za odkrivanje predrakavih sprememb in raka materničnega vratu. Razvoj novih testov HPV in pripomočkov za samoodvzem brisa ali urina (odvzemnikov) se je v zadnjih letih precej razmahnil, komercialno je v Evropi trenutno dostopnih že **več kot 280 različnih testov HPV in veliko število različnih odvzemnikov**. Od več kot 280 testov HPV dostopnih na Evropskem trgu, je po mnenju stroke **le 15 testov HPV klinično preverjenih**, kar pomeni, da izpolnjujejo mednarodna strokovna merila, ki zagotavljajo, da testi zanesljivo odkrivajo tako zdrave kot bolne ženske. Klinično preverjeni testi HPV imajo veliko negativno napovedno vrednost, kar pomeni, da ima ženska z negativnim rezultatom testa HPV zelo majhno verjetnost, da bo v naslednjih petih letih zbolela z rakom materničnega vratu. Oznaka CE (franc. Conformité Européenne; angl. European Conformity) ali CE-IVD (angl. European Conformity mark for In Vitro Diagnostics) je obvezna oznaka na številnih proizvodih v enotnem evropskem gospodarskem prostoru, ampak ne pomeni, da je določeni test HPV klinično preverjen, in ne pomeni, da ga stroka priporoča za varno klinično rabo.

Vendar tudi uporaba klinično preverjenih testov ni priporočena, če za testiranje ni **jasnih indikacij**. Testiranje mimo priporočenih indikacij namreč zaradi značilnosti in naravnega poteka okužbe s HPV in s tem povezanih bolezni, lahko povzroči več škode kot koristi (dodatne informacije v prilogah A, B in C). Test HPV namreč zazna tako klinično pomembne kot klinično nepomembne okužbe. Okužbe same ne znamo zdraviti, zdravimo lahko le bolezen, ki jo okužba lahko (zelo redko) povzroči. **Najbolj škodljiva je uporaba testa HPV pri mladih, zdravih ženskah**, ki zelo pogosto prebolevajo klinično nepomembno okužbo s HPV, ki jim nikoli ne bo stregla po življenju. Kar vsaka četrta ženska med 20. in 24. letom starosti v Sloveniji je v nekem danem trenutku namreč okužena z vsaj enim od bolj nevarnih genotipov HPV, v življenju pa se okužimo skoraj vsi. Le peščica pa zaradi okužbe tudi zboli, večina okužb s HPV namreč spontano izzveni.

Ker s testom HPV ne moremo ločiti okužb na nove ali stare, klinično pomembne ali nepomembne, vsaka ženska s pozitivnim testom HPV potrebuje **nadaljnjo obravnavo**. Obravnava ženske glede na izvid testa HPV mora biti varna tako z vidika pravočasnega odkrivanja in zdravljenja predrakavih sprememb visoke stopnje, ki bi nezdravljene napredovale v raka materničnega vratu (želimo čim manj bolnih žensk z negativnim rezultatom testa HPV), kot z vidika napačno pozitivnih rezultatov testa, ki vodijo v nepotrebno dodatno diagnostiko in zdravljenje (želimo čim manj zdravih žensk s pozitivnim rezultatom testa HPV). Dodatni, nepotrebni pregledi zdravih žensk, ki prebolevajo klinično nepomembno okužbo s HPV, obremenjuje tako ženske kot zdravstveni sistem. Ker okužbe s HPV ne znamo pozdraviti, mora ženska s pozitivnim rezultatom testa HPV, ki nima predrakavih sprememb materničnega vratu in je običajno v hudi stiski, čakati leto dni ali več, da okužba bodisi izzveni, bodisi začne povzročati patološke spremembe materničnega vratu. Čeprav je zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu enostavno in uspešno, lahko povzroči neželene zaplete med ali po zdravljenju, vključno s prezgodnjim porodom zaradi skrajšanega materničnega vratu. Ker v veliki meri izzvenijo tudi predrakave spremembe nizke stopnje, teh sprememb praviloma ni treba zdraviti, ampak samo opazovati, zdraviti pa šele, če spremembe napredujejo ali če vztrajajo več let.

Zato je tako mednarodna kot slovenska stroka enotna, da je teste HPV v diagnostiki predrakavih sprememb materničnega vratu potrebno uporabljati previdno, saj je pravo razmerje med prednostmi in škodo, ki jo lahko povzročajo, možno doseči **le v organiziranem presejalnem programu**, kjer o uporabi testa HPV presodi zdravnik, na podlagi strokovnih priporočil in indikacij. Obstajati morajo tudi **strokovne smernice za nadaljnjo obravnavo ženske**, glede na izvid testa in drugih podatkov, ki jih zbere zdravnik, ki mora ženski zagotavljati čim bolj varno obravnavo.

