



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
&
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ
ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ»

ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

«Ο επιπολασμός των λοιμώξεων του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος και οι παράγοντες κινδύνου που τον επηρεάζουν.»

«The prevalence of infections in the female reproductive system and the risk factors that affect it.»

Όνομα μεταπτυχιακής φοιτήτριας : ΠΕΡΙΑΛΗ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ -ΜΑΡΙΑ

Ιδιότητα : ΜΑΙΑ

A.M. : 20160707

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΛΥΚΕΡΙΔΟΥ : Επιβλέπουσα
2. ANNA ΔΕΛΤΣΙΔΟΥ: Μέλος τριμελής επιτροπής
3. ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΝΑΝΟΥ: Μέλος τριμελής επιτροπής

ΑΘΗΝΑ 2019

| ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ: | ΣΕΛΙΔΑ |
|--|--------|
| 1. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ | 3. |
| 2. ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ | 5. |
| 3. ΠΕΡΙΛΗΨΗ | 6. |
| 4. ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ, ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ | |
| 5. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟΝ ΗΡV | |
| 6. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ-ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ | 7. |
| 7. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ | 12. |
| 8. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ-ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ | 16. |
| 9. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.4 ΔΙΑΓΝΩΣΗ/ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ | 25. |
| 10. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.5 ΕΜΒΟΛΙΑ | 33. |
| 11. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.6 SCREENING/ΕΙΔΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ | 45. |
| 12. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΑ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΩΣ ΜΕΤΑΔΙΔΟΜΕΝΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ | 54. |
| 13. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.1 ΧΛΑΜΥΔΙΑ | 58. |
| 14. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.2 LGV | 65. |
| 15. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.3 ΣΥΦΙΛΗ, ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΣΥΦΙΛΗ | 67. |
| 16. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.4 ΓΟΝΟΡΡΟΙΑ | 75. |
| 17. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.5 ΗΠΑΤΙΤΙΔΕΣ | 81. |
| 18. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.6 HIV | 85. |
| 19. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.7 ΠΥΕΛΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ | 87. |
| 20. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.8 ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ | 90. |
| 21. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.9 ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ | 94 |
| 22. ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ, ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ | |
| 23. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ, ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ | 98. |
| 24. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.1. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ,ΣΥΛΛΟΓΗ ΤΩΝ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΩΝ | 99. |
| 25. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ | 101. |
| 26. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.1 ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ | 106. |
| 27. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.2 ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΝ | 114. |
| 28. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.3 ΣΥΖΗΤΗΣΗ | 118. |
| 29. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΕΠΙΛΟΓΟΣ | 120. |
| 30. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ | 122. |

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ:

1. ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Επιπολασμός των χαμηλού και υψηλού κινδύνου τύπων σε γυναίκες 14-59 ετών.
2. ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Ποσοστά καρκίνων αποδιδόμενων στον HPV ανά φύλο.
3. ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Σύνοψη των χαρακτηριστικών των αδειοδοτημένων εμβολίων κατά της HPV λοίμωξης.
4. ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Σύνθεση των εμβολίων σε δόση 0.5 ml.
5. ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Πρόληψη των παθολογικών εξετάσεων screening, διαγνωστικών διαδικασιών και θεραπειών που οφείλονται στον HPV εμβολιασμό.
6. ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων-κολποτραχηλικός επιπολασμός των γονότυπων 6,11,16 και 18 ανάμεσα σε γυναίκες ηλικίας 14-34 ετών.
7. ΠΙΝΑΚΑΣ 10. Ο υπολογισμός των σεξουαλικά μεταδιδόμενων λοιμώξεων κατά το CDC.
8. ΠΙΝΑΚΑΣ 11. Συνολικός πίνακας των ΣΜΝ και των νοσημάτων που προκαλούν.
9. ΠΙΝΑΚΑΣ 9. Αριθμός κρουσμάτων και ποσοστό επιδημιολογικής δήλωσης επιβεβαιωμένων κρουσμάτων χλαμυδιακών λοιμώξεων στην Ελλάδα
10. ΠΙΝΑΚΑΣ 10. Ποσοστιαία κατανομή πρώιμης σύφιλης ανά φύλο και τρόπο μετάδοσης στη Ελλάδα.
11. ΠΙΝΑΚΑΣ 11. Ποσοστιαία κατανομή των σταδίων της πρώιμης σύφιλης στην Ελλάδα.
12. ΠΙΝΑΚΑΣ 12. Ποσοστιαία κατανομή γονόρροιας ανά φύλο και τρόπο μετάδοσης στην Ελλάδα.
13. ΠΙΝΑΚΑΣ 13. Αναφερόμενοι θάνατοι από τον ιό της ηπατίτιδας β' στις Η.Π.Α.
14. ΠΙΝΑΚΑΣ 14. Ιός του απλού έρπητα, τύπου 2. Κατανομή ανάμεσα σε μη-ισπανόφωνους λευκούς και μη-ισπανόφωνους αφρικανικής καταγωγής, ανά φύλο και ηλικία.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ:

1. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1. Κατανομή των HPV τύπων.
2. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2. Φυσική ιστορία και εξέλιξη του HPV και του τραχηλικού καρκίνου.
3. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3. Η HPV DNA μετάβαση κατά την εξέλιξη της φυσικής ιστορίας
4. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4. Στατιστικά για τον καρκίνο του τραχήλου, από το εθνικό ινστιτούτο καρκίνου.
5. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 5. Πορεία εξέλιξης του ιού και ενδεικτικές παρεμβάσεις.
6. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 6. Ο αλγόριθμος για το πρωτόκολλο του HPV testing.
7. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 7.Υψηλόβαθμες ενδοεπιθηλιακές πλακώδεις αλλοιώσεις και ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες CIN2,3 βαθμού.
8. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 8. Επιπολασμός των γεννητικών κονδυλωμάτων ανά ηλικία και φύλο.
9. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 9. Ποσοστιαία ηλικιακή κατανομή χλαμυδιακών λοιμώξεων στην Ελλάδα
10. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 10. Ο επιπολασμός της χλαμυδιακής λοίμωξης ανά ηλικία, 2016,CDC.

11. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 11. Ο επιπολασμός της χλαμυδιακής λοίμωξης ανά έτος, 2016, CDC.
12. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 12. Ο επιπολασμός της χλαμυδιακής λοίμωξης ανά φύλο, 2016, CDC.
13. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 13. Κατανομή των περιπτώσεων χλαμυδιακής λοίμωξης ανά φύλο και ηλικία.
14. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 14. Ποσοστιαία ηλικιακή κατανομή πρώιμης σύφιλης στην Ελλάδα.
15. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 15. Πρωτογενής και δευτερογενής σύφιλη, ανά ηλικία.
16. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 16. Πρωτογενής και δευτερογενής σύφιλη, ανά έτος.
17. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 17. Πρωτογενής και δευτερογενής σύφιλη, ανά φύλο.
18. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 18. Αριθμός αναφερόμενων περιπτώσεων συγγενούς σύφιλης στην Ευρώπη ανά 100.000 γεννήσεις, 2005-2014.
19. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 19. Περιπτώσεις συγγενούς σύφιλης ανά 100.000 γεννήσεις.
20. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 20. Ποσοστιαία ηλικιακή κατανομή γονόρροιας στην Ελλάδα
21. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 21. Περιπτώσεις γονόρροιας ανά 100.00 κατοίκους στην Ευρώπη, από το 1941 έως σήμερα.
22. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 22. Ετήσιες περιπτώσεις γονόρροιας ανά 100.00 κατοίκους.
23. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 23. Περιπτώσεις γονόρροιας ανά φύλο, ανά 100.00 κατοίκους.
24. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 24. Περιπτώσεις γονόρροιας σε ηλικιακά γκρουπ, ανά 100.00 κατοίκους.
25. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 25. Επίπτωση της ηπατίτιδας β' ανά έτος.
26. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 26. Καταμερισμός της HIV λοίμωξης ανά ηλικία.
27. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 27. Καταμερισμός της HIV λοίμωξης ανά έτος.
28. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 28. Καταμερισμός των περιπτώσεων HIV ανά φύλο.
29. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 29. Νέες διαγνώσεις HIV λοίμωξης ανά 100.000 πληθυσμού στην Ελλάδα.
30. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 30. Αναφερόμενες περιπτώσεις νόσησης ανά έτος.
31. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 31. Ο επιπολασμός της λοίμωξης από τριχομονάδες συγκριτικά με άλλες λοιμώξεις, ανά έτος.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ:

1. ΕΙΚΟΝΑ 1. Πρότυπο επεξήγησης της λανθάνουσας κατάστασης του HPV και της επανενεργοποίησης.
2. ΕΙΚΟΝΑ 2. Εξέταση τεστ-παπ.
3. ΕΙΚΟΝΑ 3. Στάδιο IA1 ΚΑΙ IA2 του τραχηλικού καρκίνου.
4. ΕΙΚΟΝΑ 4. Στάδια IB1 και IB2 του τραχηλικού καρκίνου.
5. ΕΙΚΟΝΑ 5. Στάδιο II του τραχηλικού καρκίνου.
6. ΕΙΚΟΝΑ 6. Στάδιο IIIA του τραχηλικού καρκίνου.
7. ΕΙΚΟΝΑ 7. Στάδιο IIIB του τραχηλικού καρκίνου.
8. ΕΙΚΟΝΑ 8. Στάδιο IVA του τραχηλικού καρκίνου.
9. ΕΙΚΟΝΑ 9. Στάδιο IVB του τραχηλικού καρκίνου.
10. ΕΙΚΟΝΑ 10. Υπολογισμός των επικρατέστερων ΣΜΝ στις Η.Π.Α.
11. ΕΙΚΟΝΑ 11. Άτλας ευρωπαϊκής επίπτωσης της χλαμυδιακής λοίμωξης.
12. ΕΙΚΟΝΑ 12. Ο επιπολασμός της γονόρροιας στην Ευρώπη το 2016.
13. ΕΙΚΟΝΑ 13. Επιπολασμός της ηπατίτιδας β' στην Ευρώπη για το 2016.
14. ΕΙΚΟΝΑ 14. Επιπολασμός του ιού της ηπατίτιδας γ' στην Ευρώπη για το 2016.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την καθηγήτρια μου κα Αικατερίνη Λυκερίδου, για την στήριξη της σε όλο αυτό το εγχείρημα μου, καθώς παρόλες τις αντιξοότητες που προέκυψαν, δεν έπαψε να με καθοδηγεί και να με συμβουλεύει προκειμένου να φτάσουμε στο επιθυμητό αποτέλεσμα.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τις μαίες του Κέντρου Υγείας Καπανδριτίου, καθώς η γνωριμία μας αυτά τα χρόνια και η αμοιβαία εκτίμηση και συνεργασία μας, αποτέλεσε το κίνητρό μου, προκειμένου να αναλάβω αυτήν την εργασία και να ασχοληθώ με ένα φλέγον ζήτημα της σήμερον ημέρας, καταδεικνύοντας έτσι την μεγάλη ανάγκη που υπάρχει για τη σωστή πληροφόρηση και εκπαίδευση των γυναικών, όσο αναφορά τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Είναι πλέον διεθνώς αναγνωρισμένη η συμμετοχή και η αιτιότητα του ιού των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων στην ανάπτυξη καρκινικών μορφών στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα, καθώς και η σύμπραξη πολλών άλλων μικροοργανισμών και ιών που μεταδίδονται μέσω της σεξουαλικής επαφής και που συντελούν στην νόσηση των γυναικών ανεξαρτήτου ηλικίας, οδηγώντας έτσι τα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας σε υψηλά επίπεδα σε όλες τις χώρες παγκοσμίως. Σκοπός αυτής της μελέτης, είναι η ανασκόπηση των υπαρχόντων δεδομένων και η ανάδειξη αυτού του προβλήματος, καθώς και η καταγραφή ελληνικών δεδομένων με τη συμπλήρωση σχετικών ερωτηματολογίων και την εφαρμογή ιατρικών εξετάσεων από μια επαρχία της Αττικής, προκειμένου να εντοπιστούν οι παράγοντες κινδύνου που οδηγούν σε μια τέτοια κατάσταση και να προταθούν πιθανοί τρόποι πρόληψης και αντιμετώπισης αυτής της σύγχρονης μάστιγας.

SUMMARY

It is now internationally recognized the involvement and causality of human wart virus in the development of cancerous forms in the female reproductive system, as well as the collusion of many other microorganisms and viruses transmitted through sexual intercourse and that contribute to the disease of women of all ages leading morbidity and mortality rates to high levels in all countries worldwide. The purpose of this study is to review the existing data and to highlight this problem as well as the recording of Greek data by completing relevant questionnaires and applying medical examinations from a province of Attica in order to identify the risk factors that lead to such a situation and to suggest possible ways of preventing and coping with this contemporary scourge.

ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟΝ HPV

1.1

Οι ιοί είναι μικροί οργανισμοί οι περισσότεροι από τους οποίους δεν φαίνονται με το συμβατικό μικροσκόπιο. Δεν μπορούν να αναπαραχθούν από μόνοι τους, αλλά πρέπει να εισέλθουν σε ένα ζωντανό κύτταρο, το οποίο γίνεται ο ξενιστής τους και χρησιμοποιούν τους δικούς του μηχανισμούς για να παράγουν περισσότερους ιούς. (1)

Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων ανήκει στην οικογένεια των θηλωματοϊών, οι οποίοι έχουν μια μεγάλη ποικιλία ξενιστών τόσο στα ζώα όσο και στον άνθρωπο. Η ταξινόμηση τους γίνεται με βάση την ομολογία των γενωμικών αλληλουχιών, της βιολογικής λειτουργίας και των παθολογικών επιπτώσεων που προκαλούν. (2)

Ο θηλωματοϊός είναι ένας σχετικά μικρός ιός που περιλαμβάνει δίκλωνο DNA και ανήκει στην οικογένεια των θηλωματοϊών, η οποία αναπαράγει το γονιδίωμα της χρησιμοποιώντας τις ενζυμικές μηχανές του ξενιστή. Ο HPV προσβάλλει το δερματικό επιθήλιο και το επιθήλιο των βλεννογόνων. Γενικά, η δημιουργία μιας κάκωσης όπως μια μικρή πληγή στην επιφάνεια του δέρματος επιτρέπει στον ιό να εισέλθει και να μεταφέρει το ιικό γονιδίωμα μέσα στα βασικά κύτταρα. Ο ιός χρησιμοποιεί τα κύτταρα του ξενιστή για να διπλασιάσει το ιικό DNA και εκφράζει ιικά κωδικοποιημένες πρωτεΐνες, προκειμένου νέα ιικά σωματίδια να συσταθούν και να απελευθερωθούν στο τραχηλικό κανάλι. Η απορρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης του ξενιστή οδηγεί στην ανάπτυξη παθολογικών πλακωδών κυττάρων στην επιφάνεια του τράχηλου, καταλήγοντας έτσι στην μόλυνση του τράχηλου από τον HPV. (3)

Ο HPV ανήκει στην οικογένεια των θηλωματοϊών, η οποία αποτελείται από 29 γένη των 189 ιών, εκ των οποίων οι 120 είναι ανθρώπινοι. Σε κάθε HPV ιό έχει δοθεί ένα νούμερο, το οποίο αποτελεί τον τύπο του. Ονομάζονται θηλωματοϊοί γιατί κάποιοι από τους τύπους αυτούς προκαλούν κονδυλώματα, τα οποία είναι μη-καρκινικοί όγκοι. (1) Μάλιστα, 15 από αυτούς τους HPV τύπους θεωρούνται υψηλού κινδύνου (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68,73 και 82). (2),(4)

Ο HPV είναι το πιο κοινώς σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα. Τουλάχιστον 79 εκατομμύρια Αμερικανοί, οι περισσότεροι στο τέλος της εφηβείας τους, μολύνονται από αυτόν τον ιό. Η μετάδοση γίνεται μέσω κολπικής, πρωκτικής ή στοματικής σεξουαλικής επαφής με έναν μολυσμένο σύντροφο. Μάλιστα, κάποιο άτομο μπορεί να είναι φορέας ακόμη και αν δεν εμφανίζει σημάδια της νόσου. (5),(6) Υπάρχουν 2 κατηγορίες του σεξουαλικά μεταδιδόμενου HPV. Οι χαμηλού κινδύνου που προκαλούν κονδυλώματα και οι υψηλού κινδύνου που μπορούν να προκαλέσουν διάφορους καρκίνους όπως τράχηλου της μήτρας, πρωκτικού, στοματοφαρυγγικού, αιδοϊκού, κολπικού καθώς και καρκίνου του πέους. (7),(5),(1)

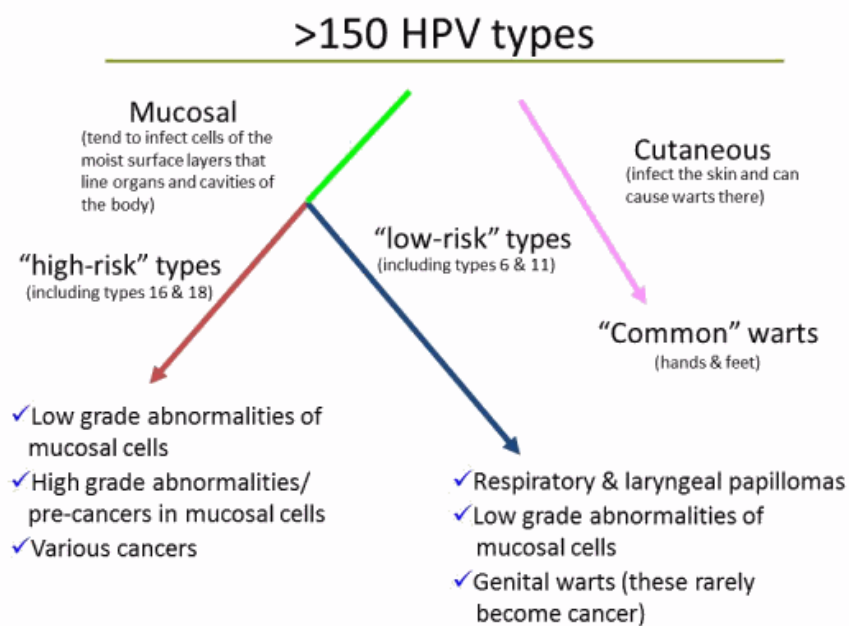
Ανάμεσα σ' αυτούς, ο 16 και ο 18 είναι υπεύθυνοι για το 70% των επιθετικών περιστατικών καρκίνου παγκοσμίως. Επιπλέον, οι γενότυποι 31,33,35,45,52 και 58 περιλαμβάνονται στο 18% των περιστατικών πλακωδών καρκινωμάτων. Αν και οι υψηλού κινδύνου γονότυποι 16,18,31,33 και 45 είναι οι 5 πιο συχνοί τύπου που

περιλαμβάνονται στα περιστατικά καρκίνου, υπάρχουν αποδείξεις γεωγραφικής ετερογένειας στην κατανομή των γενοτύπων, καθώς επίσης και στον βαθμό της καρκινικής αλλοίωσης.(4)

Οι θηλωματοϊοί είναι ιοί που μπορούν να προκαλέσουν φλεγμονή και αλλαγές στο δέρμα. Κάποιοι από αυτούς προσβάλλουν μόνο τους ανθρώπους, εξού και το όνομα ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων. Εισέρχονται στο δέρμα και στις βλεννώδεις μεμβράνες μέσω μικρών εκδορών ή πληγών και μετά πολλαπλασιάζονται μέσα στα κύτταρα. Ο HPV μεταδίδεται μέσω της άμεσης επαφής με τις μολυσμένες περιοχές του δέρματος ή των βλεννωδών μεμβρανών.(6)

Οι περισσότεροι HPV τύποι ονομάζονται δερματικοί γιατί προκαλούν θηλώματα στο δέρμα όπως στα χέρια, στο στήθος, στα μπράτσα και στα πέλματα. Οι άλλοι τύποι του HPV θεωρούνται τύποι του βλεννογόνου γιατί προσβάλλουν και ζουν στα κύτταρα των βλεννογόνων. Επίσης αποκαλούνται και γεννητικοί τύποι καθώς συχνά προσβάλλουν την περιοχή των γεννητικών οργάνων. Αυτοί οι τύποι μπορούν επίσης να προσβάλλουν το εσωτερικό του στόματος και του λαιμού. Οι HPV τύποι που τείνουν να προκαλούν κονδυλώματα και όχι καρκίνο ονομάζονται χαμηλού κινδύνου τύποι. Η λοίμωξη με έναν τέτοιο τύπο του ιού μπορεί να προκαλέσει κονδυλώματα δίκην κουνουπιδιού πάνω και γύρω από τα γεννητικά όργανα και τον πρωκτό τόσο των γυναικών όσο και των ανδρών. Στις γυναίκες ειδικά, τα κονδυλώματα μπορεί να εμφανιστούν και σε σημεία που δεν είναι εύκολα ορατά, όπως στον κόλπο και στον τράχηλο. Οι HPV τύποι που προκαλούν καρκίνο ονομάζονται υψηλού κινδύνου. Αυτοί οι τύποι έχουν συσχετιστεί με συγκεκριμένους καρκίνους στους άνδρες και στις γυναίκες. Οι επιστήμονες υγείας προβληματίζονται με αυτούς τους τύπους του ιού καθώς προκαλούν κυτταρικές αλλαγές και προκαρκινικές αλλοιώσεις οι οποίες εξελίσσονται σε καρκίνο με το πέρασμα του καιρού.(1)

Συνοπτικά αυτά φαίνονται στο παρακάτω διάγραμμα.



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1. Κατανομή των HPV τύπων.(The American Cancer Society, Last Medical Review: October 9, 2017)

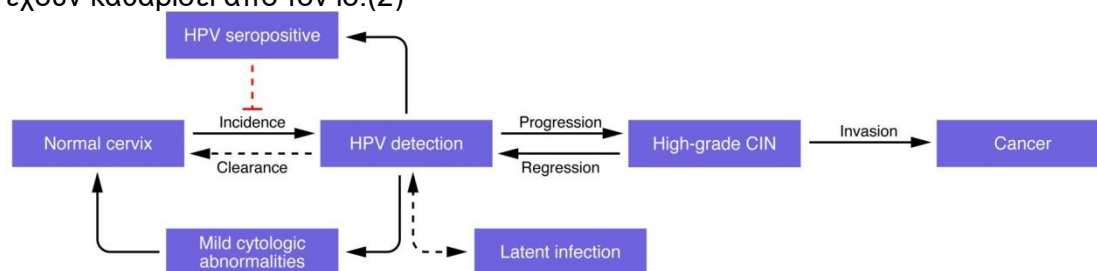
Ο HPV μπορούν να επιβιώσει μόνο σε συγκεκριμένα κύτταρα, τα οποία λέγονται πλακώδη επιθηλιακά και βρίσκονται στην επιφάνεια του δέρματος και σε υγρές επιφάνειες, όπως ο κόλπος, το αιδοίο, ο τράχηλος, ο πρωκτός, το εσωτερικό δέρμα της ουρήθρας του πέους, το εσωτερικό της μύτης, του στόματος και του λάρυγγα, η τραχεία και οι βρόγχοι και το εσωτερικό του βλεφάρου.(1)

Το ποσοστό λοίμωξης είναι περίπου το ίδιο για τους άνδρες και τις γυναίκες, με αυξημένο όμως το ποσοστό λοίμωξης στις γυναίκες κάτω των 30 ετών. Αλλά οι πιθανές επιπτώσεις της, όπως ο καρκίνος είναι αυξημένες στις γυναίκες. Αυτές οι λοιμώξεις συνήθως δεν προκαλούν προβλήματα, αλλά κάποιοι τύποι μπορεί να προκαλέσουν αβλαβή κονδυλώματα και κάποιοι άλλοι να αυξήσουν τον κίνδυνο για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. (6)

Παγκοσμίως, οι πιο συχνό τύποι του HPV που σχετίζονται με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είναι ο 16 (57%), ο 18 (5%), ο 33 (5%), ο 45 (5%), ο 31 (4%), ο 52 (3%) και ο 35 (2%). Ο HPV είναι ένας από τους ισχυρότερους ογκογενετικούς ιούς και έχει ενοχοποιηθεί για καρκίνους σε αρκετές περιοχές. Περίπου 610.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου έχουν αποδοθεί σε HPV λοιμώξεις, από τις οποίες πάνω από το 80% έχουν συμβεί στις αναπτυσσόμενες χώρες. Αυτοί οι καρκίνοι περιλαμβάνουν όλους τους τραχηλικούς καρκίνους και το 88% τον καρκίνων του πρωκτού. Άλλοι καρκίνοι που σχετίζονται με την HPV λοίμωξη περιλαμβάνουν αυτούς του κόλπου (70%), του πέους (50%), του αιδίου (43%) και το οροφάρυγγα (26%). (2)

Ο κύκλος ζωής του ιού: ο HPV προσβάλλει μόνο επιθηλιακά κύτταρα και εξαρτάται από την διαφοροποίηση του μονοπατιού των επιθηλιακών κυττάρων για να ολοκληρώσει τον κύκλο ζωής του. Μολύνει τα κύτταρα στη βασική στοιβάδα του επιθηλίου, πιθανότατα μέσω μικρών εκδορών στην επιφάνεια του. Επικεντρώνεται στην πλευρική επέκταση των βασικών κυττάρων που συνοδεύει την επούλωση του τραύματος για να εισέλθει στο κύτταρο. Η λοιμώδης εσωτερική διαρκεί αρκετές ώρες, μέσω της οποίας απελευθερώνεται το ιικό DNA από το καψίδιο και μεταφέρεται στον πυρήνα του κυττάρου ως ελεύθερο γενετικό υλικό ή ως εξωχρωμοσωματικό επίσωμα. Η πρώιμη γονιδιακή έκφραση ελέγχεται στενά στα βασικά επιθηλιακά κύτταρα με σημαντική ενίσχυση του ιικού DNA. Η αναπαραγωγή λαμβάνει χώρα μόνο σε διαφοροποιούμενα κύτταρα που προορίζονται για ωριμότητα και γήρανση, και ως εκ τούτου δεν εκφράζουν φυσικά τον αντιγραφικό μηχανισμό από τον οποίο εξαρτάται ο ιός για επιβίωση. Για να ξεπεράσει αυτό το πρόβλημα, ο ιός παράγει δύο πρωτεΐνες, την E6 και την E7, οι οποίες προωθούν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, παρατείνουν την ανάπτυξη του κύκλου ζωής του κυττάρου και προλαμβάνουν την απόπτωση. Το κύτταρο επιτρέπει τον διπλασιασμό του ιού και εκατοντάδες μέχρι και χιλιάδες αντίγραφα του ιικού γονιδιώματος γεννιούνται μέσα σε ένα κύτταρο. Οι καψιδικές πρωτεΐνες L1 και L2 εκφράζονται στις επιπολείς στοιβάδες του επιθηλίου, όπου συμβαίνει η ιική αναπαραγωγή και εν τέλει νέα λοιμώδη ιικά σωματίδια χύνονται από την επιθηλιακή επιφάνεια. Ο κύκλος ζωής του ιού είναι 2-3 βδομάδες, χρόνος που είναι απαραίτητος για ένα τραχηλικό κύτταρο να μεταναστεύσει από τη βασική στην επιφανειακή στοιβάδα του επιθηλίου, να ωριμάσει, να γεράσει και να πεθάνει. Όμως, για να ολοκληρώσει τον μολυσματικό κύκλο ζωής του ιού, το κύτταρο πρέπει να περάσει κάποιες οριστικές διαφοροποιήσεις, μια απαραίτητη προϋπόθεση για την συγκέντρωση και την απελευθέρωσή του. Παρόλα αυτά για κάποιους τύπους υψηλού κινδύνου του ιού, οι πρωτεΐνες E6 και E7 που εκκρίνει είναι τόσο αποτελεσματικές στο να μπλοκάρουν τους αρνητικούς ρυθμιστές του κύκλου ζωής του κυττάρου, που το μολυσμένο κύτταρο δεν ωριμάζει ποτέ. Τα κύτταρα αυτά μένουν μόνιμα ενεργά στην κυτταρική εξέλιξη και παύουν να αποπίπτουν. Συνεπώς η γενωμική αστάθεια επιτρέπει την συσσώρευση γενετικών αλλαγών, οδηγώντας εν τέλει το μολυσμένο με τον ιό

κύτταρο σε κακοήγη μεταλλαγή και μετατρέποντάς το σε ένα επιθετικό καρκινικό κύτταρο. Η ανάπτυξη του καρκίνου δεν στηρίζεται μόνο στην αποτελεσματική αρνητική ρύθμιση του κύκλου ζωής του κυττάρου υποστηρίζοντας έτσι μια συσσώρευση γενετικών βλαβών, αλλά και στις τεχνικές αποφυγής του ανοσοποιητικού συστήματος που του επιτρέπουν να παραμένει μη ανιχνεύσιμος για μεγάλο χρονικό διάστημα, καθώς δεν συμβαίνει κανένας κυτταρικός θάνατος ή νέκρωση που θα μπορούσε να ενεργοποιήσει μια φλεγμονώδη αντίδραση. Παρά την εντυπωσιακή παράταξη των μηχανισμών αποφυγής του ανοσοποιητικού, οι περισσότερες λοιμώξεις καθαρίζουν μέσα σε 12 μήνες. Η κυτταρομεσολαβούμενη ανοσία εμπλέκεται στην κάθαρση του ιού μέσα από αρκετές οδούς. Πρώτον, μέσω των φυσιολογικών συσπειρώσεων των κονδυλωμάτων που συνδέονται με μια εισροή των Τ λεμφοκυττάρων, δεύτερον, με την έλλειψη της κυτταρικής ανοσίας όπως στην περίπτωση του HIV, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε εκτεταμένες βλάβες προκαλούμενες από τον HPV και τέλος όπως έχει φανεί σε αλλοιώσεις και στο περιφερικό αίμα ανθρώπων που βρίσκονται στην ενεργή φάση αντιμετώπισης του ιού, υπάρχει ένας αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης της νόσου και της ειδικής απόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματος στον HPV. Ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι της μεγάλης ιικής καψιδικής πρωτεΐνης L1, μπορούν να εντοπιστούν 6 μήνες μετά την μόλυνση και μπορούν να μετρηθούν ακόμη και 5 χρόνια μετά σε άτομα που έχουν καθαρίσει από τον ιό.(2)

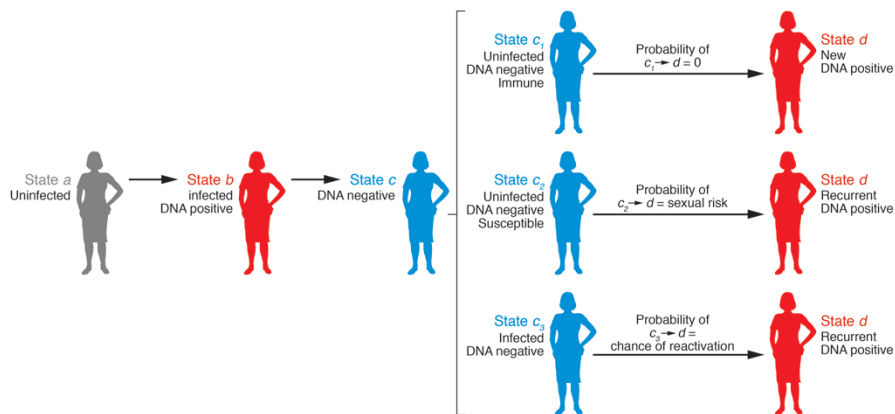


ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2. Φυσική ιστορία και εξέλιξη του HPV και του τραχηλικού καρκίνου. (Patti E. Gravitt. The known unknowns of HPV natural history, Journal of Clin Invest. 121(12):4593-4599, 2011.)

Ο HPV αποκτιέται μέσω της σεξουαλικής επαφής (incidence) αλλά η πλειονότητα των λοιμώξεων αυτών των γυναικών «καθαρίζει» μέσα σε 2 χρόνια. Περίπου το 60% των γυναικών που ανιχνεύονται με HPV DNA θα αναπτύξουν αντισώματα ορού έναντι του HPV (HPV seropositive) και αν ληφθούν στη φάση της ιικής ανάπτυξης κυτταρικά δείγματα, μπορεί να ανιχνευτούν ήπιες παθολογικές καταστάσεις. Μια μειονότητα των HPV λοιμώξεων παραμένει και τα άτομα αυτά βρίσκονται σε υποκείμενο κίνδυνο ανάπτυξης προκαρκινικών αλλοιώσεων ή CIN3. Οι CIN3 αλλοιώσεις είναι οι στόχοι του screening, επειδή πάνω από το 1/3 αυτών θα εξελιχτεί σε επιθετικό καρκίνο στα επόμενα 10-20 χρόνια. Οι διακεκομμένες γραμμές αναπαριστούν την αβεβαιότητα της φυσικής ιστορίας του HPV. Πιο συγκεκριμένα, είναι ακόμη ασαφές εάν τα αντισώματα έναντι του HPV που αναπτύσσονται ακολουθώντας την φυσική πορεία της λοίμωξης μπορούν να προστατεύσουν έναντι μιας επαναλοίμωξης και αν η απώλεια προσδιορισμού του HPV αντιπροσωπεύει τη βιολογική του κάθαρση ή την καθιέρωση μια λανθάνουσας μορφής.(8)

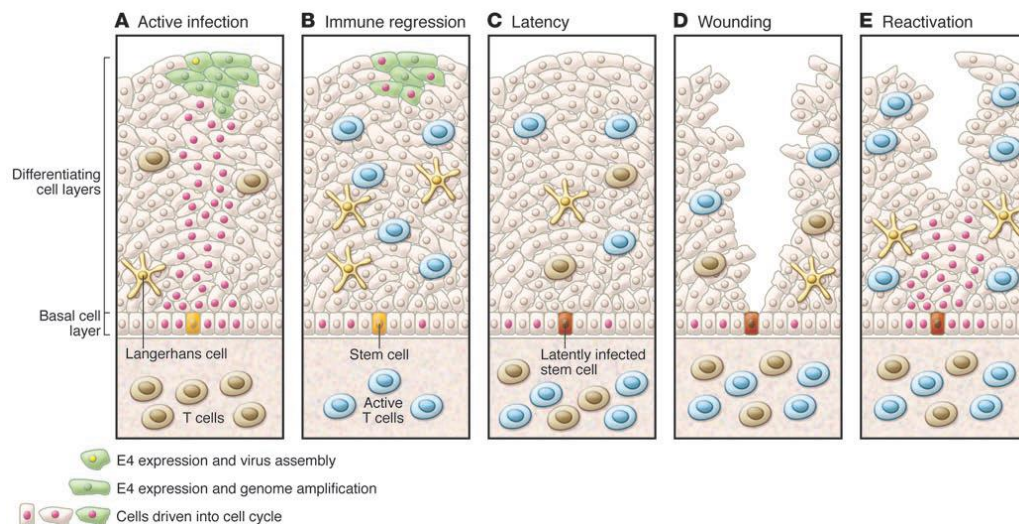
Η τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (CIN) είναι μια παθοφυσιολογική διαδικασία με δύο πιθανά αποτελέσματα. Το πρώτο είναι μια αυθόρμητη υποστροφή των τραχηλικών βλαβών μετά την εμφάνισή τους, που γενικά δεν οδηγεί σε τραχηλικό καρκίνωμα. Το δεύτερο είναι η πιθανή εμφάνιση καρκίνου κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης των τραχηλικών βλαβών, αν δεν διαγνωστούν και θεραπευτούν εγκαίρως. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι πιθανότητες για το CIN1, CIN2 και CIN3 να αναπτυχθούν

σε τραχηλικό καρκίνο είναι 15%, 30% και 45% αντιστοίχως και περιστασιακά ο CIN1 και ο CIN2 μπορούν να μετατραπούν κατευθείαν σε τραχηλικό καρκίνωμα χωρίς να εξελιχτούν σε CIN3 πρώτα. Κατά κανόνα, χρειάζεται 10-20 χρόνια για τις προκαρκινικές αλλοιώσεις να εξελιχτούν σε καρκίνο. Συνεπώς, το έγκαιρο screening και η σωστή θεραπεία μπορούν να μειώσουν την επίπτωση του τραχηλικού καρκίνου και να αυξήσουν την επιβίωση και την ποιότητα ζωής για χιλιάδες γυναίκες. (9)



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3. Η HPV-DNA μετάβαση κατά την εξέλιξη της φυσικής ιστορίας. (Patti E. Gravitt. The known unknowns of HPV natural history, Journal of Clin Invest. 121(12):4593-4599, 2011.)

Κατάσταση α: σεξουαλικά άπειρη, HPV μη-μολυσμένη. Κατάσταση β: HPV μολυσμένη και HPV DNA θετική. Κατάσταση γ: HPV DNA αρνητική. Κατάσταση γ1: HPV μη-μολυσμένη, λόγω ανοσίας. Κατάσταση γ2: HPV μη-μολυσμένη, επιρρεπής. Κατάσταση γ3: HPV μολυσμένη, HPV DNA αρνητική, με ανοσία. Κατάσταση δ: HPV DNA θετική, λόγω νέας λοίμωξης ή επαναλοίμωξης. (8)



ΕΙΚΟΝΑ 1. Πρότυπο επεξήγησης της λανθάνουσας κατάστασης του HPV και της επανενεργοποίησης. (Patti E. Gravitt. The known unknowns of HPV natural history, Journal of Clin Invest. 121(12):4593-4599, 2011.)

Α) η ενεργή λοίμωξη οδηγεί τα κύτταρα της βασικής στοιβάδας και τα από πάνω σε έναν κυτταρικό κύκλο, επιτρέποντας την ενίσχυση του γονιδιώματος και την νέα παραγωγή ιών. Β) Η ενεργοποίηση μιας αποτελεσματικής ανοσολογικής απάντησης οδηγεί σε ανοσοκαταστολή, συνοδευόμενη από διήθηση κυρίως των κυττάρων Τ. Γ) Μπορεί να προκύψει λανθάνουσα κατάσταση, με ιικά γονιδιώματα περιορισμένα σε βλαστικά κύτταρα στο βασικό στρώμα του επιθηλίου. Δ+Ε) Ο τραυματισμός μπορεί

να διεγείρει τα λανθάνοντα μολυσμένα βασικά κύτταρα να διαιρεθούν και να ενεργοποιήσουν την επανενεργοποίηση και διέγερση των κυττάρων T μόνιμης μνήμης. Δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο, τι προκαλεί αυτήν την επανενεργοποίηση, όμως φαίνεται ότι ο HPV που βρίσκεται στα βασικά βλαστοκύτταρα μπορεί να παραμείνει μη ανιχνεύσιμος μέχρι να προκληθεί μια μεταβολή μέσω κάποιου ερεθίσματος όπως το κλείσιμο μιας πληγής ή η ρύθμιση ορμονών. Με υψηλό κυτταρικό κύκλο εργασιών στο τραχηλικό επιθήλιο, μπορεί κανείς να αναμένει σχετικά σταθερή ανίχνευση HPV σε αυτήν την υπόθεση. Ωστόσο είναι πιθανόν, η επανενεργοποίηση μιας λοίμωξης που βρισκόταν σε λανθάνουσα μορφή στα βλαστικά κύτταρα να αναγνωρίζεται αμέσως και να τίθεται υπό έλεγχο από μια λειτουργική ανοσοαπόκριση της κυτταρικής μνήμης, οδηγώντας έτσι σε μια πολύ μικρής διάρκειας ενεργή λοίμωξη, όπως γίνεται και στην περίπτωση του ιού του έρπητα. (8)

1.2

Η λοίμωξη με τον ιό των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων είναι η πιο συχνή σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη. Είναι γνωστό ότι μέχρι και το 70% του πληθυσμού παγκοσμίως θα μολυνθεί κάποια στιγμή στη ζωή του. Περίπου 60 HPV γονότυποι σχετίζονται με λοιμώξεις του γεννητικού σωλήνα, και τουλάχιστον 13 από αυτούς θεωρούνται υψηλού κινδύνου ή ογκογενετικοί με διαφορετικές καρκινογενετικές πιθανότητες αναλόγως τον γονότυπο τους. Η κυριότερη επίπτωση των υψηλού κινδύνου HPV λοιμώξεων είναι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, ο οποίος είναι μία από τις κυριότερες αιτίες θανάτου που σχετίζεται με καρκίνο στις γυναίκες. (10)

Παγκοσμίως, οι πιο συχνοί τύποι του HPV που σχετίζονται με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είναι ο 16 (57%), ο 18 (5%), ο 33 (5%), ο 45 (5%), ο 31 (4%), ο 52 (3%) και ο 35 (2%). Ο HPV είναι ένας από τους ισχυρότερους ογκογενετικούς ιούς και έχει ενοχοποιηθεί για καρκίνους σε αρκετές περιοχές. Περίπου 610.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου έχουν αποδοθεί σε HPV λοιμώξεις, από τις οποίες πάνω από το 80% έχουν συμβεί στις αναπτυσσόμενες χώρες. Αυτοί οι καρκίνοι περιλαμβάνουν όλους τους τραχηλικούς καρκίνους και το 88% των καρκίνων του πρωκτού. Άλλοι καρκίνοι που σχετίζονται με την HPV λοίμωξη περιλαμβάνουν αυτούς του κόλπου (70%), του πέους (50%), του αιδίου (43%) και το στοματοφάρυγγα (26%). (2)

Μέχρι τώρα, πάνω από 200 τύποι του ιού έχουν αναγνωρισθεί και περίπου 15 τύποι (HPV16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68 και 82) έχουν φανεί ότι προκαλούν καρκίνο του τραχήλου, καθώς έχουν την ικανότητα να μετατρέπουν τα προσβεβλημένα κύτταρα σε κακοήγη ογκογεννητικά. (3)

Μετά από διεξοδική έρευνα σε επιδημιολογικές και μηχανιστικές μελέτες της Elena Lopez-Diez et al το 2017, ο διεθνής οργανισμός έρευνας για τον καρκίνο (IARC) ταξινομήσε τους HPV άλφα τύπους 16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59 ως καρκινογόνους σε ανθρώπους και τον HPV άλφα τύπο 68 ως πιθανό καρκινογόνο. Αυτοί οι δεκατρείς τύποι είναι συνήθως αναφερόμενοι ως υψηλού κινδύνου ή καρκινογόνοι. Περιοχές καρκίνου όπου τα δεδομένα της συμμετοχής του HPV θεωρούνται αρκετά, είναι ο τράχηλος της μήτρας, το αιδοίο, ο κόλπος, το πέος, ο πρωκτός, η στοματική κοιλότητα και ο στοματοφάρυγγας. Παγκοσμίως, 8.500 περιπτώσεις καρκινώματος του αιδοίου, 12.000 κολπικών καρκίνων, 35.000 καρκίνοι του πρωκτού (οι μισοί από αυτούς σε άνδρες), και 13.000 καρκίνοι του πέους αποδόθηκαν στον HPV. (11)

Ετησίως, 570.00 περιπτώσεις σε γυναίκες και 60.000 περιπτώσεις σε άνδρες αποδίδονται στον HPV, το οποίο αντιπροσωπεύει το 8.6% και το 0.8% όλων των

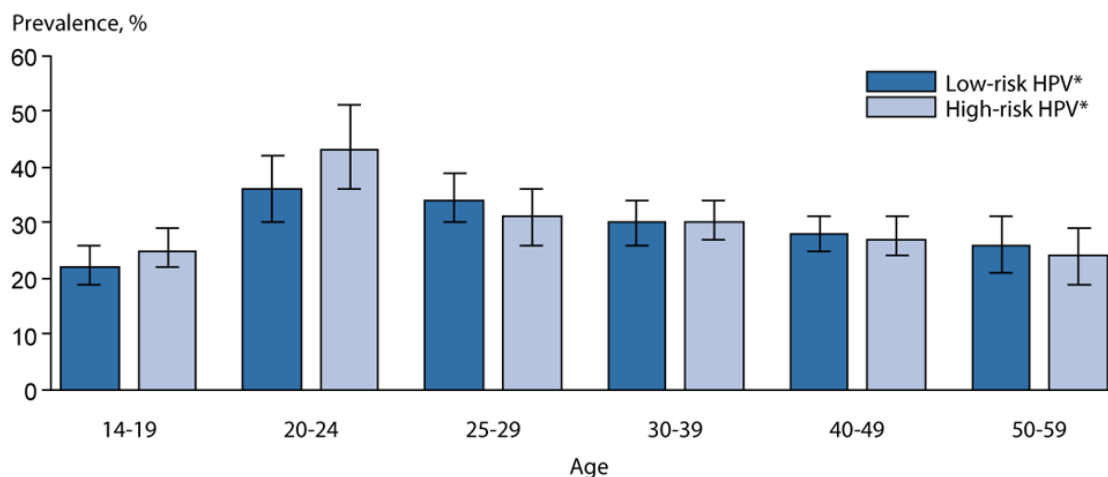
περιπτώσεων καρκίνων παγκοσμίως. Σε όλες τις ηπείρους ο HPV16 είναι ο πιο συχνός με έναν υπολογισμένο επιπολασμό περίπου στο 2.6%, ακολουθούμενος από τον HPV18 στην Ευρώπη και στην κεντρική και νότια Αμερική. Η επίπτωση του HPV κατά ηλικιακές ομάδες και ηπείρους, συμπεριλαμβανομένων και των τύπων υψηλού και χαμηλού κινδύνου, είναι σχεδόν στο 30% στις νέες γυναίκες σε όλες τις ηπείρους, εκτός από την Ασία. Ο επιπολασμός ελαττώνεται στις μεσαίες ηλικίες και μια δεύτερη αύξηση παρατηρείται στις γυναίκες ηλικίας 35-44 και 45-54 ετών. Η ηλικία αντίθετως δεν φαίνεται να σχετίζεται με την επίπτωση ή τη διάρκεια της λοίμωξης στους άνδρες. (3)

Η επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας έχει υπολογιστεί στις 530.000 περιπτώσεις παγκοσμίως το 2008. Τα περιστατικά κυμαίνονται από <6 ανά 100.000 στην βόρεια Αμερική, στην δυτική Ασία και στην Αυστραλία σε πάνω από 30 ανά 100.000 σε περιοχές της Αφρικής. Η εμμένουσα λοίμωξη με συγκεκριμένους τύπους του ιού γνωστοί ως υψηλού κινδύνου πιστεύεται ότι είναι η κύρια αιτία ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Περίπου 34.000 νέες περιπτώσεις τραχηλικού καρκίνου και 13.000 θάνατοι λόγω της νόσου συμβαίνουν κάθε χρόνο στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Παρά την σημαντική πρόοδο στην Ευρώπη τις πρόσφατες δεκαετίες για την μείωση των ποσοστών αυτών, τα ποσοστά θανάτου που αποδίδονται σ' αυτή τη νόσο είναι ακόμη υψηλά σε αρκετά νέα κράτη μέλη της. (12)

Στις αναπτυσσόμενες χώρες, η επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι ένα σοβαρό πρόβλημα υγείας, το οποίο επηρεάζει κυρίως γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Ο τραχηλικός καρκίνος ήταν ο τέταρτος σε συχνότητα καρκίνος (87%) των περιπτώσεων που καταγράφηκε στις αναπτυσσόμενες χώρες το 2012. Από τους 40 γονότυπους που μολύνουν τον γεννητικό σωλήνα, οι 13 θεωρούνται υψηλού κινδύνου και περίπου το 80% των γυναικών παγκοσμίως θα μολυνθούν τουλάχιστον μια φορά στη ζωή τους πριν την ηλικία των 50 ετών. Οι υψηλού κινδύνου γονότυποι είναι η κύρια και αναγκαία αιτία πρόκλησης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Ο HPV16 και ο HPV18 σχετίζονται με σχεδόν το 71% όλων των περιπτώσεων καρκίνου και ο HPV45 σχετίζεται σχεδόν με το 6% των συνολικών περιστατικών. (13)

Είναι υπολογισμένο πως 630,000 νέα περιστατικά καρκίνου που σχετίζονται με τον HPV, συνέβησαν κατά το 2012. Από αυτά, τα 570,000 (90%) των περιστατικών ήταν γυναίκες ενώ τα 61,000 (10%) ήταν άνδρες. Η πλειοψηφία των 530,000 περιστατικών καρκίνων του τραχήλου της μήτρας ήταν στην Ασία, συγκεκριμένα λόγω του πληθυσμιακού φορτίου σε Ινδία και Κίνα. Ωστόσο, το υψηλότερο ποσοστό συμβάντων απαντώνται στις υποσακχάρειες χώρες της Αφρικής, ενώ χώρες χαμηλού και χαμηλό-μεσαίου εισοδήματος δηλώνουν 291,300 (55%) περιστατικά, ένα φορτίο που έρχεται σε οξύ αντίθεση με την περιορισμένη πρόσβαση σε εμβόλια κατά του HPV από ενήλικα κορίτσια. (11)

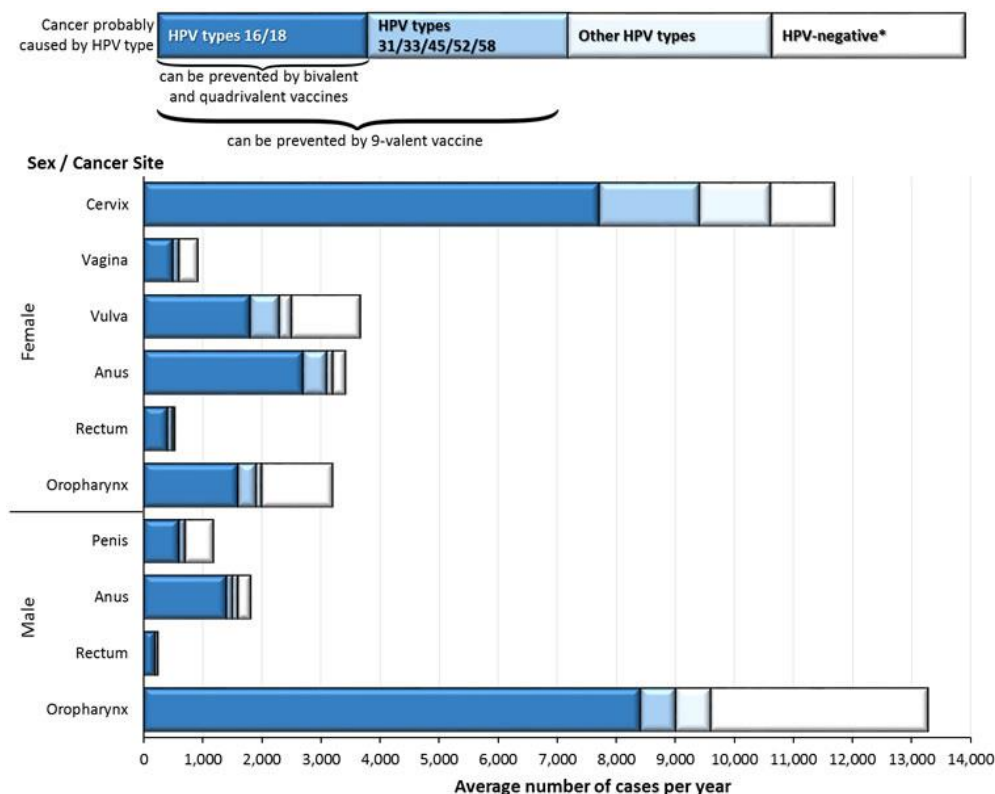
Το 2013, συνολικά 1,559,130 επεμβατικοί καρκίνοι αναφέρθηκαν στα μητρώα καρκίνου στις Ηνωμένες Πολιτείες. Τα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου ήταν υψηλότερα στους άνδρες από ότι στις γυναίκες και υψηλότερα στους Αφρικανούς και κυμαίνονταν ανά Πολιτεία. Το ποσοστό των ατόμων με καρκίνο που επέζησαν για 5 ή και περισσότερα χρόνια μετά την διάγνωση ήταν 67%. Το ποσοστό αυτό ήταν το ίδιο για άνδρες και γυναίκες (67%), αλλά χαμηλότερο μεταξύ Αφρικανών (62%) από ότι μεταξύ λευκών (67%). (14)



ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Επιπολασμός των χαμηλού και υψηλού κινδύνου τύπων σε γυναίκες 14-59 ετών. (Hariri S, Unger ER, Sternberg M, Dunne EF, Swan D, Patel S, et al. Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2006. *J Infect Dis.*;204(4):566-73,2011.)

Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων προκαλεί καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, έναν από τους πέντε πιο συχνούς καρκίνους, σύμφωνα με το διεθνές ινστιτούτο μελέτης καρκίνου (IARC). Είναι ο δεύτερος πιο συχνά εμφανιζόμενος τύπος καρκίνου στην Κολομβία και κυρίως προσβάλλει γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Στην έρευνα της Luisa Del Rõo-Ospina et al, το 2016, βρέθηκε ότι 1.045 νεαρά κορίτσια ήταν HPV-θετικές (48.97%), με το 70.62% αυτών να έχει μονήρη λοίμωξη, ενώ το 28.52% να είναι θετικές για παραπάνω από έναν ορότυπο. Ο πιο συχνά εμφανιζόμενος γονότυπος ήταν ο HPV16 (37.44%) ακολουθούμενος από τον HPV18 (14.99%) και τον HPV45 όσο αναφορά τις μονήρεις λοιμώξεις. Άτυπα πλακώδη κύτταρα αδιευκρίνιστης σημασίας βρέθηκαν στο 39.6% των κοριτσιών, χαμηλού βαθμού πλακώδης ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις βρέθηκαν στο 57.2% και υψηλού βαθμού βλάβες στο 3.2%.⁽¹⁵⁾ Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο δεύτερος πιο συχνός καρκίνος μετά τον καρκίνο του μαστού σε γυναίκες που ζούνε σε λιγότερο αναπτυγμένες περιοχές, με 445.000 υπολογισμένες νέες περιπτώσεις το 2012 και 230.000 θανάτους. Περίπου 135.000 νέες περιπτώσεις εμφανίζονται κάθε χρόνο στην Κίνα, αντιστοιχώντας στο 1/3 του παγκόσμιου πληθυσμού, με επίπτωση που φτάνει το 73-93% των όγκων του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος, η οποία είναι 6 φορές μεγαλύτερη από της αναπτυγμένες χώρες, ειδικά σε νεαρές ηλικίες.⁽¹⁶⁾ Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο δεύτερος πιο θανατηφόρος καρκίνος και για τις γυναίκες στο Μεξικό. Πάνω από 100 τύποι του HPV έχουν αναγνωρισθεί. Ανάμεσα απ' αυτούς, 15 τύποι έχουν κατηγοριοποιηθεί ως καρκινογενετικοί ή υψηλού κινδύνου (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68,73,82), με τους 16 και 18 να προσμετρώνε για την πλειοψηφία των περιπτώσεων καρκίνων.⁽¹⁷⁾ Σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, αν και μπορεί να προληφθεί, είναι υπεύθυνος για πάνω από 270.000 θανάτους ετησίως και είναι ο δεύτερος πιο κοινός τύπος καρκίνου ανάμεσα στις γυναίκες παγκοσμίως, ενώ καταλέγεται ως ο πέμπτος πιο συνηθής διαγνωσμένος καρκίνος ανάμεσα στις γυναίκες του Κατάρ, σύμφωνα με τη μελέτη της Asha A. Elmi et al το 2017. Ανάμεσα στον γενικό πληθυσμό των γυναικών της Αραβίας με φυσιολογική ή παθολογική κυτταρολογία, η επίπτωση υπολογίστηκε στο 6.1%. Επίσης αναγνωρίστηκε η παρουσία διαφόρων γονοτυπικών προφίλ HPV με μια μεγάλη επίπτωση του χαμηλού κινδύνου HPV81. Παρόλα αυτά, το HPV DNA τεστ δεν μπορούσε να διαχωρίσει τις διαφορές μεταξύ πρόσφατης και παλαιότερης λοίμωξης και δεν αντικατοπτρίζει τον δια βίου κίνδυνο της HPV λοίμωξης.⁽¹⁸⁾

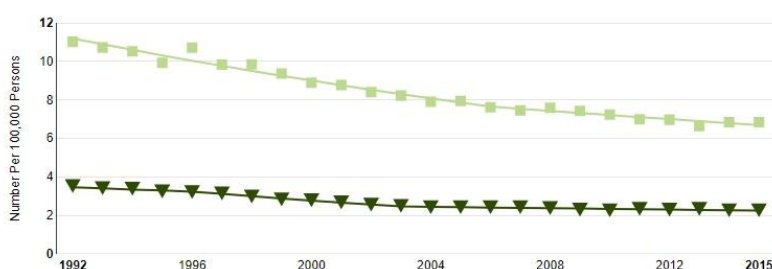
Κάθε χρόνο περίπου 60.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου του τραχήλου της μήτρας διαγιγνώσκονται και 25.000 θάνατοι αναφέρονται στην Ευρώπη. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο 7^{ος} πιο συχνός καρκίνος που οδηγεί στον θάνατο τις γυναίκες. Τα υψηλότερα ποσοστά απαντώνται στην Ρουμανία και τα χαμηλότερα στην Ισλανδία. Στην Ουγγαρία τα ποσοστά θνησιμότητας είναι τα 9^α σε όλη την Ευρώπη. Είναι μια παρατήρηση χρόνων πως ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας συμπεριφέρεται σαν σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα. Πλέον, η αιτιατή σχέση μεταξύ του HPV ιού και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας έχει επιβεβαιωθεί τόσο βιολογικά όσο και επιδημιολογικά. Υπάρχουν πάνω από 100 τύποι HPV και η εμμένουσα μόλυνση με έναν γονότυπο υψηλού κινδύνου αυξάνει κατά πολύ την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα των γονότυπων 16 και 18 στους οποίους αντιστοιχούν σχεδόν το 70% όλων των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας. (19) Ένας HPV συσχετιζόμενος καρκίνος είναι ένας συγκεκριμένος τύπος καρκίνου που διαγιγνώσκεται σε ένα μέρος του σώματος που ο HPV συνήθως ανευρίσκεται. Αυτοί οι τύποι περιλαμβάνουν καρκινώματα του τραχήλου και καρκινώματα πλακωδών κυττάρων του κόλπου, του αιδοίου, του πέους, του ορθού, του πρωκτού και του στοματοφάρυγγα. Ένας HPV αποδιδόμενος καρκίνος, είναι ένας τύπος καρκίνου που πιθανώς να προκαλείται από τον HPV. Για παράδειγμα, περίπου 5.229 άτομα διαγιγνώσκονται με καρκίνο του πρωκτού κάθε χρόνο, και περίπου το 91% αυτών αποδίδεται στον HPV.(20)



ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Ποσοστά καρκίνων αποδιδόμενων στον HPV ανά φύλο.(Hariri S, Unger ER, Sternberg M, Dunne EF, Swan D, Patel S, et al. Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2006. J Infect Dis.;204(4):566-73,2011.)

Στη κατάταξη με τους πιο ογκογεννητικούς τύπους, στην πρώτη και δεύτερη θέση είναι ο 16 και 18 αντίστοιχα, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για καρκίνους του τραχήλου, του κόλπου, του αιδοίου, του πρωκτού, του πέους και του οροφάρυγγα. Στην τρίτη θέση είναι οι τύποι 6 και 11, οι οποίοι σχετίζονται με μικρότερο κίνδυνο ογκογένεσης στο πέος και στον κόλπο, αλλά είναι τέταρτοι στον αιδιόχο καρκίνο και πέμπτοι στον καρκίνο του πρωκτού. (3)

| | | |
|-----------------------------|--------|---|
| Estimated New Cases in 2018 | 13,240 | Percent Surviving 5 Years 66.2% 2008-2014 |
| % of All New Cancer Cases | 0.8% | |
| Estimated Deaths in 2018 | 4,170 | |
| % of All Cancer Deaths | 0.7% | |



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4. Στατιστικά για τον καρκίνο του τραχήλου, από το εθνικό ινστιτούτο καρκίνου (I. Manini, E. Montomoli. *Epidemiology and prevention of Human Papillomavirus*, Annlg 30 (Suppl. 1): 28-32, 2018.)

Μελέτες έχουν δείξει ότι οι πιθανότητες για το CIN1, CIN2 και CIN3 να αναπτυχθούν σε τραχηλικό καρκίνο είναι 15%, 30% και 45% αντιστοίχως και περιστασιακά ο CIN1 και ο CIN2 μπορεί να μετατραπούν κατευθείαν σε τραχηλικό καρκίνωμα χωρίς να εξελιχτούν σε CIN3 πρώτα. Κατά κανόνα, χρειάζεται 10-20 χρόνια για τις προκαρκινικές αλλοιώσεις να εξελιχτούν σε καρκίνο. Από μια μεγάλη μελέτη του Kemin Li et al, το 2017 που έγινε στην Κίνα, φάνηκε ότι οι πέντε πιο συχνοί γονότυποι που εμφανίζονται στις τραχηλικές αλλοιώσεις είναι ο HPV16, HPV52, HPV58, HPV33 και ο HPV18 και με ποσοστό 17.42% να είναι HPV-αρνητικοί (στις ασθενείς με CIN1) και 15.03% (στις ασθενείς με CIN2+). Ανάμεσα στις ασθενείς με CIN2+, η HPV λοίμωξη ήταν υψηλότερη σε γυναίκες >65 ετών (σε ποσοστό 100%) με τους πιο συχνοί γονότυπους να είναι ο HPV33, HPV58, HPV16, HPV51 και ο HPV52. Το χαμηλότερο ποσοστό λοίμωξης ήταν σε ασθενείς <20 ετών (σε ποσοστό 75%) και οι πιο κοινοί γονότυποι ήταν ο HPV51, HPV33, HPV55, HPV59 και ο HPV66. Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν μολυνθεί με έναν μόνο γονότυπο σε ποσοστό 62.25%, ενώ ένα ποσοστό του 14.15% έπασχε από διπλή λοίμωξη. (9)

1.3

Οι θηλωματοϊοί είναι μικρόβια που μπορούν να προκαλέσουν φλεγμονή και αλλαγές στο δέρμα. Κάποιοι από αυτούς προσβάλλουν μόνο τους ανθρώπους, εξού και το όνομα ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων. Εισέρχονται στο δέρμα και στις βλεννώδεις μεμβράνες μέσω μικρών εκδορών ή πληγών και μετά πολλαπλασιάζονται μέσα στα κύτταρα. Ο HPV μεταδίδεται μέσω της άμεσης επαφής με τις μολυσμένες περιοχές

του δέρματος ή των βλεννωδών μεμβρανών. Συνήθως δεν προκαλεί συμπτώματα και αποβάλλεται από το ανοσοποιητικό μας σύστημα. (6)

Η ανακάλυψη ότι συγκεκριμένοι τύποι υψηλού κινδύνου του ιού των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων προκαλούν σχεδόν το 100% των επιθετικών καρκίνων έχει προκαλέσει μια επανάσταση στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Συνοπτικά, οι γυναίκες αποκτούν τον HPV μέσω της σεξουαλικής επαφής με έναν μολυσμένο παρτενέρ και γι' αυτό η επίπτωση του ιού είναι μεγαλύτερη γύρω από τις ηλικίες έναρξης των σεξουαλικών επαφών, όποτε και η έκθεση είναι υψηλότερη λόγω απουσίας ανοσοπροφύλαξης. Οι λοιμώξεις «καθαρίζουν» μέσα σε 2 χρόνια σε ποσοστό πάνω από 90%. Περίπου το 60% από αυτές τις λοιμώξεις θα προκαλέσουν ειδικού τύπου οροπροφύλαξη και αν ληφθούν τραχηλικά δείγματα εκείνη την περίοδο, μπορεί να συσχετιστούν με ήπιες τραχηλικές δυσπλασίες (όπως π.χ. χαμηλού βαθμού πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις ή τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες τύπου 1). Οι λοιμώξεις που επιμένουν έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εξελιχθούν σε αληθή καρκινικές αλλοιώσεις (CIN3) και αυτές οι αλλοιώσεις είναι πιθανόν να εξελιχθούν σε τραχηλικό καρκίνο στα επόμενα χρόνια αν παραμείνουν αθεράπευτες. Κάποιοι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την εξέλιξη μιας HPV λοίμωξης είναι το κάπνισμα, η μακροχρόνια χρήση αντισυλληπτικών δισκίων και η πολυτοκία. Παρόλη την κατανόηση σχετικά με τη φυσική ιστορία του HPV και των CIN, παραμένουν δύο καίρια ερωτήματα: α) Κατά πόσο τα αντισώματα που ανιχνεύονται μετά από φυσική μόλυνση παρέχουν προστασία έναντι επαναμόλυνσης με τον ίδιο γονότυπο HPV και β) αν μια DNA-αρνητική κατάσταση αντιπροσωπεύει παντελή κάθαρση του ιού ή αντιπροσωπεύει μια κατάσταση του ιού που είναι κατώτερη από τα όρια ανίχνευσης. Εξαιτίας αυτής της αβεβαιότητας γύρω από αυτές τις παραμέτρους, τα μοντέλα αποφάσεων συχνά περιλαμβάνουν αναλύσεις ευαισθησίας, στις οποίες οι πιθανότητες σχετικά με την φυσική ανοσία και την λανθάνουσα κατάσταση του ιού, ποικίλουν, καθιστώντας τα μοντέλα αυτά αρκετά ευαίσθητα στους υπολογισμούς. (8)

Οι HPV ιοί της γεννητικής οδού διαχωρίζονται σε υψηλού και χαμηλού κινδύνου. Οι τύποι χαμηλού κινδύνου μπορεί να προκαλέσουν βλάβες στην περιοχή των γεννητικών οργάνων, γνωστές ως κονδυλώματα. Οι πιο συχνά εμφανιζόμενοι τύποι είναι ο HPV6 και ο HPV11.(6) Η λοίμωξη με έναν χαμηλού κινδύνου τύπο όπως τον 6 ή τον 11 μπορεί κάποιες φορές να προκαλέσει δυσάρεστες αλλά αβλαβείς αλλοιώσεις, οι οποίες ονομάζονται κονδυλώματα, στην περιοχή των γεννητικών οργάνων και/ή του πρωκτού. Τα κονδυλώματα μπορούν να εμφανιστούν σε διάστημα μερικών εβδομάδων ή και μηνών μετά από την επαφή με κάποιο μολυσμένο άτομο. Σε σπάνιες περιπτώσεις η εμφάνιση τους μπορεί να γίνει και μετά από χρόνια. Αρκετές από αυτές τις βλάβες δεν είναι ορατές ενώ άλλες σχηματίζουν σκληρά οζίδια με μια ανώμαλη επιφάνεια. Τα μεγέθη τους μπορεί να κυμαίνονται από μερικά χιλιοστά μέχρι αρκετά εκατοστά και μπορεί να έχουν κοκκινωπό, καφετή ή λευκοειδές χρώμα. Συνήθως μοιάζουν με μικρά εξογκώματα στην γεννητική περιοχή. Μπορεί να είναι μικρά ή μεγάλα, ανυψωμένα ή επίπεδα ή να έχουν το σχήμα κουνουπιδιού. Συνήθως εμφανίζονται σε συμπλέγματα και αναλόγως του μεγέθους τους και της τοποθεσίας τους μπορεί να προκαλούν συμπτώματα όπως φαγούρα και ερυθρότητα. Τα γεννητικά κονδυλώματα μπορούν να θεραπευτούν τοπικά με αγωγή (αλοιφή ή διάλυμα), ή μπορεί να αφαιρεθούν χειρουργικά. Η επιλογή της σωστής αντιμετώπισης εξαρτάται από την εντόπιση τους, την εμφάνισή τους και το μέγεθος της εξάπλωσής τους.(6),(1). Στους περισσότερους ανθρώπους το ανοσοποιητικό τους σύστημα επιτίθεται στον ιό και καθαρίζει τη λοίμωξη, συνήθως μέσα σε δύο χρόνια. Όταν αυτό δεν συμβαίνει και η λοίμωξη παραμένει, ξεκινάει μια σειρά

κυτταρικών αλλαγών που μετά από πολλά χρόνια μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη καρκίνου. (1) Οι τύποι υψηλού κινδύνου συνήθως εισέρχονται στο κύτταρο γύρω από το άνοιγμα του τραχήλου, στο σημείο που ο τράχηλος ενώνεται με τον κόλπο. Σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτά τα παθογόνα κύτταρα μπορούν να αναπτυχθούν σε καρκινογενείς όγκους με το πέρασμα των χρόνων. Οι πιο συχνά εμφανιζόμενοι τύποι είναι 13, με κυρίαρχους τον HPV16 και 18.(6) Συνήθως δεν υπάρχουν σημεία ή συμπτώματα για τον πρώιμο καρκίνο εκτός αν είναι ένας τύπος του HPV που προκαλεί γεννητικά κονδυλώματα, αλλά μπορεί να διαγνωστεί νωρίς με τις εξετάσεις ρουτίνας, καθώς η πρόγνωση είναι καλύτερη αν ο καρκίνος διαγνωστεί νωρίς. Τα συνήθη συμπτώματα που μπορεί να εμφανιστούν είναι κολπική αιμόρροια, ασυνήθιστες κολπικές εκκρίσεις, πνευλικό πόνο και πόνο ή/και αιμορραγία κατά τη σεξουαλική επαφή.(21)

Ο ιός χρησιμοποιεί τα κύτταρα του ξενιστή για να διπλασιάσει το ιικό DNA και εκφράζει ιικά κωδικοποιημένες πρωτεΐνες, προκειμένου νέα ιικά σωματίδια να συσταθούν και να απελευθερωθούν στο τραχηλικό κανάλι. Η απορρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης του ξενιστή οδηγεί στην ανάπτυξη παθολογικών πλακωδών κυττάρων στην επιφάνεια του τράχηλου. Κατά τη διάρκεια της τραχηλικής καρκινογένεσης, ο τράχηλος μολύνεται από τον HPV. Η λοίμωξη μπορεί να προκαλέσει ήπιες αλλοιώσεις στο παπ-τεστ και/ή ήπιες τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες που συνήθως εξαφανίζονται αυθόρμητα. Η εμμονή ενός HPV τύπου υψηλού κινδύνου είναι ένας παράγοντας που μπορεί να οδηγήσει σε προκαρκινικές αλλοιώσεις ή υψηλού βαθμού δυσπλασία (CIN2/3), οι οποίες έχουν μια μεγαλύτερη πιθανότητα να εξελιχθούν σε επιθετικό καρκίνο. Στην προκαρκινική φάση η πιθανότητα να επιστρέψει σε φυσιολογικό τράχηλο είναι 57% με την παρουσία CIN1, 43% με την παρουσία CIN2 και 32% με την παρουσία CIN3. Αν ο CIN3 παραμείνει για πάνω από 20 χρόνια, ο κίνδυνος προσβολής και η πιθανότητα καρκίνου είναι υψηλότερη. (3)

Καρκίνοι του κεφαλιού και του λαιμού αντιπροσωπεύουν μια μεγάλη ανομοιογενή ομάδα από κακοήθειες, για τις οποίες η κατανάλωση τσιγάρου και αλκοόλ έχει αναγνωριστεί ως η επικρατέστερη αιτία παγκοσμίως. Παρόλα αυτά ένα μικρό ποσοστό αυτών, ειδικά του καρκίνου του στοματοφάρυγγα, προκαλούνται από τον HPV. Σχετικά με τους καρκίνους της στοματικής κοιλότητας (4,900 περιπτώσεις ανά χρόνο αποδίδονται στον HPV από τις οποίες 3,200 περιπτώσεις ήταν άνδρες) και του λάρυγγα (3,800 από τους οποίους 3,200 άνδρες), η επικράτηση του HPV αξιολογήθηκε μόνο σε λίγες περιπτώσεις. Οι HPV 16/18 είναι παγκόσμια υπεύθυνοι για το 85% των καρκίνων της κεφαλής και του λαιμού, ενώ ταυτόχρονα η συνεισφορά των HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58 είναι 90%. Συνολικά, 640,000 περιπτώσεις καρκίνου αποδίδονται στον HPV κάθε χρόνο. Υπάρχει ευρεία γεωγραφική διαφοροποίηση στο κλάσμα των καρκίνων που αποδίδονται στον HPV ανά περιοχή, φύλο και ηλικιακή ομάδα. Καρκίνοι που αποδίδονται στον HPV λογαριάζονται στο 8.6% και 0.8% από όλους τους καρκίνους σε γυναίκες και άνδρες αντίστοιχα. (11)

Σημαντικό εδώ είναι να αναφερθεί, ένα ακόμη είδος νεοπλασίας, η κολπική ενδοθηλιακή νεοπλασία, η οποία είναι μια προ-κακοήθης αλλοίωση που δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε καρκίνο του κόλπου. Είναι μια σπάνια νόσος, η οποία αντιπροσωπεύει λιγότερο από 1% όλων ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών του γυναικείου γεννητικού συστήματος. (22) Ο κολπικός καρκίνος προκαλείται από τον ιό HPV, ο οποίος σχετίζεται με πολλές γυναικολογικές ασθένειες, οι οποίες προσμετράνε για το 1-4% των καρκίνων του γυναικείου γεννητικού σωλήνα. Η επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου στις Η.Π.Α. είναι 7.7 ανά 100.000 κατοίκους, με την πλειοψηφία τους να αποτελείται από αλλοιώσεις στα πλακώδη κύτταρα,

αδενοκαρκινώματα και μελανώματα. Οι υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές πλακώδης βλάβες (HSIL) ή οι κολπικές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες (VAIN) 2^{ου}/3^{ου} βαθμού, είναι προκαρκινικές βλάβες αντίστοιχες με την ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του τραχήλου (CIN) 2^{ου} και 3^{ου} βαθμού. Οι χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές πλακώδης βλάβες (LSIL) ή οι VAIN1 είναι μια ήπιας μορφής εκδήλωση της HPV λοίμωξης.(23) Παρόμοια με την τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (CIN), υπάρχουν 3 στάδια της νόσου. Το VAIN 1 είναι επίσης γνωστό ως χαμηλού βαθμού πλακώδης ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση (LSIL), ενώ το VAIN2 και το VAIN3 αντιπροσωπεύουν υψηλού βαθμού πλακώδης ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση (HSIL). Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του είναι παρόμοιοι με εκείνους της τραχηλικής νεοπλασίας, δηλαδή οι πολλαπλοί ερωτικοί σύντροφοι, η έναρξη των σεξουαλικών επαφών σε μικρή ηλικία, η κατανάλωση προϊόντων καπνού, η πνευλική ακτινοβολία, η έκθεση στη διεθυλβεστρόλη ενδομητρίως και η μόλυνση με κάποιο στέλεχος του HPV. Επιπλέον, γυναίκες που πάσχουν από ενεργή κονδυλωμάτωση εμφανίζουν μεγαλύτερη επίπτωση VAIN αλλοιώσεων σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Η VAIN μπορεί να επηρεάσει γυναίκες κάθε ηλικίας, αλλά είναι πιο συχνή σε γυναίκες άνω των 50 ετών. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι η ηλικία και ο βαθμός αλλοίωσης σχετίζονται γραμμικά, δηλαδή γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας υποφέρουν από αλλοιώσεις σοβαρότερης μορφής. Υπάρχουν ετερογενή αποτελέσματα όσο αναφορά τη συσχέτιση των ποσοστών λοίμωξης της VAIN με τον HPV, κάτι που ίσως οφείλεται στη διαφορετική προσέγγιση της αναγνώρισης των βλαβών. Την μεγαλύτερη συσχέτιση, φάνηκε να έχει ο HPV16 στις περιπτώσεις VAIN που σχετίζονται με κάποια HSIL. Άλλοι τύποι που εμφανίζονται είναι ο HPV18 (6.5%), ο HPV33 (6.5%), ο HPV35 (3.2%) και ο HPV56 (6.5%). Τα οξυτενή κονδυλώματα αντιπροσωπεύουν τους πιο συχνούς καλοήθεις όγκους της γεννητικής οδού, που προκαλούνται από τη λοίμωξη με χαμηλού κινδύνου HPV τύπους, όπως ο HPV6 και ο HPV11. Ο ιστολογικός διαχωρισμός των απλών κονδυλωμάτων από τις νεοπλασίες χαμηλού βαθμού μπορεί να είναι δύσκολος σε κάποιες περιπτώσεις, κάτι που δείχνει αλληλεπικαλυπτόμενα μορφολογικά χαρακτηριστικά. (22) Η επίπτωση του VAIN μπορεί να αυξάνεται σαν αποτέλεσμα της αυξημένης έκθεσης στους γονότυπους του HPV μέσω της αλλαγής της σεξουαλικής συμπεριφοράς τις προηγούμενες δεκαετίες, καθώς επίσης και στις βελτιωμένες τεχνικές διάγνωσης. Λόγω της σπανιότητας του κολπικού καρκίνου, δεν υπάρχουν επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με το screening στον γενικό πληθυσμό. Για τις γυναίκες υψηλού κινδύνου, όπως αυτές με προκαρκινικές βλάβες ή αυτές με τραχηλικό καρκίνο θα πρέπει να ακολουθούν ενδελεχή έλεγχο ακόμη και 20 χρόνια μετά τη θεραπεία.(23)

Κατά τη διάρκεια της λοίμωξης από HPV, προκαλούνται τόσο χυμικές όσο και κυτταρικές ανοσοαποκρίσεις, και η παραγωγή αντισωμάτων κατά του HPV είναι σημαντική για την πρόληψη της εξάπλωσης της λοίμωξης και της εκ νέου μόλυνσης. Επιπλέον, έχει φανεί ότι η κυτταρική απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος είναι ικανή να καθαρίσει την πλειονότητα των HPV λοιμώξεων σε διάστημα 1-2 χρόνων από την έκθεση στον ιό. (18) Είναι χαρακτηριστικό, πως οι περισσότερες HPV λοιμώξεις υποχωρούν αυτόματα, καθώς το ανοσοποιητικό σύστημα εντοπίζει τα ιικά σωματίδια και τα καταστρέφει. Εμμένουσες λοιμώξεις μπορεί να προκαλέσουν κυτταρικές αλλαγές. Αυτά τα παθολογικά κύτταρα μπορούν ακόμη να καταστραφούν από το ανοσοποιητικό σύστημα, αλλά επίσης μπορεί να παραμείνουν και να συνεχίσουν να αναπτύσσονται. Αναλόγως τον τύπο του ιού, τα κύτταρα των βλεννωδών μεμβρανών μπορεί να αλλάξουν, κάτι που ονομάζεται υψηλού βαθμού δυσπλασία και μπορεί να εξελιχτούν σε καρκίνο μετά από χρόνια αν μείνουν αθεράπευτα. (6)

Η λοίμωξη με τον ιό του HPV, είναι ο μεγαλύτερος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Άλλοι παράγοντες κινδύνου

περιλαμβάνουν την έκθεση σε διαιθυλοστιλβεστρόλη ως έμβρυα, την πολυτοκία, το κάπνισμα, την χρήση αντισυλληπτικών δισκίων για μεγάλο χρονικό διάστημα, την πτώση του ανοσοποιητικού (λόγω λοίμωξης με τον ιό του HIV, ή λόγω χρήσης κατασταλτικών φαρμάκων που προλαμβάνουν την απόρριψη του οργάνου μετά από μεταμόσχευση), την πρόωμη έναρξη των σεξουαλικών επαφών, την εναλλαγή πολλών ερωτικών συντρόφων και την αυξημένη ηλικία. (21)

Σε μια επιδημιολογική μελέτη από την επαρχία της Κίνας του Qingwei Zhang et al to 2016, φάνηκε πως η επίπτωση των τραχηλικών βλαβών έχει μια πτωτική τάση αναλογικά με την ηλικία. Η κορύφωση του ηλικιακού φάσματος εμφάνισης των CIN βλαβών ήταν μεταξύ 30-40 ετών και για την εμφάνιση καρκίνου ήταν 41-55 έτη. Με την πάροδο της ηλικίας, οι τραχηλικές βλάβες ήταν πιο σοβαρής μορφής, το οποίο σχετίζεται με την μεγάλη διάρκεια ανάπτυξης από το στάδιο του CIN σε καρκίνο, το οποίο μπορεί να διαρκέσει μέχρι και 10-15 χρόνια. Επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν πως υπήρχε μεγαλύτερη επίπτωση τραχηλικού καρκίνου σε γυναίκες με χρόνια τραχηλίτιδα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Αν η χρόνια τραχηλίτιδα δεν μπορεί να θεραπευτεί όσο το δυνατόν συντομότερα, η φλεγμονή παραμένει, οδηγώντας σε άτυπη πλακώδης επιθηλιακή υπερπλασία και εξέλιξη σε καρκίνο. Επιπλέον, η χρόνια τραχηλίτιδα μειώνει την κυτταρική ανοσία, κάνοντας την HPV λοίμωξη να παραμένει περισσότερο και να μην μπορεί να θεραπευτεί εύκολα, καθιστώντας έτσι την τραχηλική φλεγμονή έναν παράγοντα που συνεισφέρει στην ανάπτυξη της HPV λοίμωξης από CIN βλάβη σε επιθετικό καρκίνο. (16) Επίσης σε αυτήν την έρευνα φάνηκε ότι εμμηνοπαυσιακές γυναίκες είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Αν και δεν είχαν εμφανή συμπτώματα, η επίπτωση των παθολογικών κυτταρικών αποτελεσμάτων ήταν μεγαλύτερη από τις προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Λόγω της μείωσης των οιστρογόνων, το κολπικό επιθήλιο γίνεται πιο λεπτό και το γλυκογόνο των επιθηλιακών κυττάρων μειώνεται και έτσι οι εμμηνοπαυσιακές γυναίκες γίνονται ευάλωτες σε κολπίτιδες, με περαιτέρω αύξηση της παθολογικής κυτταρολογίας. Τέλος, τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι οι εμμηνοπαυσιακές γυναίκες τείνουν να αναπτύξουν εμμένουσα HPV λοίμωξη και συνεπώς υψηλού βαθμού CIN βλάβη και εν τέλει καρκίνο. Επιπλέον μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και τραχηλικών αλλοιώσεων αναγνωρίστηκε και στη μελέτη του Yi-Jung Ling et al (2016), κάτι που επιβεβαιώνεται και από αρκετές προηγούμενες μελέτες. Χημικά καρκινογόνα που υπάρχουν στον καπνό, όπως η νικοτίνη και η κοτινίνη, βρέθηκαν και στον τραχηλικό βλεννογόνο γυναικών που κάπνιζαν, πιθανώς οδηγώντας σε μια σειρά καρκινογενετικών επιδράσεων μέσω της ενεργοποίησης νιτροσαμινών προκαλώντας βλάβες στο DNA και πιθανώς καταστρέφοντας την τοπική άμυνα του τραχηλικού επιθηλίου. Επιπλέον, το κάπνισμα έχει μια σημαντική επίδραση στην ανάπτυξη των τραχηλικών αλλοιώσεων, κάτι που φαίνεται από ευρήματα που υποδεικνύουν πως η διακοπή του ωφελεί την υποστροφή των CIN βλαβών. (16), (24)

Οι HPV λοιμώξεις που ανιχνεύονται σε γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 30 ετών, επιμένουν περισσότερο από εκείνες σε μικρότερης ηλικίας γυναίκες επειδή είναι πιο πιθανό να είναι εμμένουσες λοιμώξεις μεγαλύτερης διάρκειας. Ο μόνος ξεκάθαρος παράγοντας κινδύνου για την επιμονή και την εξέλιξη της λοίμωξης είναι η ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού συστήματος (π.χ. στους HIV θετικούς ασθενείς και σε ασθενείς με μεταμόσχευση οργάνου) και ο τύπος του HPV, αν και σεξουαλικοί και αναπαραγωγικοί παράγοντες, η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων, το κάπνισμα και η γλαυμοδιακή λοίμωξη έχουν επίσης συσχετιστεί. (2)

Σε μια άλλη έρευνα από το Μεξικό της Samantha E. Rudolph et al το 2016, φάνηκε ότι η συνολική επίπτωση των υψηλών κινδύνου HPV τύπων στον πληθυσμό αυτό ήταν 11%, με hrHPV-DNA να ανιχνεύεται στο 13.7% των γυναικών μεταξύ 30-34 ετών και 11.3% στις γυναίκες μεταξύ 35-39 ετών (το γκρουπ των γυναικών ηλικίας 30-39 ετών βρίσκεται σε μεγαλύτερο κίνδυνο συγκριτικά με τις γυναίκες ηλικίας 45-49 ετών). Επιπροσθέτως με τον παράγοντα της ηλικίας, η αγαμία, το ιστορικό χρήσης Α.Δ., το ιστορικό καπνίσματος, η μη-χρήση προφυλακτικού, οι πολλοί σεξουαλικοί σύντροφοι και το ιστορικό μόλυνσης με κάποιο άλλο ΣΜΝ, βρέθηκαν να σχετίζονται με τις hrHPV λοιμώξεις. Οι πιο στατιστικοί σχετιζόμενοι παράγοντες όλων ήταν η ηλικία της γυναίκας και η ηλικία έναρξης των σεξουαλικών επαφών. (17)

Καθώς ο ιός είναι τόσο κοινός, μια λοίμωξη είναι πολύ πιθανή ακόμη και με την πρώτη σεξουαλική επαφή. Άρα μια λύση προστασίας είναι είτε η αποχή γενικά από τις σεξουαλικές επαφές, είτε η επαφή με κάποιο άτομο που επίσης δεν είχε ποτέ άλλες επαφές. Τα προφυλακτικά δεν προσφέρουν αξιόπιστη προστασία έναντι του HPV καθώς δεν καλύπτουν όλες τις περιοχές του δέρματος της γεννητικής περιοχής που μπορεί να μολυνθούν. Αλλά μπορούν όμως να μειώσουν το ποσοστό λοίμωξης αλλά και να προστατεύσουν έναντι άλλων σεξουαλικώς μεταδιδόμενων ασθενειών. (6)

Σε άλλη μια μεγάλη μελέτη που έγινε το 2016 στην Κολομβία από τη Luisa Del RoA-Ospira et al, βρέθηκε ότι 1.045 νεαρά κορίτσια ήταν HPV-θετικές (48.97%), με το 70.62% αυτών να έχει μονήρη λοίμωξη, ενώ το 28.52% να είναι θετικές για παραπάνω από έναν ορότυπο. Ο πιο συχνά εμφανιζόμενος γονότυπος ήταν ο HPV16 (37.44%) ακολουθούμενος από τον HPV18 (14.99%) και τον HPV45 όσο αναφορά τις μονήρεις λοιμώξεις. Αναφορικά με τις συν μολύνσεις, εκτός από τον HPV16, ο HPV45 ήταν ο πιο συχνά εμφανιζόμενος. Όσο αναφορά την εθνικότητα, οι γηγενείς κοπέλες είχαν μεγαλύτερη επίπτωση πολλαπλών λοιμώξεων. Επίσης αυξημένα ήταν και τα ποσοστά στις κοπέλες με χαμηλό ή και καθόλου εισόδημα. Ο μέσος όρος ηλικίας στην έναρξη των σεξουαλικών επαφών ήταν 15 ετών, αλλά δεν φάνηκε να σχετίζεται στατιστικά με την εμφάνιση ή μη HPV λοίμωξης. Οι κοπέλες που δήλωσαν ότι είχαν 3 ή περισσότερους σεξουαλικούς συντρόφους είχαν μεγαλύτερα ποσοστά επιπολασμού του ιού (61.09%) συγκριτικά με εκείνες που δήλωσαν ότι είχαν από 0-2 συντρόφους (38.46%), όπως και για εκείνες με προηγούμενο ιστορικό άλλων ΣΜΛ. Άτυπα πλακώδη κύτταρα αδιευκρίνιστης σημασίας βρέθηκαν στο 39.6% των κοριτσιών, χαμηλού βαθμού πλακώδης ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις βρέθηκαν στο 57.2% και υψηλού βαθμού βλάβες στο 3.2%. Συνολικά, βρέθηκε ότι η ηλικία, η εθνικότητα, το ποσοστό των σεξουαλικών συντρόφων, το ιστορικό προηγούμενων ΣΜΛ και προηγούμενες κυήσεις και εκτρώσεις διαμορφώνουν το ποσοστό των HPV λοιμώξεων. Τα υψηλότερα ποσοστά λοίμωξης παγκοσμίως έχουν βρεθεί σε ηλικίες κάτω των 25 ετών, με διακυμάνσεις από 0.10% σε ηλικίες 12 ετών μέχρι το 40.77% σε ηλικίες 19 ετών. Παγκοσμίως στο 11-12% των περιπτώσεων HPV που έχουν αναφερθεί σε νεαρές κοπέλες, απουσιάζουν οι τραχηλικές αλλοιώσεις, παρόλα αυτά αυτός ο επιπολασμός αυξάνει αναλογικά με την σοβαρότητα της αλλοίωσης. Η ηλικία παίζει σημαντικό ρόλο στον καθορισμό των κυτταρολογικών αλλοιώσεων, καθώς η επίπτωση των κυτταρικών αλλοιώσεων αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας, κάτι που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης με κάποιο γονότυπο υψηλού κινδύνου μετά την πρώτη σεξουαλική επαφή των νεαρών κοριτσιών. Όσο αναφορά την εθνικότητα, βρέθηκε ότι η λευκή φυλή έχει αυξημένο ποσοστό κινδύνου (67.57%). Επίσης φάνηκε ότι αυτό το γκρουπ των κοριτσιών ήταν πιο πιθανό να εκτεθούν σε παράγοντες κινδύνου για τον HPV (ορμονικές αντισυλληπτικές μεθόδους (51.31%) και σε ιστορικό προηγούμενων ΣΜΝ (45.94%). Η πρώιμη έναρξη σεξουαλικών επαφών σχετίστηκε με περισσότερους

σεξουαλικούς συντρόφους κατά τη διάρκεια της εφηβείας, συνεπώς αυξάνοντας τον κίνδυνο απόκτησης άλλων ΣΜΝ και σε κάποιες περιπτώσεις φτάνοντας μέχρι και εγκυμοσύνη. Αριθμός μεγαλύτερος των 3 σεξουαλικών συντρόφων έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης με κάποιον από τους γονότυπους υψηλού κινδύνου, καθώς επίσης και με λοίμωξη πολλαπλών γονοτύπων. Οι μελέτες του ινστιτούτου για τον καρκίνο σε αρκετές χώρες έχουν δείξει ότι η πρώιμη έναρξη σεξουαλικών επαφών και η εγκυμοσύνη στην εφηβεία αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας λόγω της πρώιμης έκθεσης σε καρκινογόνους τύπους του ιού, στην μεγαλύτερη περίοδο ευαισθησίας στον ιό, στην ορμονική επίδραση των στεροειδών ενάντια στην HPV λοίμωξη και στην απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή κατά τη διάρκεια της προ-και εφηβείας. Κατά την περίοδο της εφηβείας, μια μίξη από πλακώδες, μεταπλαστικό και κιωνοειδές επιθήλιο βρίσκεται στον τράχηλο των εφήβων και των νεαρών κοριτσιών. Όταν η ζώνη μετάπτωσης (η περιοχή όπου η HPV λοίμωξη είναι πιο εύκολο να μετατραπεί σε τραχηλικό καρκίνο) εκτίθεται, ξεκινάει μια στρωματική έκθεση στον ιό, ανεξαρτήτως του μεγέθους της βλάβης. Η ορμονική επιρροή γίνεται μεγαλύτερη κατά τη διάρκεια της εφηβείας και της εγκυμοσύνης, προωθώντας την εξαλλαγή των πλακωδών μεταπλαστικών κυττάρων του ενδοτραχηλικού επιθηλίου, το οποίο αυξάνει την πιθανότητα της κακοήθους αλλαγής, κάτι που συμβαίνει αρκετά στα πρώτα στάδια της εγκυμοσύνης. Έχει παρατηρηθεί, πως πρώιμη έναρξη της σεξουαλικής ζωής και εγκυμοσύνη αναφέρεται σε κοπέλες των αναπτυσσόμενων χωρών από την ηλικία περίπου των 15 ετών. Η εγκυμοσύνη σε αυτές τις ηλικίες έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, που αποδίδεται στον τραυματισμό κατά τη διάρκεια του τοκετού λόγω των αλλοιώσεων που σχηματίζονται στο γεννητικό κανάλι και στην πτώση του ανοσοποιητικού συστήματος. Έχει περιγραφεί ότι οι εξαλλαγές και η βλάβη που προκαλείται στο τραχηλικό επιθήλιο από παθογόνους μικροοργανισμούς όπως τα χλαμύδια, οι τριχομονάδες και η candida προωθούν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την αποδέσμευση ιστού, την απελευθέρωση ελευθέρων ριζών και κυτοσινών διευκολύνοντας έτσι τον αποικισμό και βελτιώνοντας με τον τρόπο αυτό τη μολυσματικότητα των μικροοργανισμών, αυξάνοντας την ευαισθησία του ξενιστή, με αποτέλεσμα να διευκολύνουν την HPV λοίμωξη και να μειώνουν την εξάλειψή του. Πρέπει να τονιστεί ότι ο έφηβος πληθυσμός που εκτίθεται σε επικίνδυνη σεξουαλική συμπεριφορά θα πρέπει να εξετάζεται για τις λοιμώξεις αυτές που θα μπορούσαν να συμμετάσχουν στην επιμονή, την ξανά ανίχνευση και την καρκινογένεση του όγκου μέσω σωρευτικών αποτελεσμάτων. Μεγαλύτερη επίπτωση πολλαπλών λοιμώξεων έχει βρεθεί στις νεαρές κοπέλες, η οποία συμφωνεί με τη σχέση αυξημένης σεξουαλικής δραστηριότητας και μετάδοσης πολλαπλών γονοτύπων του ιού. (15)

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας σχετίζεται με ένα χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό στάτους, όπως αυτό ορίζεται από το επίπεδο μόρφωσης και τα εισοδήματα. Ο λόγος για αυτή τη συσχέτιση δεν είναι πλήρως κατανοητός αλλά πιστεύεται ότι περιλαμβάνουν μεγαλύτερη επίπτωση παραγόντων κινδύνου, όπως το μη επαρκές screening, την πολυτοκία και πιθανώς την επικίνδυνη σεξουαλική συμπεριφορά ανάμεσα στις γυναίκες αυτού του γκρουπ. Πιστεύεται πλέον ότι στην πλειοψηφία των τραχηλικών καρκίνων προηγείται μια μακροχρόνια λοίμωξη με υψηλού κινδύνου τύπους του HPV. Το επίπεδο εκπαίδευσης συνδέθηκε αντιστρόφως και σταθερά με τον κίνδυνο καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, αλλά όχι με τον επιπολασμό του HPV, σε ένα ευρύ φάσμα πληθυσμών ανά την υφήλιο. Προφανώς, το επίπεδο εκπαίδευσης δεν μπορεί να θεωρηθεί ως ένας καλά καθορισμένος παράγοντας κινδύνου, αλλά σαν ένας δείκτης σε συνδυασμό με διάφορα χαρακτηριστικά που κυριαρχούν μεταξύ των γυναικών με χαμηλό κοινωνικό στάτους. Σημαντικό τμήμα

της επιρροής των κοινωνικοοικονομικών παραγόντων για την εμφάνιση κινδύνου για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, εξηγείται από την πρώιμη ηλικία της πρώτης σεξουαλικής επαφής και την πρώτη εγκυμοσύνη, καθώς και από την πολυτοκία, ενώ ο συνολικός αριθμός σεξουαλικών συντρόφων και οι εξωσυζυγικές σχέσεις του συζύγου δεν φαίνεται να είναι σημαντικοί παράγοντες συγχύσεως. Παρομοίως, τα αποτελέσματα ακόμη και μετά από προσαρμογές για την παρουσία μιας HPV λοίμωξης ανάμεσα σε περιπτώσεις τραχηλικού καρκίνου και στην ομάδα ελέγχου, ή στον περιορισμό μόνο στις HPV θετικές γυναίκες, δεν επηρεάστηκαν από το μορφωτικό επίπεδο. (25)

Αντίστοιχα, σε μια έρευνα της Themba G. Gininda et al το 2017 για τις γυναίκες αφρικανικής καταγωγής, έδειξε πως η επίπτωση μιας HPV λοίμωξης μπορεί να εξηγηθεί από την παρουσία αρκετών παραγόντων κινδύνου, όπως η έναρξη σεξουαλικών επαφών σε νεαρή ηλικία, ο μεγάλος αριθμός σεξουαλικών συντρόφων των γυναικών αυτών και η παρουσία άλλων ΣΜΝ όπως του HIV. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η επίπτωση των λοιμώξεων αυτών αυξάνεται αμέσως μετά την έναρξη των σεξουαλικών επαφών και κορυφώνεται στην εφηβεία και στην πρώιμη ενηλικίωση, μετά από την οποία παρακμάζει κατά τη διάρκεια των μετέπειτα δεκαετιών της ζωής. Η μεγάλη επίπτωση της λοίμωξης ανάμεσα στις νεαρές γυναίκες έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με την απουσία της άμεσης απόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματος και την σχετικώς μεγαλύτερη περιοχή του τραχηλικού επιθηλίου που υπόκεινται σε πλασματική μεταπλασία. Βάση της ανάλυσης που έγινε στην παρούσα έρευνα, η αυξημένη ηλικία, ο έγγαμος βίος και ο αυξημένος αριθμός κυήσεων σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την εμφάνιση HPV λοίμωξης. Τα άτομα εκείνα που συζούσαν με τον σύντροφό τους είχαν επίσης μειωμένη πιθανότητα λοίμωξης, με την HIV-θετική κατάσταση να είναι η μόνη που παρέμενε υψηλή ως παράγοντας κινδύνου. Μετά από πολλαπλές προσαρμογές του προγράμματος, το μορφωτικό επίπεδο, η πολυτεκνία, η ηλικία έναρξης των σεξουαλικών επαφών και το ιστορικό προηγούμενων ΣΜΝ που θεραπεύτηκαν στους προηγούμενους 12 μήνες δεν σχετίζονται με την εμφάνιση HPV. (13)

Σημαντικό είναι να αναφέρουμε και τον επιπολασμό της νόσου στον ανδρικό πληθυσμό, μιας και αρκετές μελέτες υποδηλώνουν ότι ο καρκίνος του πέους και του τραχήλου της μήτρας μοιράζονται τους ίδιους αιτιολογικούς παράγοντες. Αν και πιο σπάνιος, ο καρκίνος του πέους σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η καρκινογένεση θεωρείται ότι περιλαμβάνει δύο μονοπάτια: ένα που σχετίζεται με τη φλεγμονή και άλλες δερματικές παθήσεις του πέους και το άλλο που σχετίζεται με τη HPV λοίμωξη. Σύμφωνα με μελέτες περίπου το 1/3-1/4 των επιθετικών καρκίνων του πέους σχετίζονται με κάποιον hr-HPV. Οι ανδρικές λοιμώξεις είναι συνήθως ασυμπτωματικές, και αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει γιατί η επίπτωση των hr-HPV και των προκαρκινικών βλαβών συνεχώς αυξάνονται. Από τη στιγμή που ο κίνδυνος για μια HPV λοίμωξη και για την εμφάνιση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας επηρεάζεται δραματικά από την ανδρική συμπεριφορά, μια μεγαλύτερη κατανόηση της φυσικής ιστορίας των HPV λοιμώξεων στους άνδρες είναι κρίσιμη για την πρόληψη του καρκίνου. Κάποιοι από τους πιο συχνά αναφερόμενους παράγοντες κινδύνου για την απόκτηση μιας HPV λοίμωξης στους άνδρες, είναι ο αυξημένος αριθμός παλαιών και τωρινών σεξουαλικών συντρόφων, η έλλειψη περιτομής, η νεαρή ηλικία έναρξης των σεξουαλικών επαφών, η έλλειψη χρήσης προφυλακτικού, η ύπαρξη μιας συντρόφου με υψηλού βαθμού ενδοτραχηλικές πλακώδης βλάβες (HGCLC) και το κάπνισμα. (10)

