

Prevalenca okužb s človeškimi papilomavirusi (HPV) pri ženskah sodelujočih v Državnem programu zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu v Sloveniji

Irena Klavs¹, Veronika Učakar¹, Anja Oštrbenk², Mateja M. Jelen², Mario Poljak²

¹Center za nalezljive bolezni, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva 2, Ljubljana

²Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, Ljubljana

Povzetek

V presečno raziskavo okužb s človeškimi papilomavirusi (HPV) smo vključili 4538 žensk, presejanih za raka materničnega vratu (RMV). Večini smo odvzeli bris materničnega vratu (MV) za določitev prisotnosti DNK 14 genotipov HPV (37 v podvzorcu) in vzorec krvi za določitev genotipsko specifičnih protiteles proti 15 genotipom HPV. Prevalenca okužb MV z vsaj enim od 12 visoko rizičnih HPV (vr-HPV) je bila 12,2 %, največja med starimi 20-24 let (25,0 %) in se je zmanjševala s starostjo ter najmanjša med ženskami z normalnim izvidom citološke preiskave brisa MV (10,0 %) in največja med ženskami s ploščatocelično intraepitelijsko lezijo visoke stopnje (83,7 %). Okužbo MV z vsaj enim izmed obeh cepilnih vr-HPV genotipov (HPV16, 18) je imelo 4,4 % in z vsaj enim izmed 25 ne-visoko rizičnih HPV (ne-vr-HPV) 10,0 % žensk. Protitelesa proti vsaj enemu od 11 vr-HPV je imelo 59,2 % in vsaj enemu izmed 4 ne-vr-HPV 33,1 % žensk. Okužbo MV (prisotnost DNK) in/ali protitelesa proti vsaj enemu od 4 cepilnih genotipov HPV (HPV6, 11, 16, 18) je imelo 44,7 % žensk. Okužbe s HPV med ženskami, presejanimi za preprečevanje RMV, so zelo pogoste. Cepljenje žensk proti HPV pred začetkom spolnih odnosov bo imelo velik učinek na omejevanje posledic okužb s HPV.

Ključne besede: HPV, prevalenca, ženske, presejanje, rak materničnega vratu, Slovenija

Uvod

Okužbe z več kot 40 genotipi človeških papilomavirusov (HPV) so najpogostejše spolno prenosljive okužbe (1). Perzistentna okužba z vsaj enim izmed 12 visoko rizičnih HPV (vr-HPV), ki so dokazano onkogeni genotipi po Mednarodni agenciji za raziskovanje raka (International Agency for Research on Cancer, IARC) (2), je potreben, vendar ne zadosten vzrok za nastanek raka materničnega vratu (RMV), znaten delež raka zadnjika in nožnice, ter manjši delež rakov ženskega zunanega spolovila, raka penisa ter raka ustnega dela žrela (2–4). RMV najpogosteje povzročata HPV16 in 18, približno 71 % svetovnega bremena (5). Ocene prevalence okužb z vsaj enim vr-HPV se razlikujejo glede na značilnosti preiskovane populacije in uporabljene diagnostične metode (6, 7). V 18 velikih raziskavah, izvedenimi večinoma med ženskami presejanimi za RMV v 10 zahodno evropskih državah in Poljski, so se gibale od 2,2 % (Španija) do 22,8 % (Danska) (8).

V tem članku vse ostale genotipe HPV (razen 12 vr-HPV po IARC2) imenujemo ne-visoko rizični HPV

(ne-vr-HPV), čeprav so med njimi tudi nekateri genotipi, ki bi lahko bili onkogeni. Okužba z ne-vr-HPV lahko povzroči benigne lezije kot so anogenitalne bradavice, respiratorno papilomatozo in tudi ploščatocelične intraepitelijske lezije nizke stopnje materničnega vratu (PIL-NS), zadnjika, nožnice, in ženskega zunanega spolovila. HPV6 in 11 povzročata 80–90 % genitalnih bradavic (9). Poročali so, da so ne-vr-HPV prisotni v približno 20–30 % PIL-NS (10, 11). Tako so tudi okužbe z ne-vr-HPV lahko vzrok za obolevnost in s tem povezanimi zdravstvenimi storitvami ter stroški, vključno z obravnavo klinično pomembnih lezij MV v presejalnih programih za RMV (1).

Približno 60 % žensk, ki ima dokazano HPV DNK v brisu MV, nima dokazljivih genotipsko specifičnih protiteles proti HPV (anti-HPV) (12–14). Kadar so prisotna, njihova raven ostane relativno stabilna (12, 13). Tako lahko, čeprav metoda ni optimalna, z določanjem prisotnosti genotipsko specifičnih anti-HPV (seropozitivnosti) ocenimo kumulativno tveganje za okužbo s HPV genotipi v življenju. Raziskave, ki so proučevale seropozitivnost za po-

samezne genotipe HPV med ženskami, presejanimi za RMV in v splošni populaciji, so redke. Pregled objavljenih ocen, ki so zajele raziskave v državah štirih kontinentov, je pokazal, da se ocene seropozitivnosti za HPV16 in/ali 18 med ženskami zelo razlikujejo, od manj kot 1 % do več kot 25 % (15). V Evropi so bile izvedene le štiri seroprevalenčne raziskave med ženskami v splošni populaciji, v Nemčiji za pet vr-HPV, v Angliji za dva vr-HPV in dva ne-vr-HPV (HPV6, 11, 16 in 18 – štiri cepilne HPV), na Nizozemskem za sedem vr-HPV in na Češkem za šest HPV (16–19).

Evropska agencija za zdravila je izdala dovoljenje za promet za štirivalentno cepivo (z L1 virusu podobnimi delci genotipov HPV 6, 11, 16 in 18 (Silgard/Gardasil®)) in dvovalentno cepivo (z L1 virusu podobnimi delci genotipov HPV 16 in 18 (Cervarix®)) proti okužbi s HPV (20, 21). Obe cepivi se uporabljata pri deklicah, starih devet let ali več, za preprečevanje predrakavih genitalnih lezij (na materničnem vratu, ženskem zunanjem spolovilu, nožnici) in raka materničnega vratu, ki so vzročno povezani z nekaterimi onkogenimi genotipi HPV. Štirivalentno cepivo se uporablja tudi za preprečevanje premalignih lezij v zadnjiku in raka zadnjika ter anogenitalnih bradavic, ki so vzročno povezani s specifičnimi genotipi HPV (20, 21).