Uporaba testa HPV na samoodvzetih vzorcih je opisana že v Evropskih priporočilih za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu (2015). V laboratoriju okužbo s HPV lahko določajo na vzorcih, ki jih odvzame zdravstveni delavec (v zdravstveni ustanovi) ali ženska (sama doma). Zavedati se moramo, da zdravstveni delavec odvzame vzorec neposredno z materničnega vratu, ženska pa predvsem z nožnice. **Določanje okužb s HPV v samoodvzetem vzorcu lahko prinese več koristi kot škode le takrat, kadar je tovrstna uporaba testa HPV organizirana in poteka v okviru obstoječih organiziranih presejalnih programov,** in sicer le pri ženskah starih 35 let ali več, ki jih ne uspemo privabiti na redne presejalne preglede h ginekologu in zato nimajo registriranega izvida presejalnega testa v centralnem presejalnem registru (neodzivnice). Pri tem smemo uporabiti le klinično preverjen test HPV in klinično preverjen odvzemnik, testiranje mora izvajati akreditiran laboratorij, novo testiranje je nujno preveriti v nacionalni pilotni raziskavi. Ob morebitni uvedbi tovrstne uporabe testa HPV moramo v centralnem presejalnem registru spremljati tako koristi kot morebitno škodo, ki jo s testiranjem povzročamo. Izpolnjeni morajo biti tudi vsi ostali pogoji, ki veljajo za organizirano presejanje zdrave populacije in so navedeni v Evropskih priporočilih za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu (2008 in 2015) in Priporočilu evropskega sveta o presejanjih za raka (2003).

V Evropi je zaenkrat le **Nizozemska že nadgradila državni presejalni program** za raka materničnega vratu tako, da je neodzivnicam ponudila možnost, da si same doma odvzamejo vzorec za test HPV. Prvi rezultati kažejo, da nekatere ženske, ki so se prej redno udeleževale presejalnih pregledov, raje počakajo, da postanejo neodzivnice in prejmejo na dom odvzemnik, kar je ravno obratno od zelenega. Zato na Nizozemskem iščejo nove rešitve in ozaveščajo javnost, da se je nujno udeleževati presejalnih pregledov v rednih presejalnih intervalih in, da je test HPV na samoodvzetih vzorcih res namenjen le tistim ženskam, ki se teh pregledov iz različnih vzrokov ne želijo ali ne morejo udeležiti.

V Sloveniji smo opravili veliko nacionalno randomizirano raziskavo o sprejemljivosti in učinkovitosti tovrstnega testiranja med slovenskimi ženskami, v katero je bilo vključenih več kot 26.000 neodzivnic programa ZORA iz celjske in mariborske regije. Slovenske neodzivnice v program ZORA so možnost samoodvzema vzorca dobro sprejele, zato proučujemo možnost, da bi v program ZORA vključili test HPV na samoodvzetih vzorcih, vendar izključno samo za ženske, ki jih ne uspemo priklicati na redne presejalne ginekološke preglede. Ob tem omo seveda upoštevali vsa priporočila evropskih smernic, ki zagotavljajo varno in učinkovito obravnavo žensk.

Za informirano odločanje morajo slovenske ženske imeti **kompleksno znanje in vpogled na širokem strokovnem področju.** Razumeti morajo pomen in ključna merila, ki morajo biti izpolnjena za doseganje učinkov organiziranega presejanja za raka materničnega vratu in cepljenja proti HPV. Vedeti morajo, kakšen je naravni potek okužbe s HPV in poznati bolezni, ki jih okužba povzroča ter vlogo testov HPV v diagnostiki okužb in z njimi povezanimi boleznimi. **Le pravilno informirane slovenske ženske bodo lahko učinkovito poskrbele za svoje zdravje, kar bomo lahko dosegli s skupnimi močmi.** Zato v prilogi podajamo ključna pojasnila o:

A - preventivi raka materničnega vratu (dosedanji uspehi programa ZORA, cepljenje proti HPV, poziv Svetovne zdravstvene organizacije h globalni eliminaciji raka materničnega vratu kot javnozdravstvenega problema s cepljenjem proti HPV, organiziranim presejanjem in zdravljenjem pravočasno odkritih predrakavih sprememb materničnega vratu visoke stopnje)

B - naravnem poteku in značilnostih okužbe s HPV in bolezni, ki jih okužba povzroča (značilnosti HPV, značilnosti okužb s HPV in značilnosti bolezni, ki jih HPV povzroča)

C – značilnosti testov HPV (splošne značilnosti testov HPV, uporaba testa HPV v Sloveniji, testi HPV na samoodvzetih vzorcih, klinično preverjeni testi HPV in oznaka CE)

Vsa vprašanja dobrodošla!