Μια μελέτη της Elena Lopez-Diez et al 2017 από την Ισπανία, έδειξε πως σε 175 ζευγάρια, η επίπτωση του hr-HPV ήταν 45.1% στους άνδρες και 97.7% στις συντρόφους τους. Ο HPV16 ήταν ο πιο συχνός γονότυπος που εμφανίστηκε και ανιχνεύτηκε στο 21.1% των μολυσμένων ανδρών, με παραμονή του 55% στους 12 μήνες παρακολούθησης. Πολλαπλές hr-HPV βλάβες ανιχνεύτηκαν στο 26.3% των ανδρών. Κονδυλώματα διαγνώστηκαν στο 10.3%. Οι καπνιστικές συνήθειες (54.8% ναι, έναντι 34.1% όχι) και η παρουσία γεννητικών κονδυλωμάτων (77.2% ναι, έναντι 42% όχι) σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο για μια hr-HPV λοίμωξη στους άνδρες. Είναι ακόμη αδιευκρίνιστο αν μια επαναλοίμωξη είναι πιθανόν να συμβαίνει μεταξύ των ζευγαριών. Είχε δηλωθεί πως κάποια ανοσολογική προστασία από τα ιικά αντισώματα που παράγονται από παρελθοντική έκθεση θα μπορούσε να καταλήξει σε μειωμένη επίπτωση της τυχαίας λοίμωξης μεταξύ ζευγαριών με σταθερή σχέση. Επιπρόσθετα με τον HPV16, ο οποίος είναι ο πιο συχνός γονότυπος, και άλλοι επίσης γονότυποι αναμειγνύονται τόσο στις μεμονωμένες λοιμώξεις όσο και στις συλλοιμώξεις με τον HPV16. Κανένας από τους παράγοντες κινδύνου που μελετήθηκαν δεν σχετίστηκε με την εμφάνιση του HPV στην παρακολούθηση του επόμενου χρόνου. Ο ρυθμός κάθαρσης για τον HPV δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, παρόλα αυτά τα ευρήματα συνηγορούν πως ο ρυθμός αυτός είναι πιο γρήγορος στους άνδρες απ' ό,τι στις γυναίκες. Το κάπνισμα έχει επίσης συσχετιστεί με την εμμένουσα HPV λοίμωξη, τον πρωκτικό καρκίνο και τον καρκίνο του πέους στους άνδρες μέσω της πιθανής αύξησης του ιικού φορτίου λόγω της εξασθένησης της κυτταρολογικής απάντησης του οργανισμού. Οι άνδρες που παρουσίασαν γεννητικά κονδυλώματα είχαν μέχρι και 4 φορές αυξημένη πιθανότητα μιας hr-HPV λοίμωξης, πιθανώς επειδή οι χαμηλού κινδύνου γονότυποι που προκαλούν κονδυλώματα μοιράζονται την ίδια οδό μετάδοσης με άλλους υψηλού κινδύνου γονότυπους. Ευρήματα με τα οποία συμφωνεί και η ανακοίνωση από το Annals of oncology του 2017, η οποία επισημαίνει πως στην πραγματικότητα, άντρες που καπνίζουν και έχουν 5 ή περισσότερους σεξουαλικούς συντρόφους με τους οποίους έκαναν στοματικό σεξ, έχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ένα είδος στοματοφαρυγγικού καρκίνου. (10) Μια πρόσφατη μελέτη στην Αμερική έδειξε ότι 11 εκατομμύρια Αμερικανοί άνδρες έχουν προσβληθεί από HPV στην στοματική κοιλότητα. Αυτό σημαίνει πως 1 στους 9 άνδρες ηλικίας 18-69 ετών προσβάλλεται. Η μελέτη έδειξε πως άντρες και γυναίκες που είχαν έναν ή περισσότερους σεξουαλικούς συντρόφους είχαν το χαμηλότερο ποσοστό εμφάνισης στοματοφαρυγγικού καρκίνου. Ο κίνδυνος αυξήθηκε δραματικά, στο 7%, ανάμεσα σε άνδρες που κάπνιζαν και είχαν 2-4 στοματικούς σεξουαλικούς συντρόφους και στο 7.5% ανάμεσα σε άνδρες που δεν κάπνιζαν αλλά είχαν 5 ή περισσότερους σεξουαλικούς συντρόφους. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος (σχεδόν 15%) ήταν ανάμεσα σε άνδρες που και κάπνιζαν και είχαν 5 ή περισσότερους συντρόφους. Κάθε χρόνο στις Η.Π.Α. περίπου 16.500 περιπτώσεις στοματοφαρυγγικού καρκίνου διαγιγνώσκονται, εκ των οποίων οι 11.500 σχετίζονται με μια HPV λοίμωξη. Η σύσταση για πρόληψη είναι πολύ απλή, ο εμβολιασμός. Εάν δοθεί νωρίς προστατεύει ενάντια του τραχηλικού και πρωκτικού καρκίνου και πολύ πιθανόν και ενάντια του στοματοφαρυγγικού καρκίνου. (28) Έχει επίσης περιγραφεί ότι ασθενείς με γεννητικά κονδυλώματα ανήκουν σε ένα υψηλού κινδύνου γκρουπ για την εμφάνιση HPV σχετιζόμενων καρκίνων λόγω της αυξημένης πιθανότητας μόλυνσης με κάποιον ογκογενετικό γονότυπο. Σ' αυτήν την μελέτη η πρώιμη έναρξη των σεξουαλικών επαφών (<16 ετών) ήταν ο τρίτος πιο σημαντικός παράγοντας για την εμφάνιση μιας HPV λοίμωξης. Δεν φάνηκε να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της περιτομής και της επίπτωσης του HPV. Αν και η προστατευτική οδός δεν είναι εντελώς ξεκάθαρη, η περιτομή αρχικά είχε συσχετιστεί με μειωμένη εμφάνιση HPV λοιμώξεων στους

άνδρες. Η αφαίρεση της βαλάνου του πέους δυνητικά θα μπορούσε να μειώσει την πιθανότητα μια νέας λοίμωξης ή θα μπορούσε να αυξήσει το ποσοστό κάθαρσης μιας προηγούμενης. Δεν επιβεβαιώθηκε η αναμενόμενη προστατευτική χρήση του προφυλακτικού, καθώς ο ιός μπορεί να μεταδοθεί μέσω της δερματικής επαφής. Μάλιστα, η χρήση του προφυλακτικού έχει ειπωθεί πως είναι λιγότερο αποτελεσματική έναντι του HPV συγκριτικά με άλλα σεξουαλικά νοσήματα που μεταδίδονται μέσω των κολπικών εκκρίσεων ή του σπέρματος. (10)

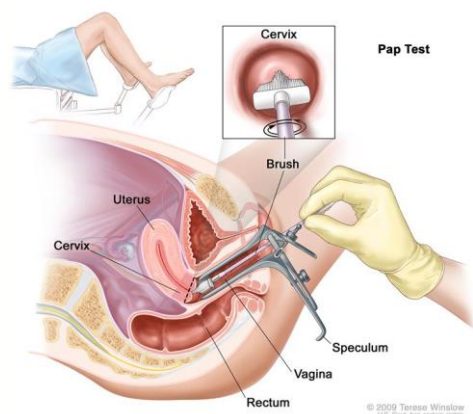
1.4

ΔΙΑΓΝΩΣΗ: Οι περισσότερες HPV λοιμώξεις καθαρίζονται μόνες τους, καθώς το ανοσοποιητικό σύστημα εντοπίζει τα ιικά σωματίδια και τα καταστρέφει. Εμμένουσες λοιμώξεις μπορεί να προκαλέσουν κυτταρικές αλλαγές. Αυτά τα παθολογικά κύτταρα μπορούν ακόμη να καταστραφούν από το ανοσοποιητικό σύστημα, αλλά επίσης μπορεί να παραμείνουν ή να συνεχίσουν να αναπτύσσονται. (6)

Συμβατικά, οι διαγνωστικές εξετάσεις έχουν βασιστεί στα κυτταρολογικά τεστ, γνωστά και ως παπ-τεστ. Στην συμβατική κυτταρολογία, κυτταρικό υλικό λαμβάνεται από τον τράχηλο με μια σπάτουλα ή βούρτσα και απλώνεται σε πλακάκι και στέλνεται για αξιολόγηση από τον κυτταρολόγο. Η κυτταρολογία υγρής φάσης είναι μια εναλλακτική εξέταση, όπου το δείγμα τοποθετείται σε συντηρητικό διάλυμα και μεταφέρεται στο εργαστήριο για αξιολόγηση. (12)

Το παπ-τεστ χρησιμοποιείται για να βρει κυτταρικές αλλαγές ή παθολογικά κύτταρα στον τράχηλο(αυτά τα παθολογικά κύτταρα μπορεί να είναι προ καρκινικά, καρκινικά, ή μπορεί να είναι και άλλα πράγματα επίσης). Αντιθέτως το HPV-τεστ ανιχνεύει τον ίδιο τον ιό, όχι κυτταρικές αλλαγές. Ο έλεγχος με παπ-τεστ σε συνδυασμό με το HPV-τεστ είναι ο καταλληλότερος για να ανιχνεύσει πρώιμους τραχηλικούς καρκίνους ή προ-καρκινικές αλλοιώσεις σε γυναίκες άνω των 30 ετών.

Η διάγνωση μιας πιθανής κακοήθειας, ξεκινάει με την φυσική εξέταση και τη λήψη ιστορικού και με μια πνευλική εξέταση, οποία περιλαμβάνει τον έλεγχο του κόλπου, του τραχήλου, της μήτρας, των σαλπίγγων, των ωθηκών και του ορθού. Στην συνέχεια γίνεται το παπ-τεστ, μια διαδικασία κατά την οποία λαμβάνονται κύτταρα από την επιφάνεια του κόλπου και του τραχήλου και εξετάζονται κάτω από το μικροσκόπιο για ύπαρξη πιθανής ανωμαλίας.



ΕΙΚΟΝΑ 2.Εξέταση τεστ-παπ.(National Cancer Institute, Updated: December 14, 2018)

Το HPV-test είναι μια εξέταση η οποία ελέγχει το δείγμα που λαμβάνεται για πιθανή ύπαρξη του DNA ή του RNA τύπων του ιού που είναι υπεύθυνοι για εμφάνιση καρκίνου. Αυτή η εξέταση μπορεί να γίνει χρησιμοποιώντας τα κύτταρα που λήφθηκαν κατά το παπ-τεστ ή μπορεί να γίνει μετά, αν τα αποτελέσματα του παπ-τεστ έδειξαν κάποιες συγκεκριμένες τραχηλικές ανωμαλίες. Η κολποσκόπηση είναι μια διαδικασία κατά την οποία ελέγχεται ο κόλπος και ο τράχηλος για παθολογικές αλλοιώσεις. Λαμβάνονται δείγματα και ελέγχονται στο μικροσκόπιο για την πιθανότητα βλάβης. Αν βρεθούν παθολογικά κύτταρα στο παπ-τεστ, τότε ο γιατρός μπορεί να ζητήσει να γίνει βιοψία. Στην βιοψία, ένα μικρό κομμάτι από τον τράχηλο κόβεται και ελέγχεται κάτω από το μικροσκόπιο από παθολόγους για σημάδια καρκίνου.

Η Αμερικάνικη καρκινική εταιρεία συστήνει ότι οι κοπέλες ηλικίας 21-29 ετών θα πρέπει να κάνουν παπ-τεστ κάθε 3 χρόνια. Δεν συστήνεται η παράλληλη χρήση και του HPV-τεστ, καθώς ο ιός είναι τόσο συχνός σ' αυτές τις ηλικίες που το συγκεκριμένο τεστ δεν είναι καθόλου χρήσιμο. Παρόλα αυτά, συστήνεται η χρήση του μετά από ένα παθολογικό αποτέλεσμα στο παπ-τεστ. Το πιο συχνό παθολογικό αποτέλεσμα του παπ-τεστ που συναντάμε είναι τα λεγόμενα ASC-US. Τα κύτταρα αυτά συνήθως δεν είναι προ καρκινικά, αλλά δεν είναι ούτε εντελώς φυσιολογικά, γ' αυτό και συστήνεται περαιτέρω έλεγχος με τη χρήση του HPV-τεστ για να φανεί αν κάποιος τύπος του HPV προκαλεί αυτές τις αλλαγές. Για γυναίκες ηλικίας 30-65 ετών συστήνεται ο έλεγχος με παπ-τεστ παράλληλα με το HPV-τεστ κάθε 5 χρόνια για την ανίχνευση πιθανού τραχηλικού καρκίνου. Τα χρονικά πλαίσια εξέτασης αλλάζουν εάν η γυναίκα είναι HIV θετική ή αν είχε εμφανίσει στο παρελθόν προ καρκινικές βλάβες. Αν φανεί στην εξέταση ότι υπάρχει HPV λοίμωξη και το παπ-τεστ είναι παθολογικό, ο ειδικός επαγγελματίας υγείας θα κατευθύνει τις υπόλοιπες εξετάσεις που πρέπει να γίνουν. Αν φανεί ότι υπάρχει HPV λοίμωξη αλλά το παπ-τεστ είναι φυσιολογικό, σημαίνει ότι υπάρχει ο ιός στη γεννητική οδό αλλά δεν έχουν ανιχνευτεί κυτταρικές αλλαγές. Σ' αυτήν την περίπτωση υπάρχουν δύο εναλλακτικές: επανάληψη του τεστ σε 12 μήνες, όπου αν το τεστ βγει φυσιολογικό γίνεται επιστροφή στον έλεγχο ρουτίνας, ή αν το τεστ βγει πάλι παθολογικό θα χρειαστεί να γίνουν περαιτέρω εξετάσεις. Η δεύτερη περίπτωση είναι ο επαγγελματίας υγείας να προτείνει τον έλεγχο ειδικά για τους τύπους HPV16 και HPV18 (μιας και είναι οι πιο συχνόι γονότυποι που μπορούν να προκαλέσουν καρκίνο). Αν βγει θετικό, τότε θα χρειαστούν περαιτέρω εξετάσεις και αν βγει αρνητικό, τότε γίνεται ένα επανέλεγχος σε 12 μήνες με το συνδυασμένο τεστ.(1)

Η πρόγνωση εξαρτάται από το στάδιο του καρκίνου (το οποίο καθορίζεται από το μέγεθος του όγκου και το κατά πόσο επηρεάζει ένα τμήμα του τραχήλου ή όλον τον τράχηλο, αν έχει εξαπλωθεί στους παρακείμενους λεμφαδένες ή σε άλλα σημεία του σώματος), από το είδος του καρκίνου, από την ηλικία της ασθενούς και την γενική κατάσταση της υγείας της, από τον τύπου του HPV με το οποίο έχει μολυνθεί, εάν η ασθενής έχει μολυνθεί με τον ιό του HIV και αν ο καρκίνος εμφανίζεται πρώτη φορά ή είναι επανεμφανιζόμενος. Έτσι οι θεραπευτικές επιλογές βασίζονται στα εξής κριτήρια: στο στάδιο και τον τύπο του καρκίνου, στην ηλικία της ασθενούς και στην επιθυμία της για τεκνοποίηση.

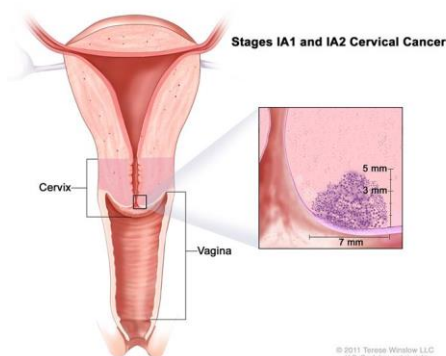
Υπάρχουν 3 τρόποι που ο καρκίνος μπορεί να εξαπλωθεί στον οργανισμό, μέσω ιστών, μέσω του λεμφικού συστήματος και μέσω του αίματος. Η διαδικασία εξάπλωσης λέγεται μετάσταση, όπου καρκινικά κύτταρα από τον αρχικό όγκο αποσπώνται και ταξιδεύουν μέσω της λέμφου ή του αίματος σε άλλα σημεία του σώματος όπου αναπτύσσονται.

Προκειμένου να γίνει η σταδιοποίηση, χρησιμοποιούνται κάποιες εξετάσεις, όπως 1) η αξονική, με ή χωρίς σκιαγραφικό, 2) το PET scan, στο οποίο χορηγείται διάλυμα γλυκόζης και γίνονται λήψεις με τον scanner, όπου τα καρκινικά κύτταρα φαίνονται πιο φωτεινά, 3) η μαγνητική τομογραφία (MRI), 4) ο υπέρηχος, 5) η ακτινογραφία θώρακος, 6) η κυστεοσκόπηση, όπου ελέγχεται η κύστη και η ουρήθρα για πιθανές μεταστάσεις, 7) η λαπαροσκόπηση, με σκοπό να ελεγχθεί το εσωτερικό της κοιλιακής χώρας για την ύπαρξη τυχόν καρκινικών κυττάρων και 8) η χειρουργική σταδιοποίηση, η οποία εφαρμόζεται κυρίως σε κλινικές μελέτες. Τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων ελέγχονται μαζί με την αρχική βιοψία προκειμένου να καθοριστεί το στάδιο της νόσου.

Στάδια του καρκίνου: Καρκίνωμα In situ(στάδιο 0), στάδιο I, στάδιο II, στάδιο III, στάδιο IV. Αφότου ο καρκίνος έχει διαγνωστεί, γίνονται εξετάσεις για να διευκρινιστεί αν τα καρκινικά κύτταρα έχουν εξαπλωθεί και σε άλλα σημεία του σώματος εκτός του τραχήλου. Αυτή η διαδικασία λέγεται σταδιοποίηση και είναι πολύ σημαντική προκειμένου να καθοριστεί το στάδιο της ασθένειας και συνεπώς η καταλληλότερη θεραπεία.

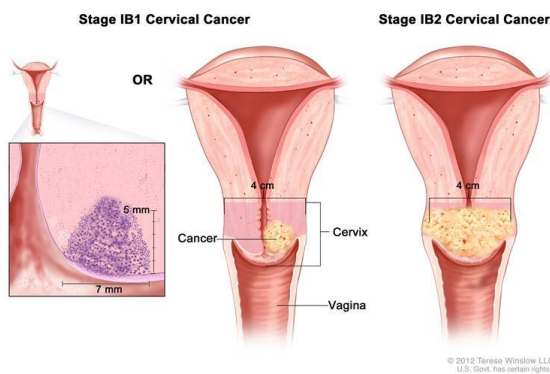
1. Καρκίνωμα In situ: στο καρκίνωμα, παθολογικά κύτταρα βρίσκονται στις ενδότερες στοιβάδες του τραχήλου. Τα κύτταρα αυτά μπορούν να γίνουν καρκινικά και να εξαπλωθούν στους παρακείμενους ιστούς.
2. Στάδιο I: στο 1^ο στάδιο, ο καρκίνος βρίσκεται μόνο στον τράχηλο. Το στάδιο αυτό χωρίζεται σε δυο υποκατηγορίες, ανάλογα με την ποσότητα των καρκινικών κυττάρων που υπάρχουν.

Στάδιο IA: στο στάδιο IA1 και IA2 υπάρχει μόνο ένα πολύ μικρό ποσοστό καρκινικών κυττάρων που μπορεί να φανεί μόνο στο μικροσκόπιο. Στο στάδιο IA1, ο όγκος δεν έχει βάθος πάνω από 3 χιλιοστά και πλάτος πάνω από 7 χιλιοστά ενώ στο στάδιο IA2 το βάθος δεν ξεπερνάει τα 5 χιλιοστά και το πλάτος τα 7 χιλιοστά.



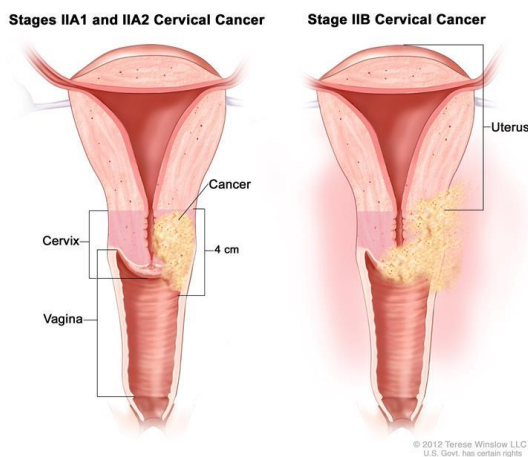
ΕΙΚΟΝΑ 3. Στάδιο IA1 ΚΑΙ IA2 του τραχηλικού καρκίνου. (National Cancer Institute, Updated: December 14, 2018)

Στάδιο IB: στο στάδιο IB1 ο καρκίνος μπορεί να φανεί μόνο με μικροσκόπιο και είναι πάνω από 5 χιλιοστά σε βάθος και πάνω από 7 χιλιοστά σε πλάτος ή μπορεί να φανεί χωρίς μικροσκόπιο και έχει μέγεθος ≤ 4 εκατοστά. Στο στάδιο IB2 ο καρκίνος μπορεί να φανεί χωρίς μικροσκόπιο και είναι >4 εκατοστά.



ΕΙΚΟΝΑ 4. Στάδια IB1 και IB2 του τραχηλικού καρκίνου. (National Cancer Institute, Updated: December 14, 2018)

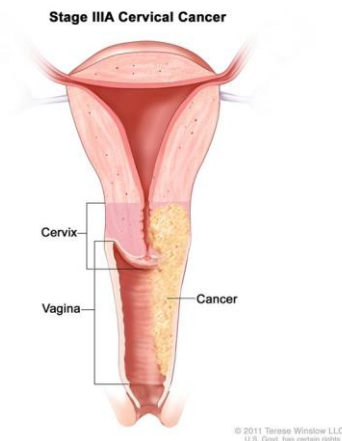
3. Στάδιο II: στο 2^ο στάδιο ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί πέραν του τραχήλου, αλλά όχι στο πυελικό τοίχωμα ή στο κατώτερο τμήμα του κόλπου. Στα στάδια IIA1 και IIA2, ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί πέρα από τον τράχηλο, στον κόλπο. Στο στάδιο IIA1, ο όγκος μπορεί να φανεί χωρίς μικροσκόπιο και είναι ≤ 4 εκατοστά. Στο στάδιο IIA2, ο όγκος μπορεί να φανεί χωρίς μικροσκόπιο και είναι ≥ 4 εκατοστά. Στο στάδιο IIB, ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί πέρα από τον τράχηλο, στους ιστούς γύρω από την μήτρα, αλλά όχι στο πυελικό τοίχωμα.



ΕΙΚΟΝΑ 5. Στάδιο II του τραχηλικού καρκίνου. (National Cancer Institute, Updated: December 14, 2018)

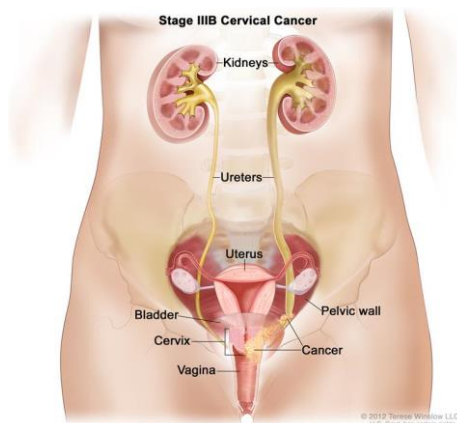
4. Στάδιο III: στο 3^ο στάδιο, ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί στο κατώτερο 1/3 του κόλπου και/ή στο πυελικό τοίχωμα και/ή έχει προκαλέσει νεφρικές βλάβες.

Στάδιο IIIA: σ' αυτό το στάδιο ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί στο κατώτερο 1/3 κομμάτι του κόλπου, αλλά όχι στο πυελικό τοίχωμα.



ΕΙΚΟΝΑ 6. Στάδιο IIIA του τραχηλικού καρκίνου. (National Cancer Institute, Updated: December 14, 2018)

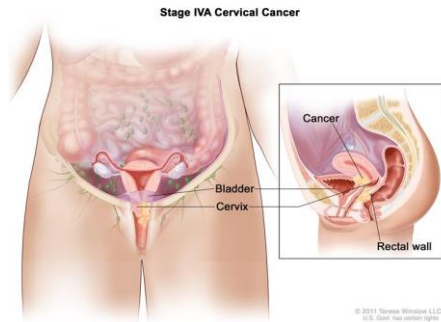
Στάδιο IIIB: σ' αυτό το στάδιο ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί στο πυελικό τοίχωμα και/ή ο όγκος έχει μεγαλώσει σε μέγεθος αρκετά ώστε να μπλοκάρει τους ουρητήρες, κάτι μπορεί να οδηγήσει σε διόγκωση των νεφρών ή ακόμη και σε διακοπή της λειτουργίας τους.



ΕΙΚΟΝΑ 7. Στάδιο IIIB του τραχηλικού καρκίνου. (National Cancer Institute, Updated: December 14, 2018)

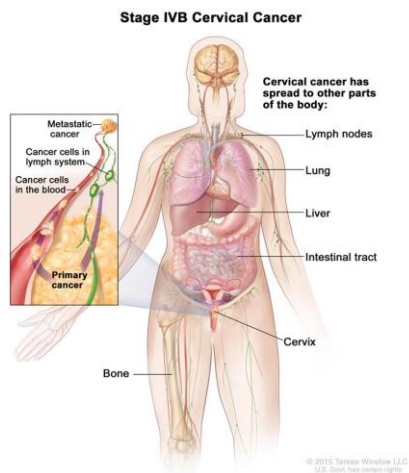
5. Στάδιο IV: στο 4^ο στάδιο, ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί πέρα από την πύελο, ή μπορεί να φανεί στο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης και/ή του ορθού, ή έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος.

Στάδιο IVA: σ' αυτό το στάδιο ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί στα γειτονικά όργανα, όπως η ουροδόχος κύστη ή το ορθό.



ΕΙΚΟΝΑ 8. Στάδιο IVA του τραχηλικού καρκίνου. (National Cancer Institute, Updated: December 14, 2018)

Στάδιο IVB: σ' αυτό το στάδιο ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος, όπως στους λεμφαδένες, στους πνεύμονες, στο συκώτι, στο έντερο ή στα κόκκαλα.



ΕΙΚΟΝΑ 9. Στάδιο IVB του τραχηλικού καρκίνου. (National Cancer Institute, Updated: December 14, 2018)

Ο επαναλαμβανόμενος καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο καρκίνος ο οποίος έχει υποτροπιάσει (επανέλθει) μετά από τη θεραπεία του. Μπορεί να εμφανιστεί στον τράχηλο ή σε άλλα μέρη του σώματος. (21)

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ: Διαχείριση των παθολογικών κολπικών εξετάσεων: δεδομένου της επίπτωσης της εμφάνισης του hrHPV στο HSIL/VAIN/3 και στον κολπικό καρκίνο, η αρνητική προγνωστική αξία του hrHPV ελέγχου είναι πολύ υψηλή και συνεπώς διαβεβαιώνει πως η πιθανότητα για καρκίνο είναι χαμηλή. Παρομοίως, υγιής ασυμπτωματικές γυναίκες με αρνητικό hrHPV τεστ και αρνητική κυτταρολογία βρίσκονται σε εξαιρετικά χαμηλό κίνδυνο και δεν χρειάζονται μελλοντικό έλεγχο αν έχουν κάνει υστερεκτομή για καλοήγη λόγο και δεν έχουν ιστορικό προκαρκινικής ή καρκινικής αλλοίωσης. Αν και κάποιες γνώσεις που υπάρχουν σχετικά με τη φυσική ιστορία του HPV και τις καρκινικές βλάβες μπορούν να χρησιμοποιηθούν προκειμένου να αποφασιστεί η διαχείριση των περιστατικών VAIN, είναι σημαντικό να μένει στα υπόψιν πως η επίπτωση των κολπικών καρκίνων είναι μικρότερη από αυτήν των τραχηλικών, συνεπώς θα πρέπει να γίνεται σωστή αξιολόγηση των περιστατικών για να μην γίνει υπερδιάγνωση. Γυναίκες με ιστορικό πρόσφατης θεραπείας για HSIL/CIN2/3 ή τραχηλικού καρκίνου θα πρέπει να υπόκεινται σε επιτήρηση σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες. Συνεπώς η λογική συνέχεια των γυναικών μετά από θεραπεία για HSIL ή καρκίνο είναι η ίδια με τις χαμηλού κινδύνου

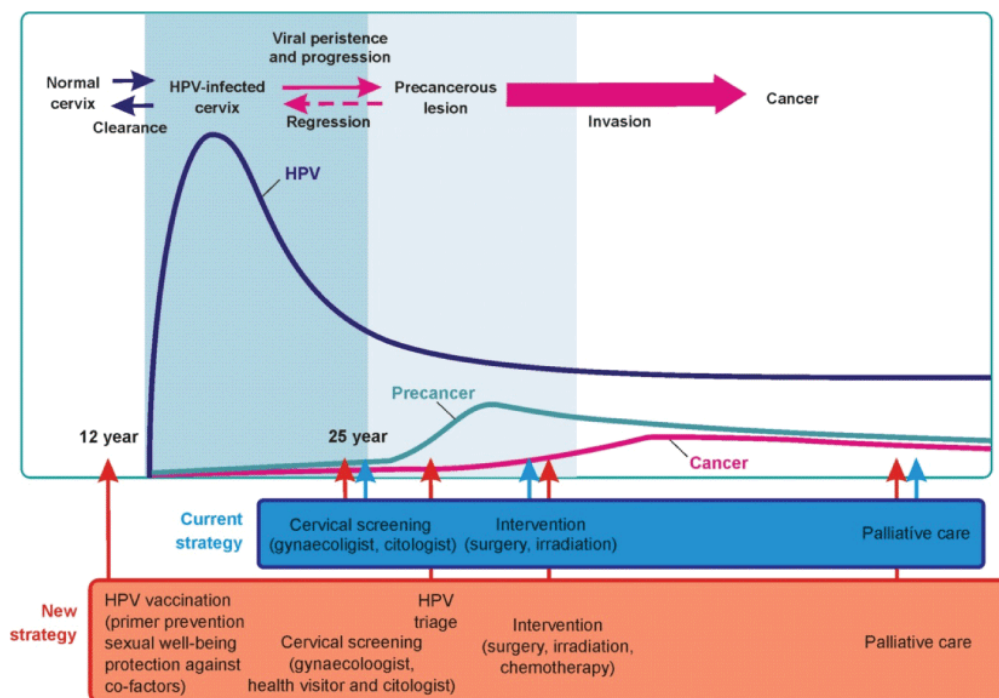
γυναίκες αφού είχαν αρνητικά αποτελέσματα στην παρακολούθηση τους και γι' αυτό επιστρέφουν στην επιτήρηση ρουτίνας για 20 χρόνια.

Ένα ASC-US αποτέλεσμα στην κολπική καλλιέργεια, παρόμοιο με αυτό της τραχηλικής, είναι ένα μη-ειδικό κατ' αντιστοιχία τεστ και θα έπρεπε να οδηγεί στο επόμενο βήμα της διαχείρισης των περιστατικών. Προτείνεται η κολπική κολποσκόπηση να διαφέρει από τις υπόλοιπες εξετάσεις, οι οποίες θα πρέπει να επαναλαμβάνονται σε ένα χρόνο για τις γυναίκες με είτε ASC-US, είτε LSIL και αν παραμένει το hrHPV θετικό, η γυναίκα θα πρέπει να προχωράει σε κολπική κολποσκόπηση με βιοψία από τα σημεία των βλαβών. Γυναίκες που έχουν διπλό αρνητικό αποτέλεσμα στον παράλληλο έλεγχο μπορούν να επιστρέψουν στον έλεγχο ρουτίνας, ο οποίος θα πρέπει να διακόπτεται αν είχε γίνει υστερεκτομή για καλοήγη νόσο ή να συνεχίζεται για 20 χρόνια αν είχε υπάρχει HSIL βλάβη ή καρκίνος. Τελικώς, γυναίκες με θετικό hrHPV τεστ και αρνητική κυτταρολογική εξέταση, θα πρέπει να επαναλάβουν τον έλεγχο σε ένα χρόνο, με οποιαδήποτε παθολογία να συνηγορεί για διένεξη κολποσκόπησης.

Θεραπεία για VAIN: η VAIN μπορεί να θεραπευτεί με διαφορετικούς τρόπους γι' αυτό και δεν υπάρχει κάποια στάνταρ θεραπεία. Η επιλογή λοιπόν θα πρέπει να γίνεται με βάση τις επιθυμίες της γυναίκας, καθώς επίσης και την εμπειρία του επαγγελματία υγείας. Σε γενικές γραμμές, δεν συστήνεται να θεραπεύονται LSIL/VAIN1 βλάβες, καθώς συνήθως αντιπροσωπεύουν μια καλοήγη HPV λοίμωξη του αναπαραγωγικού, παρόλα αυτά, υπάρχουν κλινικά συμπτώματα στα οποία η θεραπεία προτιμάται, όπως η κοσμητική αφαίρεση αιμορραγικών ή ογκωδών κονδυλωμάτων. Θεραπεία συστήνεται για ιστολογικά HSIL/VAIN3 τα οποία θεωρούνται οι πρώιμες βλάβες του κολπικού καρκίνου. Το VAIN2 αντιπροσωπεύει μια ενδιάμεση κατάσταση, η οποία έχει την πιθανότητα να υποστρέψει. Οι τοπικές θεραπείες που εφαρμόζονται περιλαμβάνουν την αφαίρεση με λέιζερ διοξειδίου του άνθρακα και εκτομή. Γυναίκες με κολπικό καρκίνο θα πρέπει να παραπέμπονται σε γυναικολόγο για περαιτέρω εκτίμηση. Για γυναίκες με διαγνώσεις χαμηλού κινδύνου, όπως LSIL/VAIN1/VAIN2 p16(-), συστήνεται να επαναλαμβάνουν την εξέταση ένα χρόνο μετά. Αν η εξέταση είναι διπλά αρνητική, συστήνεται η διακοπή του ετήσιου ελέγχου και η επιστροφή στα προ- διάγνωσης επίπεδα. Για γυναίκες με εμμένουσα LSIL/VAIN1 βλάβη πέρα των 2 χρόνων, θα ήταν φρόνιμο να επαναλαμβάνεται ο έλεγχος κάθε 2-3 χρόνια. Μετά από θεραπεία για HSIL/VAIN3/VAIN2 p-16 (+), συστήνεται επανέλεγχος σε 12 μήνες και κολπική κολποσκόπηση αν τα αποτελέσματα δείχνουν hrHPV ή μια βλάβη μεγαλύτερη από LSIL. Συνοψίζοντας, ο κολπικός καρκίνος είναι μια σπάνια HPV σχετιζόμενη κακοήθεια, η οποία μπορεί να διαγνωστεί μέσω κολπικής κυτταρολογίας ή HPV τεστ. Δεν συστήνεται ο έλεγχος του γενικού πληθυσμού για τέτοιες βλάβες. Γυναίκες με παθολογικά κολπικά τεστ μετά από υστερεκτομή είναι σε χαμηλό κίνδυνο να αποκτήσουν μια HSIL/VAIN2/3 και ακόμη χαμηλότερο κίνδυνο να αποκτήσουν επιθετικό καρκίνο. Προτείνεται ένας αλγόριθμος για να αναγνωρίζονται οι γυναίκες που βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο και θα πρέπει να κάνουν κολποσκόπηση και βιοψία στις κολπικές βλάβες. Αυτές περιλαμβάνουν γυναίκες με HSIL, ASC-H, ή AGC κολπική κυτταρολογία και γυναίκες με εμμένουσα hrHPV λοίμωξη πάνω από 1 χρόνο ή εμμένουσα ASC-US/LSIL βλάβη πάνω από 1 χρόνο.(23)

Σύμφωνα με την Αμερικάνικη ένωση πρόληψης και αντιμετώπισης των νοσημάτων, γυναίκες ηλικίας 21-24 ετών θα πρέπει να αντιμετωπίζονται πιο συντηρητικά λόγω του χαμηλού κινδύνου εμφάνισης καρκίνου και της πιθανής βλάβης που μπορεί να προκληθεί από την υπερ-θεραπεία. Για τις γυναίκες αυτού του γκρουπ που εμφανίζουν ASC-US ή χαμηλού κινδύνου βλάβες, θα πρέπει να επαναλάβουν την εξέταση σε 12 μήνες ή αν είναι >25 ετών μπορούν να κάνουν το HPV-τεστ. Για γυναίκες με ASC-US που είναι όμως HPV-αρνητικές, συστήνεται επανάληψη του παπ-τεστ σε 3 χρόνια. Για γυναίκες που έχουν φυσιολογική κυτταρολογία αλλά έχουν έλλειψη ενδοτραχηλικών κυττάρων, δεν χρειάζεται επανάληψη του παπ-τεστ. Για γυναίκες που έχουν μη-ικανοποιητική κυτταρολογία, ανεξαρτήτως του HPV

αρνητικού αποτελέσματος, θα πρέπει να επαναλαμβάνουν την εξέταση σε 2-4 μήνες. Για γυναίκες με φυσιολογικό παπ-τεστ αλλά θετικό HPV-τεστ συστήνεται η ταυτοποίηση των γονοτύπων και αν στα αποτελέσματα φανεί ο HPV16 ή 18 θα πρέπει να ακολουθήσει αμέσως κολποσκόπηση, αλλιώς επαναλαμβάνουν το συνδυαστικό τεστ σε 1 χρόνο. Τέλος, γυναίκες με χαμηλού ή υψηλού βαθμού βλάβη θα πρέπει να παραπέμπονται σε έναν πιο ειδικό επαγγελματία υγείας. (5)



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 5. Πορεία εξέλιξης του ιού και ενδεικτικές παρεμβάσεις. (The American Cancer Society, Last Medical Review: October 9, 2017)

Υπάρχουν διαφορετικά είδη θεραπείας για τις ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Κάποιες θεραπείες είναι κλασικές και κάποιες ελέγχονται σε κλινικές μελέτες. Θεραπευτικές επιλογές ανάλογα με το στάδιο της νόσου.

1) Καρκίνωμα In situ (στάδιο 0): Η θεραπεία του καρκινώματος In situ μπορεί να περιλαμβάνει τα εξής:

- Κωνοειδής εκτομή, όπως με ψυχρό μαχαίρι, με διαδικασία ηλεκτροχειρουργικής αποκοπής βρόχου (LEEP), ή με χειρουργική λέιζερ.
- Υστερεκτομή για γυναίκες που δεν μπορούν ή δεν θέλουν να κάνουν άλλα παιδιά. Αυτό γίνεται μόνο αν ο όγκος δεν μπορεί να αφαιρεθεί πλήρως με κωνοειδή εκτομή.
- Εσωτερική ακτινοθεραπεία για γυναίκες που δεν μπορούν να κάνουν χειρουργείο.

2) Στάδιο IA: ο καρκίνος του τραχήλου στο στάδιο IA, χωρίζεται στα στάδια IA1 και IA2. Η θεραπεία για τον στάδιο IA1 μπορεί να περιλαμβάνει τα εξής:

- Κωνοειδής εκτομή
- Συνολική υστερεκτομή με ή χωρίς διμερή σαλπιγγο-ωοθηκεκτομή.

Η θεραπεία για το στάδιο IA2 μπορεί να περιλαμβάνει τα εξής:

- Προσαρμοσμένη ριζική υστερεκτομή και αφαίρεση των λεμφαδένων
- Ριζική τραχηλεκτομή
- Εσωτερική ακτινοθεραπεία για γυναίκες που δεν μπορούν να κάνουν χειρουργείο.

3) Στάδια IB και IIA:

- Ακτινοθεραπεία παράλληλα με χημειοθεραπεία
- Ριζική υστερεκτομή και αφαίρεση των πυελικών λεμφαδένων, με ή χωρίς ακτινοθεραπεία της πυέλου, αλλά με χημειοθεραπεία.
- Ριζική τραχηλεκτομή
- Χημειοθεραπεία που ακολουθείται από χειρουργείο.
- Μόνο ακτινοθεραπεία

4) Στάδια IIB, III IVA:

- Ακτινοθεραπεία παράλληλα με χημειοθεραπεία
- Χειρουργείο για αφαίρεση των πυελικών λεμφαδένων, ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία με ή χωρίς χημειοθεραπεία.
- Εσωτερική ακτινοθεραπεία
- Δόσεις χημειοθεραπείας για να ελαττωθεί ο όγκος, ακολουθούμενες από χειρουργείο.
- Μια σειρά δόσεων ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας μαζί, ακολουθούμενη από χημειοθεραπεία

5) Στάδιο IVB:

- Ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία ως καταπραϋντική θεραπεία για τα συμπτώματα που προκαλεί ο καρκίνος και βελτίωση της ποιότητας ζωής
- Χημειοθεραπεία και στοχευμένη θεραπεία

Θεραπεία επανεμφανιζόμενου καρκίνου:

- Ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία
- Χημειοθεραπεία και στοχευμένη θεραπεία
- Χημειοθεραπεία ως καταπραϋντική θεραπεία για τα συμπτώματα που προκαλεί ο καρκίνος και βελτίωση της ποιότητας ζωής
- Πυελική εξάρθρωση
- Κλινικές μελέτες νέων αντικαρκινικών φαρμάκων

Φυσικά όλες οι θεραπείες πρέπει να λαμβάνουν υπόψιν εκτός από το στάδιο του καρκίνου, την ηλικία της ασθενούς και την επιθυμία της για τεκνοποίηση. (21)

1.5

Οι καρκίνοι που σχετίζονται με τον HPV περιλαμβάνουν αυτούς του τραχήλου της μήτρας, του κόλπου, το αιδίου, του πέους, του πρωκτού, του ορθού και του στοματοφάρυγγα. Επειδή πάνω από το 80% όλων αυτών των καρκίνων

εμφανίζονται στον τράχηλο, σχεδόν όλες οι μελέτες σχετικά με την πρόληψη των

| Vaccine – productname | HPV types | Vaccinecomposition |
|------------------------------|---------------------------|---|
| bHPV– Cervarix® | 16-18 | Type 16 L1 protein 20 µg Type 18 L1 protein 20 µg Adjuvanted by AS04, containing: - MPL ^a 50 µg - Adsorbed on Al(OH) ₃ 0.5 mg |
| qHPV– Gardasil®/Silgard® | 6-11-16-18 | Type 6 L1 protein 20 µg Type 11 L1 protein 40 µg Type 16 L1 protein 40 µg Type 18 L1 protein 20 µg Adsorbed on amorphous aluminumhydroxyphosphates ulfate adjuvant (225 µg) |
| 9vHPV– Gardasil-9® | 6-11-16-18-31-33-45-52-58 | Type 6 L1 protein 30 µg Type 11 L1 protein 40 µg Type 16 L1 protein 60 µg Type 18 L1 protein 40 µg Type 31 L1 protein 20 µg Type 33 L1 protein 20 µg Type 45 L1 protein 20 µg Type 52 L1 protein 20 µg |

προφυλακτικών εμβολίων από την HPV λοίμωξη σχετίζονται με τις τραχηλικές
δυσπλασίες.

| | | |
|--|--|---|
| | | Type 58 L1 protein 20 µg Adsorbed on amorphous aluminum hydroxyphosphatesulfate adjuvant (500 µg) |
|--|--|---|

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Σύνοψη των χαρακτηριστικών των αδειοδοτημένων εμβολίων κατά της HPV λοίμωξης. (Pier Luigi Lopalco. Spotlight on the 9-valent HPV vaccine, Drug Design, Development and Therapy:11 35–44, 2017.)