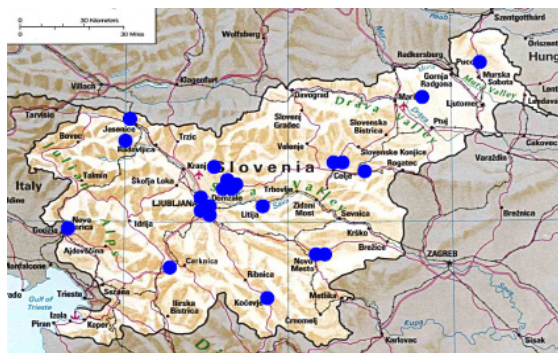
Do leta 2010, pred uvedbo cepljenja 11 do 12 let starih deklic v šolskem letu 2009/10, v Sloveniji nismo imeli podatkov o prevalenci okužb MV s posameznimi vr-HPV in ne-vr-HPV genotipi in o njihovi razporeditvi med ženskami, presejanimi za RMV in tudi ne ocen kumulativnega tveganja okužb z različnimi genotipi HPV v življenju.

V letu 2010, smo v Sloveniji izvedli prvo nacionalno presečno raziskavo o okužbah s HPV med ženskami, presejanimi za RMV. Med drugim smo želeli oceniti prevalenco okužb MV z 12 vr-HPV in 25 ne-vr-HPV (vključno s HPV16, 18, 6 in 11) in seroprevalenco za 11 vr-HPV in 4 ne-vr-HPV (vključno s HPV16, 18, 6 in 11) pred uvedbo cepljenja 11 do 12 let starih deklic. Rezultate smo že objavili v priznanih mednarodnih revijah (22–24). Namen tega prispevka je predstaviti metode raziskave in najpomembnejše rezultate.

Metode

Ženske, stare 20-64 let, ki so izpolnjevale merila za preventivni citološki pregled brisa MV v preventivnem programu za odkrivanje predrakavih in zgodnjih rakavih sprememb MV v Sloveniji (ZORA) (25) smo v obdobju od decembra 2009 do avgusta 2010 zaporedno vključevali v priložnostni vzorec v 22 ginekoloških ambulantah po vsej državi (Slika

1). Ginekologi so preiskovankam poleg brisa MV za citološko preiskavo v skladu z navodili programa ZORA (25), ki so bili pregledani kot vsi drugi v citoloških laboratorijih, odvzeli tudi bris MV za testiranje na okužbo z vr-HPV. Sodelujoče ženske so anonimno izpolnile vprašalnik o dejavnih tveganja, povezanih z okužbo s HPV in o morebitnem cepljenju proti HPV. Ginekologi so za vsako preiskovanko izpolnili zbirnik podatkov, ki je vključeval podatke o izvidu citološke preiskave. Vse v raziskavi sodelujoče ženske so tudi prosili, da oddajo vzorec krvi za testiranje na prisotnost genotipsko specifičnih protiteles proti vr-HPV in nekaterim ne-vr-HPV. Identiteto žensk, vključenih v raziskavo, so poznali le v ginekoloških ambulantah, drugje smo preiskovanke vodili pod neponovljivimi šiframi brez povezave s podatki o njihovi identiteti.



Slika 1. Geografska razporeditev 22 ginekoloških ambulant, ki so sodelovale v nacionalni presečni raziskavi o okužbah s HPV, Slovenija, 2010.

Vzorci brisov MV smo testirali s Hybrid Capture 2 HPV DNA testom (hc2) (Qiagen, Hilden, Germany) in RealTime High Risk HPV testom (RealTime) (Abbott, Wiesbaden, Germany), da bi prepoznali okužbe MV z vsaj enim od 14 HPV genotipov (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 in 68) (26). V vseh vzorcih, ki so bili reaktivni z vsaj enim od obeh testov, smo določali prisotnost DNK 37 genotipov HPV (HPV6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 34sub, 35, 39, 40, 42, 44sub, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 82sub, 83, 84 in 89) z Linear Array HPV Genotyping testom (Roche Molecular Diagnostics, Branchburg, NJ) in če je bilo potrebno še s HPV52 tipsko specifičnim PCR testom v realnem času, INNO-LiPA HPV Genotyping Extra Test (Innogenetics, Gent, Belgium) in z »in-house« GP5+/GP6+ PCR testom usmerjenim na 150-bp fragment v HPV L1 genu z dodatnimi primerji, specifičnimi za HPV68. Poleg tega smo v naključno izbranem podvzorcu 1000 brisov MV za določitev 12 vr-HPV in 25 ne-vr-HPV po enaki metodologiji dodatno genotipizirali tudi vse vzorce, ki niso bili reaktivni s hc2 testom in/ali RealTime testom. Vzorce krvnih serumov 3321 preiskovank smo testirali z metodo visoko pretočne multiple-

ksne HPV serologije (PsV-Luminex) za določitev genotipsko specifičnih protiteles (seropozitivnosti oziroma seroprevalence) proti 11 vr-HPV (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59) in štirim ne-vr-HPV (HPV6, 11, 68, 73) (27).

Za opisne analize smo uporabili statistični program STATA (Stata Statistical Software: release 10.0 ali 11.0 College Station, TX: Stata Corporation). Razporeditvi starosti in izvidov citoloških preiskav v vzorcih preiskovank za tri vrste analiz (prevalenca okužb MV z 12 vr-HPV na vzorcu 4431 žensk; prevalenca okužb MV s 37 genotipi HPV (12 vr-HPV in 25 ne-vr-HPV) na podvzorcju 1000 žensk in seroprevalenca za 11 vr-HPV in 4 ne-vr-HPV na podvzorcju 3259 žensk) smo primerjali z razporeditvama starosti in izvidov citoloških preiskav v populaciji žensk, vključenih v program ZORA v letu 2010. Razporeditev starosti preiskovank v treh vzorcih smo primerjali tudi z razporeditvijo starosti v populaciji Slovenk, starih 20-64 let, zabeleženi v Centralnem registru prebivalcev v letu 2010. Uporabili smo Pearsonov hi-kvadrat test. Stopnjo statistične značilnosti smo določili pri $p < 0,05$. Ocenili smo prevalenco okužb MV z izbranimi genotipi HPV in seropozitivnost za izbrane genotipe HPV s 95 % intervali zaupanja

(IZ). Z direktno metodo standardizacije smo ocenili standardizirano prevalenco okužb MV z vr-HPV glede na starost in glede na citološki izvid brisa MV z uporabo standardne populacije žensk, vključenih v program ZORA v letu 2010.