Pišete nam lahko na zora@onko-i.si ali nas pokličete na 01/5879-575

PRILOGE:

A -Preventiva raka materničnega vratu

Preventivni ukrepi in uspehi – cilj globalne eliminacije raka materničnega vratu

- Zaradi učinkovitega organiziranega, populacijskega **presejalnega programa ZORA** se Slovenija v zadnjih letih že uvršča med evropske države z najmanjšim bremenom tega raka. Po uvedbi Državnega programa ZORA leta 2003 se je **incidenca raka materničnega vratu prepolovila**. V zadnjih letih v Sloveniji z rakom materničnega vratu letno zbolijo okoli 120 žensk in umre okoli 40–50 žensk. S starostno standardizirano incidenčno stopnjo (svetovni standard) okoli 7/100.000 žensk in umrljivostno stopnjo okoli 2/100.000 žensk se Slovenija že uvršča med evropske države z najmanjšim bremenom tega raka. V letu 2017 smo v Sloveniji zabeležili rekordno majhno število novih primerov raka materničnega vratu, in sicer le 82, kar je zagotovo razveseljujoče, moramo pa biti zaradi majhnega števila novih bolnic pri interpretaciji zadržani in počakati še kako leto ali dve.
- To je izjemen uspeh, saj je bila incidenca raka materničnega vratu v Sloveniji v preteklosti med največjimi v Evropi. Ta uspeh je zagotovo odraz **velikega zaupanja žensk v program ZORA**, ki se ga redno udeležuje več kot 70 % slovenskih žensk v starosti od 20 do 64 let. Obenem je to odraz **kakovostnega dela in vsakodnevnega truda vseh izvajalcev programa ZORA** – tako v ginekoloških ambulantah kot v laboratorijih.
- Trend zmanjševanja bremena raka materničnega vratu v zadnjih letih nedvomno kaže, da je Slovenija, podobno kot nekatere druge države z dobro organiziranim presejalnim in cepilnim programom, na poti, ki jo je spomladi leta 2018 začrtala Svetovna zdravstvena organizacija – na poti k **eliminaciji raka materničnega vratu** kot javnozdravstvenega problema!
- Vendar tega cilja ne bo možno doseči zgolj s presejanjem, kljub temu, da so rezultati odlični. Zato pozivajo starše ter dekleta, da se odločijo za **cepljenje proti HPV**. V program ZORA že vstopajo prve generacije cepljenih deklet in kmalu bomo opažali razlike v zdravju cepljenih in necepljenih – cepljena dekleta imajo namreč pomembno manjše tveganje, da bodo kadarkoli zbolela z rakom materničnega vratu, kot njihove necepljene vrstnice.

Značilnosti organiziranega populacijskega presejanja

- Pomemben del vsakega organiziranega presejalnega programa so **enotni postopki ter zagotavljanje in nadzor kakovosti, ne le pri presejalnem pregledu, pač pa tudi pri nadaljnjem diagnosticiranju in zdravljenju v programu odkritih predrakavih sprememb in raka materničnega vratu**. Pri vodenju in izvajanju programa ZORA v okviru objektivnih možnosti sledimo Evropskim smernicam za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu iz leta 2008 in Dopolnitvam teh smernic iz leta 2015. Osnovno sporočilo teh smernic in Priporočila Evropskega sveta o presejanju za raka iz leta 2003 je, da ima ta javnozdravstveni ukrep največji učinek, če se izvaja kot organiziran populacijski program, ki mora delovati čim bolj kakovostno na vseh ravneh:
 - sistematično pošiljanje vabil in ponovnih vabil na presejalni pregled;
 - presejalni pregled;
 - ustrezna in učinkovita nadaljnja diagnostika v primeru patoloških izvidov;
 - ustrezno in učinkovito zdravljenje, če je to potrebno;
 - spremljanje po zdravljenju; vse to v skladu s smernicami, ki temeljijo na ugotovitvah, podprtih z dokazi.