Το 2006 ο ευρωπαϊκός οργανισμός φαρμάκων ενέκρινε το τετραδύναμο εμβόλιο (Gardasil) κατά του HPV 6/11/16/18 και το 2007 το δυδύναμο (Cervarix) εμβόλιο κατά του HPV 16/18 για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και άλλων ασθενειών που σχετίζονται με τον HPV. Μέχρι και το 2016, 21 από τα 28 κράτη μέλη της ευρωπαϊκής ένωσης έχουν ξεκινήσει προγράμματα εθνικού εμβολιασμού. Τον Δεκέμβριο του 2014, έναν νέο εννιαδύναμο εμβόλιο (Gardasil9) εγκρίθηκε από τον αμερικάνικο οργανισμό τροφίμων και φαρμάκων και πήρε άδεια κυκλοφορίας από την ευρωπαϊκή επιτροπή τον Ιούνιο του 2015. Το εμβόλιο αυτό περιλαμβάνει τους HPV τύπους 6,11,16,18,31,33,45,52 και 58. Οι επιπλέον υψηλού κινδύνου τύποι που συμπεριελήφθησαν θα πρέπει να προσφέρουν μια μεγαλύτερη προστασία ενάντια των HPV τύπων (περίπου στο 19% σε σχέση με το τετραδύναμο και αυτή η κάλυψη υπολογίζεται στο 75% ανεξαρτήτως των προκαρκινικών αλλοιώσεων του κόλπου, του αιδίου, του πρωκτού και του τραχήλου) που σχετίζονται με καρκίνους, συνεπώς βελτιώνοντας την συνολική επίπτωση των εμβολιαστικών προγραμμάτων, καθώς προσφέρει κάλυψη για το 85% των CIN3 βλαβών και το 90% των τραχηλικών καρκίνων και είναι διαθέσιμο σε 2 δόσεις. Τα ποσοστά εμβολιαστικής κάλυψης ποικίλουν στις χώρες της Ευρώπης, από 30% σε κάποιες χώρες, μέχρι και 80% σε άλλες.(27),(12),(28), (3)

Η ACIP συστήνει ότι ο εμβολιασμός κατά του HPV θα πρέπει να ξεκινάει στην ηλικία των 11-12 ετών, με έναρξη ακόμη και από τα 9 έτη. Ο εμβολιασμός επίσης συστήνεται για γυναίκες ηλικίας 13-26 ετών και για αγόρια ηλικίας 13-21 ετών, με παράταση μέχρι και την ηλικία των 26 ετών. Και τα 3 εμβόλια χορηγούνται σε 3 δόσεις, με την 2^η δόση να είναι 1-2 μήνες μετά την 1^η και την 3^η να είναι 6 μήνες μετά την 1^η. Αν το πρόγραμμα διακοπεί δεν χρειάζεται να ξεκινήσει πάλι από τη αρχή. (28)

Ο εμβολιασμός κατά του HPV είναι σχετικά χαμηλός στις Η.Π.Α. Το 2012, μια εθνική μελέτη έδειξε ότι μόλις 54% των κοριτσιών ηλικίας 13-17 ετών έχουν λάβει τουλάχιστον μια δόση του εμβολίου, αλλά μόνο 33% είχαν λάβει και τις 3 δόσεις. Το ποσοστό είναι ακόμη πιο χαμηλό στα αγόρια. Η συνολική επίπτωση και των υψηλών και των χαμηλών κινδύνων HPV ήταν 42.5% ανάμεσα στα θήλυ άτομα ηλικίας 14-59 ετών. Οι γονότυποι χαμηλού κινδύνου 6 και 11 και του υψηλού κινδύνου 16 και 18 ανιχνεύτηκαν στο 8.8% των θηλέων συμμετεχόντων. Το ποσοστό αυτό ήταν χαμηλότερο στις γυναίκες, με ένα μέσο όρο γεννητικών κονδυλωμάτων 1.6%, σε σύγκριση με το 4.8% για τους ομοφυλόφιλους άνδρες και 6% για τους ετεροφυλόφιλους.(20)

Όπως συστήνει και η Αμερικάνικη ένωση πρόληψης και ελέγχου των νοσημάτων, όλα τα κορίτσια και τα αγόρια ηλικίας 11-12 ετών θα πρέπει να εμβολιαστούν, ξεκινώντας μάλιστα από την ηλικία των 9 ετών. Υπάρχουν εμβόλια για αγόρια και άντρες που μπορούν να εμβολιαστούν μέχρι την ηλικία των 21 και για κορίτσια και

κοπέλες μέχρι την ηλικία των 26 ετών αν δεν έχουν προλάβει να εμβολιαστούν σε πιο μικρή ηλικία. Το εμβόλιο επίσης συστήνεται για ομοφυλόφιλους και αμφιφυλόφιλους άνδρες μέχρι την ηλικία των 26 ετών. Επίσης συστήνεται σε άτομα που έχουν χαμηλό ανοσοποιητικό σύστημα.(5)

Τα εμβόλια κατά του HPV μπορούν να προλάβουν τη λοίμωξη από τύπους του HPV που δυνητικά μπορούν να προκαλέσουν καρκίνο και γεννητικά κονδυλώματα, ειδικά αν γίνουν σε νεαρή ηλικία. Η Αμερικάνικη καρκινική εταιρεία συνιστά τον εμβολιασμό ρουτίνας για κορίτσια και αγόρια από την ηλικία των 11-12 ετών. Επίσης συστήνεται ο εμβολιασμός για τα κορίτσια ηλικίας 13-26 ετών και για τα αγόρια ηλικίας 13-21 ετών. Για άτομα ηλικίας 22-26 ετών που δεν έχουν εμβολιαστεί ή που δεν έχουν ολοκληρώσει τον κύκλο των εμβολίων είναι σημαντικό να σημειωθεί πως ο εμβολιασμός στις μεγαλύτερες ηλικίες είναι λιγότερο αποτελεσματικός στην προστασία έναντι μιας λοίμωξης. Όσο αφορά στην ασφάλεια των εμβολίων, όλα τα εμβόλια έχουν ελεγχθεί σε χιλιάδες ατόμων ανά τον κόσμο πριν εγκριθούν και συνεχίζουν να ελέγχονται σχετικά με την ασφάλειά τους.(1)

Από την έναρξη κυκλοφορίας τους στην αρχή του 2006, πάνω από 200 εκατομμύρια δόσεις των HPV εμβολίων έχουν διανεμηθεί παγκοσμίως. Ο Π.Ο.Υ. συστήνει ότι τα εμβόλια αυτά που εντάχθηκαν σε εθνικά προγράμματα εμβολιασμού θα πρέπει να: προλαμβάνουν την εμφάνιση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και/ή άλλων ασθενειών που σχετίζονται με τον HPV, η εισαγωγή τους να είναι εφικτή με διασφάλιση της οικονομικής σταθερότητας και να λαμβάνεται υπόψη η αποτελεσματικότητα των στρατηγικών εμβολιασμού στις χώρες στις οποίες διανέμεται. (29)

Από το 2008, τα προγράμματα εμβολιασμού εντάχθηκαν στις περισσότερες χώρες της Ευρώπης. Μέχρι το 2012, 19 από τις 29 χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης είχαν εγκαταστήσει προγράμματα εμβολιασμού ρουτίνας και 10 χώρες είχαν επίσης ξεκινήσει προγράμματα συνοδευτικά για τα κορίτσια που είχαν ξεπεράσει το αρχικό ηλικιακό όριο. Παρά τις προσπάθειες που έγιναν από μεμονωμένα κράτη μέλη, τα ποσοστά κάλυψης του οικονομικού ποσού που απαιτείται για την αγορά των εμβολίων, ήταν πολύ χαμηλά σε σχέση με το αναμενόμενο. Επιπροσθέτως, ο ηλικιακός στόχος και το σύστημα παραλαβής και διάθεσης των εμβολίων διαφέρει από χώρα σε χώρα, καθιστώντας έτσι δύσκολη την οργάνωσή τους. Είναι φανερό πως ο συνδυασμός του ελέγχου και των εμβολίων θα προσφέρει την πιο αποτελεσματική και μακροπρόθεσμη προστασία έναντι του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η εισαγωγή του εμβολίου σε ευρύτερη κλίμακα σε συνδυασμό με τα προγράμματα ελέγχου έχει τη δυνατότητα να ελαττώσει τα ποσοστά θνησιμότητας, ειδικά ανάμεσα σε νέες γυναίκες. Παρόλα αυτά, στο μέλλον, το εμβολιασμός μπορεί να επιτρέψει την μείωση των προγραμμάτων screening μέσω διαφοροποίησης της ηλικίας έναρξης του ελέγχου, αύξησης του χρονικού ορίου μεταξύ των ελέγχων ή ακόμη και μέσω της ρύθμισης του καταλληλότερου χρόνου μεταξύ εμβολιασμού και ελέγχου. Όλες αυτές οι αλλαγές μπορούν να μεταφραστούν σε νέες στρατηγικές για ανοσοπροφύλαξη των γυναικών και πιθανών να μπορέσουν να παρέχουν νέες αποδείξεις σχετικά με το κόστος και την αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού. (19)

Η κατανόηση του ρόλου της HPV λοίμωξης σε όλες τις CIN βλάβες και στον τραχηλικό καρκίνο, σε συνδυασμό με την κατανόηση της φυσικής ιστορίας του ιού έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη της πρώτης σειράς προφυλακτικών εμβολίων. Αυτά τα εμβόλια περιέχουν αυτοσυναρμολογούμενα σωματίδια που προσομοιάζουν την L1 πρωτεΐνη του ιού, τα οποία προκαλούν μια έντονη απόκριση των αντισωμάτων του οργανισμού έναντι της HPV λοίμωξης. Αυτά τα αντισώματα πιστεύεται ότι εμποδίζουν

την απόκτηση πρόσβασης των ιοσωματίων του ανθρώπινου θηλωματοϊού στο πολλαπλασιαστικό βασικό στρώμα της επιθηλιακής επιφάνειας μέσω των μικροεκδορών. Τα δύο εμβόλια που κυκλοφορούν ευρέως στην αγορά, το δυδύναμο το οποίο προστατεύει έναντι των τύπων 16 και 18 και το τετραδύναμο το οποίο προστατεύει έναντι των τύπων 6,11,16 και 18, φαίνεται ότι προσφέρουν και διασταυρούμενη προστασία έναντι και κάποιων άλλων τύπων του ιού. Πιο συγκεκριμένα, το δυδύναμο φάνηκε ότι παρέχει προστασία έναντι του τύπου 31 (46% και 57% για CIN βλάβες ή αδενοκαρκινώματα αντιστοίχως), ενώ το τετραδύναμο προσφέρει διασταυρούμενη προστασία έναντι CIN2 βλαβών που σχετίζονται με τους τύπους 31 και 33 και σε ένα μικρότερο ποσοστό έναντι των τύπων 45 και 51. Αν και οι πρωτογενείς στόχοι του προγράμματος ήταν τα κορίτσια και οι νεαρές γυναίκες που φέρουν το μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης HPV σχετιζόμενων καρκίνων, πρόσφατες μελέτες δείχνουν αποδοτικότητα του εμβολίου και σε άνδρες, έτσι προτείνεται και ο εμβολιασμός των αγοριών. Αυτά τα εμβόλια δεν είναι σχεδιασμένα ως θεραπευτικά και συνεπώς έχουν ελάχιστη έως καθόλου προφυλακτική αποτελεσματικότητα σε άτομα που έχουν προηγουμένως εκτεθεί στους τύπους του ιού που περιλαμβάνονται στα εμβόλια. Επειδή η αποτελεσματικότητα του εμβολίου είναι υψηλότερη για μια πλήρως εμβολιασμένη γυναίκα που δεν είχε καμία σεξουαλική επαφή, σε σύγκριση με μια γυναίκα που εμβολιάστηκε μετά την έναρξη των σεξουαλικών επαφών της, η πολιτική κάλυψης του εμβολιασμού έχει επιπτώσεις στην οικονομία της υγείας. Ο προληπτικός εμβολιασμός κατά του HPV εκτιμάται ότι είναι αποδοτικός ως προς το κόστος, όταν οι δαπάνες που γίνονται για τον εμβολιασμό είναι λιγότερες σε σχέση με αυτές που γίνονται για την πρόληψη των ασθενειών. Τα μοντέλα υποδεικνύουν ότι το κόστος της ανίχνευσης του καρκίνου του τραχήλου θα μπορούσε να μειωθεί σημαντικά εξασφαλίζοντας υψηλή κάλυψη μέσω του εμβολιασμού, μειώνοντας έτσι τις επακόλουθες παραπομπές για εξετάσεις κυτταρολογίας και κολποσκόπησης. Η συσχέτιση μεταξύ της HPV λοίμωξης και αρκετών άλλων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του πρωκτού, του κόλπου, του αιδοίου και του στοματοφάρυγγα, συστήνει ότι ο προφυλακτικός εμβολιασμός μπορεί να προστατεύσει και έναντι αυτών των καρκίνων. (2)

Και τα τρία εμβόλια περιέχουν σωματίδια που παράγονται από συνθετικά μόρια (VLPs) του επιτόπου L1. Ο Πίνακας 4 παρουσιάζει τα διαφορετικά συστατικά του κάθε εμβολίου. Το Gardasil9 περιέχει περισσότερο από το διπλάσιο του αντιγονικού φορτίου και περισσότερο από το διπλάσιο του φορτίου αλουμινίου του Gardasil. Το Gardasil9 έχει αυξημένες συγκεντρώσεις σωματιδίων τύπου L1 (VLPs) για τον τύπο HPV 16 και 18 με σκοπό την επαγωγή αποκρίσεων από τα αντισώματα που δεν είναι κατώτερη από το δυδύναμο Gardasil. Το Cervarix έχει τη μικρότερη αντιγονική συγκέντρωση από τα τρία εμβόλια και περιέχει ένα προηγμένο ανοσοενισχυτικό για αυξημένη ανοσογονικότητα, το AS04. Το AS04mimics είναι ένας αγωνιστής τύπου 4 που παρέχει άμεση διέγερση των κυττάρων που παρουσιάζουν το αντιγόνο, έχει έντονη κυτταρική και χυμική ανοσολογική απόκριση και μακροχρόνιες αποκρίσεις αντισωμάτων.

| | GARDASIL | GARDASIL9 | CERVARIX |
|--|----------|-----------|----------|
| Oncogenic protein subunit component L1 VLP, µg | | | |
| HPV 16 | 40 | 60 | 20 |
| HPV 18 | 20 | 40 | 20 |
| HPV 31 | | 20 | |
| HPV 33 | | 20 | |
| HPV 45 | | 20 | |
| HPV 52 | | 20 | |
| HPV 58 | | 20 | |
| Verrucous protein subunit component L1 VLP, µg | | | |
| HPV 6 | 20 | 30 | |
| HPV 11 | 40 | 40 | |
| Manufacturing components | | | |
| Sodium chloride, mg | 9.56 | 9.56 | 4.4 |
| L-Histidine, mg | 0.78 | 0.78 | |
| Polysorbate 80, µg | 50 | 50 | |

| | | |
|--|-------|-------------|
| Sodium borate, µg | 35 | 35 |
| Sodium dihydrogen phosphate dihydrate, mg | | 0.624 |
| Adjuvant | | |
| Amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate, µg | 225 | 500 |
| 3-O-Desacyl-4'-monophosphoryl lipid (MPL) A, µg, adsorbed on | | 50 |
| Aluminum hydroxide salt, µg | | 500 |
| Expression system | | |
| Recombinant <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | Yeast | Yeast |
| <i>Trichoplusia ni</i> insect cells | | Baculovirus |

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Σύνθεση των εμβολίων σε δόση 0.5 ml. (Diane M. Harper, Leslie R. DeMars. HPV vaccines – A review of the first decade, *Gynecologic Oncology* 146 196–204, 2017.)

Στο *Lancet*, ο Huh et al (2017) έδειξε ότι η προφυλακτική χορήγηση του εννιαδύναμου εμβολίου είναι αρκετά αποτελεσματική στην πρόληψη μιας HPV λοίμωξης, τραχηλικών κυτταρολογικών ανωμαλιών και υψηλού βαθμού τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες. Η τελική αποτελεσματικότητα του εννιαδύναμου εμβολίου παρατηρήθηκε για πάνω από 6 χρόνια από την έναρξη της χορήγησης και οι ανοσο-απάντηση στα HPV ειδικού τύπου αντισώματα ελέγχθηκε για πάνω από 5 χρόνια. Το κέντρο ελέγχου και πρόληψης των ασθενειών συστήνει τον εμβολιασμό ρουτίνας σε ηλικίες 11 και 12 χρονών, με έναρξη ακόμη και από την ηλικία των 9. Το 2016, η επιτροπή σύστησε τη μείωση των δόσεων από 3 σε 2 για τα κορίτσια και αγόρια ηλικίας 9-14 ετών. Βασισμένη στις αποδείξεις σχετικά με την ανοσοπροφύλαξη, αναφέρει πως ένα πρόγραμμα εμβολιασμού δύο δόσεων (0,6-12 μήνες) έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με των 3 δόσεων (0,1-2,6 μήνες), αν ο εμβολιασμός ξεκινήσει πριν τα 15 χρόνια ζωής. Όμως, όταν έγινε η σύγκριση μεταξύ 2 και 3 δόσεων για τις ομάδες υψηλού κινδύνου και τις δυσπλασίες υψηλού βαθμού δεν φάνηκε στατιστική διαφορά. (30)

Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων προκαλεί προ-κακοήθειες και κακοήθειες αλλοιώσεις στον τράχηλο, στον κόλπο, στο αιδοίο, στον πρωκτό, στο πέος και στο στοματοφάρυγγα, καθώς επίσης και γεννητικά κονδυλώματα. Η πρόσφατη ανάπτυξη προφυλακτικών εμβολίων έναντι των τύπων του ιού που εμφανίζουν τις περισσότερες δυσπλασίες, έχει βοηθήσει στην πρόληψη ασθενειών που σχετίζονται με τον HPV. Στις κλινικές μελέτες, το δυδύναμο εμβόλιο έναντι των HPV τύπων 16 και 18 ήταν αποτελεσματικό έναντι λοιμώξεων με αυτούς τους τύπους και έναντι της τραχηλικής δυσπλασίας και το τετραδύναμο εμβόλιο έναντι των HPV τύπων 6,11,16 και 18 ήταν αποτελεσματικό έναντι σχετικών λοιμώξεων, έναντι τραχηλικής, κολπικής, αιδοϊκής και πρωκτικής δυσπλασίας και έναντι κονδυλωμάτων που σχετίζονταν με τους τύπους 6 και 11. Τα τωρινά εμβόλια απευθύνονται περίπου στο 70% των τραχηλικών καρκίνων μέσω της προστασίας από τους HPV16 και HPV18. Έχει αναφερθεί μερική διασταυρούμενη προστασία έναντι τύπων που δεν συμπεριλαμβάνονται στα εμβόλια αν και η κλινική σημασία της παραμένει αβέβαιη. Το νέο εννιαδύναμο εμβόλιο περιλαμβάνει τους 4 τύπους που υπάρχουν και στο τετραδύναμο, συν 5 επιπλέον τύπους (31,33,45,52 και 58) και έχει την δυνατότητα να αυξήσει την συνολική πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας από το 70% περίπου στο 90%. Επίσης φάνηκε ότι προλαμβάνει τις τραχηλικές κολπικές και αιδοϊκές ασθένειες και τις εμμένουσες λοιμώξεις που σχετίζονται με τους τύπους HPV 31,33,45,52 και 58. Όσο αναφορά την αποτελεσματικότητα του έναντι των τύπων 6,11,16 και 18 φάνηκε ότι είναι παρόμοια με αυτή του τετραδύναμου εμβολίου. Το ποσοστό των επιπλοκών ήταν παρόμοιο και στα δύο γκρουπ, με τη συχνότητα εμφάνισης να είναι υψηλότερη στην ομάδα του εννιαδύναμου εμβολίου, κάτι το οποίο ήταν αναμενόμενο, καθώς το ποσό των ιικών αντιγόνων και της ανοσοενισχυτικής ουσίας είναι υψηλότερα στο εννιαδύναμο από ότι στο τετραδύναμο

εμβόλιο. Είναι σημαντικό να σημειωθεί πως και τα δύο εμβόλια έχουν προφυλακτική δράση και συνεπώς δεν αναμένεται να προλάβουν την ασθένεια σε άτομα που έχουν ήδη προσβληθεί από τον HPV.(31)

Σε χώρες με $\geq 50\%$ εμβολιαστική κάλυψη των κοριτσιών, παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις μεταξύ των περιόδων πριν και μετά τον εμβολιασμό σε κορίτσια ηλικίας 15-19 ετών στα ποσοστά λοίμωξης από τους HPV 16/18 (RR=0.32 [95% CI 0.19-0.152], CIN2+ βλαβών (RR=0.69[95% CI 0.66-0.73]), και των γεννητικών κονδυλωμάτων. Ανάμεσα σε αγόρια ηλικίας 15-19 ετών (που ήταν για την μεγάλη πλειοψηφία μη εμβολιασμένα), τα γεννητικά κονδυλώματα επίσης μειώθηκαν σημαντικά. Μεταξύ των γυναικών ηλικίας 20-39 ετών (σε ηλικιακές ομάδες με μικρότερη ή και με απουσία άμεσης προστασίας από τον HPV με εμβολιασμό), παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις σε γεννητικά κονδυλώματα. Μεταξύ των ενήλικων ανδρών, τα γεννητικά κονδυλώματα επίσης μειώθηκαν σημαντικά. (11)

Εμβολιασμός ανά τον κόσμο: στην Γερμανία το screening για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας καθιερώθηκε σαν ένα οπτιμιστικό πρόγραμμα με το παπ-τεστ από το 1971. Το ετήσιο screening που ξεκινάει από την ηλικία των 20 ετών καλύπτεται από το δημόσιο σύστημα υγείας. Οι γερμανικές guidelines που εκδόθηκαν τον Μάρτιο του 2016 συστήνουν την έναρξη του ελέγχου σε κοπέλες 25 χρονών με τη χρήση της κυτταρολογίας με συχνότητα κάθε 2 χρόνια. Γυναίκες ηλικίας >30 ετών θα πρέπει να ελέγχονται με HPV-DNA τεστ κάθε 3-5 χρόνια, ενώ η κυτταρολογία κάθε 2 χρόνια υπάρχει ως αποδεκτή πρακτική. Στην Αμερική συστήνεται σε γυναίκες ηλικίας 30-65 ετών να ελέγχονται με το συνδυασμένο τεστ κυτταρολογίας και HPV-DNA κάθε 5 χρόνια, ενώ η κυτταρολογία κάθε 3 χρόνια θεωρείται αποδεκτή εναλλακτική. Τα πρόσφατα ευρωπαϊκά guideline από το 2010 συνιστούν ότι οι γυναίκες ηλικίας 25-65 ετών θα πρέπει να προσέρχονται για έλεγχο κάθε 3-5 χρόνια. Στις συγκεκριμένες οδηγίες υπάρχει μεγάλη διαφοροποίηση σε διάφορες χώρες, καθώς κάποιες ξεκινούν τον έλεγχο από την ηλικία των 15, ενώ άλλες τον παρατείνουν μέχρι την ηλικία των 69. Επίσης παρόλο που οι οδηγίες συνιστούν ο έλεγχος να γίνεται κάθε 3-5 χρόνια, σε πολλές χώρες ο έλεγχος είναι ετήσιος. (12)

Σύγκριση της ανοσογονικότητας των 3 δόσεων του HPV εμβολίου: η οροθετικότητα για τους τίτλους των αντι-HPV16 αντισωμάτων μετά από 5 χρόνια είναι υψηλή, τόσο για το Cervarix όσο και για το Gardasil αλλά οι γεωμετρικοί μέσοι τίτλοι (GMTs) που μετρήθηκαν με συστοιχίες εξουδετέρωσης που βασίζονται σε ψευδοϊόριο (PBNA) είναι σημαντικά χαμηλότερες για το Gardasil. Η μείωση αυτή των τίτλων μπορεί να επηρεάσει μακροχρόνια την αποτελεσματικότητα της προστασίας τους. Το Gardasil έχει σημαντικά χαμηλότερη αποκατάσταση της οροθετικότητας και των GMTs για τους αντι-HPV18 τίτλους αντισωμάτων από το Cervarix. Το Cervarix επίσης παρουσίασε σημαντικά υψηλότερη απόκριση των αντισωμάτων δέσμευσης ορού για τους HPV16/18 από το Gardasil. Το Gardasil9 προκαλεί παρόμοιες αντι-HPV16/18 αποκρίσεις με το Gardasil. Παρομοίως είναι ανώτερο συγκριτικά με το Cervarix τόσο στα ποσοστά αλλά και στο γεωμετρικό μέσο αριθμό των CD4+ T κυττάρων απόκρισης έναντι τόσο του HPV16 όσο και του HPV18, αλλά σημαντικά χαμηλότερο για το γεωμετρικό μέσο αριθμό των κυττάρων μνήμης B για τον HPV18 στους 48 μήνες. Η διάρκεια της απόκρισης των αντισωμάτων είναι κρίσιμη για την κλινική πρόληψη μιας HPV λοίμωξης. Το Cervarix έχει υψηλούς τίτλους αντι-HPV16 και 18 αντισωμάτων για τουλάχιστον 9.4 χρόνια, ενώ το Gardasil έφτασε στο πλατό για τα αντι-HPV16 αντισώματα στα 9 χρόνια, όμως οι τίτλοι για τα αντι-HPV18 δεν διέφεραν από τα φυσικά επίπεδα ανοσίας 24 μήνες μετά τον εμβολιασμό. Σχεδόν το 20% των

εμβολιασμένων ατόμων με το Gardasil9 είχαν απώλεια εντοπισμού των αντι-HPV18 αντισωμάτων μετά από 24 μήνες και σχεδόν 15% είχαν απώλεια των αντι-HPV45 μετά από 24 μήνες. Η απώλεια αυτή είναι σημαντικά αυξημένη σε σχέση με την ελάχιστη απώλεια που φαίνεται ανάμεσα στους δέκτες αυτού του εμβολίου για τα αντι-HPV16 αντισώματα και πιθανώς να έχει επιπλοκές για τη διάρκεια της προστασίας. Η οροθετικότητα και τα GMTs που σχετίζονται με το Gardasil9 για τα αντι-HPV31,33,52 και 58, ακολουθούμενα από τα αντι-HPV16 φθίνουν μετά από 24 μήνες. Με το Gardasil9 να αντικαθιστά σιγά σιγά το απλό Gardasil, υπάρχει ένα δέλεαρ να επαναεμβολιαστούν αυτά τα νεαρά κορίτσια με σκοπό να προληφθούν 5 ακόμη ογκογενετικοί τύποι του HPV. Μια τυχαίοποιημένη μελέτη δοκίμασε αυτήν την θεωρία δίνοντας 3 δόσεις του Gardasil9 1-3 χρόνια μετά την έναρξη 3 δόσεων του Gardasil συγκριτικά με την χορήγηση μόνο 3 δόσεων του Gardasil9. Η GMTs μέτρηση έναν μήνα μετά την 3^η δόση έδειξε ότι ανάμεσα στα κορίτσια που είχαν εμβολιαστεί με το Gardasil υπήρχε μια αναμνηστική απόκριση για τον HPV16/18 με τίτλους αντισωμάτων δύο με τρεις φορές υψηλότερους από αυτούς των κοριτσιών που εμβολιάστηκαν απευθείας με το Gardasil9. Δυστυχώς όμως τα επαναεμβολιασμένα κορίτσια είχαν σημαντικά χαμηλότερα αντι-HPV31/33/45/52/58 αντισώματα από τα κορίτσια που έλαβαν εξ αρχής μόνο το Gardasil9, χωρίς να υπάρχει ένδειξη ότι αυτοί οι χαμηλοί τίτλοι αντισωμάτων θα μπορούσαν να προσφέρουν επαρκή προστασία. (32)

Ανοσογονικότητα σε λιγότερες των 3 δόσεις: Αναλύσεις κόστους-οφέλους έχουν δείξει επαναλαμβανόμενα ότι αν τρεις δόσεις προφυλακτικού εμβολίου δεν παρέχουν προστασία από συγκεκριμένους τύπους του HPV για τουλάχιστον 15 χρόνια, τότε ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας δεν θα αποφευχθεί μόνο θα παραταθεί. Ο Π.Ο.Υ. και το κέντρο ελέγχου και πρόληψης των λοιμώξεων συστήνουν τη χορήγηση δύο δόσεων στους 6 ή 12 μήνες για παιδιά 9-15 ετών, μιας και τα δύο εμβόλια (Cervarix, Gardasil) επάγουν τον ίδιο αριθμό τίτλων αντισωμάτων και στις δύο και στις τρεις δόσεις. Παρόλα αυτά μια μετα-ανάλυση από την Ana Paula Ferreira Costa et al το 2017, δείχνει ότι διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών σε σχήμα δύο δόσεων Gardasil έχει μικρότερο αριθμό τίτλου αντισωμάτων απ' ό,τι οι τρεις δόσεις για τον HPV18 μέσα σε 18 μήνες και μικρότερο αριθμό αντισωμάτων για το Cervarix για τον HPV16 μέσα σε 2 χρόνια. Αυτό λοιπόν μπορεί να υποδεικνύει μικρότερη μακροχρόνια προστασία με τις δύο δόσεις Gardasil συγκριτικά με τις τρεις, αν και χρειάζονται περαιτέρω μελέτες. Μια μελέτη σύγκρισης των δύο δόσεων με μεσοδιάστημα χορήγησης τους 6 μήνες ανάμεσα σε κορίτσια 9-14 ετών, έδειξε σημαντικά υψηλότερα GMTs για το Cervarix απ' ό,τι το Gardasil στον ένα χρόνο, όπως επίσης και υψηλότερα GMTs στις δύο δόσεις Cervarix συγκριτικά με τις τρεις δόσεις Gardasil. Δύο δόσεις Gardasil9 σε ένα διάστημα έξι μηνών προκαλούν αύξηση των GMTs που είναι ισοδύναμη με τους τίτλους που επάγει και το απλό Gardasil έναντι του HPV16 και HPV18 σε ένα πρόγραμμα δόσεων δύο μηνών. Όμως, το Gardasil9 προκαλεί υψηλότερες αιχμές GMTs από το Gardasil, όταν το διάστημα των δύο δόσεων είναι 12 μήνες αντί 6. Στην πραγματικότητα, και οι 7 ογκογενετικοί τύποι που υπάρχουν στο Gardasil9 έχουν υψηλότερες αιχμές των GMTs όταν χορηγηθούν μετά από ένα χρόνο, σε σύγκριση με τους 6 μήνες. Με βάση τις μελέτες στο Gardasil, οι τίτλοι αιχμής δεν έχουν καμία σχέση στους τίτλους πλάτος στους 36 μήνες και μετά, ενδεχομένως κάνοντας τον συγχρονισμό της δεύτερης δόσης Gardasil9 σε έξι έναντι 12 μηνών άσχετο με την τελική προστασία, παρέχοντας έτσι περιθώριο κλινικής εκτέλεσης.

Ανοσογονικότητα σε γυναίκες μεγαλύτερες των 25 ετών: τόσο το Gardasil όσο και το Cervarix δοκιμάστηκαν σε γυναίκες 25-45 ετών με το σχήμα των 3 δόσεων. Η αιχμή του τίτλου των αντισωμάτων για τα αντι-HPV16 αντισώματα ανάμεσα σε ενήλικες που έλαβαν το Gardasil δεν είναι ανώτερη συγκριτικά με εκείνη των γυναικών ηλικίας

16-26 χρονών. Η απώλεια της οροθετικότητας μετά από 4 χρόνια για τα αντι-HPV18 αντισώματα παραμένει ένα πρόβλημα ανεξαρτήτου ηλικιακής ομάδας, με ποσοστό μόνο 60% να παραμένει οροθετικό στις ηλικίες 16-26 ετών και μόνο 48% για τις γυναίκες μέσης ηλικίας. Το Cervarix από την άλλη πλευρά προκαλεί τουλάχιστον 50 φορές ισχυρότερη αιχμή τίτλου αντισωμάτων τόσο για τον HPV16 όσο και για τον HPV18 ανάμεσα σε γυναίκες >25 ετών, παρόμοια με εκείνη των γυναικών 16-26 ετών. Σε επανέλεγχο που έγινε 10 χρόνια μετά τον εμβολιασμό, 96% των γυναικών παρουσίασαν οροθετικότητα για τον HPV16 και 84% για τον HPV18.(32), (28)

Αποτελεσματικότητα:

Η χρήση της πρόληψης της λοίμωξης από τον HPV 16/18 ως τελικά σημεία είναι συναφής στο 70% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας που προκαλούνται από τον HPV 16 και 18. Τόσο το Gardasil όσο και το Cervarix παρέχουν εξαιρετική πρόληψη κατά των επίμονων HPV 16/18 λοιμώξεων, με την προστασία τους έναντι των HPV μολύνσεων να διαρκούν τουλάχιστον 5 και 10 έτη αντίστοιχα. Το καταλυτικό σημείο για την τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία σταδίου 2 ή χειρότερου που προκαλείται από οποιοδήποτε HPV τύπο, μπορεί να προληφθεί εξίσου καλά τόσο από το Gardasil9 όσο και από το Cervarix. Το Gardasil από την άλλη πλευρά εμφανίζει αισθητά μικρότερη προστασία από το Cervarix έναντι CIN2+ βλαβών. Όσο αναφορά στο τελικό σημείο για το CIN3+ που προκαλείται από οποιοδήποτε HPV τύπο, το Cervarix παρέχει 93% προστασία, σημαντικά υψηλότερη από το Gardasil. Για το Gardasil9 δεν υπάρχουν ακόμη τέτοια δεδομένα. Ανάμεσα στις γυναίκες που είναι θετικές με κάποιον HPV τύπο τον καιρό του εμβολιασμού, κανένα από τα εμβόλια δεν προκαλεί την κάθαρση της λοίμωξης, καθώς αυτά είναι αυστηρά προφυλακτικά εμβόλια. Ανάμεσα σε γυναίκες που ήταν ήδη οροθετικές για κάποιον τύπο HPV που υπάρχει και στα εμβόλια, αλλά HPV-DNA αρνητικές τον καιρό του εμβολιασμού, και τα δύο εμβόλια προκαλούν την ανάπτυξη τίτλων αντισωμάτων, συμπεραίνοντας έτσι μελλοντική προστασία.

Αποτελεσματικότητα έναντι μη-τραχηλικών τελικών σημείων: από τον Π.Ο.Υ. τα τελικά σημεία για τον κόλπο και το αιδοίο είναι τα VAIN2/3 και το VIN2/3. Η αποτελεσματικότητα του HPV εμβολίου έναντι της αιδοϊκής λοίμωξης από τους HPV16/18 ήταν 54% και έναντι της στοματικής 93% 4 χρόνια μετά τον εμβολιασμό. Η αποτελεσματικότητα έναντι της πρωκτικής λοίμωξης από τους HPV16/18 ήταν 62% και έναντι πρωκτικών λοιμώξεων που σχετίζονται με τους τύπους HPV31/33/45 ήταν 49%. HPV16/18 λοιμώξεις συχνά συμβαίνουν τόσο στον τράχηλο, όσο και στον πρωκτό, με την αποτελεσματικότητα του εμβολίου ανεξαρτήτως περιοχής (τραχήλου, πρωκτού ή στοματικής κοιλότητας) στα 4 χρόνια να είναι 71%. (32), (28)

Ασφάλεια: Τα εμβόλια που στοχεύουν τους πιο επικινδύνους τύπους του HPV έχουν συνεργαστεί με σκοπό την πρόληψη των σχετιζόμενων με τον ιό αυτό νοσημάτων. Μέχρι στιγμής, 3 αποτελεσματικά εμβόλια έχουν εγκριθεί από τον οργανισμό τροφίμων και φαρμάκων: το δυδύναμο εμβόλιο, το οποίο προστατεύει έναντι των HPV 16,18 τύπων, το τετραδύναμο εμβόλιο το οποίο προστατεύει έναντι των HPV 6,11,16,18 τύπων και το εννιαδύναμο εμβόλιο το οποίο προστατεύει έναντι των HPV6,11,16,18,31,33,45,52,58 τύπων. Η επίδραση των προγραμμάτων εμβολιασμού στη υγεία του πληθυσμού έχει ήδη παρατηρηθεί με τη μορφή μείωσης των HPV λοιμώξεων, των γεννητικών κονδυλωμάτων και των προκαρκινικών αλλοιώσεων. Παρόλα αυτά, είναι πολύ νωρίς να μελετήσουμε τις επιπτώσεις του εμβολιασμού στα ποσοστά του τραχηλικού καρκίνου, καθώς χρειάζεται δεκαετίες για μια HPV λοίμωξη να εξελιχθεί σε καρκίνο. Το γεγονός ότι ο εμβολιασμός κατά του HPV έδειξε θετικά αποτελέσματα σε πολλές χώρες έχει συνεισφέρει στην ανάπτυξη του εννιαδύναμου εμβολίου προκειμένου να αυξηθεί η προστασία έναντι 5 ακόμη τύπων του ιού (HPV31,33,45,52,58). Ένα τέτοιο εμβόλιο έχει την δυνατότητα να

προσφέρει προστασία έναντι σχεδόν του 90% των καρκίνων, μια αύξηση από το 70% του τετραδύναμου. Το εννιαδύναμο εμβόλιο έχει παρόμοια σύνθεση με το τετραδύναμο, χρησιμοποιώντας σωματίδια που παρομοιάζουν τους ιούς προκειμένου να προκαλέσουν ανοσοαπάντηση. Οι παραλήπτες του εννιαδύναμου εμβολίου ήταν πιο πιθανό να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες συγκριτικά με αυτούς του τετραδύναμου, που πιθανώς οφείλονται στο μεγαλύτερο ποσοστό ιικών σωματιδίων που εμπεριέχονται στο εννιαδύναμο εμβόλιο. Το εννιαδύναμο εμβόλιο προκάλεσε μια πολύ εύρωστη αντίδραση του ανοσοποιητικού έναντι όλων των τύπων του ιού, με τα ποσοστά ορομετατροπής κοντά στο 100%. Δεν παρουσιάστηκε καμία σημαντική παρέμβαση όταν το εμβόλιο συν χορηγήθηκε μαζί με άλλα εμβόλια σχετικά με την εφηβική ανοσοποίηση. Η χρήση του εννιαδύναμου εμβολίου σε γυναίκες που προηγουμένως είχαν εμβολιασθεί με το τετραδύναμο, έδειξε καλή ανοσοποίηση, αν και η απάντηση του οργανισμού στους νέους HPV τύπους που περιλαμβάνονται στο εννιαδύναμο ήταν υψηλότερη στις γυναίκες που δεν είχαν προηγουμένως εμβολιαστεί με το τετραδύναμο. (28) Σε κλινικές μελέτες του Eriko Petrosky et al το 2015 και το 2017 και από μετα αναλύσεις του Π.Ο.Υ το 2015, το τετραδύναμο εμβόλιο βρέθηκε αποτελεσματικό και ασφαλές. Ένα χαμηλότερο ποσοστό κοριτσιών (81.9%) και αγοριών (72.8%) συγκριτικά με αυτό των νεαρών γυναικών (85.4%) ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως πόνος και ερυθρότητα στο σημείο της ένεσης, εκ των οποίων οι περισσότερες ήταν ήπιες προς μεσαίας έντασης. Πονοκέφαλος, πυρετός και κνησμός, ήταν τα πιο συχνά συστηματικά συμπτώματα που αναφέρθηκαν και σχετίζονται με την χορήγηση του εννιαδύναμου εμβολίου, ενώ πρήξιμο και πόνος στο σημείο της ένεσης μπορεί να είναι υψηλότερος μετά από τον εμβολιασμό με το εννιαδύναμο, ειδικά όταν χορηγείται μαζί με άλλα εμβόλια. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και θάνατοι που να σχετίζονται με το εμβόλιο δεν ήταν συχνοί, ειδικά θάνατοι που να σχετίζονται με τον εμβολιασμό δεν αναφέρθηκαν.(33), (27), (28), (1)

Πρόληψη έναντι παθολογικών screening: ο πίνακας παρουσιάζει δεδομένα που έχουν υπολογιστεί από τις δοκιμές και δείχνει μια μείωση τόσο των ποσοστών παθολογικών εξετάσεων ελέγχου όσο και της σοβαρότητάς τους.

| | Gardasil | gardasil9 | cervarix |
|--|--------------|--------------|--------------|
| Abnormal cytology screens | | | |
| Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS) | 22% (9, 36) | na | 20% (11, 28) |
| ASCUS with high risk HPV positive triage | | na | 29% (19, 38) |
| Atypical Squamous Cells - cannot rule out High Grade disease (ASC-H) | | na | 53% (13, 76) |
| Low Grade Intraepithelial Lesion (LSIL) | 17% (9, 24) | na | 25% (16, 32) |
| High Grade Intraepithelial Lesion (HSIL) | 45% (4, 69) | na | 59% (26, 78) |
| All abnormal cytology irrespective of HPV type (ASCUS high risk HPV positive+) | 17% (10, 24) | 44% (29, 56) | 27% (21, 33) |
| Reduction in Colposcopies | 20% (12, 27) | na | 29% (22, 36) |
| HPV 31/33/45/52/58 related | na | 92% (72, 99) | na |
| Reduction in cervical excisional therapies | 42% (28, 54) | na | 70% (58, 79) |

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Πρόληψη των παθολογικών εξετάσεων screening, διαγνωστικών διαδικασιών και θεραπειών που οφείλονται στον HPV εμβολιασμό.(Diane M. Harper, Leslie R. DeMars. HPV vaccines – A review of the first decade, Gynecologic Oncology 146 196–204, 2017.)

Παγκόσμια αντίδραση στον εμβολιασμό για τον HPV την προηγούμενη δεκαετία: Από τον Ιούνιο του 2006 όταν δόθηκε η έγκριση για το πρώτο εμβόλιο, μέχρι τον

Οκτώβριο του 2014, 68 χώρες και 12 περιοχές έχουν ενταχθεί στο πρόγραμμα εμβολιασμού. Εννιά χώρες υψηλού εισοδήματος έχουν δεδομένα από το follow-up γυναικών που έκαναν τις 3 δόσεις του εμβολίου. Επτά χρόνια παρακολούθησης δείχνουν ποσοστό κάλυψης 50% του πληθυσμού. Η επίπτωση της HPV16/18 λοίμωξης έχει μειωθεί κατά 64% μετά τα προγράμματα εμβολιασμού σε κοπέλες κάτω των 20 χρονών. Επιπλέον η επίπτωση του HPV31/33/45 έχει μειωθεί κατά 28% δείχνοντας ότι υπάρχει διασταυρούμενη προστασία. Σε γυναίκες 20-24 ετών, η επίπτωση του HPV16/18 μειώθηκε κατά 31% και ήταν ανάλογη με το ποσοστό κάλυψης που επιτεύχθηκε με το catch-up εμβολιαστικό πρόγραμμα σ' αυτές τις χώρες. Υπήρξε μια μικρή αύξηση στους μη-εμβολιάσιμους HPV τύπους υψηλού κινδύνου ανάμεσα στους πληθυσμούς χαμηλής εμβολιαστικής κάλυψης σε ηλικίες 20-24 ετών αλλά δεν παρατηρήθηκε αύξηση στους πληθυσμούς που εμβολιάστηκαν. Το υψηλότερο βάρος καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (40%) πέφτει στις χώρες χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου, όπου και δεν υπάρχουν δεδομένα για τα προγράμματα εμβολιασμού. Το μεσαίο κοινωνικό στρώμα κρατά το 30% του παγκόσμιου ποσοστού, με το 7.2% των κοριτσιών 10-20 ετών να έχουν εμβολιαστεί πλήρως. Ενώ στο ανώτερο κοινωνικό στρώμα το 34% του πληθυσμού είναι πλήρως εμβολιασμένο, μόνο το 14% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας παγκοσμίως εμφανίζονται σ' αυτές τις γυναίκες που έχουν την δυνατότητα ελέγχου. Ο έλεγχος ευαισθησίας των δεδομένων δείχνει ότι ακόμη και αν οι χώρες υψηλού εισοδήματος φτάσουν τα ποσοστά εμβολιασμού τους στο 100%, η επίπτωση στο ποσοστό των καρκίνων είναι αμελητέα λόγω του μικρού ποσοστού στο συνολικό παγκόσμιο ποσοστό στο οποίο αναλογούν. Η έμφαση πρέπει να δοθεί στις χώρες μεσαίου και χαμηλού εισοδήματος προκειμένου να ξεκινήσουν προγράμματα εμβολιασμού και ελέγχου.

Ο εμβολιασμός για τον ιό HPV μεταβάλλει τα επόμενα μοτίβα screening: Σχετική με τη μείωση της επίπτωσης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, είναι η ποιότητα των προγραμμάτων ελέγχου που είναι διαθέσιμα στις χώρες με υψηλό και μεσαίο εισόδημα. Χωρίς συνεχή συμμετοχή σ' αυτά τα προγράμματα, η επίπτωση του καρκίνου της μήτρας θα αυξηθεί. Ήδη αρκετές μελέτες αναφέρουν την επίδραση των εμβολιαστικών προγραμμάτων στην βελτίωση των εκστρατειών screening. Παρόλα αυτά, έχει φανεί από μετα αναλύσεις της Ana Paula Ferreira Costa et al (2017) ότι οι γυναίκες που εμβολιάστηκαν και με τις τρεις δόσεις στην ηλικία των 21 ετών, είχαν μεγαλύτερο ποσοστό ένταξης σε ένα πρόγραμμα screening σε σύγκριση με εκείνες που εμβολιάστηκαν σε ηλικία μικρότερη των 21 ετών. Η ύπαρξη ασφαλιστικής κάλυψης είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για τη συμμετοχή στα προγράμματα ελέγχου. Το αποτέλεσμα, αντίθετο από αυτό που φάνηκε με τον πληθυσμό υψηλού κινδύνου, φάνηκε ανάμεσα στις γυναίκες με ιδιωτική ασφάλεια. Αυτές που εμβολιάστηκαν σε ηλικία ίση ή μεγαλύτερη των 19 ετών με τις 3 δόσεις του εμβολίου, ήταν πιο πιθανό να εμφανιστούν για έλεγχο ρουτίνας. Εντύπωση κάνει το γεγονός πως γυναίκες που είχαν εμβολιαστεί πλήρως με τις 3 δόσεις του εμβολίου είχαν ποσοστό προσέλευσης για τον έλεγχο ρουτίνας 54% συγκριτικά με το 40% των μη εμβολιασμένων γυναικών. Σημαντικό ρόλο παίζει φυσικά και η οικονομική κατάσταση, καθώς γυναίκες χαμηλότερου οικονομικού στάτους είχαν λιγότερες πιθανότητες να προσέλθουν για έλεγχο (41% έναντι 50%). (32)

Μέσω ατομικών και οικογενειακών αναφορών, φάνηκε ότι ο εμβολιασμός με πάνω από μια δόση ανάμεσα σε κορίτσια 13-26 ετών έχει αυξηθεί σημαντικά μεταξύ 2007-2010 και 2011-2014. Παρόλα αυτά δεν υπήρξε αλλαγή στον εμβολιασμό σε κορίτσια 11-12 ετών, και το ποσοστό κάλυψης παραμένει χαμηλό τόσο για τα κορίτσια, όσο και για τα αγόρια. Επίσης φάνηκε ότι οι μαύρες και ισπανόφωνες έφηβες, με χαμηλό εισόδημα και δημόσια ασφάλεια, ξεκινούν τον εμβολιασμό σε ίσο ή και υψηλότερο επίπεδο απ' ότι οι λευκές με υψηλότερο εισόδημα έφηβες. Περίπου το 1/3 των γυναικών που ξεκίνησαν τον εμβολιαστικό κύκλο, ανέφεραν πως ξεκίνησαν την 1^η

δότη σε ηλικία 19 χρονών. Μεγάλο ρόλο παίζουν και οι γονείς, καθώς μπορεί να αρνηθούν το εμβόλιο λόγω των πεπτοιθήσεων τους σχετικά με την ανάγκη του εμβολίου σ' αυτήν την ηλικία και την άποψη τους για τις μικρές πιθανότητες μόλυνσης σ' αυτές τις ηλικίες, όπως επίσης και των ανησυχιών τους όσο αναφορά την ασφάλεια του εμβολίου. (34)

Συνεχιζόμενη φαρμακευτική επαγρύπνηση θα είναι αναγκαία ώστε να διασφαλιστεί κάθε ανησυχία που σχετίζεται με τη χρήση των HPV εμβολίων, προκειμένου να μπορούν να χορηγηθούν με τις καλύτερες αποδείξεις. Η επίδραση των εμβολίων στα κλινικά αποτελέσματα HPV συσχετιζόμενων νοσημάτων είναι πλέον εδραιωμένη. Τα μεγαλύτερα οφέλη στην υγεία αναμένονται από χώρες οι οποίες δεν έχουν συστηματικό έλεγχο ρουτίνας και στις οποίες το εμβόλιο ακόμη αναμένεται να εισαχθεί. Σκόπιμο είναι να ενισχυθεί η αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών που ακολουθούν τον εμβολιασμό, ώστε να διασφαλιστεί ότι τα άτομα εκείνα που θα ωφεληθούν περισσότερο από αυτήν την παρέμβαση, εμβολιάζονται υπό επαρκή παρακολούθηση. (29)

Σημαντικό επίσης είναι να σημειωθούν οι διάφορες αντιλήψεις σχετικά με τον κίνδυνο για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, τις υψηλού κινδύνου σεξουαλικές συμπεριφορές και άλλες σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις, όπως η σύφιλη και ο ιός HIV, καθώς είναι μερικοί από τους κρίσιμους καθοριστικούς παράγοντες των λοιμώξεων από τον ιό HPV και την εμφάνιση καρκίνου και πρέπει να αντιμετωπιστούν παράλληλα με τους εμβολιασμούς κατά του HPV. Για παράδειγμα, όπως φάνηκε και από την μελέτη του Edward Kumakech et al το 2017, η κατάσταση των σεξουαλικών συμπεριφορών υψηλού κινδύνου, η σύφιλη και οι μολύνσεις από τον ιό HIV στην Ουγκάντα δείχνουν μια φθίνουσα τάση στην επικράτηση των παραπάνω παραγόντων μεταξύ των νεαρών γυναικών ηλικίας 15-24 ετών την περίοδο εισαγωγής του εμβολίου πριν από τον HPV στην μετα-HPV περίοδο του εμβολίου. Όπως φάνηκε, οι συνολικές αντιλήψεις κινδύνου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας στις εμβολιασμένες κατά του HPV νεαρές γυναίκες ήταν σημαντικά χαμηλότερες από αυτές των μη εμβολιασμένων νεαρών γυναικών. Αξίζει να σημειωθεί, πως ο εμβολιασμός δεν ήταν καλός προγνωστικός δείκτης για τον επιπολασμό των χαμηλού κινδύνου καρκίνων. Σε περαιτέρω ανάλυση, δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις εμβολιασμένες και μη-νεαρές κοπέλες όσο αναφορά τις αυξημένου κινδύνου σεξουαλικές συμπεριφορές (χαμηλό επίπεδο μόρφωσης, χαμηλού κινδύνου αντιλήψεις σχετικά με τον καρκίνο, εμβολιασμός), με εξαίρεση την ηλικία έναρξης των σεξουαλικών επαφών. Επίσης δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των κοριτσιών αυτών όσο αφορά στην επίπτωση της σύφιλης και του HIV. Οι εμβολιασμένες κοπέλες είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες να έχουν μια σεξουαλική επαφή ή είχαν περισσότερες πιθανότητες να διατηρήσουν μια υγιή στάση σχετικά με τη σεξουαλική τους υγεία ή ήταν πιο πιθανό να χρησιμοποιούν ασφαλή πρακτικές όπως τη χρήση προφυλακτικού ή ήταν πιο πιθανό να θεραπευτούν για ένα ΣΜΝ σε σύγκριση με τις μη-εμβολιασμένες κοπέλες. Αυτό υπονοεί ότι οι νεαρές γυναίκες νεότερης γενιάς, ξεκινούν τις σεξουαλικές επαφές τους πιο νωρίς από την μεγαλύτερη γενιά, υπογραμμίζοντας έτσι την σημασία έναρξης του εμβολιασμού σε ηλικία μικρότερη των 15 ετών.(34)

Η συστηματική ανασκόπηση των μελετών όπως δημοσιεύτηκε από τον Π.Ο.Υ. στο σχετικό κείμενο αναφορικά με τις στρατηγικές και τα προγράμματα ανοσοποίησης το 2018 που αξιολογούν τον αντίκτυπο των προγραμμάτων ανοσοποίησης κατά του HPV φαίνεται ότι είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά μεταξύ των εμβολιασμένων ατόμων και παρέχουν αποτελέσματα λόγω του φαινομένου της αγέλης σε περιοχές με υψηλή

εμβολιαστική κάλυψη. Σχεδόν οι μισές από τις μελέτες έδειξαν ότι η ανοσοποίηση ουδέτερου φύλου ήταν οικονομικά αποδοτική. Η κάλυψη και η τιμή του εμβολίου παίζουν καθοριστικό ρόλο στην επίδραση των αναλύσεων κόστους-αποτελεσματικότητας. Εάν η κάλυψη εμβολίων των γυναικών είναι μεγαλύτερη από 70-80%, η αυξητική αποτελεσματικότητα μειώνεται και η ανοσοποίηση ουδέτερου φύλου που περιλαμβάνει έφηβα αγόρια γίνεται λιγότερο αποδοτική από τον εμβολιασμό μόνο εφήβων κοριτσιών. Οι περισσότερες μελέτες ανέφεραν ότι η ανοσοποίηση που στοχεύει πολλαπλές ηλικιακές ομάδες ήταν οικονομικά αποδοτική λόγω της ευρύτερης πρωτογενούς προστασίας και ταχύτερου φαινομένου της αγέλης. Ωστόσο, η ηλικία ανοσοποίησης πρέπει να ερμηνεύεται προσεκτικά καθώς αρκετές μελέτες ανέλυαν τη σχέση κόστους αποτελεσματικότητας της ανοσοποίησης κατά του HPV μόνο σε μια ηλικιακή περιοχή και δεν συγκρίθηκαν στην επόμενη ηλικιακή κλίμακα σταδιακά. Εάν η διάρκεια της προστασίας του εμβολίου μειωθεί σε τουλάχιστον 10 χρόνια, ο λόγος κόστους/αποτελεσματικότητας αυξάνεται και είναι οικονομικός μόνο στο ευρύτερο φάσμα ηλικιών ανοσοποίησης, 12-24 ετών, μιας και υπολογίζεται ότι στις περισσότερες χώρες, $\leq 15\%$ των εφήβων θα έχει σεξουαλική επαφή μέχρι την ηλικία των 15 ετών. Η ανάλυση αναφέρει επίσης δεδομένα σχετικά με την ανάμειξη των ηλικιών στις σεξουαλικές σχέσεις. (11)

Συνοψίζοντας, αν και το Cervarix παραμένει το πιο αποδοτικό εμβόλιο με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στη μια δόση, ο Π.Ο.Υ. συστήνει τις δύο δόσεις είτε του Gardasil9 είτε του Cervarix για τις κοπέλες μέχρι 15 ετών, και 3 δόσεις για τις κοπέλες 15 ετών και άνω. Η αποτελεσματικότητα των 3 δόσεων στην πρόληψη CIN2 βλαβών ή χειρότερων από οποιοδήποτε HPV τύπο είναι περίπου 62% τόσο για το Cervarix όσο και για το Gardasil9, ενώ η αποτελεσματικότητα αναφορικά με βλάβες CIN3 ή χειρότερες είναι 93% για το Cervarix, 43% για το Gardasil ενώ δεν υπάρχουν δεδομένα για το Gardasil9. Η χρήση των HPV εμβολίων ανά τον κόσμο είναι λιγότερη από 2% για γυναίκες 9-45 ετών και απύσχα σε χώρες όπου η επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι υψηλότερη. Ο εμβολιασμός δεν αντικαθιστά το screening. Η πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας πρέπει ακόμη να βασίζεται στην συμμετοχή στα προγράμματα συνεχιζόμενου ελέγχου.(32)

1.6.