Raziskavo smo izvedli v skladu s kodeksom etike Svetovnega zdravniškega združenja (Helsinška deklaracija). Pridobili smo soglasje Komisije za medicinsko etiko Republike Slovenije (številka: 83/11/09).

Rezultati

Od 4.602 povabljenih je v raziskavi sodelovalo 4538 (98,6 %) žensk; od teh smo 4.514 (99,5 %) ženskam odvzeli bris MV in 3.321 (73,2 %) vzorec krvi. Iz različnih analiz smo izključili ženske, ker niso bile ustrezne starosti (20–24 let) ali so že bile cepljene proti okužbi s HPV, ker so se izgubili brisi MV pri transportu, ker so bili rezultati HPV-testiranja neveljavni pri notranji kontroli, ker so bili rezultati genotipizacije nezanesljivi ob pozitivnem rezultatu testov hc2 in/ali RealTime ali ker so manjkali izvidi citoloških preiskav brisov MV. V raziskavo smo vključili približno 5 % več mladih žensk (<30 let) v

Tabela 1. Celokupna prevalenca okužb materničnega vratu z 12 visoko rizičnimi genotipi HPV in prevalenca po starostnih skupinah, ženske presejane za preprečevanje raka materničnega vratu, Slovenija 2010.

Genotipi HPV	Vseženske			Prevalenca (%) postarostnihskupinah			
	N	(N=4431) Prevalenca (%)	95 % IZ	20-29 (N=1293)	30-39 (N=1538)	40-49 (N=980)	50-64 (N=620)
vsaj 1 vr-HPV ^a	540	12,2	11,2–13,1	21,7	10,9	6,8	4,0
večvr-HPV	134	3,0	2,5–3,5	6,6	2,4	0,9	0,5
HPV16 in/ali 18	195	4,4	3,8–5,0	9,0	3,3	2,2	0,8
HPV16	155	3,5	2,9–4,0	7,5	2,5	1,7	0,5
HPV18	46	1,0	0,7–1,3	1,9	0,9	0,5	0,3
HPV31	114	2,6	2,1–3,0	4,2	2,6	1,4	1,0
HPV33	32	0,7	0,5–1,0	1,1	0,8	0,2	0,5
HPV35	9	0,2	0,1–0,3	0,2	0,3	0,1	0,0
HPV39	50	1,1	0,8–1,4	1,9	0,9	0,9	0,3
HPV45	42	0,9	0,7–1,2	1,8	1,0	0,2	0,3
HPV51	81	1,8	1,4–2,2	3,4	1,4	1,0	0,8
HPV52	78	1,8	1,4–2,2	3,3	1,6	0,9	0,2
HPV56	31	0,7	0,4–0,9	1,6	0,4	0,2	0,3
HPV58	29	0,6	0,4–0,9	1,2	0,5	0,5	0,2
HPV59	48	1,1	0,8–1,4	2,5	0,8	0,2	0,3

Ženske s sočasnimi okužbami z vsaj enim genotipom HPV so upoštevane kot pozitivne pri izračunu prevalenca za posamezen genotip HPV.

N: število žensk; IZ: interval zaupanja.

a vr-HPV genotipi (visoko rizični genotipi HPV): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 (Skupina 1 po Mednarodni agenciji za raziskovanje raka).

primerjavi z ženskami, vključenimi v program ZORA ($p < 0,001$), ki je v letu 2010 vključil približno 4 % več mladih žensk (<30 let) v primerjavi z ustreznim deležem mlajših prebivalk Slovenije, zabeleženim v letu 2010 v Centralnem registru prebivalstva.

Med 4.431 ženskami, starimi 20 do 64 let, ki še niso bile cepljene proti HPV, za katere smo imeli rezultat hc2 testa in/ali RealTime testa in za pozitivne z vsaj enim od obeh testov tudi rezultat glede prisotnosti DNK za 37 genotipov ter izvid citološke preiskave brisa MV, je bila prevalenca okužb MV z vsaj enim izmed 12 vr-HPV 12,2 % (IZ:11,2–13,1). Prevalenca okužb MV z vsaj enim izmed 12 vr-HPV, kot tudi prevalenca okužb s HPV16 in HPV18, je bila največja med ženskami starimi 20–24 let (25,0 % (IZ:21,5–28,5); 9,3 % (IZ:6,9–11,7); 1,9 % (IZ:0,8–3,0)) in se je manjšala s starostjo (vsi $p < 0,001$). Tabela 1 prikazuje celokupno prevalenco okužb MV z vsaj

enim vr-HPV in s posameznimi vr-HPV in prevalenco v štirih starostnih skupinah. Najpogostejša je bila okužba MV s HPV16 (3,5 %), ki ji je sledila okužba s HPV31 (2,6 %), medtem ko je bila okužba s HPV18 na sedmem mestu (1,0 %). Prevalenca okužb MV z vsaj enim vr-HPV, standardizirana po starosti, je bila 11,0 %. Tabela 2 prikazuje celokupno prevalenco okužb MV z vsaj enim in s posameznimi genotipi vr-HPV in prevalenco glede na citološki izvid brisa MV. Prevalenca okužb z vr-HPV je bila najmanjša med preiskovankami z negativnim brisom (10,0 %, IZ:9,1–10,9) in se je večala s stopnjo cervikalne patologije tako, da je bila največja med preiskovankami s ploščatocelično intraepilelijsko lezijo visoke stopnje (PIL-VS) (83,7 %, IZ:72,2–95,2) ($p < 0,001$). Prevalenca okužb MV z vsaj enim vr-HPV, standardizirana glede na citološki izvid brisa MV, je bila 12,0 %.