- Kakovost v programu ZORA zagotavljamo s **standardiziranimi obrazci, enotnimi navodili in strokovnimi smernicami, rednim izobraževanjem strokovnih sodelavcev programa ter nadzorom kakovosti dela izvajalcev programa**. Gradivo, namenjeno strokovnim sodelavcem, je dostopno tudi v e-obliki na spletni strani programa ZORA. Pred uvedbo državnega populacijskega programa se je v Sloveniji izvajalo priložnostno presejanje brez enotnih standardov in navodil, ki je bilo prepuščeno ozaveščenosti žensk in ginekologov.
- **Centralizirani presejalni registri s kakovostnimi podatki o vseh postopkih in izvidih v klinični poti Zora so nujen sestavni del organiziranih presejalnih programov**, saj omogočajo spremljanje in nadzor kakovosti programa na vseh ravneh. Le z rednim spremljanjem in nadzorom kakovosti presejalnega programa lahko zagotovimo, da presejalni program ciljni populaciji zagotavlja kakovostno zdravstveno oskrbo. Če program ni kakovosten, lahko tveganja (iz naslova prekomerne diagnostike in zdravljenja nenevarnih sprememb ali nezadostne prepoznave in ukrepanja pri spregledanih patoloških spremembah) prekašajo koristi programa. Zavedati se moramo namreč, da so v program vključene predvsem zdrave ženske in je od kakovosti programa odvisno, ali bomo med njimi pravilno tako prepoznali bolne (in jih pravočasno zdravili) kot zdrave (in jih ne bomo po nepotrebem obremenjevali z dodatnimi pregledi ali celo zdravljenjem).
- **Pomemben dosežek programa ZORA je vzpostavitev centralnega informacijskega sistema, Registra ZORA, na Onkološkem inštitutu v Ljubljani**. Register ZORA je eden redkih registrov v Evropi, ki pokriva celo državo in registrira prav vse izvide materničnega vratu. V registru se zbirajo podatki o vseh izvidih brisov materničnega vratu in triažnih testih HPV iz vseh slovenskih laboratorijev, ne glede na to, ali so bili odvzeti pri presejanju ali pri diagnostičnih postopkih, pa tudi izvidi histopatoloških preiskav. Skupaj s podatki Centralnega registra prebivalstva med drugim omogoča spremljanje stopnje pregledanosti in kakovosti presejalnih in morebitnih diagnostičnih postopkov. Zaradi popolne zbirke citoloških in histoloških izvidov ter povezave Registra ZORA s Centralnim registrom prebivalstva in Registrom raka RS ima presejalni program ZORA dober pregled nad pregledanostjo ciljne populacije in učinkovitostjo programa.
- Obravnava žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu postaja z leti čedalje bolj celostna in multidisciplinarna, uvedba novih, standardiziranih obrazcev in postopkov pa prinaša tudi dodatne administrativne obremenitve zdravstvenih delavcev in sodelavcev. Zato je za kakovostno delo čedalje pomembnejša kakovostna komunikacija med izvajalci programa, ki omogoča po eni strani čim hitrejši in čim bolj popoln prenos informacij o posamezni ženski med vsemi, ki sodelujejo v njeni celostni obravnavi, po drugi strani pa čim manjšo dodatno administrativno obremenitev. Zato smo v letu 2017 na sedežu programa ZORA pričeli s **Projektom prenove informacijskega sistema DP ZORA**, v okviru katerega želimo v nekaj letih vzpostaviti enoten zdravstveni informacijski sistem programa ZORA, v katerega bodo povezani vsi izvajalci DP ZORA in, ki bo ustrezno povezan v eZdravje. Z e-ZORO bodo podatki hitro dostopni vsem tistim izvajalcem, ki te podatke potrebujejo, bodisi za strokovno pravilne odločitve o diagnozi in optimalen postopek nadaljnje obravnave posamezne ženske, bodisi za spremljanje in optimizacijo kakovosti in učinkovitosti presejalnega programa.

B - Naravni potek in značilnosti okužbe s HPV in boleznimi, ki jih okužba povzroča

Značilnosti HPV

Človeški papilomavirusi (angl. *human papillomaviruses*), ki jih označujemo z mednarodno kratico HPV, so virusi, ki živijo v koži in sluznicah ljudi. Poznamo več kot 200 genskih različic HPV, ki jih imenujemo genotipi. Okoli 45 genotipov HPV povzročajo okužbe spolovil, rodil in predela okoli zadnjika. Večina okužb ni nevarnih in okuženim ne povzročajo nobenih težav. Ko okužba povzroči bolezen, pa je ta odvisna od različice HPV, s katero se človek okuži:

- **Bolj nevarni HPV** povzročajo **predrakave spremembe** in **raka**. Bolj nevarnih genotipov je okoli 13, med njimi je daleč najpogostejši HPV-16, sledi mu HPV-18. Dolgotrajna okužba s temi genotipi lahko povzroči **predrakave spremembe in raka** materničnega vratu, redkeje pa tudi raka nožnice pri ženski ter zunanjsa spolovila zadnjika in raka ustnega dela žrela pri obeh spolih.
- **Manj nevarni HPV** povzročajo **genitalne bradavice** in spremembe sluznice spolovil, ki praviloma ne napredujejo v rak. Med njimi sta najpogostejša genotipa HPV-6 in HPV-11.
- **Kožni genotipi** povzročajo različne vrste **kožnih bradavic**. Med njimi so najpogostejši HPV-2, HPV-27 in HPV-57.