Screening tests:

Το screening χρησιμοποιεί την φυσική ιστορία ανάπτυξης του καρκίνου. Υπάρχει μια μικρότερη ή μεγαλύτερη χρονική περίοδος, η οποία ονομάζεται προκλινική ανιχνευτική φάση, όπου η ασυμπτωματική διαδικασία μπορεί να ανιχνευτεί μέσω κατάλληλων μεθόδων και ειδικά της κυτταρολογίας. Οι συνθήκες για την ανίχνευση είναι η εμφάνιση πρόδρομων αλλοιώσεων και επιθετικού καρκίνου στον τράχηλο. Η ευαισθησία και η ειδικότητα των τεστ που βασίζονται στην μορφολογία των κυττάρων είναι λίγο περιορισμένη αλλά ικανοποιητική. Το HPV-τεστ σαν μοριακός δείκτης της μόλυνσης έχει αρχίσει να αντικαθιστά τη συμβατική κυτταρολογία ως πρωταρχικό screening. Είναι λιγότερο επιρρεπές στο ανθρώπινο λάθος και πιο ευαίσθητο στην ανίχνευση υψηλόβαθμων αλλοιώσεων απ' ότι το συμβατικό τεστ. Έχει επιδείξει υψηλότερη ευαισθησία αλλά χαμηλότερη ειδικότητα, γι' αυτό και είναι πολύ πιθανό να προκαλεί αντίστροφα αποτελέσματα, όπως η υπερ-διάγνωση και η υπερ-θεραπεία. Συνεπώς συστήνεται να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το παπ-τεστ ειδικά σε γυναίκες άνω των 30 ετών και όχι σε νεότερες, μιας και υπάρχει μεγάλη πιθανότητα για ψευδώς θετικά αποτελέσματα. (19)

Σύμφωνα με τα guidelines που εξέδωσε η Αμερικάνικη ένωση πρόληψης και αντιμετώπισης των νοσημάτων το 2016, ο έλεγχος ρουτίνας θα πρέπει να ξεκινάει στην ηλικία των 21 ετών και να συνεχίζεται μέχρι και την ηλικία των 65 ετών. Το τεστ μπορεί να γίνεται είτε με συμβατικές, είτε με υγρής μορφής κυτταρολογικές τεχνικές. Για κοπέλες ηλικίας 21-29 ετών συστήνεται το παπ-τεστ κάθε 3 χρόνια. Για γυναίκες 30-65 ετών, συστήνεται ο έλεγχος με το παπ-τεστ κάθε 3 χρόνια ή το παπ-τεστ μαζί με το HPV τεστ κάθε 5 χρόνια, το οποίο συμπεριλαμβάνει ορισμένα τεστ ανίχνευσης των HPV γονότυπων υψηλού κινδύνου. Αυτά τα κλινικά τεστ για τους ογκογενετικούς τύπους του HPV χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο του τραχήλου της μήτρας συνδυαστικά με το παπ-τεστ, για την ταξινόμηση των μη-φυσιολογικών κυτταρολογικών αποτελεσμάτων και για το follow-up ασθενών μετά τη θεραπεία προκαρκινικών αλλοιώσεων. Ειδικά στις Ηνωμένες Πολιτείες, το HPV-τεστ χρησιμοποιείται για να αναγνωρίσουν ογκογενετικούς τύπους της HPV λοίμωξης όταν τα αποτελέσματα του παπ-τεστ δηλώνουν την εμφάνιση άτυπων πλακωδών κυτάρων απροσδιόριστης σημασίας (ASC-US), σε γυναίκες >25 ετών.(5)

Τυχαίοποιημένες μελέτες όπως αυτή της Emma J. Crosbie et al το 2013 έχουν δείξει πως οι εξετάσεις DNA για τον HPV προσφέρουν μεγαλύτερη ευαισθησία από τις εξετάσεις κυτταρολογίας σχετικά με τον εντοπισμό CIN βλαβών, καθώς είναι πιο εύκολα αναπαραγόμενες με λιγότερα υποκειμενικά αναλυτικά κριτήρια και οι χρήστες χρειάζονται λιγότερη εκπαίδευση και εξειδίκευση. Το μεγάλο μειονέκτημα των εξετάσεων για τον HPV είναι πως η λοίμωξη είναι πολύ πιο κοινή από την υποκείμενη πάθηση, ειδικά σε γυναίκες <30 ετών, και συνεπώς χρειάζεται η κυτταρολογία για να επιτευχθεί η ειδικότητα που επιτρέπει την ανίχνευση της υποβόσκουσας παθολογίας. Αποτελέσματα άτυπης κυτταρολογίας αγνώστου σημασίας ή οριακής κυτταρολογίας σχετιζόμενη με υποκείμενη CIN2 κατάσταση ή χειρότερη ανευρίσκονται τουλάχιστον στο 10% των περιπτώσεων. Από αυτά τα αποτελέσματα, το 60% βρίσκονται θετικά για κάποιον υψηλού κινδύνου τύπο του ιού, κάτι το οποίο επιτρέπει στα τεστ να αναγνωρίσουν τις ασθενείς χαμηλού κινδύνου, οι οποίες μπορούν να επιστρέψουν στον έλεγχο ρουτίνας, και να συστήσουν τον περαιτέρω έλεγχο με κολποσκόπηση σε εκείνες με θετικό τεστ. Η επιπλέον ευαισθησία στο τεστ για τον HPV και η πιθανότητα για αυτοματοποίηση της εξέτασης, το καθιστούν μια ελκυστική εναλλακτική στην κυτταρολογία για το πρωτογενές screening. Η κύρια δυσκολία για το screening του ιού είναι η διαχείριση των γυναικών που έχουν θετικό HPV τεστ αλλά αρνητική κυτταρολογία. Ο κίνδυνος υποκείμενης νόσου σ' αυτό το γκρουπ των γυναικών είναι χαμηλός, αλλά μετά τα 6 χρόνια είναι ο διπλάσιος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Αυτές οι γυναίκες δεν χρειάζεται να παραπέμπονται αμέσως για κολποσκόπηση, αλλά καλό θα ήταν να έρχονται για επανεξέταση στους επόμενους 12-24 μήνες, με την πεποίθηση ότι οι περισσότερες από αυτές θα έχουν HPV αρνητικό τεστ. Αν παραμένουν θετικές, με αρνητική κυτταρολογία, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η γονοτύπιση του ιού προκειμένου να παραπεμφθούν γυναίκες που είναι θετικές για τον τύπο 16 ή 18 και συνεπώς σε υψηλότερο κίνδυνο, για κολποσκόπηση. Τα συνολικά οφέλη αυτής της προσέγγισης είναι η μεγαλύτερη ευαισθησία για την αναγνώριση βλαβών τάξης CIN2 ή υψηλότερης και τα διευρυμένα διαστήματα διαλογής για τις HPV αρνητικές γυναίκες. (2)

Το 2012, οι οδηγίες σχετικά με τον προληπτικό έλεγχο κατά του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας εναρμονίστηκαν με όλους τους σχετικούς οργανισμούς, δίνοντας έμφαση σε δύο μέτρα που στόχευαν την μείωση του εντατικού screening. Πρώτον, ο έλεγχος ρουτίνας δεν θα πρέπει να ξεκινάει πιο νωρίς από την ηλικία των 21 ετών, ανεξάρτητα από την ηλικία έναρξης των σεξουαλικών επαφών και δεύτερον ο κυτταρολογικός έλεγχος δεν θα πρέπει να επαναλαμβάνεται πιο συχνά από τα 3 έτη, με την επιλογή να γίνει αλλαγή σε έλεγχο κυτταρολογίας μαζί με HPV-test κάθε 5 χρόνια από την ηλικία των 30 ετών. Αυτές οι αλλαγές έχουν παρακινηθεί από μια

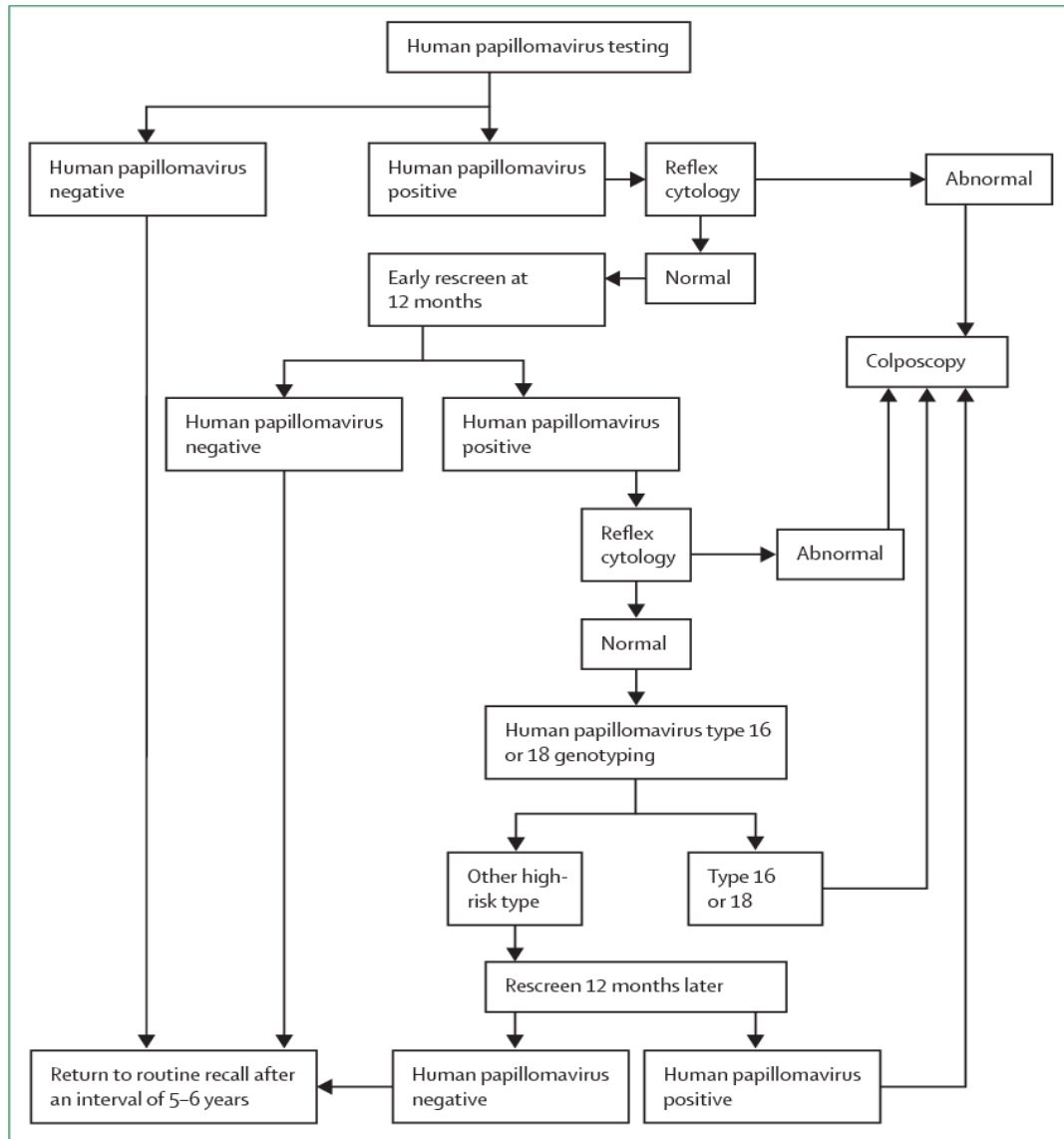
καλύτερη κατανόηση του ρόλου του HPV, μιας επικρατούσας σεξουαλικά μεταδιδόμενης λοίμωξης, στην ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Παρά τις προσδοκίες ότι ο εμβολιασμός θα μειώσει τα ποσοστά κινδύνου στον πληθυσμό, οι πρόσφατες οδηγίες δεν διαφοροποιούν τις οδηγίες για το screening ανάλογα με την εμβολιαστική κατάσταση της γυναίκας. Ο λόγος που ξεκίνησαν αυτές οι αλλαγές στην στρατηγική του προληπτικού ελέγχου είναι πρώτον τα χαμηλά ποσοστά εμβολιασμού στις Η.Π.Α. (κάτω από το 50% του πληθυσμού έχει ολοκληρώσει και τις 3 δόσεις), δεύτερον η αβέβαιη ποιότητα σχετικά με το ιστορικό εμβολιασμού της κάθε γυναίκας και τέλος οι περιορισμένες παρατηρήσεις σχετικά με την ρεαλιστική αποτελεσματικότητα του εμβολίου στη μείωση του επιπολασμού της HPV λοίμωξης και των προκαρκινικών βλαβών. Έτσι έγινε μια μελέτη το 2016 από τον J. Kim et al προκειμένου να συγκριθούν τα υπάρχοντα προγράμματα ελέγχου και να βρεθεί το πιο αποτελεσματικό τόσο σε ποιότητα όσο και από οικονομικής άποψης. Οι συγκεκριμένοι μελετητές κατέληξαν πως με το ενδεικτικό screening για τις γυναίκες που έχουν εμβολιαστεί με το δυδύναμο ή το τετραδύναμο εμβόλιο με τη στρατηγική μόνο του εμβολιασμού, χωρίς το screening, η μέση μείωση του κινδύνου για καρκίνο του τραχήλου υπολογίστηκε στο 64.6% σε σύγκριση με καμία παρέμβαση, ενώ οι επιπλέον στρατηγικές προληπτικού ελέγχου αύξησαν σημαντικά το όφελος, σε ποσοστά που κυμαίνονται από 88-98%. Οι μετρήσεις έγιναν βασισμένες στο σύστημα QALYs (quality adjusted life years), το οποίο χρησιμοποιείται συνήθως στις οικονομικές αξιολογήσεις της υγείας ως μέσο ποσοτικοποίησης των επιπτώσεων στην υγεία μιας ιατρικής επέμβασης ή ενός προγράμματος πρόληψης και τελικά για να βοηθήσει τους πληρωτές να διαθέσουν πόρους υγειονομικής περίθαλψης. Βάση αυτών των μετρήσεων λοιπόν, τόσο το QALY, όσο και το κόστος ζωής αυξήθηκαν σημαντικά με υψηλότερη συχνότητα screening και έναρξη του ελέγχου σε νεαρή ηλικία. Ο έλεγχος κυτταρολογίας κάθε 5 χρόνια με έναρξη στα 35 έτη είχε την χαμηλότερη οικονομικά αποδοτική συχνότητα των 20.950\$ ανά QALY, συγκριτικά με τον εμβολιασμό. Στο κατώφλι των 50.000\$ ή 100.000\$ ανά QALY, οι προτεινόμενες στρατηγικές περιλαμβάνουν έλεγχο κάθε 5 χρόνια με έναρξη την ηλικία των 30 ετών, είτε με κυτταρολογία είτε με HPV-test αντίστοιχα. Η βέλτιστη στρατηγική που προτείνεται με αντιστοιχία στα 200.000\$ ανά QALY, ειδικά για γυναίκες που έχουν εμβολιαστεί με το δυδύναμο ή το τετραδύναμο εμβόλιο, είναι ο έλεγχος με το HPV-test κάθε 5 χρόνια με έναρξη την ηλικία των 25 ετών. Το πιο συχνό screening (λιγότερο από 5 χρόνια, ή η έναρξη του στην ηλικία των 21 ετών) γυναικών που έχουν εμβολιαστεί, είτε δεν ήταν τόσο οικονομικά αποδοτικό, είτε είχε βαθμό αποδοτικότητας που ξεπερνούσε τα 200.000\$ ανά QALY που κέρδιζε. Σημαντικό είναι να αναφερθεί, πως οι τωρινές στρατηγικές που περιλαμβάνουν τον έλεγχο κυτταρολογίας κάθε 3 χρόνια ξεκινώντας από την ηλικία των 21 ετών, με συνδυασμένο έλεγχο μετά τα 30 ή χωρίς, ήταν μη αποδοτικό. Με το ενδεικτικό screening για τις γυναίκες που έχουν εμβολιαστεί με το εννιαδύναμο εμβόλιο, ο μέσος όρος μείωσης του κινδύνου για τραχηλικό καρκίνο ήταν 85.3% στις γυναίκες που έχουν εμβολιαστεί με το εννιαδύναμο εμβόλιο, συγκριτικά με την απουσία παρέμβασης, ενώ με την προσθήκη προσυμπτωματικού ελέγχου, ο κίνδυνος μειώνεται σε ποσοστά 91-99%. Δεδομένου του χαμηλού κινδύνου σε αυτές τις γυναίκες, ο βέλτιστος έλεγχος περιλαμβάνει καθυστερημένη έναρξη και χαμηλότερες συχνότητες σε σχέση με τις άλλες γυναίκες. Επίσης, μόνο οι στρατηγικές που συνιστούσαν HPV-testing ήταν αποδοτικές. Για παράδειγμα, στο κατώφλι των 50.000\$ ανά QALY, το HPV-test κάθε 10 χρόνια με έναρξη στην ηλικία των 35 ετών ήταν το πιο οικονομικά αποδοτικό, με μια αναλογία 40.201\$ ανά QALY, συγκριτικά με ένα και μόνο HPV-test στην ηλικία των 40 ετών, το οποίο είχε μια αναλογία 18.010 ανά QALY. Οι στρατηγικές με την πρώιμη έναρξη του ελέγχου (στην ηλικία των 21 ή

25 ετών) και/ή με μεγαλύτερη συχνότητα από αυτή των 10 χρόνων, είχαν σημαντικά αυξημένη αναλογία κόστους-αποδοτικότητας. Δεν εκπλήσσει καθόλου το γεγονός, ότι πιο εντατικές στρατηγικές συσχετίζονται με υψηλότερα ποσοστά παραπομπής σε κολποσκοπήσεις και υψηλότερα οφέλη από τον καρκίνο. Στις γυναίκες που εμβολιάστηκαν με το δυδύναμο ή το τετραδύναμο εμβόλιο, τα ποσοστά κολποσκοπήσεων για στρατηγικές που διαπιστώθηκε ότι είναι αποτελεσματικές (δηλαδή, δεν κυριαρχούν) κυμαίνονταν από 249-880 ανά 1000 γυναίκες. Έλεγχος που περιλάμβανε HPV-testing, είτε μόνο του είτε ως μέρος του συνδυασμένου ελέγχου, συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά κολποσκοπήσεων από τις στρατηγικές που χρησιμοποίησαν μόνο κυτταρολογία. Στις γυναίκες που εμβολιάστηκαν με το εννιαδύναμο εμβόλιο, τα ποσοστά κολποσκοπήσεων ήταν σαφώς μικρότερα, κυμαινόμενα από 11-228 ανά 1000 γυναίκες. Αν και σε χαμηλά απόλυτα ποσοστά, αλλάζοντας από το ένα HPV-test στην ηλικία των 40 ετών σε κάθε 10 χρόνια ξεκινώντας από την ηλικία των 35 ετών, αυξήθηκε το ποσοστό κολποσκοπήσεων επτά φορές (από 11 έως 87 ανά 1000 γυναίκες) αλλά αυξήθηκαν και τα οφέλη πρόληψης τον καρκίνο από το 90% στο 98%. Όσο αφορά σενάρια με ανάμειξη των ειδών εμβολιασμού στον πληθυσμό, βρέθηκε ότι ο έλεγχος από την ηλικία των 25 ετών με HPV-testing κάθε 5 χρόνια ήταν το βέλτιστο διάστημα για οικονομικά αποδοτικά οφέλη. (35)

Όπως αναφέρει και ο Philip E.Castle στο editorial του το 2017, βρέθηκε ότι οι γυναίκες που εμβολιάζονται κατά του HPV στην ηλικία των 12 ετών θα πρέπει να ελέγχονται λιγότερο συχνά και να ξεκινάνε σε μεγαλύτερη ηλικία τον έλεγχο σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό. Είναι σημαντικό να σημειωθεί, όπως προβλέπεται από αυτά τα μοντέλα, οποιαδήποτε προσπάθεια προσέγγισης της τέλει πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου γίνεται όλο και περισσότερο αναποτελεσματική από πλευράς κόστους εξαιτίας της μείωσης στα οφέλη της πρόληψης αυτής. Το screening με κυτταρολογία και έναρξη στα 30 έτη και το HPV-testing με έναρξη στα 25 ή 30 έτη αναγνωρίστηκαν ως οι πιο οικονομικώς αποδοτικές στρατηγικές. Σε προοπτικές μελέτες, η αξία του screening γίνεται ακόμα λιγότερη, καθώς ο κίνδυνος για καρκίνο είναι ήδη ελαττωμένος κατά 85% σ' αυτές τις γυναίκες που εμβολιάστηκαν στην ηλικία των 12 ετών. Μόνο το HPV-test φάνηκε να είναι αποδοτικό. Ακόμη και ένας μόνο έλεγχος με HPV-test στην ηλικία των 40 ετών μπορεί να ελαττώσει τον κίνδυνο κατά 90%, συγκριτικά με καμία παρέμβαση και είχε χαμηλή αναλογία κόστους/αποδοτικότητας. Ο έλεγχος κάθε 10 χρόνια ξεκινώντας από την ηλικία των 35 ετών θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο κατά 98% (χωρίς να ξεπερνάει το όριο των 50.000\$ ανά QALY). Αντίθετα, η προσθήκη ενός ακόμη ελέγχου στην ηλικία των 25 ετών, μείωσε μόνο κατά 1% ακόμη τον κίνδυνο, αυξάνοντας όμως το κόστος. Συνεπώς, συμπεραίνουμε πως σε σωστά εμβολιασμένο πληθυσμό, το λιγότερο screening είναι ουσιαστικά περισσότερο. Η τέλεια πρόληψη για τον καρκίνο είναι απαγορευτικά ακριβή ακόμη και αν μπορούσε να επιτευχθεί, κάτι που δεν μπορεί να γίνει λόγω των εγγενών λαθών στην διαδικασία ελέγχου, των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων, των λανθασμένων λήψεων βιοψίας, των διαγνωστικών λαθών από τα αποτελέσματα της βιοψίας και στην λιγότερο από το 100% αποτελεσματικότητα στις θεραπείες των προκαρκινικών βλαβών. Έτσι, πρακτικά μιλώντας, περίπου το 96-98% είναι η μέγιστη μείωση του κινδύνου για καρκίνο που μπορεί να επιτευχθεί με τον εμβολιασμό για τους τύπους HPV16,18 και περίπου 98-99% του κινδύνου μπορεί να επιτευχθεί με τον εμβολιασμό για τους τύπους HPV16,18,31,33,45,52 και 58. Συμπερασματικά, κοιτάζοντας προς το μέλλον, είναι σαφές ότι χρειάζεται να αναπτυχθεί ένα υπολογιστικό σύστημα που μπορεί να ενσωματώσει τροποποιητές σχετικά με τους κινδύνους ώστε να καθορίσει ποιος χρειάζεται να ελεγχθεί, πόσο

συχνά και πως ένα θετικό αποτέλεσμα θα πρέπει να αντιμετωπιστεί για βελτιωθεί το screening στην εποχή του εμβολιασμού. Τα τωρινά προφυλακτικά εμβόλια δεν θεραπεύουν προϋπάρχουσες μολύνσεις και σχετικές καταστάσεις και συνεπώς η μείωση του κινδύνου για καρκίνο είναι χαμηλότερη στις μεγαλύτερες ηλικίες. Ανώτερα και κατώτερα κατώφλια κινδύνου θα πρέπει να οριστούν για να αποφασιστεί σε ποια ηλικία θα πρέπει να ξεκινάει το screening, με ποια συχνότητα θα πρέπει να γίνεται, πότε να σταματάει και ποιος θα ωφεληθεί από μια κολποσκόπηση με βιοψία ή και ακόμη από μια θεραπεία χωρίς μια επιβεβαιωτική βιοψία εάν ο κίνδυνος είναι αρκετά υψηλός. Τέλος, σημαντικό είναι αυτές οι συστάσεις για την κλινική πράξη να μεταφερθούν στους επαγγελματίες υγείας με έναν απλό, καθαρό και άμεσο τρόπο. (36)

Υποστηρίζεται λοιπόν, μια επαναξιολόγηση των στρατηγικών προληπτικού ελέγχου στις γυναίκες που έχουν εμβολιαστεί έναντι του HPV. Βρέθηκε, πως δεδομένου του χαμηλού βασικού κινδύνου που μια τέτοια γυναίκα αναμένεται να έχει, το screening μπορεί να τροποποιηθεί ώστε να ξεκινάει σε μεγαλύτερη ηλικία, να έχει μικρότερη συχνότητα και να περιλαμβάνει κατά κύριο λόγο τον έλεγχο με HPV-DNA. Πιο συγκεκριμένα, για γυναίκες που έχουν κάνει και τις 3 δόσεις του δυδύναμου ή του τετραδύναμου εμβολίου στην εφηβεία, συστήνεται το HPV-testing ή η κυτταρολογία κάθε 5 χρόνια με ηλικία έναρξης τα 24 ή 30 έτη. Σε γυναίκες πλήρως εμβολιασμένες με το εννιαδύναμο εμβόλιο, ο βέλτιστος έλεγχος με HPV-test επεκτάθηκε με συχνότητα κάθε 10 χρόνια και ηλικία έναρξης τα 30 ή 35 έτη. Βέβαια πρέπει να σημειωθεί πως αυτές οι οδηγίες είναι για γυναίκες που έλαβαν όλες τις δόσεις των εμβολίων τους στην εφηβεία, συνεπώς πρέπει να γίνει σωστή ενημέρωση στους επαγγελματίες υγείας προκειμένου να αποφευχθούν λανθασμένες οδηγίες προς τις γυναίκες. (35)



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 6. Ο αλγόριθμος για το πρωτόκολλο του HPVtesting. (Emma J Crosbie, Mark H Einstein, Silvia Franceschi, Henry C Kitchener. Humanpapillomavirusandcervicalcancer, Lancet; 382: 889–99, 2013.)

Ειδικές ομάδες-εγκυμοσύνη: Η λοίμωξη με τον ιό δεν επηρεάζει άμεσα την πιθανότητα εγκυμοσύνης. Αν η λοίμωξη οδηγήσει σε κυτταρικές αλλαγές, οι οποίες χρειάζεται να θεραπευτούν, η θεραπεία δεν επηρεάζει την πιθανότητα εγκυμοσύνης. Όμως αν γίνονται πολλές θεραπείες και βιοψίες στην περιοχή του τραχήλου, τότε αυξάνεται ο κίνδυνος για πρόωρο τοκετό και γέννηση νεογνού με χαμηλό βάρος. Ο HPV σπάνια μπορεί να μεταδοθεί από τη μητέρα στο έμβryo. Στις περιπτώσεις που αυτό συνέβη, δεν περιλάμβαναν τους τύπους του HPV που μπορούν να προκαλέσουν καρκίνο. (1) Έγκυες γυναίκες θα πρέπει να υποβάλλονται σε παπ-τεστ με την ίδια συχνότητα όπως και ο γενικός πληθυσμός, αν και η διαχείριση των παθολογικών αποτελεσμάτων σε ένα τέτοιο τεστ διαφέρει στην εγκυμοσύνη. (5) Δεν συστήνεται η χρήση των εμβολίων στη διάρκεια της κύησης. Αν μια γυναίκα μείνει έγκυος ενώ έχει ξεκινήσει το πρόγραμμα εμβολιασμού, οι υπολειπόμενες δόσεις θα πρέπει να γίνουν αφού ολοκληρωθεί η εγκυμοσύνη. Αν μια δόση του εμβολίου

χορηγηθεί ενώ η γυναίκα είναι έγκυος δεν χρειάζεται να γίνει κάποια παρέμβαση.
(28)

Πληροφορίες σχετικά με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας στην εγκυμοσύνη: η θεραπεία του εξαρτάται από το στάδιο του καρκίνου και τη διάρκεια της κύησης. Χρησιμοποιείται η βιοψία και απεικονιστικές μέθοδοι για να καθοριστεί το στάδιο της νόσου. Προκειμένου να ελαττωθεί η έκθεση του εμβρύου στην ακτινοβολία, χρησιμοποιείται η μαγνητική τομογραφία.

- Συνήθως, δεν χρειάζεται θεραπεία για το καρκίνωμα In situ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μπορεί να γίνει μια κολποσκόπηση για να ελεγχθεί η πιθανότητα επιθετικού καρκίνου.
- Στάδιο I: Γυναίκες με αργή ανάπτυξη του 1^{ου} σταδίου μπορούν να καθυστερήσουν την θεραπεία μέχρι το τέλος του 2^{ου} τριμήνου ή μέχρι το τέλος της εγκυμοσύνης. Γυναίκες με γρήγορα αναπτυσσόμενο 1^ο στάδιο μπορεί να χρειαστούν άμεση θεραπεία με κωνοειδή εκτομή ή ριζική τραχηλεκτομή. Πρέπει να ελέγχονται οι λεμφαδένες για πιθανή προσβολή τους από καρκινικά κύτταρα, γιατί σε μια τέτοια περίπτωση, χρειάζεται άμεση αντιμετώπιση.
- Στάδια II, III και IV: Συστήνεται χημειοθεραπεία για να μειωθεί το μέγεθος του όγκου στο 2^ο ή 3^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και χειρουργείο ή ακτινοθεραπεία μετά τον τοκετό. Σε περίπτωση που η νόσος είναι προχωρημένη μπορεί να συζητηθεί η πιθανότητα τερματισμού της κύησης προκειμένου να ξεκινήσει αγωγή με ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία. (22)

Ειδικές ομάδες-εφηβεία:

Η επίπτωση των ογκογεννητικών γονοτύπων είναι υψηλή ανάμεσα σε έφηβους ηλικίας <21 ετών. Καθώς οι ογκογενετικοί HPV τύποι και οι πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές βλάβες που προκαλούνται από τον ιό HPV σε έφηβα κορίτσια είναι πιο πιθανό να υποχωρήσουν από εκείνες στις μεγαλύτερες γυναίκες, γι' αυτό και δεν συστήνεται ο συμβατικός έλεγχος σε αυτές τις ηλικίες. Άτομα που ξεκινούν τις σεξουαλικές επαφές νωρίς μέσα στην εφηβεία, βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο για μόλυνση με τον HPV ή κάποιο σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα, όπως επίσης και έφηβοι που κάνουν χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών, έφηβοι που συμμετέχουν σε ΣΜΝ Κλινικές και νέα αγόρια που έχουν σεξουαλικές επαφές με άντρες. Παράγοντες που συνεισφέρουν σε αυτόν τον αυξημένο κίνδυνο περιλαμβάνουν την ύπαρξη πολλαπλών σεξουαλικών συντρόφων, την σύντομη εναλλαγή ερωτικών συντρόφων, την αποτυχία σωστής και συνεχόμενης χρήσης κάποιας μορφής αντισύλληψης φραγμού, την βιολογική ευαισθησία σε λοιμώξεις και την αποτυχία πρόσβασης σε μονάδες υγείας. Θα πρέπει λοιπόν να οργανώνονται συζητήσεις σχετικά με την σεξουαλική συμπεριφορά, οι οποίες θα στοχεύουν στην αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου και των επικίνδυνων συμπεριφορών υγείας. Προσεκτική, χωρίς κριτική και ολοκληρωμένη συμβουλευτική είναι ζωτικής σημασίας για τους έφηβους που μπορεί να μην νοιώθουν άνετα μαθαίνοντας τη συμμετοχή τους σε συμπεριφορές που τους εντάσσουν σε μια κατηγορία υψηλού κινδύνου.(5)

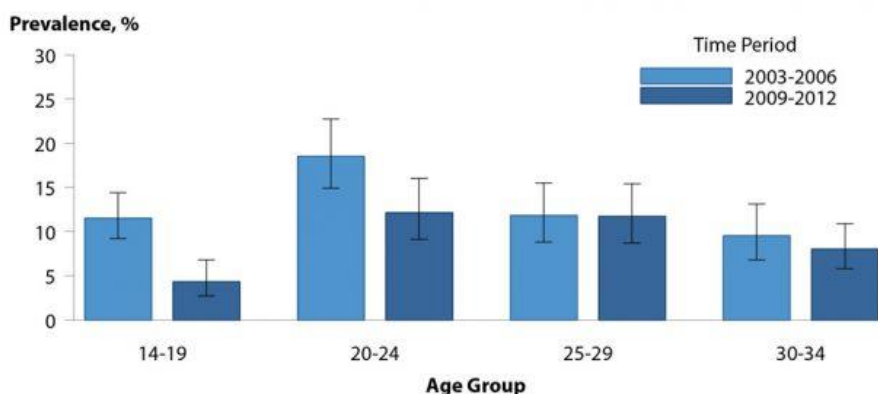
Συστάσεις πρωτοβάθμιας πρόληψης:

- Το εμβόλιο για τον HPV, είτε το δυδύναμο, το τετραδύναμο ή το εννιαδύναμο συστήνεται σε κορίτσια 11 και 12 ετών και θα μπορεί να ξεκινάει από την ηλικία των 9. Το εμβόλιο επίσης συστήνεται σε κοπέλες 13-26 ετών που δεν έχουν ολοκληρώσει όλες τις δόσεις του εμβολίου. Ειδικότερα το τετραδύναμο και το εννιαδύναμο συστήνεται και σε αγόρια 11 και 12 ετών, καθώς επίσης

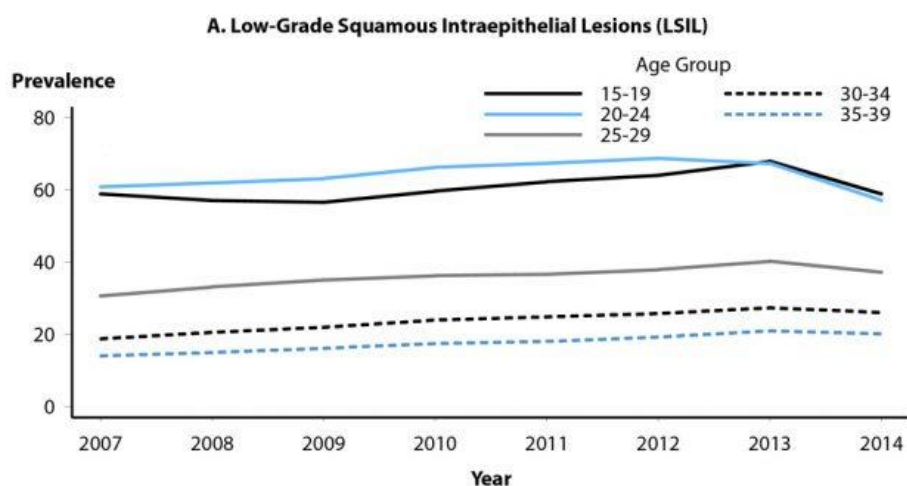
και σε νεαρούς άνδρες ηλικίας 13-26 ετών που δεν έχουν ολοκληρώσει τον κύκλο των 3 δόσεων.

- Ο εμβολιασμός για την ηπατίτιδα α' και β' συστήνεται για όλους τους εφήβους και τους νεαρούς ενήλικες που δεν έχουν προηγουμένως εμβολιαστεί.

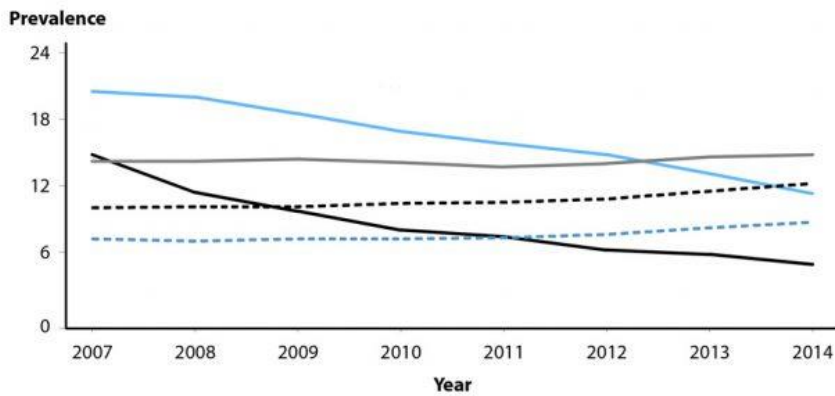
Οι επιστήμονες υγείας θα πρέπει να συμβουλεύουν τους εφήβους σχετικά με τις σεξουαλικές συμπεριφορές που σχετίζονται με κάποιο κίνδυνο για απόκτηση ΣΜΝ και να εκπαιδεύουν τους γονείς σχετικά με τις στρατηγικές πρόληψης, οι οποίες περιλαμβάνουν μια συζήτηση σχετικά με την αποχή από τις σεξουαλικές επαφές και άλλες συμπεριφορές μείωσης των κινδύνων.(5)



ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων-κολποτραχηλικός επιπολασμός των γονότυπων 6,11,16 και 18 ανάμεσα σε γυναίκες ηλικίας 14-34 ετών.(Centre for disease control and prevention, sexually transmitted diseases treatment guidelines of 2015, MMWR December 16,2016.)

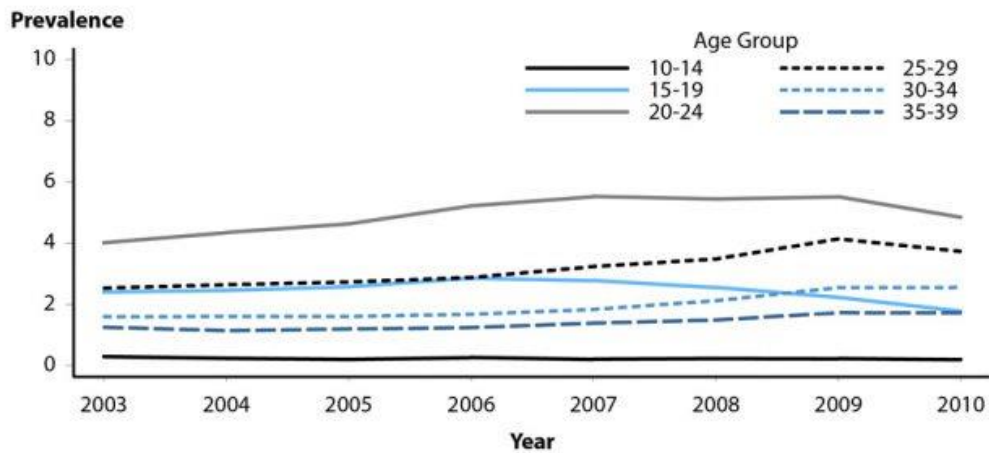


C. Cervical Intraepithelial Neoplasia Grades 2 and 3 (CIN2+)

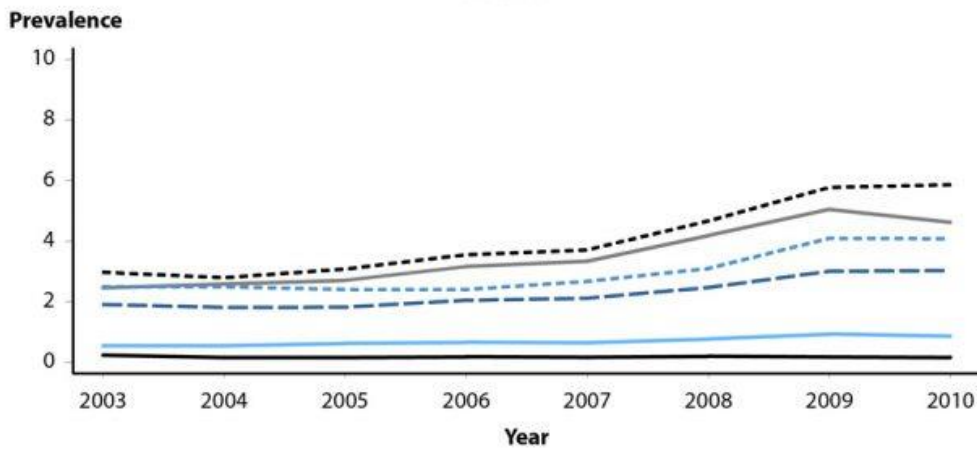


ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 6. Υψηλόβαθμες ενδοεπιθηλιακές πλακώδεις αλλοιώσεις και ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες CIN2,3 βαθμού. (Centre for disease control and prevention, sexually transmitted diseases treatment guidelines of 2015, MMWR December 16,2016.)

A. Females



B. Males



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 8. Επιπολασμός των γεννητικών κονδυλωμάτων ανά ηλικία και φύλο. (Centre for disease control and prevention, sexually transmitted diseases treatment guidelines of 2015, MMWR December 16,2016.)

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η επικίνδυνη σεξουαλική συμπεριφορά των εφήβων είναι ένας παράγοντας κλειδί που επηρεάζει την δυναμική των HPV λοιμώξεων. Η προώθηση της καθυστέρησης της έναρξης των σεξουαλικών επαφών μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο, όχι μόνο για τον HPV αλλά και για άλλα ΣΜΝ. Πρέπει να γίνουν προσπάθειες μέσω των κατάλληλων στρατηγικών και των κατάλληλων αντισυλληπτικών μεθόδων προκειμένου να μειωθούν τα ποσοστά εφηβικής εγκυμοσύνης που θα μπορούσαν να μειώσουν έτσι το βάρος που μπορεί να έχει η εμφάνιση μιας HPV λοίμωξης, με όλες τις σωματικές αλλά και ψυχολογικές συνέπειες της θεραπείας που μπορεί να ακολουθήσει. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί σε περιοχές με πληθυσμούς χαμηλής κοινωνικο-οικονομικής τάξης, καθώς τέτοιες καταστάσεις μπορούν να συνοδεύονται από έλλειψη γνώσεων και κατανόησης της νόσου και συνεπώς αμέλεια της σωστής θεραπείας. (15)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΩΣ ΜΕΤΑΔΙΔΟΜΕΝΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

2.

Ο Π.Ο.Υ ορίζει την σεξουαλική υγεία, σαν μια κατάσταση φυσικού, ψυχικού και κοινωνικού ευ ζειν αναφορικά με τη σεξουαλικότητα. Απαιτεί μια θετική και ευσεβή προσέγγιση στη σεξουαλικότητα και στις σεξουαλικές σχέσεις, καθώς επίσης και την δυνατότητα να υπάρχουν ασφαλής και απολαυστικές σεξουαλικές εμπειρίες, ελεύθερες από καταπίεση, διακρίσεις και βία. Κατά τη διάρκεια ενός παγκόσμιου συνεδρίου που έγινε στην Γουατεμάλα το Μάϊο του 2000, ένα πάνελ ειδικών όρισαν τα πιο σημαντικά προβλήματα αναφορικά με τη σεξουαλική υγεία, ξεκινώντας με την ανάγκη για προώθηση της πρακτικής υγειών και υπεύθυνων σεξουαλικών σχέσεων και την ανάγκη να υλοποιηθεί η ενημέρωση σχετικά με τους κινδύνους απόκτησης και μετάδοσης ενός Σεξουαλικώς Μεταδιδόμενου Νοσήματος. (37)

Τα δεδομένα του CDC υπολογίζουν πως υπάρχουν περίπου 20 εκατομμύρια νέες λοιμώξεις στις Η.Π.Α. κάθε χρόνο, οι οποίες κοστίζουν στο αμερικάνικο σύστημα υγείας σχεδόν 16 εκατομμύρια δολάρια στα άμεσα ιατρικά έξοδα. Οι αναλύσεις αυτές περιλαμβάνουν 8 συχνά Σεξουαλικώς Μεταδιδόμενα Νοσήματα: τα χλαμύδια, τη γονόρροια, τον ιό της ηπατίτιδας β', τον έρπητα τύπου 2, τον HIV, τον HPV, τη σύφιλη και τις τριχομονάδες. Ενώ οι περισσότερες από αυτές τις λοιμώξεις δεν προκαλούν βλάβες, κάποιες έχουν την δυνατότητα να προκαλέσουν σοβαρές επιπλοκές στην υγεία, ιδιαίτερα αν δεν διαγνωστούν και δεν θεραπευτούν έγκαιρα. Νέα άτομα (15-24 ετών) επηρεάζονται ιδιαίτερω, αντιστοιχώντας έτσι σχεδόν στο 50% του ποσοστού όλων των ΣΜΝ, ενώ αντιπροσωπεύουν μόνο το 25% του σεξουαλικά ενεργού πληθυσμού. Ενώ οι συνέπειες των αθεράπευτων ΣΜΝ είναι συνήθως χειρότερες για τις νέες γυναίκες, οι νέες αναλύσεις αποκαλύπτουν ότι ο ετήσιος αριθμός νέων λοιμώξεων είναι σχεδόν ίσος ανάμεσα σε νέους άνδρες και γυναίκες. Παρόλα αυτά πολλές από αυτές τις λοιμώξεις περνάνε αδιάγνωστες γιατί συχνά δεν έχουν συμπτώματα. Αλλά ακόμη και τα ΣΜΝ που δεν έχουν συμπτώματα μπορούν να προκαλέσουν σοβαρά προβλήματα υγείας. Αδιάγνωστες και αθεράπευτες λοιμώξεις χλαμυδίων και γονόρροιας για παράδειγμα, μπορούν να βάλουν τη γυναίκα σε αυξημένο κίνδυνο για χρόνια πνευλικό πόνο και απειλητική για τη ζωή έκτοπη κύηση και επίσης μπορούν να αυξήσουν την πιθανότητα μιας γυναίκας για υπογονιμότητα. Ο CDC εκτιμά πως ο HPV ευθύνεται για την πλειοψηφία των νεοαποκτηθέντων ΣΜΝ. (38), (39)

Annual new infections (Incidence) - United States, 2008 20 million
Total infections (Prevalence) - United States, 2008 110 million
Total medical costs - United States (in 2010 dollars)

ΠΙΝΑΚΑΣ 7. Ο υπολογισμός των σεξουαλικώς μεταδιδόμενων λοιμώξεων κατά το CDC. (National Centre for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Centre for Disease Control and Prevention. Incidence, Prevalence, and Cost of Sexually Transmitted Infections in the United States, FEBRUARY 2013.)

Τα Σεξουαλικώς Μεταδιδόμενα Νοσήματα έχουν εμφανιστεί στον πλανήτη από αρχαιότατων χρόνων και περιγραφές τους, πολλές φορές εξαιρετικά λεπτομερείς και

γλαφυρές, συναντάμε σε αιγυπτιακούς παπύρους, στην ελληνική ρωμαϊκή και κινεζική γραμματολογία και βεβαίως στη Βίβλο. Η καθαυτή όμως σύγχρονη περίοδος για τα ΣΜΝ, από επιστημονικής πλευράς, αρχίζει αφ' ότου έγινε κατορθωτό η κλινική διάγνωση τους να επιβεβαιώνεται και εργαστηριακά, να είναι δηλαδή laboratory confirmed. Αυτό συνέβη για πρώτη φορά το 1879, όταν ο Albert Neisser παρατήρησε το γονόκοκκο σε μικροσκοπικό παρασκεύασμα εκκρίματος ουρήθρας και σωστά το θεώρησε ως το αίτιο της γονοκοκκικής ουρηθρίτιδας. Ακολούθησε ο Shaudin το 1905 με το *Tr. pallidum* και στη συνέχεια τα υπόλοιπα ΣΜΝ. Μέχρι το τέλος της δεκαετίας του 1950 τα ΣΜΝ ονομαζόταν κατ' αποκλειστικότητα Αφροδίσια Νοσήματα (Venereal Diseases) και στο αντικείμενό τους περιλαμβάνονταν αυστηρά πέντε μόνο λοιμώξεις: η σύφιλη, η γονόρροια (βλεννόρροια), το μαλακό έλκος, το αφροδίσιο λεμφοκοκκίωμα και το βουβωνικό κοκκίωμα (donovanosis). Κοινό χαρακτηριστικό τους είναι ότι μεταδίδονται, όσον αφορά την οριζόντια μετάδοσή τους, σχεδόν αποκλειστικά με τη σεξουαλική επαφή.(40)

Ο μεγάλος σταθμός στην ιστορική διαδρομή των αφροδισίων νοσημάτων κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1950 ήταν η ανακάλυψη των αντιβιοτικών και η ευρεία εφαρμογή τους μετά τον Β' Παγκόσμιο Πόλεμο, γεγονός που είχε σαν αποτέλεσμα τη μεγάλη μείωση της συχνότητάς τους στις ανεπτυγμένες χώρες, εκεί δηλαδή που χορηγούνταν αντιβιοτικά. Ήταν τόσο μεγάλη και τόσο κατακόρυφη η μείωση των κρουσμάτων των αφροδισίων κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1950, ώστε πολλοί επιστήμονες μίλησαν για επικείμενη εκρίζωσή τους τα αμέσως επόμενα χρόνια. Δυστυχώς, τα γεγονότα διέψευσαν αυτήν την υπεραισιόδοξη άποψη. Αντί για την περαιτέρω μείωση, αρχίζει από την αρχή της δεκαετίας του 1960, να παρουσιάζεται ανοδική πορεία της συχνότητας αυτών των νοσημάτων, η οποία αποδίδεται σε δύο κυρίως λόγους.