Tabela 2. Celokupna prevalenca okužb materničnega vratu z 12 visoko rizičnimi genotipi HPV in prevalenca glede na citološki izvid brisa materničnega vratu, ženske presejane za preprečevanje raka materničnega vratu, Slovenija, 2010.

Genotipi HPV	Citološkiizvid						
	N	Vseženske (N=4431)		Negativen (N=4199)	Atipičnecelice ^a (N=120)	PIL-NS (N=69)	PIL-VS (N=43)
		Prevalenca (%)	95 % IZ	Prevalenca (%)	Prevalenca (%)	Prevalenca (%)	Prevalenca (%)
vsaj 1 vr-HPV ^b	540	12,2	11,2–13,1	10,0	29,2	68,1	83,7
večvr-HPV	134	3,0	2,5–3,5	2,3	12,5	24,6	13,9
HPV16 in/ali 18	195	4,4	3,8–5,0	3,3	12,5	31,9	48,8
HPV16	155	3,5	2,9–4,0	2,5	11,7	26,1	41,9
HPV18	46	1,0	0,7–1,3	0,9	0,8	7,2	7,0
HPV31	114	2,6	2,1–3,0	2,2	9,0	7,2	13,9
HPV33	32	0,7	0,5–1,0	0,6	0,8	2,9	11,6
HPV35	9	0,2	0,1–0,3	0,2	0	0	2,3
HPV39	50	1,1	0,8–1,4	1,1	1,7	2,9	0,0
HPV45	42	0,9	0,7–1,2	0,7	3,3	10,1	7,0
HPV51	81	1,8	1,4–2,2	1,6	4,2	8,7	4,6
HPV52	78	1,8	1,4–2,2	1,4	5,0	11,6	7,0
HPV56	31	0,7	0,4–0,9	0,4	5,0	10,1	4,6
HPV58	29	0,6	0,4–0,9	0,5	1,7	4,3	2,3
HPV59	48	1,1	0,8–1,4	0,8	4,2	13,0	0,0

Ženske s sočasnimi okužbami z vsaj enim genotipom HPV so upošteevane kot pozitivne pri izračunu prevalenca za posamezen genotip HPV.

N: število žensk; IZ: interval zaupanja; PIL-NS: ploščatocelična intraepilelijska lezija nizke stopnje; PIL-VS: ploščatocelična intraepilelijska lezija visoke stopnje.

^aatipične celice: atipične ploščate celice neopredeljene (APC-N) (109 žensk), atipične ploščate celice, ni mogoče izključiti ploščatocelične ali intraepilelijske lezije visoke stopnje (APC-VS) (8 žensk) in atipične žlezne celice (3 ženske).

^bvr-HPV (visoko rizični genotipi HPV): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 (Skupina 1 po Mednarodni agenciji za raziskovanje raka).

Tabela 3. Celokupna prevalenca okužb materničnega vrta s 25 ne-visoko rizičnimi genotipi HPV in prevalenca po starostnih skupinah, ženske presejane za preprečevanje raka materničnega vratu, Slovenija, 2010.

Genotipi HPV	Vseženske (N=1000)			Prevalenca (%) postarostnihskupinah		
	N	Prevalenca (%)	95% IZ	20-34 let (N=489)	35-49 let (N=370)	50-64 let (N=141)
vsaj 1 ne-vr-HPV ^a	100	10,0	8,1–11,9	15,5	5,4	2,8
ne-vr-HPV ^a + vr-HPV ^b	55	5,5	4,1–6,9	8,8	2,2	2,8
samo ne-vr-HPV ^a	45	4,5	3,2–5,8	6,7	3,2	-
samo 1 ne-vr-HPV ^a	35	3,5	2,3–4,6	5,1	2,7	-
več ne-vr-HPV ^a	10	1,0	0,4–1,6	1,6	0,5	-
HPV6	5	0,5	0,1–0,9	0,8	-	0,7
(brezvr-HPV ^b)	2	0,2	0,0–0,5	0,4	-	-
HPV11	0	-	-	-	-	-
HPV26	0	-	-	-	-	-
HPV34sub	0	-	-	-	-	-
HPV40	2	0,2	0,0–0,5	0,4	-	-
(brezvr-HPV ^b)	0	-	-	-	-	-
HPV42	16	1,6	0,8–2,4	2,7	0,5	0,7
(brezvr-HPV ^b)	4	0,4	0,0–0,8	0,6	0,3	-
HPV44sub	8	0,8	0,2–1,3	1,2	0,3	0,7
(brezvr-HPV ^b)	3	0,3	0,0–0,6	0,4	0,3	-
HPV53	20	2,0	1,1–2,9	3,3	0,8	0,7
(brezvr-HPV ^b)	8	0,8	0,2–1,3	1,2	0,5	-
HPV54	17	1,7	0,9–2,5	3,3	-	0,7
(brezvr-HPV ^b)	5	0,5	0,1–0,9	1,0	-	-
HPV61	12	1,2	0,5–1,9	1,8	0,5	0,7
(brezvr-HPV ^b)	3	0,3	0,0–0,6	0,4	0,3	-
HPV62	13	1,3	0,6–2,0	1,6	1,1	0,7
(brezvr-HPV ^b)	6	0,6	0,1–1,1	0,6	0,8	-
HPV66	6	0,6	0,1–1,1	1,2	-	-
(brezvr-HPV ^b)	3	0,3	0,0–0,6	0,6	-	-
HPV67	7	0,7	0,2–1,2	1,4	-	-
(brezvr-HPV ^b)	5	0,5	0,1–0,9	1,0	-	-
HPV68	4	0,4	0,0–0,8	0,6	0,3	-
(brezvr-HPV ^b)	2	0,2	0,0–0,5	0,4	-	-
HPV69	1	0,1	0,0–0,3	0,2	-	-
(brezvr-HPV ^b)	1	0,1	0,0–0,3	0,2	-	-
HPV70	8	0,8	0,2–1,3	1,0	0,8	-
(brezvr-HPV ^b)	4	0,4	0,0–0,8	0,4	0,5	-
HPV71	1	0,1	0,0–0,3	0,2	-	-
(brezvr-HPV ^b)	1	0,1	0,0–0,3	0,2	-	-
HPV72	0	-	-	-	-	-
HPV73	5	0,5	0,1–0,9	0,8	0,3	-
(brezvr-HPV ^b)	1	0,1	0,0–0,3	-	0,3	-
HPV81	1	0,1	0,0–0,3	-	0,3	-
(brezvr-HPV ^b)	0	-	-	-	-	-
HPV82	3	0,3	0,0–0,6	0,6	-	-
(brezvr-HPV ^b)	1	0,1	0,0–0,3	0,2	-	-
HPV82sub	0	-	-	-	-	-
HPV83	4	0,4	0,0–0,8	0,4	0,5	-
(brezvr-HPV ^b)	1	0,1	0,0–0,3	0,2	-	-
HPV84	6	0,6	0,1–1,1	1,0	0,3	-
(brezvr-HPV ^b)	3	0,3	0,0–0,6	0,4	0,3	-
HPV89	16	1,6	0,8–2,4	2,7	0,8	-
(brezvr-HPV ^b)	5	0,5	0,1–0,9	0,6	0,5	-