Značilnosti okužb s HPV

- Okužbe s HPV so **zelo pogoste**, saj se vsaj enkrat v življenju okužimo skoraj vsi.
- Okužba se prenaša s **tesnimi stiki** s kožo ali sluznico okužene osebe (ljubkovanje, stiki s kožo genitalnega področja, vaginalni spolni odnosi, analni spolni odnosi, oralni spolni odnosi, odnosi med istospolnimi partnerji).
- Večina okužb s HPV poteka **brez znakov bolezni** in okužena oseba sploh ne ve za okužbo. Te okužbe so **prehodne** in minejo brez posledic v enem do dveh letih. Tudi okužbe z bolj nevarnimi genotipi HPV so najpogosteje prehodne in nikoli ne bodo povzročile bolezni.
- Pri manjšem deležu okuženih ljudi okužba ne izzveni v tem obdobju, takšne okužbe so lahko dolgotrajne ali latentne. Le **dolgotrajna** več let trajajoča okužba z bolj nevarnimi HPV lahko povzroči predrakave spremembe in raka. Včasih se zgodi, da okužba postane **latentna** (neaktivna, speča) za več let ali več desetletij, in se lahko ponovno aktivira kadarkoli v življenju. Pogosto ne moremo določiti, kdaj je do prve okužbe prišlo. Zato se okužba lahko pojavi tudi pri ženskah, ki so v dolgotrajni in stabilni partnerski zvezi ali že dlje časa niso imele intimnih stikov. **Ugotovitev okužbe s HPV zato ne pomeni nezvestobe v partnerski zvezi.**

Značilnosti bolezni, ki jih povzročajo okužbe s HPV

- Danes ni več nobenega dvoma, da je za **nastanek raka materničnega vratu nujna, vendar ne zadostna, predhodna okužba z bolj nevarnim HPV**. Od okužbe do razvoja raka mine običajno več let, tudi 10 do 30. Večina okužb je prehodnih.
- **Dolgotrajna okužba z bolj nevarnimi HPV lahko povzroči predrakave spremembe visoke stopnje materničnega vratu**. Te spremembe označujemo s PIL-VS (ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje) ali po starem CIN (cervikalna intraepitelijska neoplazija), ki smo jo glede na tveganje raka razdelili v CIN 2 in CIN 3. Predrakave spremembe pravočasno odkrivamo in zdravimo pri rednih presejalnih pregledih v državnem programu ZORA. **Če jih ne odkrijemo in zdravimo, lahko po več letih napredujejo v raka materničnega vratu**. Dolgotrajna okužba z bolj nevarnimi HPV lahko, čeprav zelo redko, povzroči tudi **predrakave spremembe in raka nožnice pri ženskah ter zunanjsa spolovila, zadnjika in raka ustnega dela žrela pri obeh spolih**.



- **Za okužbo s HPV ni zdravila.** Ženske, ki so okužene s HPV in nimajo nobenih znakov bolezni, ne potrebujejo nobenega zdravljenja. Prav tako zdravljenja ne potrebujejo njihovi partnerji.
- **Zdravimo lahko le spremembe, ki jih povzročajo okužbe s HPV.** Če odkrijemo, da ima ženska spremembe ploščatih celic nizke stopnje (PIL-NS) ali genitalne bradavice, jih zdravimo z uničevanjem sprememb z laserjem ali krioterapijo. Sprememb nizke stopnje praviloma ne zdravimo takoj, temveč samo, če vztrajajo, saj te spremembe pogosto izzvenijo same, brez zdravljenja. Predrakave spremembe visoke stopnje praviloma zdravimo z izrezanjem dela materničnega vratu. Najpogosteje uporabimo tehniko izrezanja z električno zanko (kratica LLETZ), ki jo izvajamo ambulantno, v lokalni anesteziji, redkeje pa konizacijo s skalpelom v splošni anesteziji. Tudi spremembe v nožnici, na zunanjem spolovilu in zadnjiku zdravimo podobno.
- Čeprav imajo cepljena dekleta pomembno manjšo verjetnost, da bodo zbolela s predrakavimi ali rakavimi spremembami materničnega vratu, jih še vedno ogrožajo genotipi HPV, ki jih cepivo ne pokriva. Zato **preventivne ginekološke preglede v okviru programa ZORA priporočamo tudi cepljenim dekletom.**