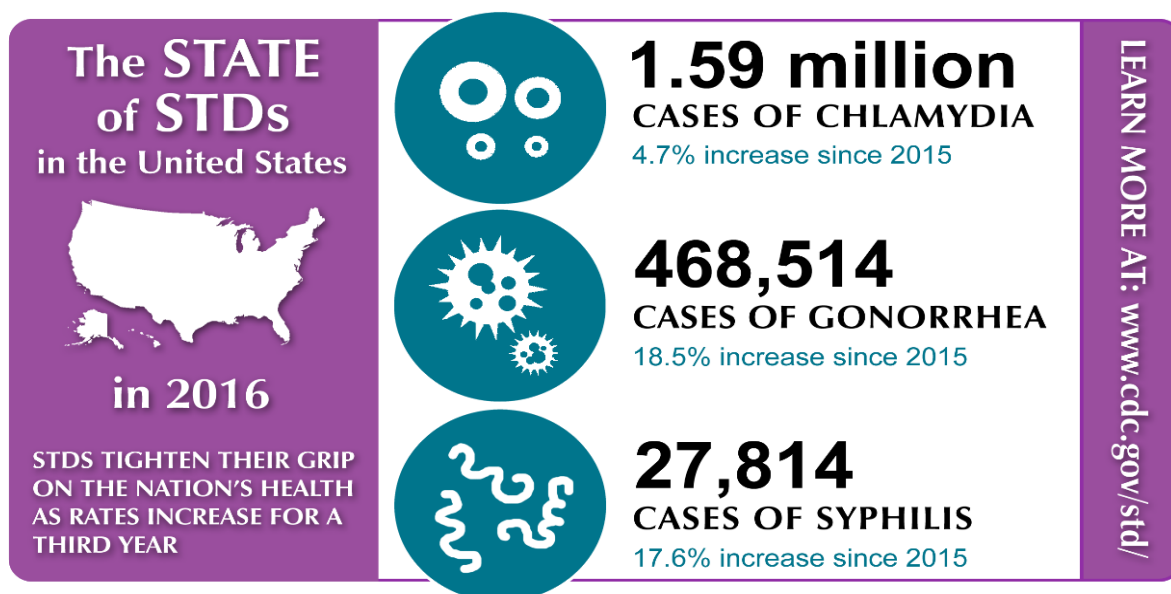
Πρώτον, σε κατάργηση των δημοσίων υγειονομικών προγραμμάτων πρόληψης των αφροδισίων νοσημάτων, δεδομένης της πεποίθησης ότι η χορήγηση των αντιβιοτικών, αρκούσε για τον πλήρη έλεγχό τους. Κυρίως όμως η αύξηση της συχνότητας, αποδίδεται στο φαινόμενο της λεγόμενης σεξουαλικής επανάστασης που άρχισε να διαμορφώνεται στις αρχές της δεκαετίας του 1960. Η σεξουαλική επανάσταση είναι μία από τις εκφράσεις των μεγάλων κοινωνικών και οικονομικών αλλαγών που συνέβησαν στα ανεπτυγμένα κράτη, στην μεταπολεμική μεταβιομηχανική περίοδο. Η σεξουαλική επανάσταση προσδιορίζεται από πολλές παραμέτρους, οι οποίες όλες οδηγούν συχνά σε ατομικές σεξουαλικές συμπεριφορές, ασυγκράτητες και επικίνδυνες, με άμεσο αποτέλεσμα τη μεγάλη αύξηση όλων των νοσημάτων που μεταδίδονται με τη σεξουαλική επαφή. Ενδεικτικά αναφέρονται ως καθοριστικοί συντελεστές της σεξουαλικής επανάστασης.

- Η επαγγελματική και οικονομική χειραφέτηση των γυναικών και συνεπώς και η σεξουαλική.
- Η ευρεία χρήση του αντισυλληπτικού χαπιού.
- Η νομιμοποίηση, άρα η ασφάλεια των εκτρώσεων.
- Η αποδοχή από την κοινωνία συμπεριφορών που μέχρι τότε ήταν ανεπίτρεπτες, όπως η ομοφυλοφιλία και οι σεξουαλικές σχέσεις εκτός γάμου.
- Η έναρξη σεξουαλικών επαφών σε πολύ νεαρή ηλικία τόσο για τα αγόρια όσο και για τα κορίτσια.
- Η μεγάλη αύξηση των ναρκωτικών λόγω της διασπορά τους στη πολυπληθή μεσαία τάξη (ενώ μέχρι τότε ήταν προνόμιο της ανώτερης και κατώτερης).

Από την αρχή της δεκαετίας του 1960 αρχίζουν να εμφανίζονται με αυξανόμενη συχνότητα, εκτός από τη σύφιλη και τη γονόρροια, και πληθώρα άλλων λοιμώξεων, που οφείλονται σε ποικίλους μικροοργανισμούς, κοινό χαρακτηριστικό των οποίων είναι ότι (όσον αφορά την οριζόντια μετάδοση), μεταδίδονται δυνητικά, αλλά όχι αποκλειστικά με τη σεξουαλική επαφή. Όλα αυτά τα δυνητικά ΣΜΝ ονομάστηκαν νέα ΣΜΝ (ή Λοιμώξεις) σε αντιδιαστολή με τα πέντε παλαιά ή κλασικά αφροδίσια νοσήματα. Τελικά όμως ο όρος Αφροδίσια Νοσήματα (Venereal Diseases) έχει

καταργηθεί διεθνώς και έχει επικρατήσει ο όρος Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα ή Λοιμώξεις, (Sexually Transmitted Diseases ή Infections - STDs ή STIs), ο οποίος τα καλύπτει όλα. Ο αριθμός των μικροοργανισμών οι οποίοι αναγνωρίζονται σήμερα και ως σεξουαλικά μεταδιδόμενοι, υπερβαίνει τους 30. Κατατάσσονται σε όλες τις κατηγορίες των παθογόνων μικροοργανισμών (βακτήρια, μυκοπλάσματα, χλαμύδια, ιοί, μύκητες, παράσιτα και πρωτόζωα) και καθένας απ' αυτούς, εκτός από την ειδική λοίμωξη, την οποία προκαλεί, συχνά μπορεί να διαγνωσθεί ως συμμετοχος σε πληθώρα πολυπαραγοντικών νοσολογικών συνδρόμων. (40)

Οι σεξουαλικά μεταδιδόμενες ασθένειες, είναι λοιμώξεις που προκαλούνται από βακτήρια (χλαμύδια, γονόρροια, σύφιλη, τριχομονάδες) ή ιούς (έρπηης, HPV, HIV, ηπατίτιδα β') και μεταδίδονται μέσω της σεξουαλικής επαφής. Μπορούν να προκαλέσουν σημαντικές βλάβες στο σώμα, μέχρι και θάνατο. Αυτά που προκαλούνται από βακτήρια μπορούν να θεραπευτούν με αντιμικροβιακά, ενώ αυτά που προκαλούνται από ιούς δεν μπορούν να θεραπευτούν, αλλά μπορούν να ελαττωθούν τα συμπτώματα. Εκτός από τις ιώσεις και τα κρυολογήματα, οι ΣΜΛ είναι οι πιο συχνές και εύκολα μεταδιδόμενες ασθένειες στις Η.Π.Α. με εκατομμύρια καινούργια περιστατικά κάθε χρόνο. Υπολογίζεται ότι πάνω από 1 εκατομμύριο άτομα αποκτούν ένα ΣΜΝ κάθε μέρα και 500 εκατομμύρια άτομα κάθε χρόνο. Οι έφηβοι, παρόλο που προσμετράνε για μόνο το 25% του ενεργού πληθυσμού, είναι εκείνοι που προσβάλλονται περισσότερο, καθώς αντιπροσωπεύουν σχεδόν το 50% των νεοαποκτηθέντων περιπτώσεων. Ένα άτομο που νοσεί με κάποιο ΣΜΝ μπορεί να το μεταδώσει σε κάποιο άλλο, μέσω της επαφής με το δέρμα, τα γεννητικά όργανα, το στόμα, το ορθό ή τα σωματικά υγρά. Οποιοσδήποτε έχει σεξουαλική επαφή- κολπική, πρωκτική ή στοματική- με ένα άλλο άτομο, μπορεί να αποκτήσει μια ΣΜΛ. Τα ΣΜΝ μπορεί να μην έχουν συμπτώματα, αλλά παρόλα αυτά η υγεία του ατόμου μπορεί να επηρεαστεί. (40), (37), (41)



EIKONA 10. Υπολογισμός των επικρατέστερων ΣΜΝ στις Η.Π.Α. (National Centre for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Centres for Disease Control and Prevention. Reported STDs in the United States- 2016 High Burden of STDs Threaten Millions of Americans, SEPTEMBER 2017.)

Παράγοντες κινδύνου για μόλυνση με κάποιο ΣΜΝ: περισσότεροι του ενός σεξουαλικοί σύντροφοι, ένας σύντροφος ο οποίος έχει ή είχε πολλούς σεξουαλικούς συντρόφους, σεξουαλική επαφή με κάποιον που νοσεί από κάποιο ΣΜΝ, ιστορικό προηγούμενης ΣΜΛ, χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών. Υπάρχουν τρόποι για να μειωθεί αυτός ο κίνδυνος: γνώση του ιστορικού του σεξουαλικού συντρόφου και περιορισμός των σεξουαλικών συντρόφων που έχει κάθε άτομο, χρήση προφυλακτικού, αποφυγή επικίνδυνων σεξουαλικών πρακτικών και εμβολιασμός. Στόχος της Δημόσιας Υγείας είναι η υποστήριξη των συστημάτων που αφορούν την επιδημιολογική επιτήρηση, την πρόληψη, το διαγνωστικό έλεγχο αλλά και τη θεραπεία και φροντίδα των ασθενών. Η διάγνωση και η θεραπεία των ασθενών με κάποιο σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα, πέρα από τη σημασία που έχει για την ατομική υγεία, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη εμποδίζοντας την περαιτέρω μετάδοση των λοιμώξεων. (40)

| Παθογόνος μικροοργανισμός | Λοίμωξη - σύνδρομο |
|---|--|
| ΒΑΚΤΗΡΙΑ | |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | Γονόρροια (γονοκοκκικές λοιμώξεις του ουρογεννητικού συστήματος), φαρυγγίτιδα, επιπεφυκίτιδα, περιηπατίτιδα, βαρθολινίτιδα, διάσπαρτη γονοκοκκική λοίμωξη, πρόωρη ρήξη του αμνιακού σάκου, πρόωρος τοκετός, σύνδρομο λοίμωξης του αμνιακού υγρού. |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> | Χλαμυδιακές λοιμώξεις του ουρογεννητικού συστήματος, φαρυγγίτιδα, επιπεφυκίτιδα, περιηπατίτιδα, χοριοσμιονίτιδα, πρόωρος τοκετός, μέση ωτίτιδα, ρινίτιδα και πνευμονία στα νεογνά, σύνδρομο Reiter, Αφροδίσιο Λεμφοκοκκίωμα (LGV) ορότυποι L1, L2, L3. |
| <i>Mycoplasma hominis</i> | Επιλόχειος πυρετός, σαλπινγίτιδα. |
| <i>Ureoplasma urealinitum</i> | Μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα. |
| <i>Mycoplasma genitalium</i> | Μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα σε συνδυασμό με άλλα παθογόνα. |
| <i>Treponema pallidum</i> | Σύφιλη. |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> | Κολπίτιδα (σε συνδυασμό με άλλα παθογόνα ή κολπικά ανασερόβια μικρόβια). |
| <i>Mobiluncus curtisii</i> | Κολπίτιδα. |
| <i>Mobiluncus mulieris</i> | Κολπίτιδα. |
| <i>Haemophilus ducreyi</i> | Μαλακό έλκος. |
| <i>Calymmatobacterium granulomatis</i> | Βουβωνικό κοκκίωμα (Donovanosis). |
| <i>Shigella spp</i> | Σιγκέλλωση σε άντρες που κάνουν σεξ με άντρες (MSM – men having sex with men). |
| <i>Campylobacter spp</i> | Εντερίτιδα και πρωκτοκολίτιδα σε MSM. |
| <i>Helicobacter cinaedi</i> | Πρωκτοκολίτιδα, δερματίτιδα, βακτηριαμία στο AIDS. |
| <i>Helicobacter fennelliae</i> | Πρωκτοκολίτιδα, δερματίτιδα, βακτηριαμία στο AIDS. |
| <i>Salmonella spp</i> | Εντερίτιδα, πρωκτοκολίτιδα, πρωκτίτιδα στο AIDS. |
| ΙΟΙ | |
| Human Immunodeficiency Virus (HIV) τύποι 1,2 και υπότυπος 0 | HIV λοίμωξη, AIDS. |
| Herpes Simplex Virus (HSV) 1,2 | Πρωτολοίμωξη και υποτροπιάζων έρπης των γεννητικών οργάνων, μηνιγγίτιδα, νεογνικός έρπης. |
| Human Papilloma Virus (HPV) | Οξυτενή κονδυλώματα, θηλώματα του λάρυγγα, ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία και καρκίνος του τραχήλου (μήτρας), κόλπου, αιδοίου, πρωκτού, πέους. |
| Hepatitis A Virus (HAV) | Οξεία ηπατίτιδα Α. |
| Hepatitis B Virus (HBV) | Οξεία και χρόνια ηπατίτιδα Β, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, οξείας πολυαρτηρίτιδα, χρόνια μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα, μικτή κρουσφαιριναιμία, ρευματική πολυμυαλγία. |
| Hepatitis C Virus (HCV) | Οξεία και χρόνια ηπατίτιδα C, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, μικτή κρουσφαιριναιμία, χρόνια σπειραματονεφρίτιδα. |
| Cytomegalovirus (CMV) | Λοιμώδης μονοπυρήνωση, συγγενής CMV λοίμωξη με μεγάλη περιγεννητική θνητότητα και σοβαρές βλάβες του νεογνού π.χ. πνευματική καθυστέρηση, κώφωση, ποικίλες βαριές εκδηλώσεις σε ανοσοκατασταμένους ασθενείς. |

ΠΙΝΑΚΑΣ 8. Συνολικός πίνακας των ΣΜΝ και των νοσημάτων που προκαλούν (ΚΕΛΠΝΟ, Εισαγωγή στα ΣΜΝ, Αρ. 18 / Έτος 2ο ISSN 1792-9016, Αύγουστος 2012)

2.1

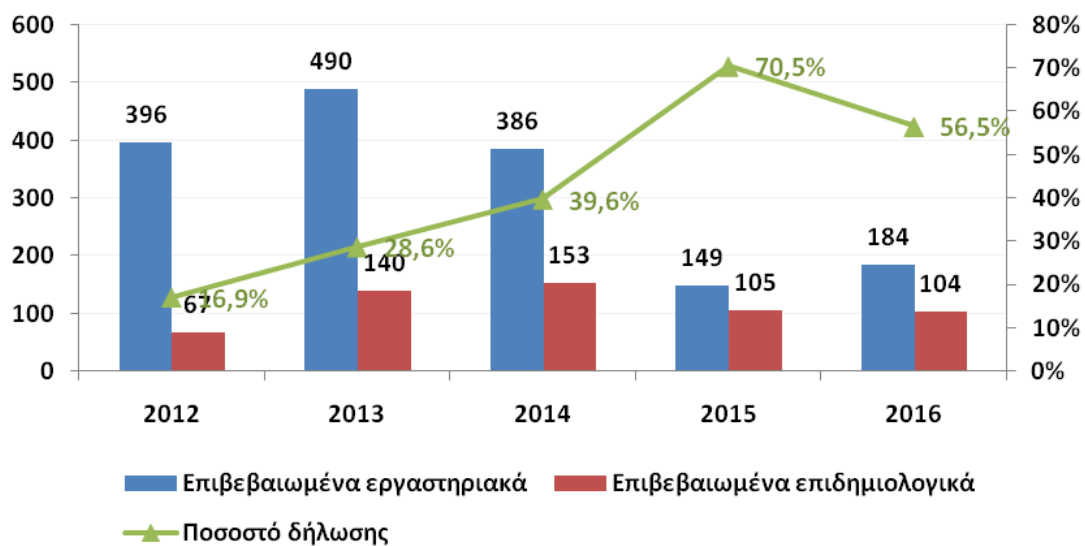
Τα περισσότερα σεξουαλικά ενεργά άτομα θα μολυνθούν από ένα ΣΜΝ κάποια στιγμή στη ζωή τους και δεν είναι ενήμερα για την υψηλή επίπτωση των ΣΜΝ και τη συσχέτισή τους με συνέπειες στην υγεία αλλά και στην οικονομία. Η εθνική μελέτη National Health and Nutrition Examination Survey που γίνεται στις Η.Π.Α. (γνωστή ως NHANES), συλλέγει δεδομένα και ελέγχει βιομετρικές παραμέτρους σχετικά με τις σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις. Συνολικά, οι περιπτώσεις χλαμυδιακής λοίμωξης το 2008 ήταν 924.000 στις γυναίκες και 645.000 στους άνδρες. Ανάμεσα σε γυναίκες 15-24 ετών, η επίπτωση υπολογίζεται στο 3.21%, το οποίο αντιστοιχεί σε 600.000 λοιμώξεις από χλαμύδια ετησίως. Ανάμεσα στους άντρες ίδιας ηλικίας, η επίπτωση υπολογίστηκε στις 342.000 ετησίως. Ανάμεσα σε άτομα ηλικίας 25-39 ετών, υπήρχαν επιπλέον 264.000 περιστατικά στις γυναίκες και 303.000 στους άνδρες. (41)

Με πάνω από 385.000 επιβεβαιωμένες περιπτώσεις το 2012, τα χλαμύδια είναι το πιο συχνό αναφερόμενο ΣΜΝ σε όλη την Ευρώπη. Δεδομένα από την μελέτη του 2012 σχετικά με τις σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις από όλη την Ευρώπη, δείχνει ότι τα 2/3 όλων των χλαμυδιακών λοιμώξεων διαγιγνώσκονται σε νέους μεταξύ 15-24 ετών, με το 65% όλων των διαγνώσεων να είναι μεταξύ νεαρών γυναικών. Τα χλαμύδια είναι η μόνη σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη, η οποία αναφέρεται τόσο συχνά στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες, με ένα ποσοστό 211 στις 100.000 πληθυσμού στις γυναίκες και 153 στους άνδρες, ποσοστό το οποίο μπορεί να είναι και υψηλότερο, μιας και πολλές διαγνώσεις δεν γίνονται ή δεν αναφέρονται. Στην πραγματικότητα, 84% των περιπτώσεων έχουν αναφερθεί από μόνο 4 χώρες (Δανία, Νορβηγία, Σουηδία και Η.Β.).(42)

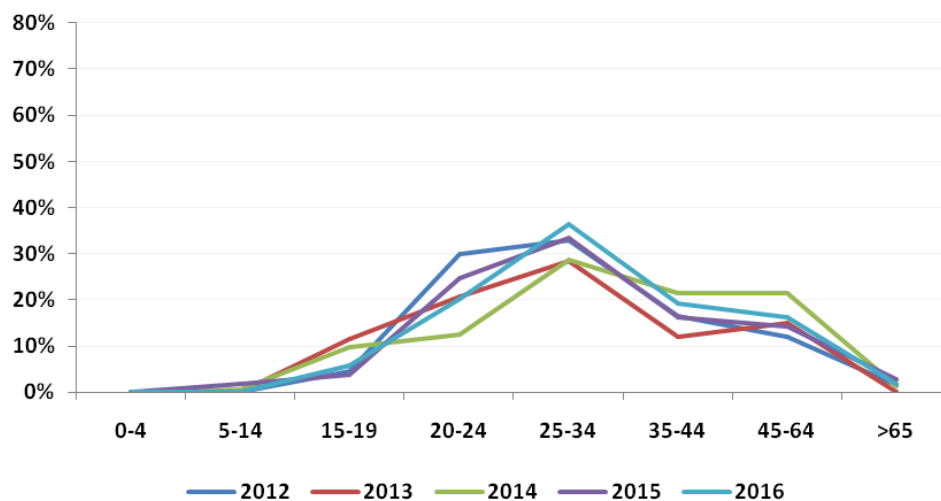
Στη Δανία, το αναφερόμενο ποσοστό χλαμυδιακής λοίμωξης έχει αυξηθεί σταδιακά από 2.7/1000 το 2010, στο 3.1/1000 το 2014, βάση δεδομένων από διάφορες κλινικές και πρακτικούς γιατρούς, κάτι που μπορεί να οφείλεται στον αυξημένο έλεγχο των ομάδων κινδύνου. Οι γυναίκες φέρουν το μεγαλύτερο ποσοστό χλαμυδιακών λοιμώξεων, με τον επιπολασμό τους γύρω στο 2010 να είναι 2.9% σε γυναίκες ηλικίας 16-25 ετών. Στο μεταξύ, η χλαμυδιακή λοίμωξη μπορεί να προχωρήσει στον ανώτερο γεννητικό σωλήνα, οδηγώντας έτσι σε πυελική φλεγμονώδη νόσο (Π.Φ.Ν.), η οποία πιθανώς να οδηγήσει σε βλάβη των σαλπίγγων και συνεπώς σε κίνδυνο για υπογονιμότητα σαλπιγγικού παράγοντα, σε έκτοπη κύηση και σε αποτυχίες αποβολής λόγω βλάβης του ενδομητρικού επιθηλίου. Αυτές οι επιπλοκές είναι εμφανείς μόνο όταν οι γυναίκες προσπαθούν να μείνουν έγκυες, συχνά πολλά χρόνια αφού έχουν μολυνθεί. Ο υπολογιζόμενος κίνδυνος για Π.Φ.Ν. που ακολουθεί μια χλαμυδιακή λοίμωξη κυμαίνεται μεταξύ 0.5% και 72% αναλόγως του πληθυσμού που ελέγχεται και των παραμέτρων που λαμβάνονται υπόψιν. Υπογονιμότητα σαν αποτέλεσμα μιας προηγούμενης χλαμυδιακής λοίμωξης υπολογίζεται ότι συμβαίνει σε ένα ποσοστό 0.1-6% των γυναικών που έχουν προσβληθεί και 0-1% μπορεί να αναπτύξουν έκτοπη κύηση, καταλήγοντας έτσι πως το 20% των Π.Φ.Ν., το 5% των έκτοπων κυήσεων και το 30% της υπογονιμότητας σαλπιγγικής αιτιολογίας στις γυναίκες 16-44 ετών, οφείλεται σε χλαμυδιακή λοίμωξη. Μια ποικιλία και άλλων παραγόντων, όπως τα κλινικά συμπτώματα, οι συλλοιμώξεις και η επικίνδυνη σεξουαλική συμπεριφορά μπορεί να επηρεάσουν την εμφάνιση επιπλοκών σε γυναίκες με προηγούμενη λοίμωξη.(43)

Σύμφωνα με το ΚΕΕΛΠΝΟ, από το σύνολο των 722 δηλώσεων χλαμυδιακών λοιμώξεων με ατομικά δελτία δήλωσης έως το τέλος του 2016, τα 569 (78,81%)

πληρούν τον ορισμό κρούσματος. Από τα 104 κρούσματα που δηλώθηκαν το 2016, τα 97 αφορούν σε γυναίκες, εκ των οποίων οι 92 (94,85%) αφορούν σε ετεροφυλοφιλική επαφή, όπως και οι 5 (71,43%) από τους 7 άνδρες. Τα δύο τελευταία έτη το ποσοστό των ανδρών έχει διπλασιαστεί συγκρινόμενο με τα έτη 2013 και 2014, ενώ έχει υποδιπλασιαστεί συγκρινόμενο με το 2012. Η μετάδοση είναι κυρίως ετεροφυλοφιλική, με μόνη εξαίρεση το 2012, όπου ήταν άγνωστος (ή δεν αναφέρθηκε) ο τρόπος μετάδοσης μεταξύ των γυναικών. Η κύρια ηλικιακή ομάδα που προσβάλλεται είναι αυτή των ατόμων 25-34 ετών σε όλα τα έτη. Το ποσοστό των ατόμων μη Ελληνικής εθνικότητας είναι παρόμοιο με τα υπόλοιπα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, όμως, τα ποσοστά μη γνωστής εθνικότητας είναι ιδιαίτερα αυξημένα αλλά με σημαντικές τάσεις αποκλιμάκωσης από το 2013 έως σήμερα. Οι νέες διαγνώσεις τα δύο τελευταία έτη είναι στα ίδια επίπεδα, χαμηλότερα από εκείνα της περιόδου 2013 – 2014, αλλά κατά τουλάχιστον 50% υψηλότερα από το 2012 (44)



ΠΙΝΑΚΑΣ 9. Αριθμός κρουσμάτων και ποσοστό επιδημιολογικής δήλωσης επιβεβαιωμένων κρουσμάτων χλαμυδιακών λοιμώξεων στην Ελλάδα (2012-2016), ΚΕΛΠΝΟ, ΑΘΗΝΑ 2018.



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 9. Ποσοστιαία ηλικιακή κατανομή χλαμυδιακών λοιμώξεων στην Ελλάδα (2012-2016), ΚΕΛΠΝΟ, ΑΘΗΝΑ 2018.

Τα χλαμύδια παραμένουν το πιο συχνό αναφερόμενο ΣΜΝ στην Ευρώπη, με μια γενική αύξηση την τελευταία δεκαετία και μια σχετική σταθεροποίηση τα τελευταία πέντε χρόνια. Συγκεκριμένα, το 2013, 384.555 περιστατικά αναφέρθηκαν σε 26 κράτη/μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Οι χλαμυδιακές λοιμώξεις αναφέρονται πιο συχνά σε γυναίκες παρά στους άνδρες, με 207 περιστατικά ανά 100.000 στις γυναίκες και 153 στους άνδρες. Πάνω από τα 2/3 (67%) όλων των περιπτώσεων αναφέρθηκαν σε νέα άτομα ηλικίας 15-24 ετών και 88% των περιστατικών αφορούσαν σε ετεροφυλική μετάδοση. Η μείωση όμως των ποσοστών μπορεί να αντικατοπτρίζει αλλαγές του συστήματος υγείας, την έλλειψη ακριβών διαγνωστικών εργαλείων ή τη μη επαρκή διαγνωστική κάλυψη, παρά σε μια πραγματική μείωση της λοίμωξης. (45)

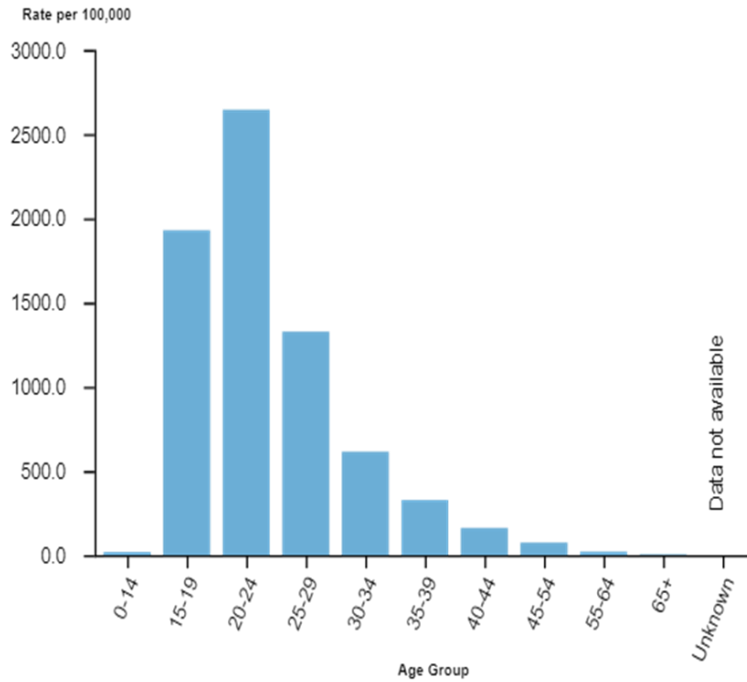
Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Ένωση για την πρόληψη και αντιμετώπιση των νοσημάτων (ECDC), το 2015, 394.163 χλαμυδιακές λοιμώξεις αναφέρθηκαν σε 27 χώρες, με το 81% να αντιπροσωπεύει μόνο τις 4 από αυτές (Δανία, Νορβηγία, Σουηδία, Ηνωμένο Βασίλειο) το οποίο αντιστοιχεί σε 173 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού στις υπόλοιπες 21 χώρες. Αναφορικά, στην Ελλάδα το 2011 είχαμε 502 επιβεβαιωμένες περιπτώσεις, το 2012 είχαμε 396 περιπτώσεις, το 2013 είχαμε 486 περιπτώσεις, το 2014 είχαμε 388 περιπτώσεις και το 2015 είχαμε 197 περιπτώσεις. Η συνολική αναλογία ανδρών προς γυναικών το 2015 ήταν 0.7:1, με 163.738 περιπτώσεις σε άνδρες και 228.079 περιπτώσεις σε γυναίκες. Το χαμηλότερο ποσοστό αναφέρθηκε από την Ελλάδα και την Εσθονία. Το μεγαλύτερο ποσοστό περιπτώσεων το 2015 ήταν ανάμεσα σε ηλικίες 20-24 ετών, το οποίο αντιστοιχούσε στο 39% του συνόλου. Το δεύτερο μεγαλύτερο ποσοστό ήταν μεταξύ 25-34 ετών, με αντιστοιχία στο 26% του συνόλου, όπου οι νεαροί ενήλικες ηλικίας 15-24 αντιστοιχούσαν στο 61% των περιπτώσεων με γνωστή ηλικία. Πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο μετάδοσης υπήρχαν μόνο για τις 59.038 περιπτώσεις από 10 χώρες. Ανάμεσα σ' αυτές, το 87% φάνηκαν ως ετεροσεξουαλική μετάδοση και το 8% ως ομοφυλική, ενώ 5% όλων των μεταδόσεων χαρακτηρίστηκε ως άγνωστη. Μεταξύ του 2006 και του 2015, 3.495.724 περιπτώσεις χλαμυδιακής λοίμωξης έχουν αναφερθεί από 27 χώρες. Η πληρότητα των αναφερόμενων δεδομένων έδειξε βελτίωση με το πέρασμα των χρόνων, καθώς τα συστήματα υγείας αναπτύχθηκαν περισσότερο σε διάφορες χώρες κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. (46)

Τα χλαμύδια είναι το πιο συχνό αναφερθέν ΣΜΝ και στις Η.Π.Α., με περίπου 1.6 εκατομμύρια περιστατικά το 2016. Νέες γυναίκες ηλικίας 15-24 ετών αντιστοιχούν σχεδόν στο μισό ποσοστό των περιστατικών και αντιμετωπίζουν τις πιο σοβαρές συνέπειες από μια αδιάγνωστη λοίμωξη. Μη θεραπευμένα ΣΜΝ, όπως τα χλαμύδια και η γονόρροια, βάζουν τις γυναίκες σε σοβαρό κίνδυνο για χρόνια πυελική νόσο, η οποία μπορεί να καταλήξει σε χρόνια πυελικό άλγος, υπογονιμότητα και μια απειλητική για τη ζωή έκτοπη κύηση. Υπολογίζεται ότι τα αδιάγνωστα ΣΜΝ προκαλούν υπογονιμότητα σε πάνω από 20.000 χιλιάδες γυναίκες κάθε χρόνο. (39)

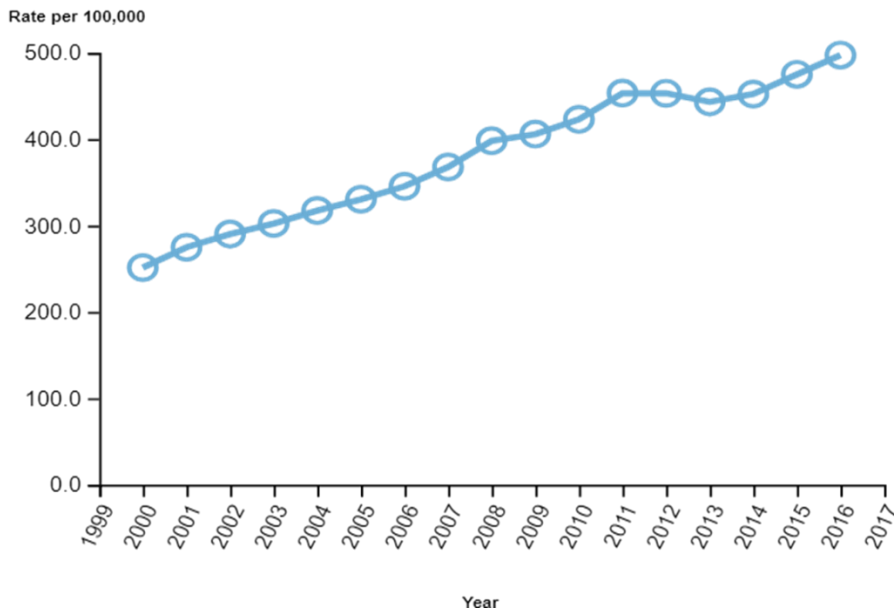
Chlamydia

1,598,354

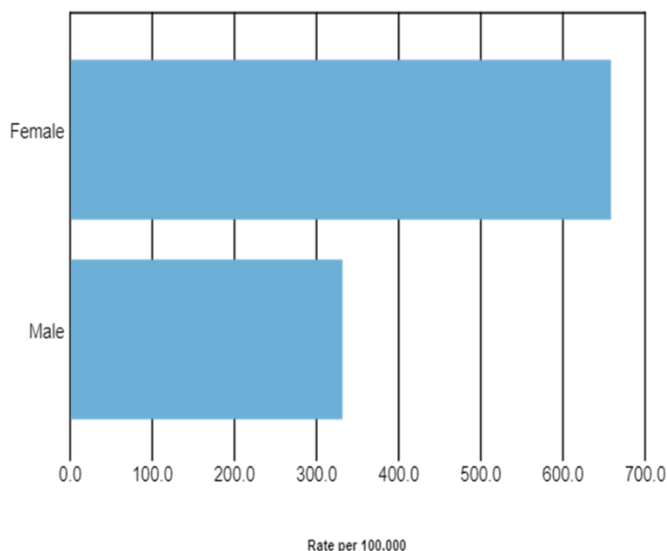
Rate per 100,000 people: 497



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 10. Ο επιπολασμός της χλαμυδιακής λοίμωξης ανά ηλικία. (National Centre for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Centres for Disease Control and Prevention. Reported STDs in the United States- 2016 High Burden of STDs Threaten Millions of Americans, SEPTEMBER 2017.)



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 11. Ο επιπολασμός της χλαμυδιακής λοίμωξης ανά έτος. (National Centre for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Centres for Disease Control and Prevention. Reported STDs in the United States- 2016 High Burden of STDs Threaten Millions of Americans, SEPTEMBER 2017.)



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 12. Ο επιπολασμός της χλαμυδιακής λοίμωξης ανά φύλο. (National Centre for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Centres for Disease Control and Prevention. Reported STDs in the United States- 2016 High Burden of STDs Threaten Millions of Americans, SEPTEMBER 2017.)

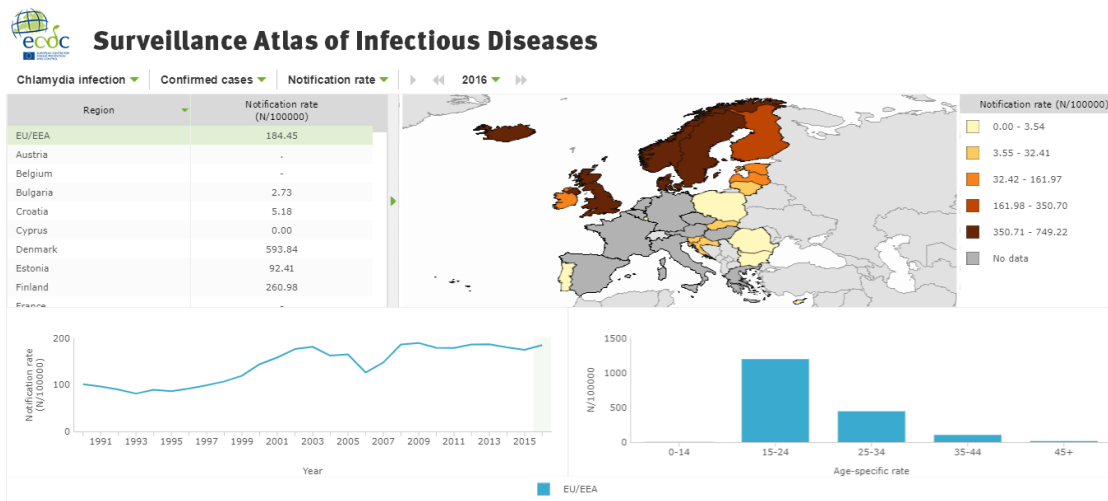
Τα χλαμύδια είναι ένα συχνό σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα που προκαλείται από τη λοίμωξη με το μικρόβιο *chlamydia trachomatis*. Μπορεί να προκαλέσει τραχηλίτιδα στις γυναίκες και ουρηθρίτιδα και προστίτιδα στους άνδρες. Η λοίμωξη με χλαμύδια μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές, όπως πνευλική φλεγμονώδη νόσο, υπογονιμότητα σαλπινγικής αιτιολογίας, έκτοπη κύηση και χρόνια πνευλική άλγος. Το λεμφοκοκκίωμα, είναι ένας άλλος τύπος χλαμυδίων που προκαλείται από διαφορετικά στελέχη του μικροβίου, συμβαίνει συχνά στις αναπτυγμένες χώρες και έχει γίνει πρόσφατα η βασική αιτία εμφάνισης προστίτιδας ανάμεσα σε ομοφυλόφιλους άνδρες. Τα χλαμύδια είναι το πιο συχνό ΣΜΝ στις Η.Π.Α. το 2016, καθώς 1.598.354 περιστατικά χλαμυδίων αναφέρθηκαν στο κέντρο ελέγχου των λοιμώξεων από 50 πολιτείες, με τουλάχιστον 2.86 εκατομμύρια περιστατικά να συμβαίνουν ετησίως. Τα χλαμύδια είναι περισσότερο συχνά ανάμεσα στους έφηβους. Σχεδόν τα 2/3 των νέων χλαμυδιακών λοιμώξεων συμβαίνουν σε νέους ηλικίας 15-24 ετών. Υπολογίζεται δε, πως 1 στους 20 σεξουαλικά ενεργούς έφηβους ηλικίας 14-24 πάσχει από χλαμύδια. Η μετάδοση γίνεται μέσω της σεξουαλικής επαφής με το πέος, τον κόλπο, το στόμα ή τον πρωκτό ενός μολυσμένου συντρόφου. Δεν χρειάζεται να υπάρξει εκσπερμάτιση για να μεταδοθούν τα χλαμύδια. Επίσης τα χλαμύδια μπορούν να μεταδοθούν περιγεννητικά από μια αθεράπευτη μητέρα στο νεογνό κατά τη διάρκεια του τοκετού, οδηγώντας σε βλάβη των οφθαλμών ή πνευμονία. (47)

Στις ομάδες κινδύνου περιλαμβάνονται οι σεξουαλικά ενεργοί νέοι ενήλικες λόγω ενός συνδυασμού συμπεριφορικών, βιολογικών και πολιτιστικών λόγων. Κάποιοι νέοι ενήλικες δεν χρησιμοποιούν σταθερά προφυλακτικό και σε συνδυασμό με τη συχνή αλλαγή συντρόφων, γίνονται ευάλωτοι στην μετάδοση των χλαμυδίων. Επίσης έφηβες κοπέλες και νεαρές γυναίκες μπορεί να εμφανίζουν τραχηλική εκτοπία (όπου κύτταρα από τον ενδοτράχηλο εμφανίζονται στον εξωτράχηλο), κάτι που μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία στη χλαμυδιακή λοίμωξη. Τα χλαμύδια είναι γνωστά ως η σιωπηλή λοίμωξη επειδή οι περισσότεροι μολυσμένοι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί

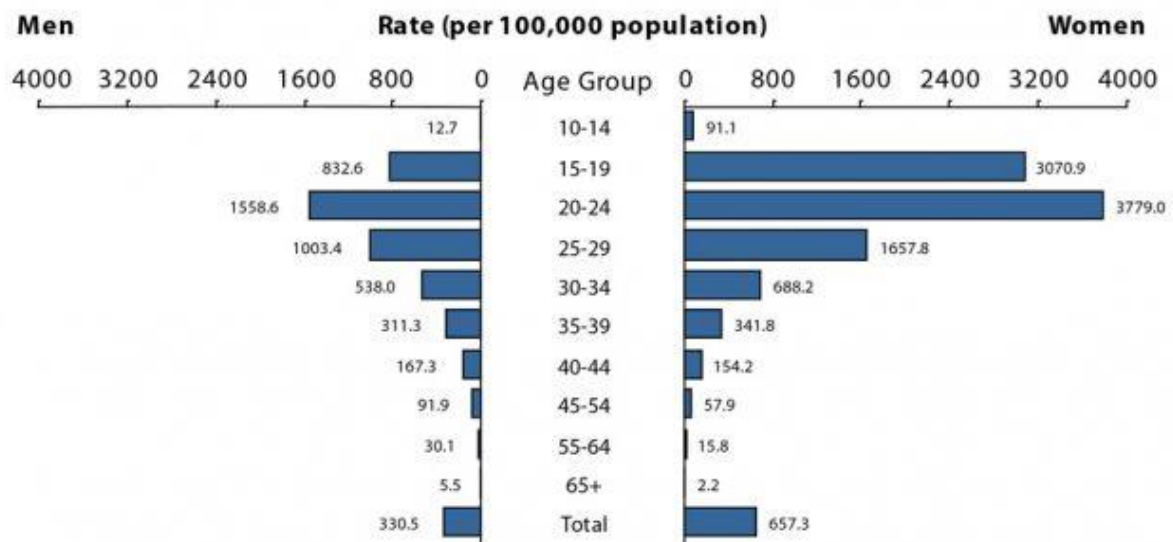
και δεν εμφανίζουν παθολογικές εξετάσεις. Στις γυναίκες, τα βακτήρια αρχικά μολύνουν τον τράχηλο, όπου η μόλυνση μπορεί να προκαλέσει σημεία και συμπτώματα τραχηλίτιδας (π.χ. βλεννοπολυγώδης ενδοτραχηλική έκκριση, εύθρυπτο τράχηλο που ματώνει εύκολα) και κάποιες φορές την ουρήθρα, προκαλώντας σημεία και συμπτώματα ουρηθρίτιδας (π.χ. πυουρία, δυσουρία, συχνουρία). Στη συνέχεια, η μόλυνση μπορεί να επεκταθεί στο ανώτερο γεννητικό σύστημα (μήτρα, σάλπιγγες), προκαλώντας πυελική φλεγμονώδη νόσο, η οποία μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή οξεία, με τυπικά συμπτώματα κοιλιακού πόνου, μαζί με συμπτώματα ευαισθησίας του τραχήλου κατά την κίνηση και ευαισθησία της μήτρας ή της επιδερμίδας κατά την εξέταση. Άνδρες που είναι συμπτωματικοί, τυπικά εμφανίζουν ουρηθρίτιδα, με μια βλεννοειδή ή λεπτόρρευστη ουρηθρική έκκριση και δυσουρία. Μια μειονότητα των μολυσμένων ανδρών θα αναπτύξουν επιδιδυμίτιδα που εμφανίζεται με μονόπλευρο πόνο στους όρχεις, ευαισθησία και πρήξιμο. Σεξουαλικά αποκτηθείσα φλόγωση της μεμβράνης των βλεφάρων μπορεί να συμβεί τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες, μέσω επαφής με τη μολυσμένες εκκρίσεις. Στις γυναίκες, η αθεράπευτη χλαμυδιακή λοίμωξη μπορεί να επεκταθεί στη μήτρα ή στις σάλπιγγες και να προκαλέσει πυελική φλεγμονώδη νόσο (10-15% των περιπτώσεων ασυμπτωματικής λοίμωξης). Τα χλαμύδια επίσης μπορούν να προκαλέσουν υποκλινική φλεγμονή του ανώτερου γεννητικού σωλήνα. Τόσο η οξεία, όσο και η υποκλινική Π.Φ.Ν. μπορεί να προκαλέσει μόνιμη βλάβη στις σάλπιγγες, στη μήτρα και στους παρακείμενους ιστούς. Η βλάβη μπορεί να προκαλέσει πυελικό πόνο, υπογονιμότητα σαλπιγγικού παράγοντα, και πιθανών εμβρυϊκή έκτοπη κύηση. Κάποιοι ασθενείς με Π.Φ.Ν. χλαμυδιακής αιτιολογίας αναπτύσσουν περιηπατίτιδα ή αλλιώς το σύνδρομο "Fitz-Hugh-Curtis", μια φλεγμονή της κάψουλας του ήπατος και των ιστών τριγύρω, που σχετίζεται με πόνο στο δεξί άνω τεταρτημόριο της κοιλιάς. Το κέντρο ελέγχου νοσημάτων συστήνει τον ετήσιο έλεγχο όλων των σεξουαλικά ενεργών γυναικών ηλικίας κάτω των 25 ετών, όπως επίσης και των μεγαλύτερων γυναικών με παράγοντες κινδύνου όπως οι πολλαπλοί σεξουαλικοί σύντροφοι, ή ένας σύντροφος που ήδη έχει ένα ΣΜΝ.

Υπάρχει μια πληθώρα διαγνωστικών εξετάσεων για τα χλαμύδια, οι οποίες περιλαμβάνουν τα τεστ ενίσχυσης νουκλεϊκού οξέος (NAAT), κυτταρικές καλλιέργειες κ.α. Τα NAAT έχουν την μεγαλύτερη ευαισθησία, και μπορούν να εφαρμοστούν σε εύκολα διαθέσιμα δείγματα, όπως οι κολπικές εκκρίσεις ή τα ούρα. Τα περισσότερα τεστ, συμπεριλαμβανομένων των NAAT δεν έχουν έγκριση από τον Π.Ο.Φ για χρήση σε πρωκτικά ή φαρυγγικά δείγματα, παρόλα αυτά, έχουν δείξει αυξημένη ειδικότητα και ευαισθησία συγκριτικά με κυτταρικές καλλιέργειες για την ανίχνευση του *C.trachomatis* σε πρωκτικά δείγματα. Η ουρογεννητική λοίμωξη στις γυναίκες μπορεί να διαγνωστεί ελέγχοντας τα πρώτα πρωινά ούρα ή παίρνοντας δείγμα από τον ενδοτράχηλο ή τον κόλπο. Η διάγνωση της ουρηθρικής λοίμωξης στους άνδρες μπορεί να γίνει ελέγχοντας δείγματα ούρων. Τα NAAT είναι η πιο ευαίσθητη μέθοδος για αυτά τα δείγματα, γι' αυτό και συστήνονται για τον εντοπισμό της λοίμωξης από *C.trachomatis*. Η θεραπεία ατόμων που έχουν μολυνθεί από *C.trachomatis* προλαμβάνει τις επιπλοκές της αναπαραγωγικής υγείας και της συνεχούς μετάδοσης και η θεραπεία των σεξουαλικών συντρόφων μπορεί να αποτρέψει την επαναλοίμωξη και τη μόλυνση άλλων συντρόφων. Επίσης η θεραπεία εγκύων γυναικών αποτρέπει την μόλυνση του νεογνού κατά τον τοκετό. Προτεινόμενες θεραπείες είναι η αζιθρομυκίνη 1 γραμμαρίου από του στόματος εφάπαξ ή η δοξυκυκλίνη 100 μικρο-γραμμάρια από του στόματος 2 φορές/μέρα για μια εβδομάδα. Συστήνεται η αποφυγή των σεξουαλικών επαφών για μια εβδομάδα από την έναρξη της θεραπείας και μέχρι όλοι οι σεξουαλικοί σύντροφοι να έχουν

θεραπευτεί. Άτομα με διάγνωση χλαμυδιακής λοίμωξης θα πρέπει επίσης να ελέγχονται για σύφιλη, HIV και γονόρροια. Έχει αναφερθεί σε πολλές περιπτώσεις επανεμφάνιση της νόσου, κάτι που οφείλεται κυρίως στην επαναλοίμωξη και όχι στην αποτυχία της θεραπείας, η οποία συμβαίνει συνήθως λόγω αποτυχίας θεραπείας του συντρόφου ή λόγω έναρξη επαφών με ένα νέο σύντροφο, κάτι που υποδεικνύει την αυξημένη ανάγκη για σωστή εκπαίδευση και θεραπεία των σεξουαλικών συντρόφων. Τα ανδρικού τύπου προφυλακτικά από λάτεξ, όταν χρησιμοποιηθούν σωστά και με συνέπεια, μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο μεταφοράς ή μόλυνσης. Ο πιο σίγουρος τρόπος να αποφευχθεί μια λοίμωξη είναι η αποχή από το κολπικό, πρωκτικό και στοματικό σεξ, ή να υπάρχει μια μακριάς διάρκειας μονογαμική σχέση με έναν σύντροφο που έχει ελεγχθεί και είναι γνωστό ότι δεν είναι μολυσμένος.(47)



ΕΙΚΟΝΑ 11. Άτλας ευρωπαϊκής επίπτωσης της χλαμυδιακής λοίμωξης. (European Centre for Disease Prevention and Control. Chlamydia. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2015. Stockholm: ECDC; 2017.)



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 13. Κατανομή των περιπτώσεων χλαμυδιακής λοίμωξης ανά φύλο και ηλικία. (Centre for Disease Control and Prevention, National Centre for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey, last updated: January 7, 2019.)