Ženske s sočasnimi okužbami z vsaj enim genotipom HPV so upoštevane kot pozitivne pri izračunu prevalenca za posamezen genotip HPV.

N: število žensk; IZ: interval zaupanja; ne-vr-HPV: ne-visoko rizični genotipi HPV; vr-HPV: visoko rizični genotipi HPV;

^ane-vr-HPV genotipi: 6, 11, 26, 34sub, 40, 42, 44sub, 53, 54, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 82sub, 83, 84, 89.

^bvr-HPV genotipi: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 (Skupina 1 po Mednarodni agenciji za raziskovanje raka).

Tabela 4. Celokupna prevalenca okužb materničnega vratu s 25 ne-visoko rizičnimi genotipi HPV in prevalenca glede na citološki izvid, ženske presejane za preprečevanje raka materničnega vratu, Slovenija, 2010.

Genotipi HPV	Vseženske (N=997)			Prevalenca (%) glede na citološki izvid			
	N	P(%)	95% IZ	Negativen (N=944)	APC-N (N=23)	PIL-NS (N=15)	PIL-VS (N=13)
vsaj 1 ne-vr-HPV ^a	100	10,0	8,2-11,9	8,8	30,4	60,0	7,7
ne-vr-HPV ^a + vr-HPV ^b	55	5,5	4,1-6,9	4,8	4,3	53,3	7,7
samo ne-vr-HPV ^a	45	4,5	3,2-5,8	4,0	26,1	6,7	0
samo 1 ne-vr-HPV ^a	35	3,5	2,3-4,6	3,0	26,1	6,7	0
več ne-vr-HPV ^a	10	1,0	0,4-1,6	1,1	0	0	0
HPV6	5	0,5	0,1-0,9	0,5	0	0	0
(brezvr-HPV ^b)	2	0,2	0,0-0,5	0,2	0	0	0
HPV11	0	0	-	0	0	0	0
HPV26	0	0	-	0	0	0	0
HPV34sub	0	0	-	0	0	0	0
HPV40	2	0,2	0,0-0,5	0,2	0	0	0
(brezvr-HPV ^b)	0	-	-	-	0	0	0
HPV42	16	1,6	0,8-2,4	1,1	4,3	26,7	7,7
(brezvr-HPV ^b)	4	0,4	0,0-0,8	0,3	0	6,7	0
HPV44sub	8	0,8	0,2-1,3	0,6	4,3	6,7	0
(brezvr-HPV ^b)	3	0,3	0,0-0,6	0,3	0	0	0
HPV53	20	2,0	1,1-2,9	1,7	8,7	13,3	0
(brezvr-HPV ^b)	8	0,8	0,2-1,3	0,6	0	0	0
HPV54	17	1,7	0,9-2,5	1,6	0	13,3	0
(brezvr-HPV ^b)	5	0,5	0,1-0,9	0,5	0	0	0
HPV61	12	1,2	0,5-1,9	1,2	4,3	0	0
(brezvr-HPV ^b)	3	0,3	0,0-0,6	0,3	0	0	0
HPV62	13	1,3	0,6-2,0	1,1	4,3	13,3	0
(brezvr-HPV ^b)	6	0,6	0,1-1,1	0,6	0	0	0
HPV66	6	0,6	0,1-1,1	0,3	4,3	13,3	0
(brezvr-HPV ^b)	3	0,3	0,0-0,6	0,2	4,3	0	0
HPV67	7	0,7	0,2-1,2	0,6	0	6,7	0
(brezvr-HPV ^b)	5	0,5	0,1-0,9	0,5	0	0	0
HPV68	4	0,4	0,0-0,8	0,4	0	0	0
(brezvr-HPV ^b)	2	0,2	0,0-0,5	0,2	0	0	0
HPV69	1	0,1	0,0-0,3	0,1	0	0	0
(brezvr-HPV ^b)	1	0,1	0,0-0,3	0,1	0	0	0
HPV70	8	0,8	0,2-1,3	0,7	0	6,7	0
(brezvr-HPV ^b)	4	0,4	0,0-0,8	0,4	0	0	0
HPV71	1	0,1	0,0-0,3	0,1	0	0	0
(brezvr-HPV ^b)	1	0,1	0,0-0,3	0,1	0	0	0
HPV72	0	0	-	0	0	0	0
HPV73	5	0,5	0,1-0,9	0,2	4,3	13,3	0
(brezvr-HPV ^b)	1	0,1	0,0-0,3	0	4,3	0	0
HPV81	1	0,1	0,0-0,3	0,1	0	0	0
(brezvr-HPV ^b)	0	0	-	0	0	0	0
HPV82	3	0,3	0,0-0,6	0,3	0	0	0
(brezvr-HPV ^b)	1	0,1	0,0-0,3	0,1	0	0	0
HPV82sub	0	0	-	0	0	0	0
HPV83	4	0,4	0,0-0,8	0,3	4,3	0	0
(brezvr-HPV ^b)	1	0,1	0,0-0,3	0,1	0	0	0
HPV84	6	0,6	0,1-1,1	0,4	4,3	6,7	0
(brezvr-HPV ^b)	3	0,3	0,0-0,6	0,2	4,3	0	0
HPV89	16	1,6	0,8-2,4	1,5	4,3	6,7	0
(brezvr-HPV ^b)	5	0,5	0,1-0,9	0,4	4,3	0	0

Ženske s sočasnimi okužbami z vsaj enim genotipom HPV so upoštevane kot pozitivne pri izračunu prevalenca za posamezen genotip HPV. Nobena od 2 žensk z atipičnimi ploščatimi celicami ni mogoče izključiti ploščatocelične ali intraepitelijske lezije visoke stopnje (APC-VS) ni bila okužena z ne-vr HPV genotipi.