C - Testi za diagnostiko okužbe s HPV

- Okužbe s HPV dokazujemo skorajda izključno z **molekularnimi metodami**.
- S testom HPV v laboratoriju določajo prisotnost **nevarnejših HPV** v brisu materničnega vratu. Določanje manj nevarnih genotipov HPV ne doprinese k preprečevanju raka materničnega vratu in tudi drugače ne doprinese k večjemu zdravju testiranih žensk.
- Podobno kot drugi mikrobiološki testi, ki jih uporabljamo v medicini, mora vsak nov test HPV, ki naj bi ga uporabljali v klinični praksi, izpolnjevati **dogovorjene standarde za klinično specifičnost in občutljivost**. Da bi olajšali uvedbo novih komercialno dostopnih testov HPV, so nedavno objavili mednarodna strokovna priporočila o tem, kako ustrezno ovrednotiti novo razvite teste HPV, predvsem za varno uporabo v primarnem presejalnem testiranju za zgodnje odkrivanje raka materničnega vratu ter za druge klinične indikacije. Mednarodna priporočila temeljijo na tem, da morajo testi HPV izpolnjevati vse dogovorjene standarde za klinično občutljivost in specifičnost (test HPV dobro prepozna tako bolne kot zdrave ženske) in znotraj- in med- laboratorijsko ponovljivost, medtem ko se lahko razlikujejo glede na tehnologijo testiranja, stopnjo avtomatizacije, materialne stroške testiranja in sposobnost analize različno velikega števila vzorcev.
- HPV-testiranje za boljše prepoznavanje žensk z večjim tveganjem raka materničnega vratu se **bistveno razlikuje od molekularnega testiranja na druge medicinsko pomembne viruse**, ker visoka analitična občutljivost testa (dokaz prisotnosti okužbe s HPV) ni glavno merilo za njegovo dobro klinično uporabnost (prepoznati želimo le tiste HPV-pozitivne ženske, ki so ogrožene z rakom materničnega vratu, ne pa tudi klinično nepomembnih okužb). Kljub temu dejstvu, ima več kot tri četrtine komercialno dostopnih testov HPV, ki se trenutno uporabljajo po svetu, previsoko analitično občutljivost, ki vodi v prekomerno odkrivanje prehodnih. klinično nepomembnih okužb, s čimer narašča število nepotrebnih kolposkopij in biopsij, slabo korelacijo testa HPV s histologijo, nepotrebno zdravljenje in posledično v zdravnikovo nezaupanje pozitivnim rezultatom testa HPV.
- **Negativen izvid klinično preverjenega testa HPV** ima visoko napovedno vrednost, saj je verjetnost, da bo ženska zbolela z rakom materničnega vratu v obdobju 5 let po negativnem rezultatu testa, zelo majhna.
- **Pozitiven izvid klinično preverjenega testa HPV** kaže, da ženska preboleva okužbo s HPV, ki je lahko nova, stara ali latentna. Lahko je prehodna in klinično nepomembna ali dolgotrajna in klinično pomembna. Ženske s pozitivnim testom HPV potrebujejo nadaljnjo obravnavo. Partnerjev HPV-pozitivnih žensk ne testiramo na HPV. Indikacije za test HPV so natančno določene v sodobnih mednarodnih in slovenskih strokovnih smernicah.
- Zaradi **dvolične narave testa HPV** (koristen, če ga uporabljamo ob ustreznih indikacijah pri izbranih ženskah in bolj škodljiv kot koristen, če ga uporabljamo izven indikacij, še posebej pri mlajših ženskah), je ta test nujno uporabljati v nadzorovanem okolju, kjer so v centralnem presejalnem registru na voljo vsi podatki o rezultatih testa, nadaljnjih diagnostičnih postopkih in morebitnem zdravljenju, na podlagi katerih stroka lahko spremlja ali uporaba tovrstnega testa res prinaša več koristi kot škode ali obratno. Nepremišljena in prekomerna uporaba testa HPV lahko prinese več škode kot koristi.

Uporaba testa HPV v Sloveniji

- Test HPV v Sloveniji uporabljamo **pri ženskah s spremembami materničnega vratu nizke stopnje in pri ženskah, ki so bile zdravljene zaradi predrakavih sprememb**. Natančne indikacije za test HPV so opredeljene v strokovnih **Smernicah za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu (2011)** in **Priporočilih za celostno obravnavo žensk z rakom materničnega vratu (2019)**.
- **Če je izvid triažnega testa HPV negativen** (v laboratoriju niso potrdili okužbe z nevarnejšimi HPV), ima ženska kljub začetnim patološkim spremembam ali zdravljenju izjemno majhno tveganje, da bo v naslednjih nekaj letih zbolela za rakom materničnega vratu in zato takšna ženska običajno ne potrebuje dodatnih pregledov.
- **Če je izvid triažnega testa HPV pozitiven** (v laboratoriju so potrdili okužbo z nevarnejšimi HPV), to še ne pomeni, da ženska že ima predrakave ali rakave spremembe materničnega vratu, potrebuje pa dodatne ginekološke preglede, kjer bo ginekolog preveril, ali je okužba povzročila patološke spremembe ali ne. Če jih, so po navadi zgodnje in omejene.