2.2

Το λεμφοκοκκίωμα (Lympho granuloma venereum-LGV) είναι ένα σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα που προκαλείται από επιθηλιακά στελέχη του *chlamydia trachomatis* (L1,L2,L2a,L2b,L3). Οι μολυσματικοί παράγοντες εισέρχονται στο σώμα μέσω εκδορών ή μέσω του επιθηλιακού στρώματος των μεμβρανών προκαλώντας την ανάπτυξη παροδικού έλκους των γεννητικών οργάνων ή εξανθημάτων που ακολουθείται από την εμφάνιση ευαισθησίας στις βουβωνικές πτυχές και/ή λεμφαδενοπάθεια στην περιοχή των μηρών με ένα χαρακτηριστικό σημάδι αυλάκωσης που σχηματίζεται από τους πρησμένους λεμφαδένες που αναπτύσσονται κατά την πορεία των βουβωνικών συνδέσμων. Αν μείνει αθεράπευτη, η μόλυνση μπορεί να οδηγήσει σε μακροπρόθεσμες επιπλοκές όπως η δημιουργία αποστήματος, η καταστροφή των υποκείμενων ιστών και χρόνιο πόνο. Η νόσος αυτή θεωρούνταν σπάνια στις αναπτυσσόμενες χώρες μέχρι περίπου μια δεκαετία πριν, όπου και άρχισε να παρατηρείται αύξησή της. (48),(49)

Ένα σύνολο 830 περιπτώσεων αναφέρθηκε από 8 χώρες το 2012, παρουσιάζοντας μια αύξηση κατά 17% σε σύγκριση με το 2011. Ο αριθμός των αναφερθέντων περιστατικών είναι πιθανό να είναι μόνο ένα δείγμα της πραγματικής τους κατάστασης, λόγω έλλειψης διάγνωσης και αναφοράς. Γι' αυτό λοιπόν, αυξημένη επιτήρηση τους στην Ευρώπη είναι αναγκαία για να παρέχει τις απαραίτητες πληροφορίες και να γίνει η σωστή αξιολόγηση της δημόσιας υγείας με σκοπό να αποτραπεί περαιτέρω αύξησή τους και να επιτευχθεί έλεγχος.(42)

Το 2013, αναφέρθηκαν 1043 περιστατικά του lympho granuloma venereum σε 10 χώρες. Από το 2004 μέχρι το 2013, έχουν αναφερθεί 4.761 περιστατικά από 11 χώρες, με την πλειοψηφία των περιστατικών να είναι ανάμεσα σε ομοφυλόφιλους άνδρες.

Υπήρχαν διαφορές στις τάσεις ανάμεσα στις χώρες της Ε.Ε. Σχετικά με την γονόρροια και τη σύφιλη, τα ποσοστά την προηγούμενη δεκαετία φαίνονταν πως ελαττώνονταν, αλλά πιο πρόσφατα φαίνεται ότι παγιώνονται και ακόμη έχουν αρχίσει να αυξάνονται, ειδικά ανάμεσα στους άνδρες.(45)

Στην ετήσια αναφορά του Ευρωπαϊκού οργανισμού πρόληψης και θεραπείας των νοσημάτων (ECDC) για το 2015, 23 χώρες ανέφεραν δεδομένα σχετικά με το λεμφοκοκκίωμα, εκ των οποίων 13 ανέφεραν ένα σύνολο των 1.787 περιστατικών, ενώ οι υπόλοιπες χώρες δεν ανέφεραν κανένα περιστατικό (μέσα στις οποίες ανήκε και η Ελλάδα). Τρόπος μετάδοσης αναφέρθηκε σε 661 περιπτώσεις το 2015 (37% του συνόλου). Όλες εκτός από 6 αφορούσαν ομοφυλόφιλους άνδρες. Ηλικία αναφέρθηκε στο 99% των περιπτώσεων, με τη μεγάλη πλειοψηφία να αντιστοιχεί στις ηλικίες 25-34 ετών (33%) και 45 ετών και άνω (29%). Το 2015, πληροφορίες για την κατάσταση του HIV ήταν εύκαιρη στο 39% των αναφερόμενων περιπτώσεων λεμφοκοκκίωματος (696 περιπτώσεις). Ανάμεσα σ' αυτές τις περιπτώσεις, 69% ήταν HIV θετικοί. Μεταξύ του 2005 και του 2015, πληροφορίες για την κατάσταση του HIV ήταν γνωστή για 4.364 περιπτώσεις (56% του συνόλου), ανάμεσα σ' αυτές 3.493 (80%) ήταν HIV θετικοί. Το 2015, ο αριθμός των αναφερόμενων περιπτώσεων λεμφοκοκκίωματος συνέχισε να αυξάνεται στην κεντρική και δυτική Ευρώπη, με το μεγαλύτερο ποσοστό να αναφέρεται στην Τσεχία, στην Πορτογαλία και το Ηνωμένο Βασίλειο. Ο αριθμός των περιπτώσεων που αναφέρονται πιθανώς να υποτιμάται, καθώς πολλές χώρες δεν έχουν εισάγει στα προγράμματα εθνικού ελέγχου, εξετάσεις για τη συγκεκριμένη νόσο. Επιπλέον η διάγνωση για το λεμφοκοκκίωμα απαιτεί επιβεβαίωση μέσω γενουτύπισης, το οποίο δεν είναι ευρέως διαδεδομένο σε όλες τις χώρες. (50)

Τα πρώιμα συμπτώματα είναι οι εξελκώσεις του πρωκτού, αιμορραγία, δυσκοιλιότητα και χαμηλό κοιλιακό πόνο. Η παρατεταμένη λοίμωξη μπορεί να οδηγήσει σε περιπρωκτικά αποστήματα, σχισμές των ιστών και συστηματικά συμπτώματα, όπως πυρετό, δυσφορία, απώλεια βάρους και κόπωση. Τα γενικά συμπτώματα περιλαμβάνουν πυρετό, κόπωση και μειωμένη όρεξη. Η νόσος εξελίσσεται σε στάδια. Στο πρώτο στάδιο, τα συμπτώματα είναι ασυμπτωματικά έλκη στην προσβαλλόμενη περιοχή. Το δεύτερο στάδιο μπορεί να διαρκέσει από μέρες μέχρι μήνες. Τα μολυσματικά στελέχη διαδίδονται στους λεμφαδένες μέσω της λεμφικής οδού, προκαλώντας φλεγμονή στα σημεία που περνάνε. Στους άνδρες με προσβολή των γεννητικών οργάνων, αυτά τα συμπτώματα συνήθως βρίσκονται στη βουβωνική και/ή στη περιοχή του μηρού. Στις γυναίκες μπορεί να εμφανιστεί ως φλεγμονή του τραχήλου, των σαλπίγγων ή/και ως περιτονίτιδα καθώς και ως φλεγμονή του λεμφικού συστήματος. Αν η λοίμωξη ξεκινήσει στην πρωκτική περιοχή, μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή της περιοχής αυτής, προκαλώντας συμπτώματα όπως ανορθολογικό πόνο, εκκρίσεις, κράμπες του περιτοναίου και διάρροια. Σήμερα στις αναπτυσσόμενες χώρες, το LGV σχετίζεται κυρίως με πρωκτικές λοιμώξεις και τα τυπικά ευρήματα βουβωνικής λεμφαδενοπάθειας είναι αρκετά σπάνια. Επιπλέον, η προστίτιδα λόγω του LGV που αναγνωρίζεται σε άτομα που πάσχουν από HIV, ενισχύει την πεποίθηση ότι η LGV λοίμωξη αυξάνει τον κίνδυνο μόλυνσης και μετάδοσης του HIV. (49), (48)

Οι μεγεθυμένοι λεμφαδένες είναι επίπονοι, φλεγμένοι, και μπορεί να προχωρήσουν μέχρι την επιφάνεια του δέρματος. Αυτές οι αλλαγές μπορούν να προχωρήσουν μέχρι και νέκρωση, αποστήματα και συρίγγια. Καθώς ξεκινάει η επούλωση, η επιβαρυσμένη περιοχή αντικαθίσταται με ινώδη ιστό που προκαλεί απόφραξη των λεμφαδένων και απόστημα. Η ίνωση και το οίδημα θεωρούνται το τρίτο στάδιο και είναι συνήθως μόνιμα. Η διάγνωση γίνεται με σερολογική ανάλυση και αποκλεισμό άλλων αιτιών για την εμφάνιση γεννητικών ελκών και άλλων λεμφικών προβλημάτων. Η καλλιέργεια των κυττάρων επίσης χρησιμοποιείται για την αναγνώριση των σεροτύπων. Άλλα τεστ περιλαμβάνουν την φθορίζουσα ανάλυση αντισωμάτων και την αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης. (48)

Οι περισσότερες περιπτώσεις που έχουν αναφερθεί, πρόκειται για περιστατικά ομοφυλόφιλων ανδρών και οι πλειοψηφία αυτών είναι HIV θετικοί. Προστίτιδα και πρωκτοκολίτιδα είναι οι πιο συχνές αναφερθείσες κλινικές εκδηλώσεις της LGV, με ευρήματα που παρομοιάζουν και ίσως μπερδεύουν με φλεγμονώδεις καταστάσεις του εντέρου. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πρωκτική αιμορραγία, πόνο, δυσκοιλιότητα, βλεννώδεις εκκρίσεις και αιματοθεσία. Η κωλονοσκόπηση συχνά αποκαλύπτει εντερικά έλκη με ερύθημα και ευθρυπτότητα και οι βιοψίες από τους βλεννογόνους παρουσιάζουν λεμφοκυστικά διηθήματα, κρυφά αποστήματα ή κοκκιωματώδεις αλλαγές. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η διάγνωση βασίζεται στα επιδημιολογικά και κλινικά ευρήματα και την επιβεβαίωση της λοίμωξης από χλαμύδια μέσω των ελέγχων ενίσχυσης του νουκλεϊκού οξέος (NAAT) και την εξαίρεση άλλων πιθανών αιτιολογιών πρωκτοκολίτιδας, λεμφαδενοπάθειας ή γεννητικών ελκών. (49)

Η κλινική εμπειρία μισού αιώνα υποστηρίζει την χρήση δοξυκυκλίνης 100 μικρογραμμάρων 2 φορές/μέρα για 21 μέρες σαν θεραπεία εκλογής. Οι 3 βδομάδες θεωρούνται απαραίτητες καθώς η συγκεκριμένη λοίμωξη είναι πιο επιθετική και πιο δύσκολο να εξαλειφθεί από τις ανεπίπλεκτες λοιμώξεις του γεννητικού σωλήνα, οι οποίες τυπικά ανταποκρίνονται στις θεραπείες μιας βδομάδας. Κάποιες φορές χρειάζεται και αποστράγγιση των αποστημάτων. Η πρόγνωση είναι καλύτερη αν η

θεραπεία ξεκινήσει νωρίς, καθώς υπάρχει κίνδυνος επιπλοκών, όπως παρεμπόδιση ή διάτρηση του εντέρου οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν μέχρι και στο θάνατο.(48),(49)

Το LGV συνεχίζει να είναι ένας σημαντικός παράγοντας νοσηρότητας ανάμεσα σε ομοφυλικούς άνδρες και οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να έχουν έναν αυξημένο δείκτη υποψίας όταν αντιμετωπίζουν ασθενείς με πρωκτίτιδα ή συμπτώματα που συνηγορούν για κάποια φλεγμονώδη ασθένεια του εντέρου. Η διάγνωση του LGV παραμένει μια πρόκληση, αν και νέες μοριακές τεχνικές υπόσχονται πολλά και είναι πιθανόν να χρησιμοποιηθούν περισσότερο τα επερχόμενα χρόνια. Οι ορολογικές δοκιμασίες είναι περιορισμένες λόγω έλλειψης ευαισθησίας και ειδικότητας, αλλά μπορεί να είναι χρήσιμες στην παροχή μιας πρώιμης διάγνωσης.(49)

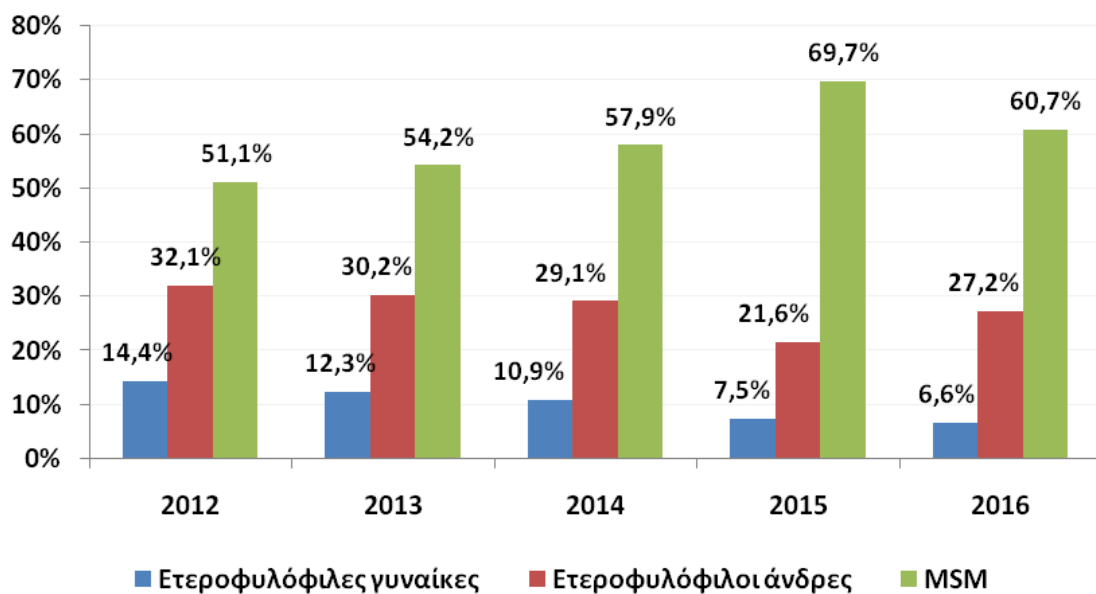
2.3

ΣΥΦΙΛΗ:

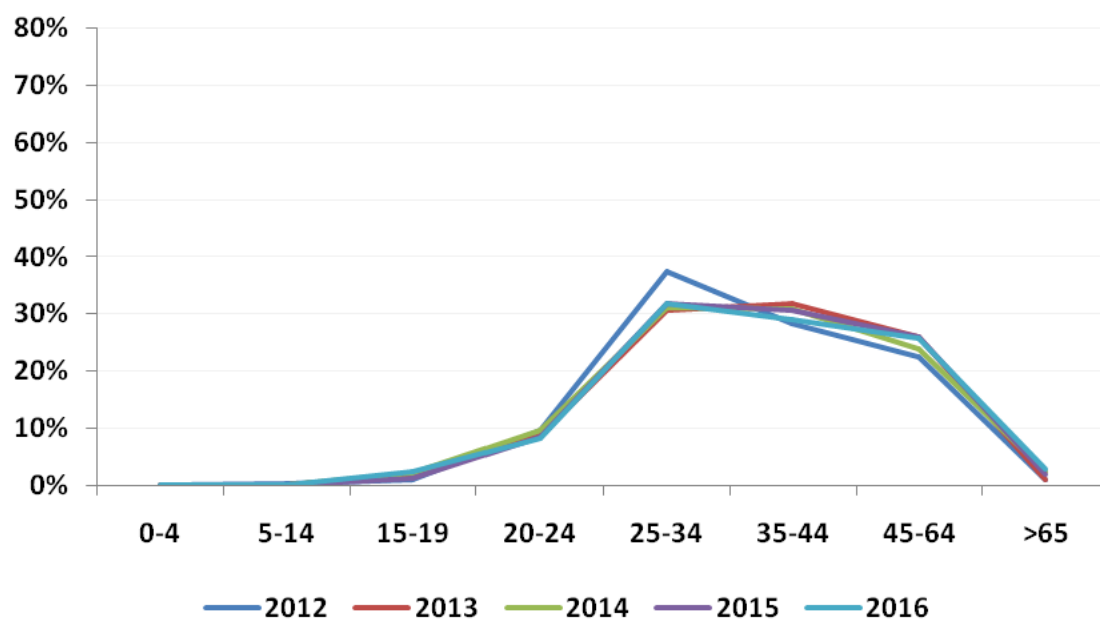
Στις Η.Π.Α. ανάμεσα στα άτομα 18-49 ετών, η υπολογισμένη επίπτωση θετικής εξέτασης για το τρεπόννημα ήταν 0.08%. Καθώς το 27.8% όλων των αναφερθέντων περιστατικών συνέβησαν σε γυναίκες το 2008, υπολογίστηκε ότι 32.500 λοιμώξεις συνέβησαν ανάμεσα σε γυναίκες και 84.000 ανάμεσα σε άντρες. Επιπλέον, επειδή το 20% των περιπτώσεων συνέβη μεταξύ των ηλικιών 15-24, υπολογίστηκε ότι η αναλογία σ' αυτήν την ομάδα ήταν 6.500 λοιμώξεις ανάμεσα στις γυναίκες και 16.900 ανάμεσα στους άνδρες. Τελικώς υπολογίστηκε ότι το 20% των περιστατικών δεν θα διαγνωστεί ποτέ και συνεπώς δεν θα αναφερθεί ποτέ. Συνολικώς η επίπτωση ανάμεσα στις γυναίκες ήταν 15.100 περιστατικά και ανάμεσα στους άνδρες 40.300. (41)

Δεδομένα για τη σύφιλη αναφέρθηκαν από 29 κράτη/μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης, με τον συνολικό αριθμό να φτάνει τις 22.237 περιπτώσεις (5.4 ανά 100.000 κατοίκους). Η σύφιλη αναφέρθηκε 5 φορές περισσότερο στις γυναίκες απ' ότι στους άνδρες. Μόνο το 14% του ποσοστού που αναφέρθηκε το 2013 ήταν ανάμεσα σε άτομα ηλικίας 15-24 ετών, η πλειοψηφία των περιπτώσεων ήταν ανάμεσα σε άτομα άνω των 25 ετών. Το 2013, αναφέρθηκαν 64 περιστατικά συγγενούς σύφιλης σε 9 χώρες, ενώ 13 χώρες δεν ανέφεραν κανένα περιστατικό. (45)

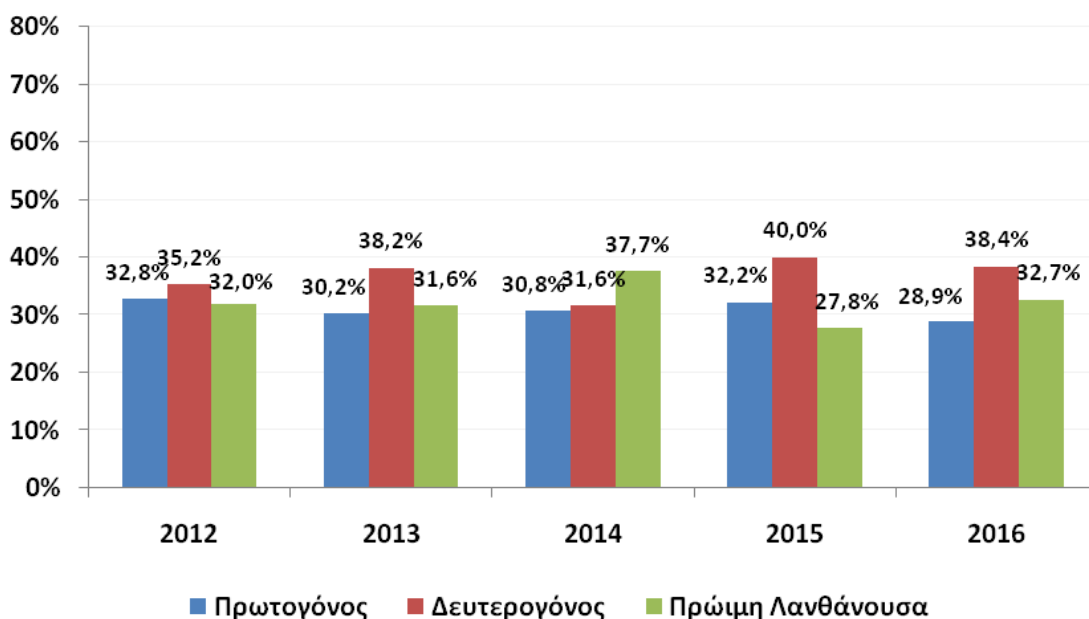
Το σύνολο των περιστατικών πρώιμης σύφιλης που δηλώθηκαν προς το γραφείο HIV & ΣΜΝ στην Ελλάδα με ατομικά δελτία δήλωσης ανέρχεται για το 2016 σε 349 περιστατικά (από τα 1586 που έχουν δηλωθεί συνολικά την περίοδο 2012-2016), εκ των οποίων τα 325 αφορούσαν σε άνδρες (93,1%) και τα 24 σε γυναίκες (6,9%). Επί του συνόλου των 308 ανδρών που είναι γνωστός ο σεξουαλικός προσανατολισμός, 68,8% είναι ομο/αμφιφυλόφιλοι. Ο κύριος όγκος του προσβαλλόμενου πληθυσμού είναι 25-64 ετών. Η ποσοστιαία κατανομή των σταδίων της πρώιμης σύφιλης την περίοδο 2012-2016 δε φαίνεται να διαφοροποιείται σε ετήσια βάση. Μάλιστα στα δύο τελευταία έτη τα μεγαλύτερα ποσοστά διάγνωσης αφορούν στη δευτερογενή σύφιλη. Οι νέες διαγνώσεις έχουν μικρή αυξητική τάση σε σχέση με το 2015. Αρκετές είναι και οι συλλοιμώξεις της πρώιμης σύφιλης στο σύνολο των 1586 ατόμων που δηλώθηκαν την περίοδο 2012-2016. Το υψηλότερο ποσοστό λοίμωξης κατέχουν οι οροθετικοί για HIV (4,16%), ενώ ακολουθούν τα άτομα με HBV (0,95%) και HCV (0,76%). Σε πιο χαμηλά επίπεδα είναι τα άτομα με ταυτόχρονη λοίμωξη γονόρροιας (0,32%) και χλαμυδίων (0,06%). (44)



ΠΙΝΑΚΑΣ 10. Ποσοστιαία κατανομή πρώιμης σύφιλης ανά φύλο και τρόπο μετάδοσης στη Ελλάδα (2012-2016), ΚΕΛΠΝΟ, Αθήνα, 2018.



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 14. Ποσοστιαία ηλικιακή κατανομή πρώιμης σύφιλης στην Ελλάδα (2012-2016), ΚΕΛΠΝΟ, Αθήνα, 2018.



ΠΙΝΑΚΑΣ 11. Ποσοστιαία κατανομή των σταδίων της πρώιμης σύφιλης στην Ελλάδα (2012-2016), ΚΕΛΠΝΟ, Αθήνα, 2018.

Δεδομένα για τη σύφιλη και τη συγγενής σύφιλη από 30 χώρες αναφέρουν 20.803 περιστατικά το 2012, με την πλειοψηφία (85%) να πλήττει άτομα άνω των 25 ετών. Σε χώρες που ανέφεραν πάνω από 10 περιστατικά το 2008, τα ποσοστά έχουν αυξηθεί πάνω από 50% (Δανία, Ελλάδα, Μάλτα, Νορβηγία, Πορτογαλία και Σλοβακία). Ο αριθμός των αναφερθέντων περιστατικών είναι πιθανό να είναι μόνο ένα δείγμα της πραγματικής τους κατάστασης, λόγω έλλειψης διάγνωσης και αναφοράς. Γι' αυτό λοιπόν, αυξημένη επιτήρηση τους στην Ευρώπη είναι αναγκαία για να παρέχει τις απαραίτητες πληροφορίες και να γίνει η σωστή αξιολόγηση της δημόσιας υγείας με σκοπό να αποτραπεί περαιτέρω αύξησή τους και να επιτευχθεί έλεγχος. (42)

Σύμφωνα με ECDC, το 2015 αναφέρθηκαν 28.701 περιπτώσεις σε 29 χώρες, δίνοντας μια κατανομή των 6 περιστατικών ανά 100.00 κατοίκους. Πιο συγκεκριμένα, η Ελλάδα το 2011 είχε 272 περιστατικά, το 2012 είχε 363 περιστατικά, το 2013 είχε 300 περιστατικά, το 2014 είχε 247 περιστατικά και το 2015 είχε 320 περιστατικά. Η αναλογία ανδρών προς γυναικών το 2015 ήταν 7.7:1 με 9.8 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού στους άνδρες και 1.2 περιστατικά ανά 100.00 πληθυσμού στις γυναίκες. Υπήρξαν αρκετές διαφοροποιήσεις σ' αυτά τα ποσοστά ανάμεσα στις χώρες. Για παράδειγμα, αναλογία 10:1 ανέφεραν αρκετές χώρες, όπως η Γαλλία, η Γερμανία, η Ελλάδα, η Ισλανδία, η Ιρλανδία, η Μάλτα, η Δανία, η Νορβηγία και το Ηνωμένο Βασίλειο, ενώ 3 χώρες ανέφεραν αναλογία λιγότερη του 2:1 (Εσθονία, Λιθουανία, Ρουμανία). Η αναλογία αυτή έχει ανέβει συστηματικά από το 2.5:1 που ήταν το 2005 στο τωρινό 7.7:1 το 2015. Το μεγαλύτερο ποσοστό περιστατικών αναφέρθηκε στο ηλικιακό γκρουπ των 45 και άνω (31%). Παρόλα αυτά, σχεδόν παρόμοιο ποσοστό αναφέρθηκε και στις ηλικίες 25-34 ετών (29%) και 35-44 ετών (27%). Οι νεαροί ενήλικες ηλικίας 15-24 ετών αντιπροσωπεύουν το 13% όλων των περιπτώσεων. Συγκεκριμένα τα συνδυαστικά ποσοστά ηλικίας και φύλου ήταν υψηλότερα στους άνδρες σε όλα τα γκρουπ, με το πιο υψηλό να είναι οι άνδρες ηλικίας 25-34 ετών (24 περιπτώσεις στις 100.000 πληθυσμού). Το 2015, 19 χώρες ανέφεραν πληροφορίες σχετικά με τη μετάδοση (60% των περιπτώσεων). Από αυτές τις περιπτώσεις, το 62% αφορούσε μετάδοση μεταξύ ομοφυλόφιλων ανδρών, το 24% ετεροφυλόφιλων

ατόμων και το 14% άγνωστης μετάδοσης. Επίσης, το 2015, αναφέρθηκαν από 17 χώρες συλλοίμωξη με τον ιό HIV, κάτι το οποίο προσμετρήθηκε για το 47% των περιπτώσεων σύφιλης. Λεπτομέρειες για το κλινικό στάδιο της σύφιλης δόθηκαν από 15 χώρες (44% του συνόλου των περιπτώσεων). Η πλειοψηφία των περιπτώσεων αναφέρθηκε ως πρωτοπαθής (30%), δευτεροπαθής (27%) ή πρώιμη λανθάνουσα λοίμωξη (35%), ενώ κάποιες περιπτώσεις αναφέρθηκαν ως όψιμη λανθάνουσα (2.6%) ή λανθάνουσα λοίμωξη (5.7%). Μεταξύ του 2006 και του 2015, συνολικά αναφέρθηκαν 216.882 περιπτώσεις σύφιλης σε 30 χώρες. Από το 2010 όμως έχουν παρατηρηθεί αυξανόμενα ποσοστά. Διαφορετικές τάσεις έχουν παρατηρηθεί ανάμεσα στα δύο φύλα, με μια σημειωτέα αύξηση του ποσοστού μόλυνσης στους άνδρες και μια μικρή μείωση ανάμεσα στις γυναίκες. Μεταξύ του 2010-2015 πολλές χώρες παρατήρησαν μέχρι και 50% αύξηση του ποσοστού λοίμωξης. Μεταξύ του 2006 και του 2015, η αναλογία των περιπτώσεων ανάμεσα στα ηλικιακά γκρουπ κάτω των 35 ετών μειώθηκε, ενώ έμεινε σταθερή μεταξύ 35-44 ετών και αυξήθηκε από το 18% στο 31% στα άτομα άνω των 45 ετών. Φαίνεται λοιπόν πως ο αριθμός και ο ρυθμός των αναφερθέντων περιπτώσεων σύφιλης συνεχίζεται και αυξάνεται το 2015. Αυτή η αύξηση κατά πλειοψηφία οφείλεται στις νέες περιπτώσεις μόλυνσης μεταξύ ομοφυλόφιλων ανδρών. Τα περιστατικά διαγιγνώσκονται σε διαφορετικά στάδια της ασθένειας, πιθανώς αντικατοπτρίζοντας διαφορές στην προσβασιμότητα στις διαγνωστικές υπηρεσίες των χωρών της Ευρώπης αλλά και στην επίγνωση σχετικά με τη νόσο. Η αυξανόμενη επίπτωση της σύφιλης σε πολλές χώρες της Ευρώπης, που κυρίως οφείλονται σε λοιμώξεις μεταξύ ομοφυλόφιλων ανδρών, πιθανώς συνδέεται με αλλαγές στη σεξουαλική συμπεριφορά. Η προώθηση ασφαλών σεξουαλικών πρακτικών, η χρήση προφυλαχτικού και ο αυξημένος έλεγχος σε ομάδες υψηλού κινδύνου μέσω της προώθησης προγραμμάτων ενημέρωσης και πρόληψης είναι αναγκαίος για να αποτρέψει περιπτώσεις και να μειώσει τον κίνδυνο από τις επιπλοκές του τελικού σταδίου της σύφιλης. (52)

Η σύφιλη είναι ένα σεξουαλικώς μεταδιδόμενο νόσημα που προκαλείται από το βακτήριο *treponema pallidum*. Κατά τη διάρκεια του 2016, υπήρξαν 88.042 περιστατικά σύφιλης (εκ των οποίων, τα 27.814 ήταν πρώτου και δεύτερου σταδίου) , συγκρινόμενα με τα 39.513 περιστατικά HIV το 2015 και τα 468.514 περιστατικά γονόρροιας το 2016. Ανησυχητικά επίσης είναι και τα ποσοστά της συγγενούς σύφιλης, καθώς το 2016 αναφέρθηκαν 628 περιστατικά συγγενούς μετάδοσης.

Η σύφιλη μεταδίδεται από άτομο σε άτομο με την άμεση δερματική επαφή με μια συφυλιδική πληγή, γνωστή ως έλκος. Τα έλκη μπορούν να εμφανιστούν πάνω ή γύρω από τα γεννητικά όργανα, στον κόλπο, γύρω από τον πρωκτό ή στο έντερο ή γύρω ή μέσα στο στόμα. Η μετάδοση της σύφιλης μπορεί να συμβεί κατά το κολπικό, πρωκτικό ή στοματικό σεξ. Επιπρόσθετα, οι έγκυες γυναίκες με σύφιλη, μπορούν να μεταδώσουν τη σύφιλη στο νεογνό τους κατά τον τοκετό. Ο μέσος χρόνος εμφάνισης των συμπτωμάτων από την στιγμή της μόλυνσης είναι 21 μέρες, αλλά μπορεί να κυμανθεί από 10-90 μέρες. Η σύφιλη μπορεί και να ονομαστεί ως ο Μεγάλος Διεκδικητής, καθώς τα συμπτώματα της μπορεί να μοιάζουν με πολλές άλλες ασθένειες. Παρόλα αυτά, η σύφιλη, τυπικά ακολουθεί μια ανάπτυξη σταδίων που μπορεί να κρατήσει από μερικές βδομάδες, μήνες ή και χρόνια.

Πρώιμο στάδιο: η εμφάνιση ενός μόνου έλκους σηματοδοτεί την έναρξη του πρώτου σταδίου, αν και μπορεί να υπάρχουν πολλαπλές πληγές. Το έλκος είναι συνήθως (αν και όχι πάντα) σφιχτό, στρογγυλό και ανώδυνο. Εμφανίζεται στην περιοχή που η σύφιλη εισήλθε στο σώμα και παραμένει για 3-6 βδομάδες και υποχωρεί ανεξαρτήτως από το αν το άτομο πήρε θεραπεία ή όχι.

Δεύτερο στάδιο: Δερματικά εξανθήματα ή/και βλάβες του βλεννογόνου (στο στόμα, στον κόλπου ή στον πρωκτό) σηματοδοτούν την έναρξη του δεύτερου σταδίου των συμπτωμάτων. Αυτό το στάδιο συνήθως ξεκινάει με την ανάπτυξη ενός εξανθήματος σε ένα ή περισσότερα σημεία του σώματος. Τα εξανθήματα που σχετίζονται με το δεύτερο στάδιο μπορούν να εμφανιστούν όταν το πρωταρχικό έλκος θεραπεύεται ή και βδομάδες αργότερα. Σε συνδυασμό με τα εξανθήματα, τα συμπτώματα της δευτερεύουσας σύφιλης μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, πρησμένους λεμφαδένες, στεγνό λαιμό, απώλεια τριχών, πονοκεφάλους, απώλεια βάρους, μυσπάθεια και κόπωση. Τα συμπτώματα της δευτερεύουσας σύφιλης θα φύγουν με, ή χωρίς θεραπεία. Παρόλα αυτά, χωρίς θεραπεία, η λοίμωξη θα προχωρήσει στο όψιμο και πιθανώς τελικό στάδιο της ασθένειας.

Όψιμο στάδιο: το όψιμο ή κρυφό στάδιο της σύφιλης είναι μια χρονική περίοδος όπου δεν υπάρχουν εμφανή σημεία ή συμπτώματα. Χωρίς θεραπεία το μολυσμένο άτομο θα συνεχίσει να έχει σύφιλη στο σώμα του, η οποία μπορεί να διαρκέσει και για χρόνια.

Τριτογενής σύφιλη: η τριτογενής σύφιλη είναι σπάνια και αναπτύσσεται στο υπόβαθρο της αθεράπευτης λοίμωξης. Μπορεί να εμφανιστεί 10-30 χρόνια μετά την πρωτολοίμωξη και μπορεί να είναι θανατηφόρα. Μπορεί να μολύνει πολλαπλά οργανικά συστήματα, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου, των νεύρων, της καρδιάς, των αγγείων, του ήπατος, των οστών και των αρθρώσεων.

Νευροσύφιλη και οφθαλμική σύφιλη: η σύφιλη μπορεί να εισβάλει στο νευρικό σύστημα σε οποιοδήποτε στάδιο της νόσου και να προκαλέσει μια πληθώρα συμπτωμάτων όπως πονοκεφάλους, διαταραχή συμπεριφοράς, δυσκολία συντονισμού των μυών, παράλυση, έλλειψη αισθήσεων και άνοια. Αντίστοιχα, η οφθαλμική σύφιλη μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε στάδιο και να προσβάλει πολλαπλές δομές του οφθαλμού, αν και η ραγοειδίτιδα και η πανευρίτιδα είναι τα πιο συχνώς προσβαλλόμενα. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν διαταραχές όρασης, μειωμένη οξύτητα όρασης και μόνιμη τύφλωση.

Η gold standard μέθοδος για τη διάγνωση της σύφιλης είναι η οπτικοποίηση του βακτηρίου με τη χρήση μικροσκοπίου σκοτεινού πεδίου μέσω της λήψης φλεβικού αίματος. Η πενικιλίνη (benzathine 2.4 εκατομμύρια μονάδες ενδομυϊκώς εφάπαξ), όταν χορηγηθεί παρεντερικώς, είναι η προτεινόμενη θεραπεία για όλα τα στάδια της σύφιλης. Η προετοιμασία, η δόση και η διάρκεια της θεραπείας εξαρτώνται από το στάδιο και τις κλινικές εκδηλώσεις της ασθένειας. Η αντιμετώπιση της όψιμης και τριτογενής σύφιλης απαιτούν μεγαλύτερης διάρκειας θεραπεία, γιατί θεωρητικά οι οργανισμοί θα μπορούσαν να χωριστούν πιο αργά. Κλινική και αιματολογική εκτίμηση θα πρέπει να ξαναγίνεται 6-12 μήνες μετά την θεραπεία. Σε περιπτώσεις αλλεργίας στην πενικιλίνη, συστήνεται δοξυκυκλίνη 100 μικρο-γραμμαρίων από του στόματος 2 φορές τη μέρα για 14 μέρες ή τετρακυκλίνη 500 μικρο-γραμμαρίων 4 φορές τη μέρα για 14 μέρες. Σε περιστατικά τριτογενής σύφιλης συστήνεται η θεραπεία με πενικιλίνη 7.2 εκατομμύρια μονάδων, χορηγούμενες σε 3 δόσεις των 2.4 εκατομμυρίων μονάδων ενδομυϊκώς σε μια εβδομάδα. Στις περιπτώσεις νευρογενούς και οφθαλμικής σύφιλης, η θεραπεία γίνεται με aqueous crystalline penicillin 18-24 εκατομμύρια μονάδες τη μέρα, χορηγούμενη ανά 4 ώρες σε δόσεις των 3-4 εκατομμυρίων μονάδων για 10-14 μέρες. Μετά τη σωστή θεραπεία, η σύφιλη δεν επανεμφανίζεται, αυτό όμως δεν προστατεύει το άτομο από την πιθανότητα μιας καινούργιας λοίμωξης.

Σωστή και συνεχής χρήση των προφυλακτικών από λάτεξ μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο λοίμωξης στις περιοχές που καλύπτονται. Παρόλα αυτά, μια πληγή έξω από την περιοχή κάλυψης του προφυλακτικού μπορεί να επιτρέψει την μετάδοση, γι' αυτό θα πρέπει να υφίστανται η προσοχή του ζευγαριού ακόμη και με τη χρήση προφυλακτικού. Τα άτομα που έχουν εκτεθεί σεξουαλικά σε ένα άτομο που έχει πρωτογενή, δευτερογενή, ή όψιμη σύφιλη θα πρέπει να αξιολογούνται κλινικώς και αιματολογικώς και αναλόγως να παίρνουν θεραπεία αν χρειάζεται. (47)

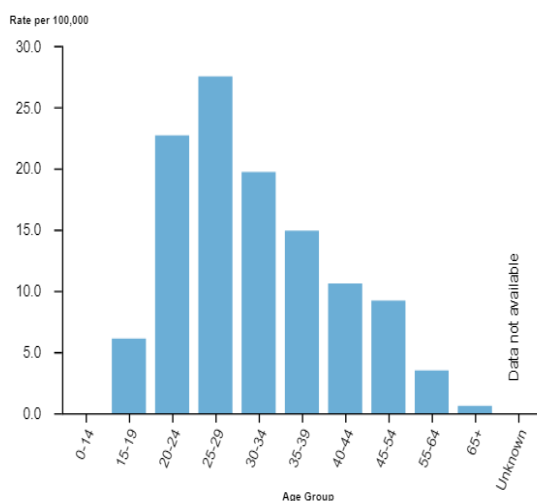
Τα ΣΜΝ είναι μια ουσιώδη πρόκληση για τις υπηρεσίες υγείας των Η.Π.Α. Το CDC υπολογίζει πως σχεδόν 20 εκατομμύρια καινούργιες σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις συμβαίνουν κάθε χρόνο, που κοστίζουν περίπου σε 16 εκατομμύρια δολάρια το χρόνο στο σύστημα υγείας. Τα αντιβιοτικά μπορούν να θεραπεύσουν τα χλαμύδια, την γονόρροια και τη σύφιλη. Ενώ η σύφιλη είχε σχεδόν εξαλειφθεί μια δεκαετία πριν, σήμερα έχει πάλι αύξηση. Τα ποσοστά της πρωτογενούς και δευτερογενούς σύφιλης, τα πιο μολυσματικά στάδια της νόσου, αυξήθηκαν 18% από το 2015 στο 2016.(38)

Στις Η.Π.Α το 2016, πάνω από 2 εκατομμύρια περιπτώσεων από τα 3 πιο συχνά ΣΜΝ αναφέρθηκαν -χλαμυδίων, γονόρροιας και σύφιλης- το μεγαλύτερο ποσοστό που έχει καταγραφεί.

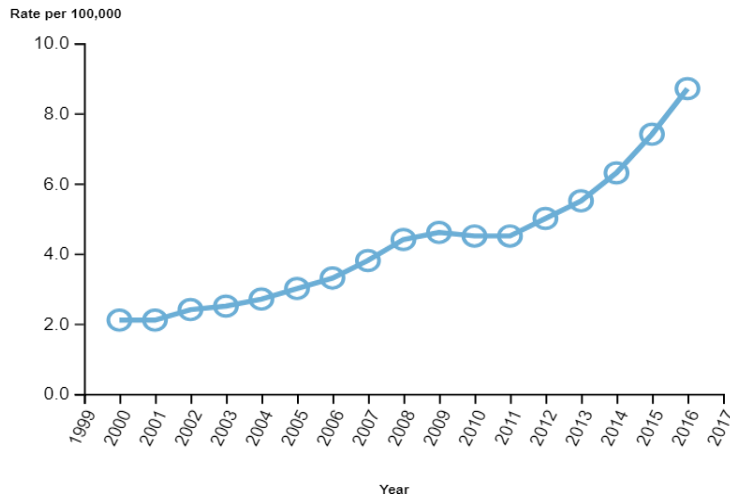
Syphilis (primary and secondary)

27,814

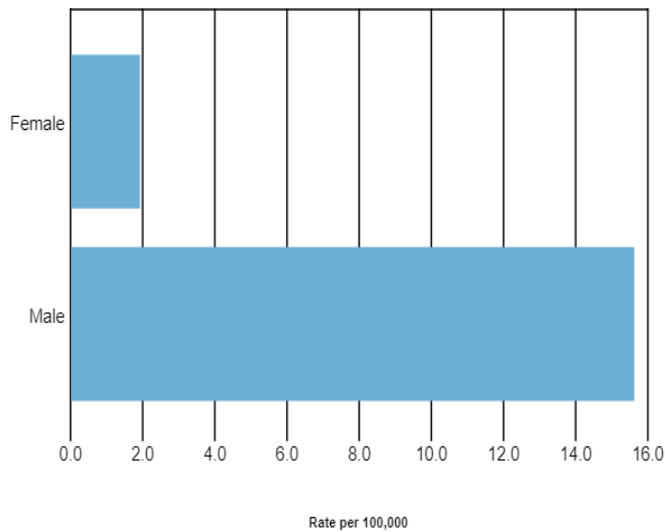
Rate per 100,000 people: 9



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 15. Πρωτογενής και δευτερογενής σύφιλη, ανά ηλικία, Η.Π.Α. (National Centre for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Centres for Disease Control and Prevention. Reported STDs in the United States- 2016 High Burden of STDs Threaten Millions of Americans, SEPTEMBER 2017.)



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 16. Πρωτογενής και δευτερογενής σύφιλη, ανά έτος, Η.Π.Α. (National Centre for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Centres for Disease Control and Prevention. Reported STDs in the United States- 2016 High Burden of STDs Threaten Millions of Americans, SEPTEMBER 2017.)



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 17. Πρωτογενής και δευτερογενής σύφιλη, ανά φύλο, Η.Π.Α. (National Centre for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Centres for Disease Control and Prevention. Reported STDs in the United States- 2016 High Burden of STDs Threaten Millions of Americans, SEPTEMBER 2017.)

ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΣΥΦΙΛΗΣ:

Το 2013, αναφέρθηκαν 64 περιστατικά συγγενούς σύφιλης σε 9 χώρες, ενώ 13 χώρες δεν ανέφεραν κανένα περιστατικό. (45)

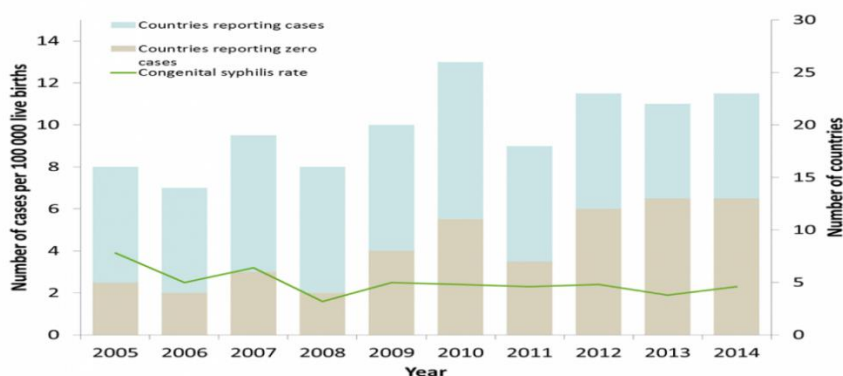
Το 2015, 42 επιβεβαιωμένες περιπτώσεις συγγενούς σύφιλης αναφέρθηκαν σε 10 χώρες, ενώ 15 χώρες δεν ανέφεραν κανένα περιστατικό. Ο συνολικός αριθμός των περιστατικών μειώθηκε συγκριτικά με το 2014 (67 περιπτώσεις). Η αναλογία των αναφερόμενων περιπτώσεων συγγενούς σύφιλης στην Ευρώπη είναι 1.1 ανά 100.000 γεννήσεις ζώντων νεογνών, μια μείωση από το 1.7 ανά 100.000 το 2014, συνεχίζοντας την μειούμενη τάση που παρατηρείται. Πιο συγκεκριμένα, η Ελλάδα το 2011 είχε 3 περιστατικά, το 2012 κανένα, το 2013 είχε 1 περιστατικό, το 2014 κανένα και το 2015 είχε 2 περιστατικά. Οι 8 από τις 10 χώρες που ανέφεραν περιστατικά συγγενούς σύφιλης το 2014, είχαν μείωση των περιστατικών το 2015. Σε κάποιες από αυτές τις χώρες, όπως στη Βουλγαρία και την Πολωνία, αυτή η μείωση κυρίως αποδίδεται στην βελτίωση των μέσων παρακολούθησης και αξιολόγησης των περιστατικών, αποκλείοντας έτσι αυτά που δεν πληρούν τα κριτήρια εισόδου. Συνολικά τα ποσοστά συγγενούς σύφιλης έχουν μειωθεί ή παραμένει σταθερά από το 2005. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, τα ποσοστά σύφιλης στις γυναίκες έχουν μειωθεί αισθητά, συμβάλλοντας έτσι στη μείωση του κινδύνου για περιγεννητική μετάδοση. Δεδομένα για τη διάγνωση της σύφιλης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν συλλέγονται συστηματικά στις ευρωπαϊκές χώρες, κάτι που καθιστά δύσκολη την αξιολόγηση της αποδοτικότητας των προγραμμάτων screening από την πλευρά της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Οι περισσότερες χώρες (22/24) ελέγχουν τις έγκυες γυναίκες για σύφιλη στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, ενώ 7 χώρες ανέφεραν επανάληψη της εξέτασης στο τρίτο τρίμηνο σαν γενική οδηγία. Το αναφερόμενο ποσοστό κάλυψης της εξέτασης ήταν υψηλό: 14/18 χώρες καλύπτουν πάνω από το 95% του ποσού της εξέτασης, ενώ 3 ακόμη καλύπτουν πάνω από το 90%. (52)

Syphilis (congenital)

628

Rate per 100,000 livebirths: 16 (49)

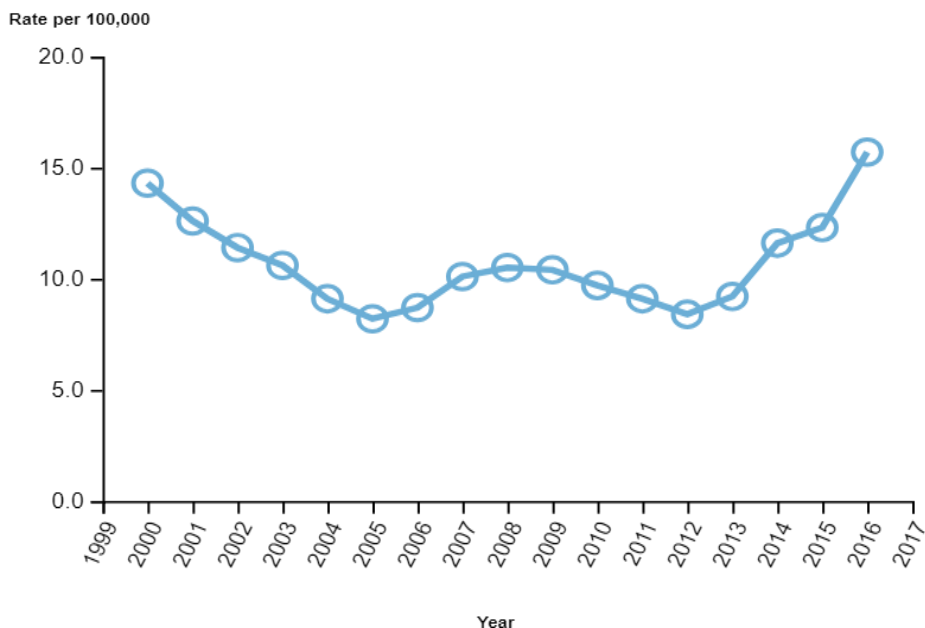
Figure 1. Number of reported confirmed congenital syphilis cases per 100 000 live births; number of countries reporting congenital syphilis data, 25 EU/EEA countries, 2005–2014



Suggested citation: European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2015. Congenital syphilis. Stockholm: ECDC; 2016.

© European Centre for Disease Prevention and Control, 2016. Reproduction is authorised, provided the source is acknowledged

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 18. Αριθμός αναφερόμενων περιπτώσεων συγγενούς σύφιλης στην Ευρώπη ανά 100.000 γεννήσεις, 2005-2014. (European Centre for Disease Prevention and Control. Congenital syphilis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2015. Stockholm: ECDC; 2017.)