N: število žensk; P: prevalenca; IZ: interval zaupanja; APC-N: atipične ploščate cepice neopredeljene; PIL-NS: ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje; PIL-VS: ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje.

^ane-vr-HPV (ne-visoko rizični genotipi HPV): 6, 11, 26, 34sub, 40, 42, 44sub, 53, 54, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 82sub, 83, 84, 89. ^bvr-HPV (visoko rizični genotipi HPV): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 (Skupina 1 po Mednarodni agenciji za raziskovanje raka).

Tabela 5. Okužbe materničnega vratu z različnimi visoko in ne-visoko rizičnimi genotipi HPV med 32 okuženimi ženskami od 53 žensk s citološkim izvidom APC-N ali APC-VS ali huje v podvzorcju 997 žensk, ženske presejane za preprečevanje raka materničnega vratu, Slovenija, 2010.

	Citološkiizvid						
	APC-N ali APC-VS N=23 in N=2		PIL-NS N=15		PIL-VS N=13		
	vr-HPV ^a	ne-vr-HPV ^b	vr-HPV	ne-vr-HPV	vr-HPV	ne-vr-HPV	
1*	16, 52		11	16, 51, 59	42, 53, 84, 89	21	16
2*	31, 39, 56		12	16	53, 44sub	22	16
3*	56, 59	42, 44sub, 61, 62, 83	13	18, 31, 39, 59	66, 73	23	16, 42
4*		53	14	31, 52	54	24	16, 45, 51
5*		53	15	33, 45, 58	54, 67, 70, 73	25	18
6*		66	16	39, 51	42, 62	26	31
7*		73	17		42	27	33
8*		84	18	51	42, 62	28	33
9*		89	19	45		29	33
10**	33		20	45, 59	66	30	45
						31	56
						32	58

APC-N: atipične ploščate celice neopredeljene; APC-VS: atipične ploščate celice, ni mogoče izključiti ploščatocelične ali intraepitelijske lezije visoke stopnje; PIL-NS: ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje; PIL-VS: ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje; N: število žensk.

^avr-HPV (visoko rizični genotipi HPV): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 (Skupina 1 po Mednarodni agenciji za raziskovanje raka).

^bne-vr-HPV (ne-visoko rizični genotipi HPV): 6, 11, 26, 34sub, 40, 42, 44sub, 53, 54, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 82sub, 83, 84, 89.

*Primer z APC-N.

**Primer z APC-VS.

Tabela 3 prikazuje celokupno prevalenco okužb MV z vsaj enim od 25 ne-vr-HPV in s posameznimi ne-vr-HPV in prevalenco v treh starostnih skupinah v naključno izbranem podvzorcju 1.000 žensk, starih 20–64 let, ki še niso bile cepljene proti HPV in pri katerih smo preverjali prisotnosti DNK za 37 genotipov. Prevalenca okužb MV z vsaj enim izmed 25 ne-vr-HPV je bila 10,0 % (IZ:8,1–11,9) in z vsaj enim izmed 25 ne-vr-HPV brez sočasne okužbe z vsaj enim izmed 12 vr-HPV 4,5 % (IZ:3,2–5,8). Med okužbami MV z ne-vr-HPV je bila najpogostejša okužba s HPV53 (2,0 %; IZ:1,1–2,9). Prevalenca okužbe s HPV6 je bila 0,5 % (IZ:0,1–0,9), medtem ko okužbe s HPV11 nismo prepoznali. Prevalenca okužb MV z ne-vr-HPV je bila največja med mladimi ženskami, starih 20–34 let in se je zmanjševala s starostjo ($p < 0,001$). Tabela 4 prikazuje celokupno prevalenco okužb MV z vsaj enim izmed 25 ne-vr-HPV in s posameznimi ne-vr-HPV v vzorcju 997 žensk, za katere smo imeli tudi izvid citološke preiska-

ve brisa MV in prevalenco glede na izvid citološke preiskave brisa MV. Okužbo samo z ne-vr-HPV, brez sočasne okužbe z vr-HPV, je imelo 4,0 % žensk z negativnim brisom, 26,1 % tistih z atipičnimi ploščatimi celicami, neopredeljenimi (APC-N), 6,7 % s PIL-NS in nobena s PIL-VS. Tabela 5 prikazuje sočasne okužbe MV in okužbe MV s posameznimi genotipi HPV (vr-HPV in ne-vr-HPV) pri 32 okuženih ženskah med 53 pregledanimi s citološkim izvidom APC-N ali APC-VS ali več med 997 ženskmi, za katere smo imeli izvid citološke preiskave brisa MV.

Med 3.259 ženskami, starih 20–64 let, ki še niso bile cepljene proti HPV in ki so prispevale vzorec krvi, je bila celokupna seropozitivnost za vsaj enega izmed 15 genotipov HPV 65,7 % (IZ:64,0–67,3), za vsaj enega izmed 11 vr-HPV 59,2 % (IZ:57,5–60,9) in za vsaj enega izmed 4 ne-vr-HPV 33,1 % (IZ:31,5–34,7). Protitelesa proti HPV16 je imelo 25,2 % (IZ:23,7–26,6) žensk in proti HPV18 9,4 %

Tabela 6. Celokupna seroprevalenca za 15 genotipov HPV in seroprevalenca po starostnih skupinah, ženske presejane za preprečevanje raka materničnega vratu, Slovenija, 2010.