Testi HPV na samoodvzetih vzorcih

- Določanje okužb s HPV lahko izvajajo samo akreditirani laboratoriji, s klinično preverjenimi testi, bodisi na vzorcih, ki jih **odvzame zdravstveni delavec (v zdravstveni ustanovi) ali ženska (sama doma)**. Zavedati se moramo, da zdravstveni delavec odvzame vzorec neposredno z materničnega vratu, ženska pa predvsem z nožnice.
- **Leta 2015 so dopolnjene Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu opozorile, da uporaba testa HPV na samoodvzetem vzorcu lahko prinese več koristi kot škode le takrat, kadar:**
 - je tovrstna uporaba testa HPV organizirana in poteka v okviru obstoječih organiziranih presejalnih programov, in sicer le
 - pri ženskah starih 35 let ali več,
 - ki jih ne uspemo priklicati na redne presejalne preglede h ginekologu (neodzivnice),
 - pri čemer smemo uporabiti le klinično preverjen test HPV in odvzemnik,
 - testiranje mora izvajati akreditiran laboratorij,
 - novo testiranje je nujno preveriti v nacionalni pilotni raziskavi,
 - ob morebitni uvedbi tovrstne uporabe testa HPV moramo v centralnem presejalnem registru spremljati tako koristi kot morebitno škodo, ki jo s testiranjem povzročamo;
 - izpolnjeni morajo biti tudi vsi ostali pogoji, ki veljajo za organizirano presejanje zdrave populacije in so navedeni v Evropskih priporočilih za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu (2008 in 2015) in Priporočilu evropskega sveta o presejanjih za raka (2003).
- Zaradi **dvoličnega značaja testa HPV** mora biti vsaka uporaba testov HPV indicirana, zdravnik in ženska morata razumeti pomen izvida testa in ženska mora imeti možnost svetovanja ter ustrezne obravnave glede na tveganje za bolezen, v skladu s strokovnimi smernicami.
- Če bi teste za določanje okužbe z nevarnejšimi HPV na samoodvzetih vzorcih uporabljale samo tiste ženske, ki nikakor niso pripravljene opraviti presejalnega pregleda pri ginekologu, bi bilo to **lahko koristno, vendar samo, če bi bili izpolnjeni vsi zgoraj navedeni pogoji**.

- Če bi se uporaba tovrstnih testov razširila neorganizirano, bi to povzročilo več škode kot koristi, saj bi bil, zaradi velike prevalence okužbe s HPV, rezultat testa (tudi klinično preverjenega, opravljenega v akreditiranih laboratorijih) zelo pogosto pozitiven tudi pri mlajših ženskah, ki so povsem zdrave. To je pomembno zato, da zdravih žensk in preobremenjenega zdravstvenega sistema ne obremenjujemo po nepotrebnem z dodatno, prekomerno diagnostiko in zdravljenjem, ki imajo lahko seveda, tako kot vsi posegi v medicini, tudi neželene učinke. Tu še toliko bolj, saj je okužba s HPV pri mladih zelo pogosta in zelo pogosto povzroča tudi blage spremembe, ki izzvenijo brez zdravljenja, ko izzveni okužba.
- Podobno kot v drugih državah z organiziranimi presejalnimi programi za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu tudi v Sloveniji načrtujemo **presojo obstoječe presejalne politike Državnega presejalnega programa ZORA**. Namen presoje je zagotoviti, da bo slovenski presejalni program ostal v koraku s sodobnimi znanstvenimi spoznanji in slovenskim ženskam še naprej zagotavljal najboljšo možno obravnavo. Cilja presoje sta odločiti se, ali bomo presejalno politiko spremenili ali ne, in če da, izbrati presejalno politiko, ki bo ženskam prinašala največ koristi, ki bo prilagojena na posebnosti slovenskega zdravstvenega varstva in obstoječega presejalnega programa ter bo finančno vzdržna. Test HPV na samoodvzetem vzorcu nožnice in materničnega vratu zaenkrat ni vključen v organizirano presejanje, priložnostnega/oportunističnega tovrstnega presejanja ne priporočamo zaradi velikega tveganja, da bo slovenskim ženskam prinesel več škode kot koristi. Glede na možne koristi tovrstnega testiranja in rezultate velike slovenske randomizirane raziskave, proučujemo možnost organizirane nadgradnje programa ZORA s testom HPV na samoodvzetih vzorcih, vendar izključno samo za ženske, ki se ne odzivajo na vabila na redne presejalne ginekološke preglede, ob upoštevanju vseh meril evropskih priporočil, ki zagotavljajo varno in učinkovito obravnavo ženske, vključno s centralnim vabljenjem neodzivnic k samoodvzemu vzorca in vodenjem vseh potrebnih izvidov v centralnem presejalnem registru.