Genotipi HPV	Vse ženske (N=3259)			Serorevalenca (%) postarostnihskupinah			
	N	S (%)	95 % IZ	20-29 (N=945)	30-39 (N=1171)	40-49 (N=707)	50-64 (N=436)
vsaj 1 HPV	2141	65,7	64,0–67,3	62,6	69,8	65,3	61,7
samo 1 HPV	664	20,4	19,0–21,7	19,0	21,9	19,7	20,4
več HPV	1477	45,3	43,6–47,0	43,6	48,0	45,7	41,3
vsaj 1 vr-HPV^a	1930	59,2	57,5–60,9	56,6	64,0	57,6	54,6
samo 1 vr-HPV	497	15,2	14,0–16,4	14,2	17,4	13,5	14,4
večvr-HPV	1433	44,0	42,3–45,7	42,4	46,6	44,0	40,1
samovr-HPV	1062	32,6	31,0–34,2	30,8	34,6	33,2	30,0
HPV16 ali 18	976	29,9	28,3–31,5	27,3	35,2	28,3	24,3
HPV16 in 18	151	4,6	3,9–5,3	4,9	5,5	3,0	4,6
HPV16	820	25,2	23,7–26,6	23,0	29,6	23,0	21,1
HPV18	307	9,4	8,4–10,4	9,2	11,0	8,1	7,8
HPV31	564	17,3	16,0–18,6	16,2	18,3	17,7	16,5
HPV33	365	11,2	10,1–12,3	12,0	11,4	9,9	11,0
HPV35	406	12,5	11,3–13,6	13,4	13,1	12,2	8,9
HPV39	570	17,5	16,2–18,8	17,1	18,1	17,4	16,7
HPV45	185	5,7	4,9–6,5	4,1	6,4	7,1	4,8
HPV52	303	9,3	8,3–10,3	9,7	10,5	8,6	6,2
HPV56	340	10,4	9,4–11,5	10,2	11,1	10,2	9,6
HPV58	640	19,6	18,3–21,0	18,7	21,7	18,0	18,8
HPV59	409	12,5	11,4–13,7	13,4	13,1	11,0	11,7
vsaj 1 ne-vr-HPV^b	1079	33,1	31,5–34,7	31,8	35,3	32,1	31,6
samo 1 ne-vr-HPV	167	5,1	4,4–5,9	4,9	4,4	6,1	6,0
več ne-vr-HPV	912	28,0	26,4–29,5	27,0	30,8	26,0	25,7
samo ne-vr-HPV	211	6,5	5,6–7,3	6,0	5,8	7,8	7,1
HPV6 ali 11	681	20,9	19,5–22,3	20,5	21,2	21,9	19,3
HPV6 in 11	130	4,0	3,3–4,7	3,4	3,5	4,9	5,0
HPV6	622	19,1	17,7–20,4	19,4	19,6	19,7	16,1
HPV11	189	5,8	5,0–6,6	4,5	5,0	7,2	8,3
HPV68	397	12,2	11,1–13,3	11,4	13,1	11,0	13,3
HPV73	404	12,4	11,3–13,5	11,4	14,9	11,0	10,1
HPV 6 ali 11 ali 16 ali 18	1331	40,8	39,1–42,5	38,7	45,3	39,9	34,9
HPV 6 in 11 in 16 in 18	30	0,9	0,6–1,2	1,2	0,8	0,8	0,9

Ženske s sočasno prisotjo protiteles proti večim genotipom HPV so upoštevane kot pozitivne pri izračunu seroprevalence za posamezen genotip HPV.

N: število žensk; S: seroprevalenca; IZ: interval zaupanja.

^avr-HPV (visoko rizični genotipi HPV): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59 (Skupina 1 po Mednarodni agenciji za raziskovanje raka razen HPV 51);

^bne-vr-HPV (ne-visoko rizični genotipi HPV): 6, 11, 68, 73.

(IZ:8,4–10,5). Protitelesa proti vsaj enemu izmed štirih cepilnih genotipov HPV je imelo kar 40,8 % preiskovank (IZ:39,1–42,5). Tabela 6 prikazuje celokupno seroprevalenco za vsaj enega od 15 genotipov HPV in za posamezne genotipe 15 HPV in seroprevalenco v štirih starostnih skupinah. Za HPV16 se je starostno specifična seroprevalenca večala od 17,8 % med ženskami starimi 20–24 let do 32,4 % med ženskami starimi 30–34 let ($p < 0,001$), nato pa manjšala s starostjo na 14,0 % med ženskami starimi 60–64 let ($p = 0,014$). Seroprevalenca za vsaj enega izmed 11 vr-HPV je bila manjša med ženskami z negativnim brisom (58,3 %; IZ:56,6–60,1) kot med ženskami s patološkim izvidom brisa MV (PIL-NS ali PIL-VS) (76,8 %; IZ:70,0–83,6; $p < 0,001$).

Za podvzorec 740 žensk, starih 20–64 let, ki še niso bile cepljene proti HPV smo imeli rezultat o prisotnosti DNK za 37 genotipov, prispevale so tudi vzorec krvi. Skupna prevalenca okužb z vsaj enim izmed 4 cepilnih genotipov HPV (HPV6, 11, 16, 18) je bila 44,7 % (IZ: 41,1–48,3) (prisotnost DNK in/ali prisotna genotipsko specifična protitelesa), z dvema vr-HPV genotipoma (HPV16, 18) pa 33,4 % (IZ: 30,0–36,8).

Zaključki

Z raziskavo smo pridobili prve zanesljive ocene o prevalenci okužb MV in tudi kumulativnem tveganju okužb v življenju z vr-HPV in številnimi ne-vr-HPV med slovenskimi ženskami, ki so bile presejane za RMV še pred uvedbo cepljenja 11 do 12 let starih deklic proti okužbam s HPV.

Okužbe s HPV so zelo pogoste med ženskami, presejanimi za RMV in tako lahko sklepamo, da so zelo pogoste tudi med Slovenkami, starimi 20–64 let. Zato bo imelo cepljenje žensk proti HPV pred spolnimi odnosi velik učinek na omejevanje posledic okužb s HPV, tudi RMV.

Naši rezultati bodo v pomoč pri oblikovanju strategije cepljenja proti HPV, ocenjevanju vpliva cepljenja proti HPV in načrtovanju morebitnih sprememb v strategiji presejanja za RMV v Sloveniji, predvsem med kohortami cepljenih žensk.

Zahvala

Zahvala vsem ženskam, ki so sodelovale v raziskavi, ginekologom: Petri Bavčar, Ireni Begič, Lari Beseničar Pregelj, Martini Bučar, Simoni Čopi, Petri Eržen Vrlič, Andreji Gornjec, Mojci Grebenc, Nini Jančar, Mojci Jemec, Jožefi Kežar, Tatjani Kodrič, Zdravki Koman, Jasni Kostanjšek, Jasni Kuhelj Recer, Zlatku Laziću, Sonji Lepoša, Mili Lomšek, Sladjani Malič, Petri Meglič, Maji Merkun, Aleksandru Merlu, Ana-

mariji Petek, Suzani Peternelj Marinšek, Igorju Pircu, Uršuli Reš Muravec, Filipu Simonitiju, Luciji Sorč, Tini Steinbacher Kokalj, Mateji Dariji Strah, Vesni Šalamun, Kseniji Šelih Martinec, Edi Vrtačnik Bokal, Andreju Zoretu za klinično obravnavo preiskovank, zbiranje vzorcev in podatkov; Petri Čuk za administrativno upravljanje raziskave v laboratoriju; Boštjanu J. Kocjanu, Robertu Krošlju, Marji Lenart, Boštjanu Luzarju, Petri Markočič, Jasni Šinkovec in Katji Seme za podporo v laboratoriju in Mihi Pircu za transport vzorcev. Posebna zahvala tudi Joakimu Dillnerju, ki je omogočil izvedbo testiranja za genotipsko specifično seropozitivnost in Heleni Faust, ki je sodelovala pri izvedbi testiranja.

Raziskava je bila izvedena s sredstvi Nacionalnega inštituta za javno zdravje in Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani. Za sofinanciranje se najlepša zahvaljujemo Abbott Molecular, Swedish Cancer Society in Swedish Research Council. Abbott Molecular ni sodeloval pri načrtovanju in izvedbi raziskave niti pri analizah in interpretaciji rezultatov ter pripravi člankov.

Literatura

1. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* 2006 ; 24 (Suppl 1): S1-15.
2. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. 2009. A review of human carcinogens – Part B: Biological agents. *Lancet Oncol* 10 :321–2.
3. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244–65.
4. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl 3): S1–10.
5. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al; Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1048–56.
6. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNK in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 453–9.
7. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, et al; IARC HPV Prevalence Surveys Study Group. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005; 366: 991–8.
8. De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2632–9.

9. Greer CE, Wheeler CM, Lander MB, Beutner K, Coyne MY, Liang H et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2058–63.
10. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Muñoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S3/26–34.
11. Prétet JL, Jacquard AC, Saunier M, Clavel C, Dachez R, Gondry J, et al. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade squamous intraepithelial lesions in France and comparison with CIN2/3 and invasive cervical cancer: the EDiTH III study. *Gynecol Oncol* 2008; 110:179–84.
12. Dillner J. The serological response to papillomaviruses. *Semin Cancer Biol* 1999; 9 423–30.
13. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N, et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis* 2000; 181 1911–9.
14. Ho GY, Studentsov YY, Bierman R, Burk RD. Natural history of human papillomavirus type 16 virus-like particle antibodies in young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13:110–6.
15. Vaccarella S, Franceschi S, Clifford GM, Touze A, Hsu CC, de Sanjose S, et al. Seroprevalence of antibodies against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18 in four continents: the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 2379–88.
16. Michael KM, Waterboer T, Sehr P, Rother A, Reidel U, Boeing H, et al. Seroprevalence of 34 human papillomavirus types in the German general population. *Plos Pathog* 2008; 4.
17. Desai S, Chapman R, Jit M, Nichols T, Borrow R, Wilding M, et al. Prevalence of human papillomavirus antibodies in males and females in England. *Sex Transm Dis* 2011; 38: 622–9.
18. Scherpenisse M, Mollers M, Schepp RM, Boot HJ, de Melker HE, Meijer CJ, et al. Seroprevalence of seven high-risk HPV types in The Netherlands. *Vaccine* 2012;30:6686–93.
19. Hamsikova E, Ludvikova V, Stasikova J, Tachezy R. Cross-sectional study on the prevalence of HPV antibodies in the general population of the Czech Republic. *Sex Transm Infect* 2013; 89: 133–7.
20. European Medicines Agency. European Public Assessment Report for authorised medicinal products for human use. Silgard – Summary product characteristics. Pridobljeno 28.8.2014 s spletne strani: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000732/WC500051549.pdf
21. European Medicines Agency. European Public Assessment Report for authorised medicinal products for human use. Cervarix – Summary product characteristics. Pridobljeno 28.8.2014 s spletne strani: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf
22. Učakar V, Poljak M, Klavs I. Pre-vaccination prevalence and distribution of high-risk human papillomavirus (HPV) types in Slovenian women: a cervical cancer screening based study. *Vaccine* 2012; 30: 116–20.
23. Učakar V, Poljak M, Oštrbenk A, Klavs I. Pre-Vaccination prevalence of infections with 25 non-high-risk human papillomavirus types among 1000 Slovenian women in cervical cancer screening. *J. Med. Virol.* 2014. DOI 10.1002/jmv.23997.
24. Učakar V, Jelen MM, Faust H, Poljak M, Dillner J, Klavs I. Pre-vaccination seroprevalence of 15 human papillomavirus (HPV) types among women in the population-based Slovenian cervical screening program. *Vaccine* 2013; 31: 4935–9.
25. Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo. Smernice DP ZORA, Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo, 2006.
26. Poljak M, Oštrbenk A, Seme K, Učakar V, Hillemanns P, Vrtačnik Bokal E, et al. Comparison of clinical and analytical performance of the Abbott RealTime High Risk HPV Test to the performance of Hybrid Capture 2 in population-based cervical cancer screening. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 1721–9.
27. Faust H, Jelen M M, Poljak M, Klavs I, Učakar V, Dillner J. Serum antibodies to human papillomavirus (HPV) pseudovirions correlate with natural infection for 13 genital HPV types. *J Clin Virol*, 2013; 56: 336–41.