Klinično preverjeni testi in oznaka CE

- Smernice, ki narekujejo uporabo testov HPV, temeljijo izključno na uporabi klinično preverjenih testov. Uporabljati se smejo samo klinično preverjeni testi in odvzemniki (pripomočki) za samoodvzem brisa, **oznaka CE ne zagotavlja, da je test klinično preverjen**.
- Na svetovnem tržišču je v letu 2019 **vsaj 350 različnih komercialno dostopnih testov HPV in vsaj 250 njihovih različic**. Kljub tako velikemu številu testov, le zelo omejeno število testov HPV na tržišču (15 testov HPV) zadovoljuje minimalnim kriterijem za varno uporabo v klinične namene za vsaj eno od dogovorjenih kliničnih indikacij. Poleg tega za več kot tri četrtine testov HPV, ni niti ene same objave v recenziranih znanstvenih revijah. Zato stroka poudarja, da tako komercialno dostopnih testov HPV, kot tistih razvitih v laboratoriju (angl. in-house tests), ki niso bili ustrezno klinično preverjeni, ne smemo uporabljati v klinični praksi. Zaradi pomanjkanja predpisov in šibke kontrole na tem področju, se na žalost po vsem svetu v vsakdanji praksi uporabljajo številni testi HPV, ki niso klinično preverjeni. To se na srečo v Sloveniji zaenkrat ne dogaja in močno upamo, da bo tako ostalo tudi v prihodnje.
- **Žal je na tržišču veliko testov, saj so tržno precej zanimivi, le peščica pa jih izpolnjuje merila za klinično uporabo**. Vse več je tudi odvzemnikov, ki omogočajo samoodvzem brisa nožnice in materničnega vratu doma, tudi tu je nujna klinično preverjanje odvzemnika v kombinaciji s testom HPV v randomizirani nadzorovani raziskavi. Žal se dogaja tudi, da proizvajalci oglašujejo, da je njihov odvzemnik v kombinaciji s testom klinično preverjen, čeprav temu ni tako. Običajno so v teh primerih opravljene manjše raziskave, ki metodološko niso zasnovane na način, ki bi zadostil merilom za klinično preverjanje zanesljivosti.
- Mednarodna skupina strokovnjakov, v kateri sodelujejo tudi slovenski, redno pregleduje revije z recenziranimi poročili o raziskavah, in presoja o tem, kateri testi merila izpolnjujejo in so dovolj zanesljivi.

- **Zanesljiv test ima veliko občutljivost za predrakave spremembe visoke stopnje PIL-VS/CIN2 in CIN3 in raka materničnega vratu, kar pomeni, da ima velika večina bolnih žensk test pozitiven.**
- **Obenem morajo imeti klinično poverjeni testi tudi dovolj veliko specifičnost za te spremembe, kar pomeni, da ima večina zdravih žensk test negativen.** To je pomembno zato, da zdravih žensk (in zdravstvenega sistema) ne obremenjujemo po nepotrebem z dodatno, prekomerno diagnostiko in zdravljenjem, ki imajo lahko seveda, tako kot vsi posegi v medicini, tudi neželene učinke. Tu še toliko bolj, saj je okužba s HPV pri mladih zelo pogosta in zelo pogosto povzroča spremembe materničnega vratu nizke stopnje, ki izzvenijo brez zdravljenja, ko izzveni okužba. Zaradi velike verjetnosti spontanega nazadovanja patoloških sprememb materničnega vratu nizke stopnje, le teh ne zdravimo, temveč spremljamo in čakamo, ali bodo izzvenele ali napredovale. Ženske v tem obdobju, ki traja leto dni ali več, pogosto skrbi in so v stiski. Žal okužbe s HPV ne znamo pozdraviti, zato je odkrivanje klinično nepomembnih okužb tako neetično kot nestrokovno. **Zato nam, za razliko od številnih drugih testov, pri določanju okužbe s HPV ni v interesu prepoznati vsake okužbe, ampak le tiste, ki povzročajo predrakave spremembe materničnega vratu visoke stopnje, ki bi nezdravljene prešle v raka materničnega vratu.** Te spremembe nato zdravimo in s tem preprečimo nastanek raka materničnega vratu.

Reference in dodatne informacije:

- Spletna stran programa ZORA: <https://zora.onko-i.si/> (števec primerov raka materničnega vratu)
- Gradivo z [Novinarske konference Onkološkega inštituta Ljubljana, Ministrstva za zdravje in Nacionalnega inštituta za javno zdravje z izjavo za javnost ob Tednu boja proti raku materničnega vratu \(2019\)](#)
- Informativna knjižica za ženske »[Kaj morate vedeti o HPV?](#)«
- Objava rezultatov slovenske randomizirane raziskave o samoodvzemu vzorca doma za test HPV pri neodzivnicah programa ZORA: Ivanus U, Jerman T, Fokter AR, Takac I, Prevodnik VK, Marcec M, Gajsek US, Pakiz M, Koren J, Celik SH, Kramberger KG, Klopčič U, Kavalar R, Zatler SS, Kuzmanov BG, Florjancić M, Nolde N, Novaković S, Poljak M, Zakelj MP. [Randomised trial of HPV self-sampling among non-attenders in the Slovenian cervical screening programme ZORA: comparing three different screening approaches](#). Radiol Oncol. 2018 Sep 14;52(4):399-412.
- Zadnji sistematični pregled klinično preverjenih testov HPV, objavljen v vrstniško-recenzirani znanstveni reviji: Poljak M, Kocjan BJ, Oštrbenk A, Seme K. [Commercially available molecular tests for human papillomaviruses \(HPV\): 2015 update](#). J Clin Virol. 2016 Mar;76 Suppl 1:S3-S13.
- [Evropsko priporočilo za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu \(2008 in 2015\)](#)
- [Priporočilo Evropskega sveta o presejanjih za raka \(2003\)](#)