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 19. Περιπτώσεις συγγενούς σύφιλης ανά 100.000 γεννήσεις, CDC. (National Centre for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Centres for Disease Control and Prevention. Reported STDs in the United States- 2016 High Burden of STDs Threaten Millions of Americans, SEPTEMBER 2017)

Από μελέτη που έγινε για την περιγραφή των κλινικών περιπτώσεων σύφιλης στο Bialystok της Πολωνίας από τον Serwin et al το διάστημα 2000-2015, φάνηκε ότι η σύφιλη ανάμεσα στις γυναίκες, ειδικά στις έγκυες, παραμένει ένα πρόβλημα στην νοτιοανατολική Πολωνία {47 περιστατικά, εκ των οποίων, 30 ήταν μη-έγκυες (63.8%) και 17 έγκυες (36.2%)}. Ο σταθερός σύντροφος ήταν πιθανότερα η πηγή μόλυνσης και στα δύο γκρουπ. Η πρώιμη λανθάνουσα σύφιλη ήταν το πιο συχνό στάδιο της ασθένειας που εμφανιζόταν στις έγκυες γυναίκες (94.1%) και η δευτερογενής σύφιλη στις μη-έγκυες (43.3%). Οι διαγνωστικές εξετάσεις για την σύφιλη στην εγκυμοσύνη συχνά γίνονται πολύ αργά και σε συνδυασμό με τη μη-συνέπεια των γυναικών στα ραντεβού, αυξάνεται ο κίνδυνος για το έμβρυο (στο 58.8% των περιπτώσεων, η εξέταση έγινε μετά την 10^ηβδ. και σχεδόν οι μισές από αυτές δεν παρουσιάστηκαν για το follow-up.)(53)

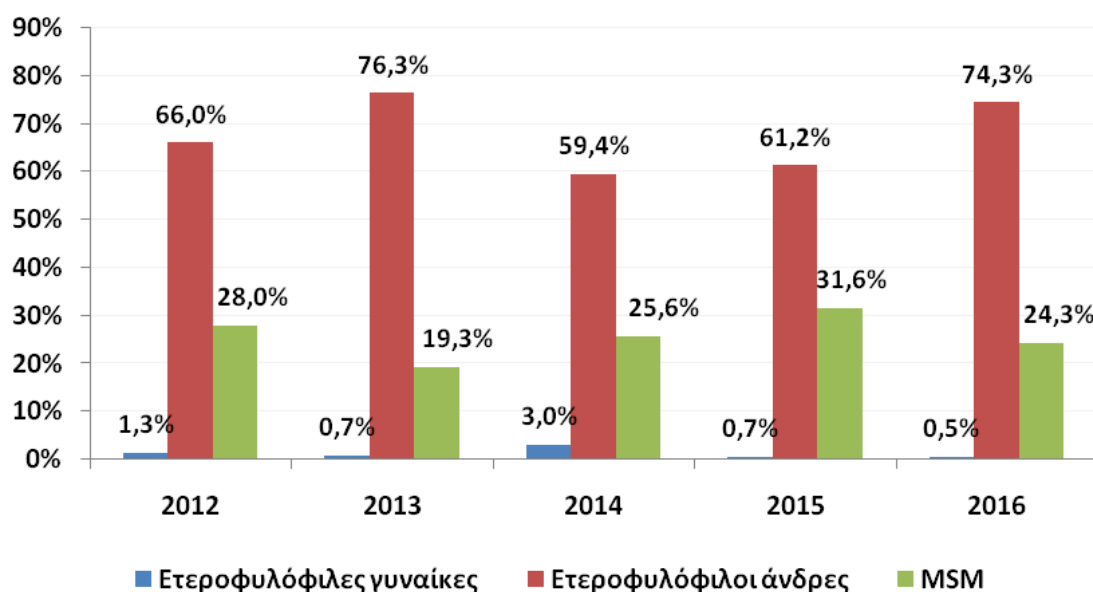
2.4.

Το συνολικό ποσοστό της γονόρροιας από το 2008 έχει αυξηθεί κατά 62% και οι τάσεις είναι αυξητικές στις περισσότερες χώρες της Ε.Ε., με το 41% να έχει αναφερθεί σε ομοφυλόφιλους άνδρες. Σε αντίθεση με τα χλαμύδια, η γονόρροια αναφέρθηκε 3 φορές περισσότερο στους άνδρες απ' ότι στις γυναίκες, με ένα ποσοστό 25.7 στις 100.00 στους άνδρες και 9.2 στις γυναίκες. (42)

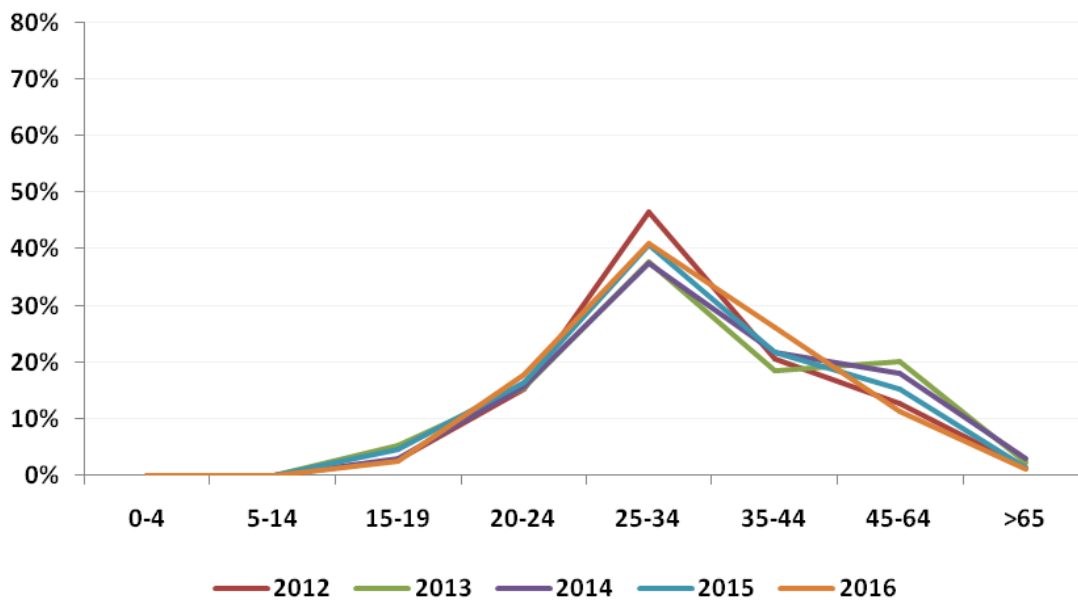
Τα περισσότερα σεξουαλικά ενεργά άτομα θα μολυνθούν από ένα Σ.Μ.Ν. κάποια στιγμή στη ζωή τους και δυστυχώς δεν είναι ενήμερα για την υψηλή επίπτωση τους στις Η.Π.Α. και τη συσχέτισή τους με συνέπειες στην υγεία αλλά και στην οικονομία. Η επίπτωση της γονόρροιας ανάμεσα σε γυναίκες ηλικίας 15-39 ετών ήταν 0.32% το 2008. Πιο συγκεκριμένα στις ηλικίες 15-24 υπήρξαν 128.000 περιστατικά. Ανάμεσα στους άνδρες 15-39 ετών το ποσοστό ήταν 0.21%, και πιο συγκεκριμένα ανάμεσα στις ηλικίες 15-24 ήταν 0.32% με το ποσό των 67.300 περιστατικών συνολικά. (41)

Το 2013, αναφέρθηκαν 52.995 περιστατικά γονόρροιας σε 28 κράτη/μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης, με συνολική αντιστοιχία 16.9 περιστατικά ανά 100.00 πληθυσμού. Σε αντίθεση με τα χλαμύδια, η γονόρροια αναφέρθηκε 3 φορές πιο συχνά στους άνδρες απ' ό τι στις γυναίκες (με 28.9 περιστατικά ανά 100.000 άνδρες και 9.7 στις γυναίκες). Νέα άτομα ηλικίας 15-24 ετών αντικατοπτρίζουν το 39% όλων των περιστατικών γονόρροιας. Σχεδόν το μισό ποσοστό (43%) όλων των περιστατικών γονόρροιας το 2013 αναφέρθηκαν από ομοφυλόφιλους άνδρες. Από το 2008, το συνολικό ποσοστό έχει αυξηθεί κατά 79% και οι μελέτες δείχνουν αυξητική τάση, που οφείλονται στις διαγνώσεις περιστατικών ανάμεσα σε ομοφυλόφιλους άνδρες. (45)

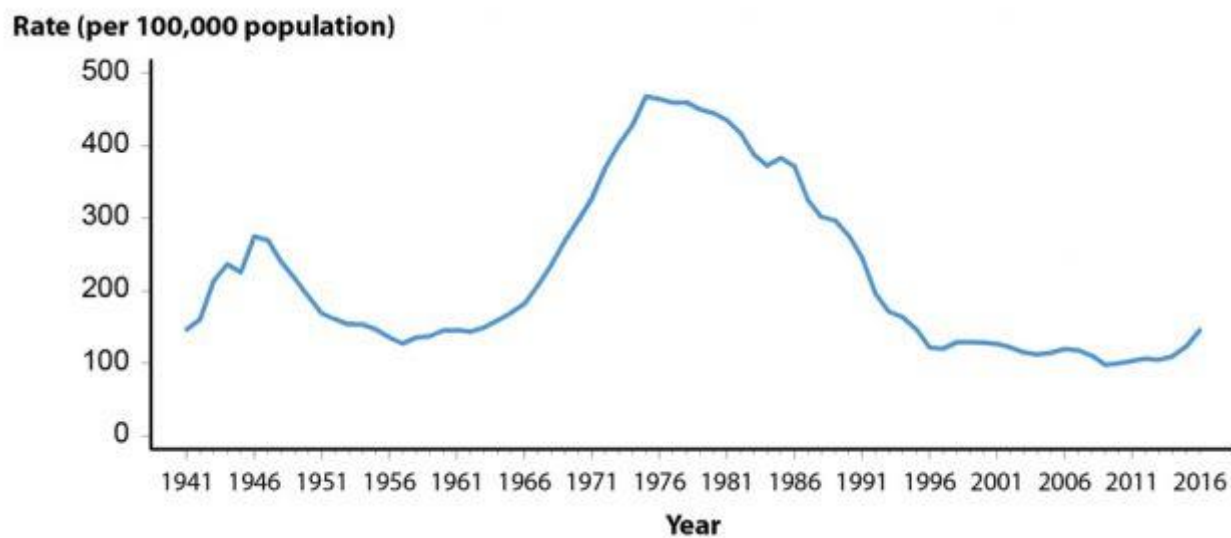
Το σύνολο των επιβεβαιωμένων περιστατικών γονόρροιας που δηλώθηκαν στο ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ για το 2016 ανέρχεται σε 202 (από τα 772 που έχουν δηλωθεί τη περίοδο 2012 – 2016). Τα 201 (99,5%) αφορούσαν σε άνδρες. Επί του συνόλου των 199 ανδρών που είναι γνωστός ο σεξουαλικός προσανατολισμός, το 75,4% αφορούσε σε ετεροφυλόφιλους άνδρες. Η κύρια ηλικιακή ομάδα που προσβάλλεται είναι αυτή των 25-34 ετών, ενώ ακολουθούν τα άτομα 35-44 ετών. Στην κατανομή της γονόρροιας ανά φύλο και κατηγορία μετάδοσης διαπιστώνεται πιο αυξημένος αριθμός δηλώσεων σε σχέση με τα προηγούμενα έτη. Επίσης, φαίνεται αύξηση του αριθμού των ομο/αμφιφυλόφιλων ανδρών το 2015 και το 2016, καθώς και των ετεροφυλόφιλων ανδρών το 2016. Η κατανομή της εθνικότητας είναι παρόμοια στα έτη 2012 – 2016, με τα άτομα Ελληνικής εθνικότητας να είναι στο 70 – 79%. Τέλος οι συλλοιμώξεις της γονόρροιας, αφορούν στο σύνολο των 772 ατόμων (περίοδος 2012 - 2016) με συχνότερη τη συφιλιδική λοίμωξη (1,81%), την HIV λοίμωξη να ακολουθεί (0,65%) και έπονται η HCV (0,52%), τα χλαμύδια (0,39%), η HBV (0,26%) και η ερπητική λοίμωξη (0,13%). (44)



ΠΙΝΑΚΑΣ 12. Ποσοστιαία κατανομή γονόρροιας ανά φύλο και τρόπο μετάδοσης στην Ελλάδα (2012-2016), ΚΕΛΠΝΟ, Αθήνα, 2018.



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 20. Ποσοστιαία ηλικιακή κατανομή γονόρροιας στην Ελλάδα (2012-2016), ΚΕΛΠΝΟ, Αθήνα, 2018.



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 21. Περιπτώσεις γονόρροιας ανά 100.00 κατοίκους στην Ευρώπη, από το 1941 έως σήμερα, NHANES, Η.Π.Α.(Centre for Disease Control and Prevention, National Centre for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey, last updated: January 7, 2019.)

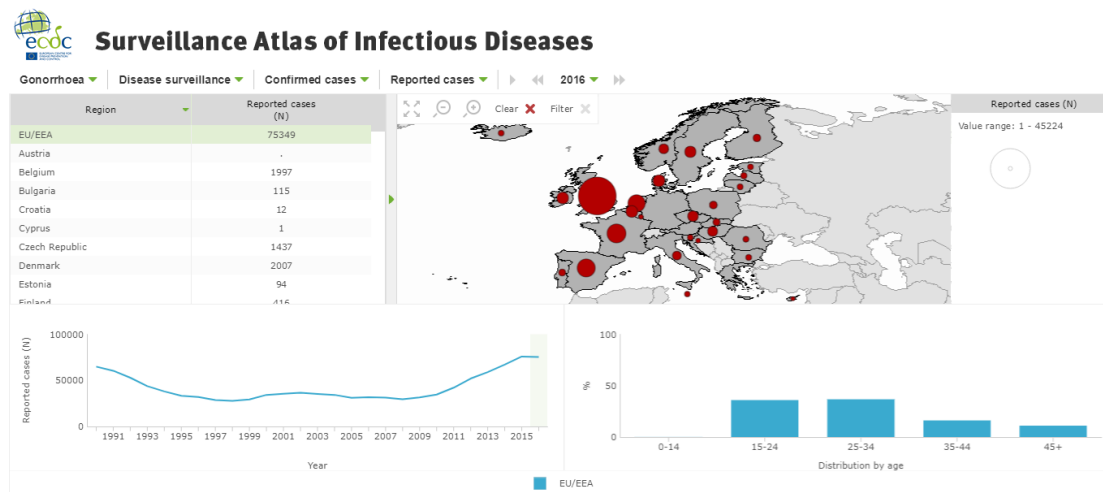
Τα ΣΜΝ είναι μια ουσιώδη πρόκληση για τις υπηρεσίες υγείας των Η.Π.Α. Το CDC υπολογίζει πως σχεδόν 20 εκατομμύρια καινούργιες σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις συμβαίνουν κάθε χρόνο, που κοστίζουν περίπου 16 εκατομμύρια δολάρια το χρόνο στο σύστημα υγείας. Πολλές περιπτώσεις χλαμυδίων, γονόρροιας και σύφιλης, συνεχίζουν να παραμένουν αδιάγνωστες και μη αναφερόμενες, και τα δεδομένα από αρκετά άλλα ΣΜΝ, όπως ο HPV και ο απλός έρπητης, δεν αναφέρονται στο CDC.(38)

Gonorrhoea

468,514

Rate per 100,000 people: 146 (49)

Το 2015, αναφέρθηκαν 70.056 περιπτώσεις γονόρροιας σε 28 χώρες της Ευρώπης, μια αύξηση περίπου 14% από το 2014. Τα υψηλότερα ποσοστά που παρατηρήθηκαν ήταν στο Ηνωμένο Βασίλειο (67 ανά 100.000), στη Δανία (49 ανά 100.000) και στην Ιρλανδία (28 ανά 100.000), ενώ τα χαμηλότερα αναφέρθηκαν στην Κροατία, στη Κύπρο και στην Ρουμανία. Η κατανομή στα δύο φύλα ήταν 3.6:1 υπέρ των ανδρών, με 32 ανά 100.000 περιπτώσεις στους άνδρες και 8.8 ανά 100.000 στις γυναίκες, με τα υψηλότερα ποσοστά να αναφέρονται στην Κροατία, Πολωνία και Σλοβενία. Πληροφορίες σχετικά με το ηλικιακό φάσμα ήταν διαθέσιμες σε 25 χώρες. Το μεγαλύτερο ποσοστό αναφερόμενων περιπτώσεων ήταν στις ηλικίες 25-34 ετών (36% του συνόλου) και 15-24 ετών (35% του συνόλου). Ανάμεσα στις ηλικίες 15-19 ετών τα ποσοστά ήταν υψηλότερα ανάμεσα στα κορίτσια, ενώ σε μεγαλύτερες ηλικίες τα ποσοστά ήταν υψηλότερα στους άνδρες. Το 2015, 17 χώρες παρουσίασαν δεδομένα σχετικά με τον τρόπο μετάδοσης της ασθένειας, εκ των οποίων το 51% ήταν σε ομοφυλόφιλους άνδρες, το 41% ανάμεσα σε ετεροφυλόφιλους και το 8% αναφέρθηκε ως άγνωστο. Μεταξύ των ετών 2006-2015, έχουν αναφερθεί συνολικά 432.542 περιπτώσεις γονόρροιας στις 29 χώρες. Ενώ αρχικά είχε παρατηρηθεί μείωση των ποσοστών, (από 9/100.000 το 2006 σε 7.8/100.000 το 2008), όμως τα τελευταία χρόνια τα ποσοστά έχουν αυξηθεί, φτάνοντας τα 19/100.000 το 2015, με τα ποσοστά των ανδρών να εμφανίζουν μεγαλύτερη αύξηση απ' ό,τι των γυναικών. Τα ποσοστά αυξήθηκαν σε όλα τα ηλικιακά φάσματα, με μεγαλύτερη αύξηση να παρατηρείται ανάμεσα στις ηλικίες 35-44 ετών και 24-34 ετών. (54)

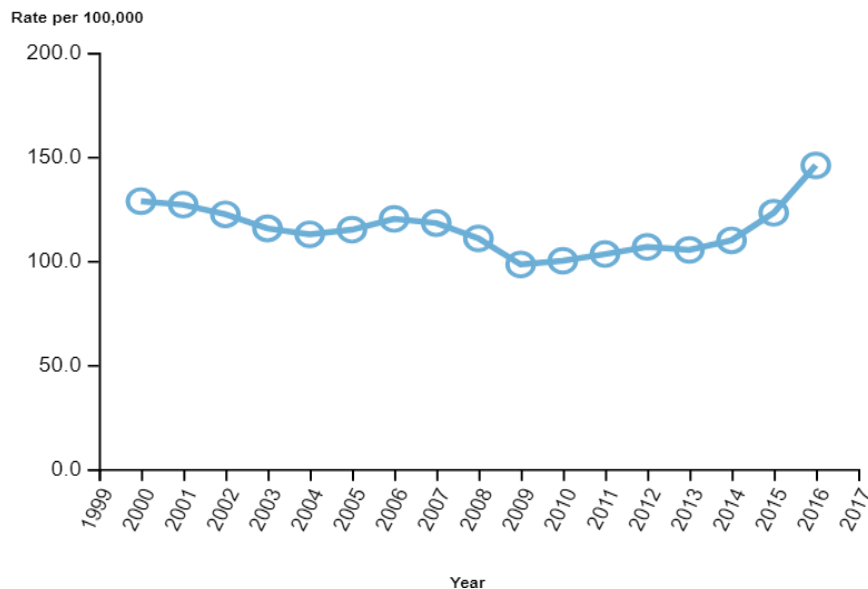


EIKONA 12. Ο επιπολασμός της γονόρροιας στην Ευρώπη. (European Centre for Disease Prevention and Control. Gonorrhoea. In: ECDC: Annual epidemiological report for 2015. Stockholm: ECDC; 2017)

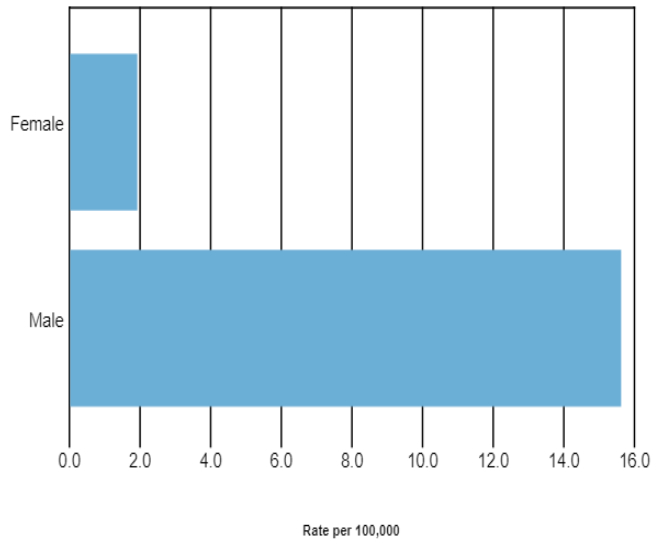
Η γονόρροια είναι τη δεύτερη πιο συχνή σεξουαλικά μεταδιδόμενη ασθένεια που αναφέρεται στις Η.Π.Α. Το CDC υπολογίζει ότι περίπου 820.000 νέα περιστατικά γονόρροιας εμφανίζονται στις Η.Π.Α. κάθε χρόνο, με αντιστοιχία 145.8 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού και όπου περίπου τα 570.000 από αυτά αφορούσαν ηλικίες 15-24 ετών. Η η.gonorrhoeae προσβάλλει τις βλεννώδεις μεμβράνες του αναπαραγωγικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένου του τραχήλου, της μήτρας και των

σαλπίγγων στις γυναίκες και την ουρήθρα στον άνδρες. Επίσης μπορεί να προσβάλλει τις βλεννώδεις μεμβράνες του στόματος, του λαιμού, των ματιών και του πρωκτού. Η σεξουαλική συμπεριφορά, μαζί με την κοινοτική επικράτηση μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο απόκτησης γονόρροιας. Κοινωνικοί παράγοντες υγείας, όπως η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, οι διακρίσεις και η πρόσβαση στα συστήματα υγείας, μπορούν να οδηγήσουν σε μεγαλύτερη αύξηση αυτού του κινδύνου. Η γονόρροια μεταδίδεται μέσω της σεξουαλικής επαφής με το πέος, τον κόλπο, το στόμα ή τον πρωκτό ενός μολυσμένου συντρόφου. Εκσπερμάτιση δεν χρειάζεται να συμβεί προκειμένου να γίνει η μετάδοση και η μόλυνση. Η γονόρροια μπορεί επίσης να μεταδοθεί από την μητέρα στο νεογνό την ώρα του τοκετού. Πολλοί άνδρες με γονόρροια είναι ασυμπτωματικοί. Όταν παρουσιάζονται, τα συμπτώματα περιλαμβάνουν ουρηθρική φλεγμονή με δυσουρία και κιτρινωπές ή πρασινωπές εκκρίσεις που συνήθως εμφανίζονται 1-14 μέρες μετά τη λοίμωξη. Επίσης πολλές γυναίκες είναι ασυμπτωματικές. Ακόμη όμως και να εμφανίσουν συμπτώματα, είναι τόσο ήπια και μη-ειδικά, που συνήθως παρεξηγούνται για κυστίτιδα ή κολπίτιδα. Τα αρχικά συμπτώματα περιλαμβάνουν δυσουρία, αυξημένες κολπικές εκκρίσεις ή κολπική αιμόρροια μεταξύ των περιόδων. Τα συμπτώματα πρωκτικής λοίμωξης τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, μπορεί να περιλαμβάνουν απόρριψη, φαγούρα, πόνο, αιμορραγία ή επίπονες κινήσεις του εντέρου ή μπορεί να είναι και ασυμπτωματική. Η φαρυγγική λοίμωξη μπορεί να προκαλέσει πονόλαιμο, αλλά συνήθως είναι ασυμπτωματική. Στις γυναίκες, η γονόρροια μπορεί να μεταδοθεί στη μήτρα και στις σάλπιγγες και να προκαλέσει πυελική φλεγμονώδη νόσο, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε εσωτερικά αποστήματα και χρόνια πυελικό πόνο. Η Π.Φ.Ν. μπορεί επίσης να βλάψει τις σάλπιγγες προκαλώντας υπογονιμότητα ή έκτοπη κύηση. Στους άνδρες, η γονόρροια μπορεί να οδηγήσει σε επιδιδυμίτιδα και συνεπώς σε υπογονιμότητα. Αν μείνει αθεράπευτη, η γονόρροια μπορεί να περάσει στο αίμα και να προκαλέσει γενικευμένη γονοκοκκική λοίμωξη. Η ουρογεννητική γονόρροια μπορεί να διαγνωστεί με δειγματοληψία ούρων, με ουρηθρικό δείγμα (στους άνδρες) ή ενδοτραχηλικό/κολπικό δείγμα στις γυναίκες χρησιμοποιώντας το τεστ ενίσχυσης νουκλεϊκού οξέος (NAAT). Η θεραπεία της γονόρροιας επιπλέκεται από το γεγονός ότι το μικρόβιο μπορεί να αναπτύξει αντίσταση στα αντιμικροβιακά. Έτσι ο CDC έπαψε να συστήνει τις φλουροκινολόνες για τη θεραπεία, αφήνοντας έτσι τις κεφαλοσπορίνες σαν την μόνη διαθέσιμη κλάση αντιβιοτικών για τη θεραπεία της γονόρροιας σε συνδυασμό με ένα αντιμικροβιακό διαφορετικής δράσης όπως την αζιθρομυκίνη με σκοπό να βελτιωθεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας και πιθανώς να μειωθεί η εξάπλωση και η διαδικασία αντίστασης στις κεφαλοσπορίνες (προτιμάται η αζιθρομυκίνη από την δοξυκυκλίνη λόγω των πλεονεκτημάτων ευκολίας και συμμόρφωσης της μονής θεραπείας και την υψηλότερη επικράτηση της γονοκοκκικής αντίστασης στην τετρακυκλίνη σε σχέση με την αζιθρομυκίνη). Έτσι, η προτεινόμενη δοσολογία είναι κεφτριαξόνη 250 μικρο-γραμμάρια ενδομυϊκά εφάπαξ σε συνδυασμό με αζιθρομυκίνη 1 γραμμαρίου εφάπαξ από του στόματος με χορήγηση και των δύο την ίδια μέρα. Η ίδια θεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για γονοκοκκική λοίμωξη της φαρυγγικής οδού. Αν τα συμπτώματα παραμένουν μετά την θεραπεία θα πρέπει να γίνεται καλλιέργεια των εκκρίσεων και αν απομονωθεί κάποιο στέλεχος να ελέγχεται για αντιμικροβιακή ευαισθησία. Θα πρέπει να γίνεται έλεγχος και για άλλους μικροοργανισμούς, καθώς η εμμένουσα ουρηθρίτιδα, τραχηλίτιδα ή προστίτιδα μπορεί να οφείλεται σε αυτούς. Έχει καταγραφεί σε πολλές περιπτώσεις επανεμφάνιση της νόσου, κάτι που οφείλεται κυρίως στην επαναλοίμωξη και όχι στην αποτυχία της θεραπείας, η οποία συμβαίνει συνήθως λόγω αποτυχίας θεραπείας του συντρόφου ή λόγω έναρξη επαφών με ένα νέο σύντροφο, κάτι που υποδεικνύει την αυξημένη ανάγκη για σωστή εκπαίδευση και

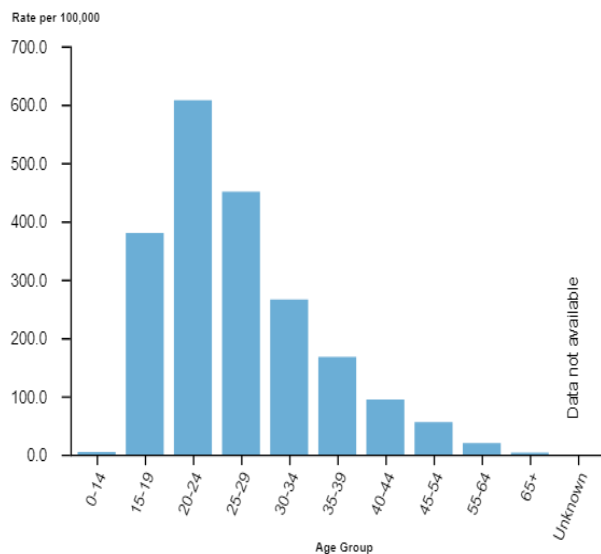
θεραπεία των σεξουαλικών συντρόφων. Άνδρες ή γυναίκες που έχουν λάβει θεραπεία θα πρέπει να επανελέγχονται στους 3 μήνες, ανεξάρτητα από το αν πιστεύουν ότι οι σεξουαλικοί σύντροφοί τους θεραπεύτηκαν. Το CDC συστήνει τον ετήσιο έλεγχο όλων των σεξουαλικά ενεργών γυναικών κάτω των 25 ετών, καθώς επίσης και των μεγαλύτερων γυναικών με παράγοντες κινδύνου όπως έναν νέο σύντροφο, πολλαπλούς σεξουαλικούς συντρόφους ή έναν σύντροφο που έχει μια σεξουαλικά μεταδιδόμενη νόσο. Άτομα που πάσχουν από γονόρροια θα πρέπει να ελέγχονται και για άλλα ΣΜΝ. Επιπλέον παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν τη μη-σταθερή χρήση προφυλακτικού μεταξύ ατόμων που δεν βρίσκονται σε σταθερή μονογαμική σχέση, την ύπαρξη προηγούμενων ή παράλληλων λοιμώξεων και την ανταλλαγή σεξ για χρήματα ή ναρκωτικά.(47)



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 22. Ετήσιες περιπτώσεις γονόρροιας ανά 100.00 κατοίκους. (National Centre for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Centres for Disease Control and Prevention. Reported STDs in the United States- 2016 High Burden of STDs Threaten Millions of Americans, SEPTEMBER 2017.)



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 23. Περιπτώσεις γονόρροιας ανά φύλο, ανά 100.00 κατοίκους. (National Centre for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Centres for Disease Control and Prevention. Reported STDs in the United States- 2016 High Burden of STDs Threaten Millions of Americans, SEPTEMBER 2017.)



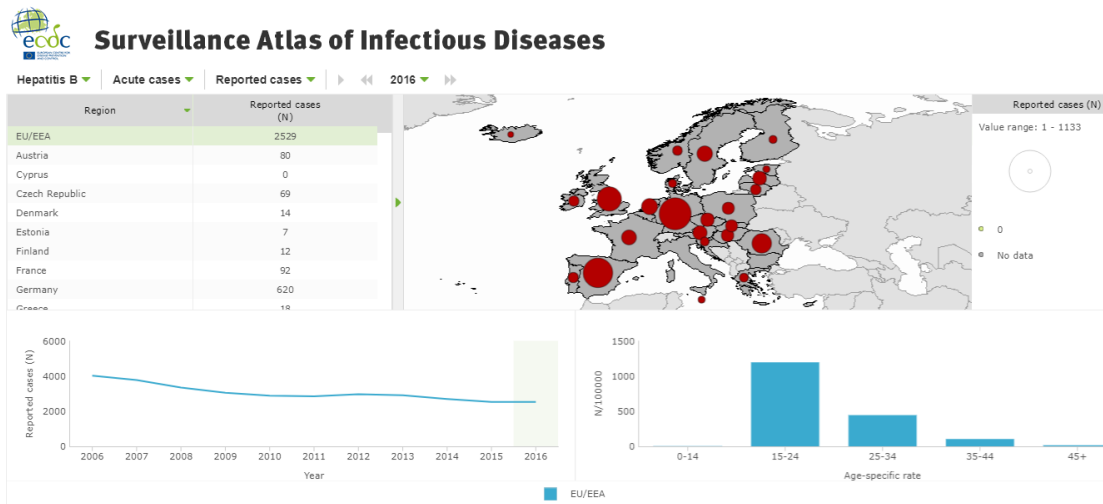
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 24. Περιπτώσεις γονόρροιας σε ηλικιακά γκρουπ, ανά 100.00 κατοίκους. (National Centre for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Centres for Disease Control and Prevention. Reported STDs in the United States- 2016 High Burden of STDs Threaten Millions of Americans, SEPTEMBER 2017.)

2.5

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β΄:

Η ηπατίτιδα β΄ είναι μια λοίμωξη που προκαλείται από τον ιό της ηπατίτιδας β΄. Η ηπατίτιδα β΄ μεταδίδεται όταν αίμα, σπέρμα ή άλλα σωματικά υγρά από ένα μολυσμένο άτομο, εισέλθουν στο σώμα ενός ατόμου που δεν έχει μολυνθεί. Αυτό μπορεί να γίνει μέσω της σεξουαλικής επαφής, από την ανταλλαγή

βελονών/συρίγγων ή άλλου εξοπλισμού έγχυσης ναρκωτικών ουσιών ή από τη μητέρα στο έμβρυο κατά τον τοκετό. Για κάποιους ανθρώπους, η ηπατίτιδα β' μπορεί να είναι μια οξείας ή βραχείας διάρκειας νόσος, ενώ για άλλους μπορεί να γίνει μια χρόνια ασθένεια. Ο κίνδυνος χρονιότητας σχετίζεται με την ηλικία λοίμωξης. Περίπου το 90% των νεογνών που μολύνθηκαν θα γίνουν χρόνια νοσήματα, συγκριτικά με το 2-6% των ενηλίκων. Η χρόνια ηπατίτιδα β' μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά προβλήματα υγείας, όπως την κίρρωση ήπατος ή τον καρκίνο του ήπατος. Ο καλύτερος τρόπος να αποφευχθεί η λοίμωξη είναι μέσω του εμβολιασμού. Το 2016, 3.218 περιπτώσεις οξείας ηπατίτιδας β' αναφέρθηκαν στον CDC από 48 πολιτείες (1.0 περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους). Μετά από την προσαρμογή για υποεκτίμηση και υποεκτέλεση των περιστατικών, το ποσό των περιστατικών ανέρχεται στις 20.900, με τα ποσοστά να έχουν μειωθεί από το 1990-2014, ειδικά σε παιδιά που γεννήθηκαν μετά το 1991, όπου και είχε ξεκινήσει ο εμβολιασμός ρουτίνας. Από το 2000, ο αριθμός των περιστατικών συνεχίζει να μειώνεται, όμως το 2014 παρατηρείται μια ελαφριά αύξηση που πιθανώς σχετίζεται με την αυξημένη χρήση ναρκωτικών. Κατά την περίοδο 2011-2012, υπήρχαν περίπου 847.000 μη νοσηλευόμενα άτομα με χρόνια ηπατίτιδα β' στις Η.Π.Α., με τις ανάλογες προσαρμογές όμως και πάλι ο αριθμός ξεπερνάει τα 2 εκατομμύρια. (55)



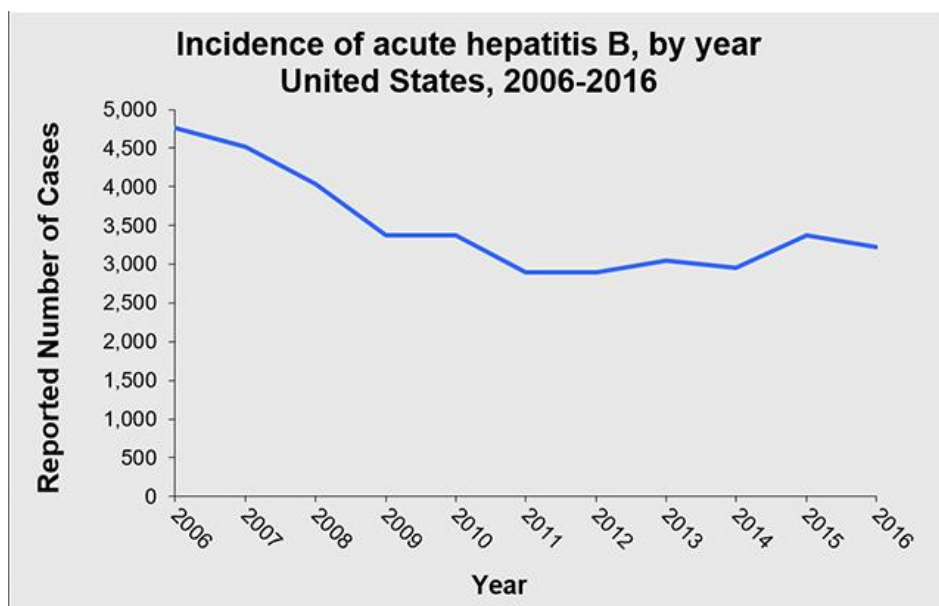
EIKONA 13. Επιπολασμός της ηπατίτιδας β' στην Ευρώπη για το 2016. (European Centre for Disease Prevention and Control. Antenatal screening for HIV, hepatitis B, syphilis and rubella susceptibility in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2016.)

| No. of Death Certificates listing HBV as a Cause of Death | | | | | | |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014* | 2015* | 2016* |
| 1,792 | 1,804 | 1,771 | 1,873 | 1,843 | 1,715 | 1,698 |

| * Underlying or contributing cause of death in most recent year available (2016) | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | |

* Underlying or contributing cause of death in most recent year available (2016)
ΠΙΝΑΚΑΣ 13.

Αναφερόμενοι θάνατοι από τον ιό της ηπατίτιδας β' στις Η.Π.Α. (National Centre for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Division of Viral Hepatitis. Viral Hepatitis, last updated October 31, 2018.)

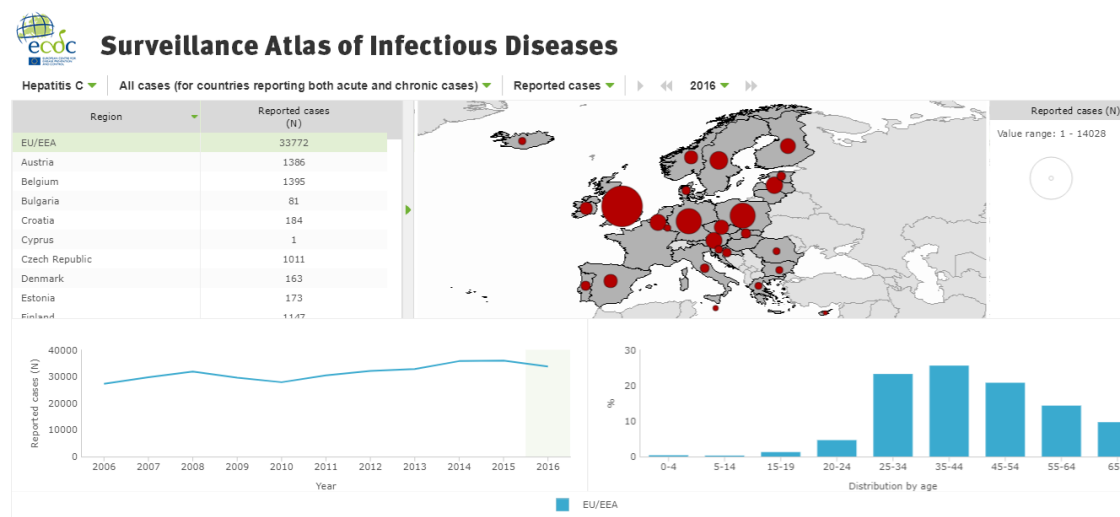


ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 25. Επίπτωση της ηπατίτιδας β' ανά έτος, Η.Π.Α. (National Centre for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Division of Viral Hepatitis. Viral Hepatitis, last updated October 31, 2018.)

Ο ιός της ηπατίτιδας β' μεταδίδεται μέσω δραστηριοτήτων που περιλαμβάνουν δερματική επαφή, ή επαφή με βλεννογόνους με μολυσμένο αίμα ή σωματικά υγρά, οι οποίες περιλαμβάνουν τη σεξουαλική επαφή με ένα μολυσμένο άτομο, την έκχυση φαρμάκων που περιλαμβάνει το μοίρασμα βελονών ή συρίγγων, τον τοκετό από μολυσμένη μητέρα, την επαφή με το αίμα ή ανοιχτές πληγές ενός μολυσμένου ατόμου και το μοίρασμα αντικειμένων όπως ξυράφια και οδοντόβουρτσες με ένα μολυσμένο άτομο. Ο ιός δεν μεταδίδεται με το φαγητό ή το νερό, με το θηλασμό, με τις απλές δερματικές επαφές ή με την αεροφόρο οδό. Προσοχή πρέπει να δοθεί στο γεγονός ότι ο ιός μπορεί να επιβιώσει έξω από το σώμα για τουλάχιστον 7 μέρες και να είναι ικανός να προκαλέσει λοίμωξη. Η παρουσία των συμπτωμάτων ποικίλει με την ηλικία καθώς η περίοδος επώασης του ιού είναι 90 μέρες κατά μέσο όρο από τη στιγμή της μόλυνσης. Τα περισσότερα παιδιά κάτω των 5 ετών και άτομα με οξεία λοίμωξη και ανοσοκαταστολή είναι συνήθως ασυμπτωματικοί, ενώ το 30-50% των ατόμων άνω των 5 ετών παρουσιάζουν συμπτώματα όπως πυρετό, κούραση, απώλεια όρεξης, ναυτία, εμέτους, κοιλιακό πόνο, σκουρόχρωμα ούρα, πόνο των αρθρώσεων, αρθρίτιδα και κωλικούς, τα οποία μπορεί να διαρκέσουν μερικές εβδομάδες μέχρι και 6 μήνες. Κάποιες οξείες λοιμώξεις ηπατίτιδας β' θα υποχωρήσουν μόνες τους, ενώ άλλες θα εξελιχθούν σε χρόνια φλεγμονή. Ο κίνδυνος χρονιότητας εξαρτάται από την ηλικία της λοίμωξης και είναι μεγαλύτερος ανάμεσα στα μικρά παιδιά. Περίπου 90% των νεογνών και 25-50% των παιδιών ηλικίας 1-5 ετών θα παραμείνουν χρόνια νοσούντες, ενώ αντίθετα περίπου το 95% των ενηλίκων θα αναρρώσουν πλήρως. Οι περισσότεροι ασθενείς με χρόνια νόσο είναι ασυμπτωματικοί και δεν έχουν σημεία ηπατικής νόσου. Παρόλα αυτά, κάποιοι θα αναπτύξουν χρόνια ηπατική νόσο, κίρρωση ή ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (υπολογίζεται ότι 14.000 άνθρωποι χάνουν τη ζωή τους κάθε χρόνο λόγω της χρόνιας ηπατίτιδας). Η διάγνωση γίνεται με τους βιοδείκτες, το HBsAg, το αντιγόνο του HBsAg (anti-HBs) και το αντίσωμα στο αντιγόνο επιφανείας (αντι-HBc) προκειμένου ο ασθενής να κατηγοριοποιηθεί και να γίνει η κατάλληλη παραπομπή για εμβολιασμό, συμβουλευτική και σύνδεση με τις υπηρεσίες υγείας. Για την οξεία

λοίμωξη δεν υπάρχει θεραπεία, μόνο υποστηρικτικής μορφής. Τα άτομα με χρόνια νόσο πρέπει να παρακολουθούνται και να ελέγχονται συχνά για πρόληψη κάποιας πάθησης του ήπατος. Όσο αφορά στον εμβολιασμό, οι συστάσεις λένε πως εμβόλιο θα πρέπει να γίνεται σε όλα τα νεογνά, σε παιδιά κάτω των 19 ετών, σε άτομα που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο λόγω σεξουαλικής έκθεσης (σεξουαλικοί σύντροφοι ατόμων με θετικό το αντιγόνο επιφανείας, σεξουαλικά ενεργά άτομα που δεν έχουν μονογαμική σχέση μακράς διάρκειας και ομοφυλόφιλοι άνδρες), σε άτομα που βρίσκονται σε κίνδυνο λόγω διαδερματικής έκθεσης σε αίμα ή έκθεση με βλεννογόνους, σε ταξιδιώτες προς χώρες με υψηλό επιπολασμό ηπατίτιδας β', σε άτομα που πάσχουν από ηπατίτιδα C ή HIV, σε άτομα με χρόνια ηπατική νόσο, σε άτομα που φυλακίζονται και τέλος σε όλους όσους επιθυμούν να προστατευτούν από τη λοίμωξη με τον ιό, μιας και οι μελέτες έχουν δείξει ότι η ανοσολογική μνήμη παραμένει για τουλάχιστον 30 χρόνια, με την κυτταρική ανοσία να παραμένει ακόμη και αν τα επίπεδα των αντισωμάτων ελαττωθούν.(55)

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Γ':

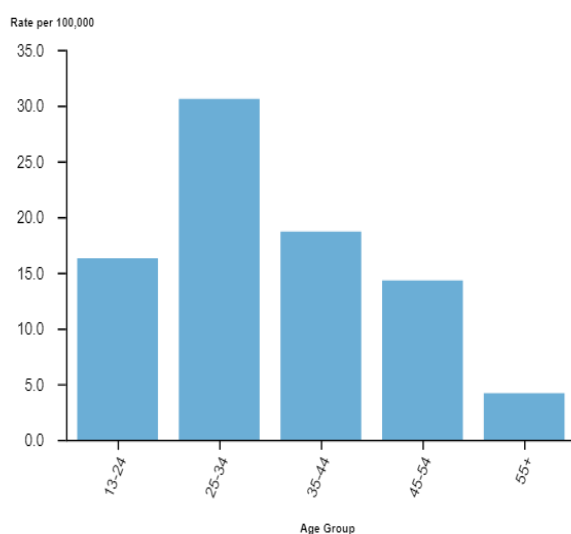


ΕΙΚΟΝΑ 14. Επιπολασμός του ιού της ηπατίτιδας γ' στην Ευρώπη για το 2016. (European Centre for Disease Prevention and Control. Antenatal screening for HIV, hepatitis B, syphilis and rubella susceptibility in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2016.)

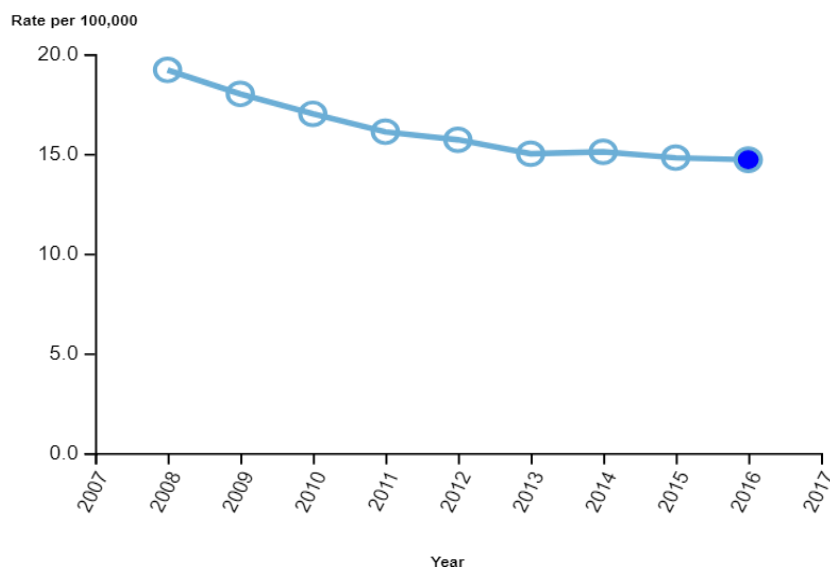
Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας γ' είναι η πιο συχνή αιματογενώς μεταδιδόμενη λοίμωξη στις Η.Π.Α., με ένα εκτιμώμενο ποσοστό 2.7 εκατομμυρίων ατόμων που ζουν με αυτήν την χρόνια λοίμωξη. Ο ιός δεν μεταδίδεται αποδοτικά με την σεξουαλική επαφή. Η μετάδοση μεταξύ ετεροφυλόφιλων και ομοφυλόφιλων ζευγαριών έχει δείξει ανάμεικτα αποτελέσματα, αλλά γενικά έχει φανεί είτε καθόλου είτε ελάχιστη αύξηση των ποσοστών της λοίμωξης στους συντρόφους ατόμων με το ιό συγκριτικά με αυτούς που οι σύντροφοί τους δεν έχουν μολυνθεί. Παρόλα αυτά, τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι σεξουαλική μετάδοση μπορεί να συμβεί, ειδικά ανάμεσα σε άτομα με HIV λοίμωξη. Η διάγνωση γίνεται με τη χρήση εγκεκριμένων τεστ για έλεγχο ύπαρξης αντισωμάτων για τον ιό. Καθώς δεν έχουν φανεί να υπάρχουν περιστατικά σεξουαλικής μετάδοσης μεταξύ ετεροφυλόφιλων ζευγαριών, η χρήση του προφυλακτικού ίσως δεν είναι απαραίτητη σε μια μακρά και σταθερή σχέση. Παρόλα αυτά, θα πρέπει να συζητείται ο μικρός, αλλά υπαρκτός κίνδυνος μετάδοσης και συνεπώς η πιθανότητα για έλεγχο του συντρόφου. (47)

2.6

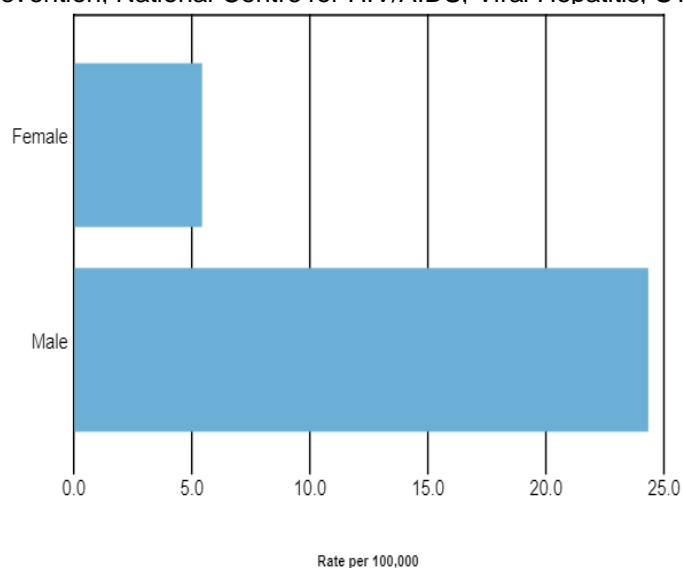
Τα περιστατικά HIV λοιμώξεων ανάμεσα στα νέα άτομα ηλικίας 15-24 ετών αντιστοιχούν σχεδόν στο μισό ποσοστό των λοιμώξεων, οι οποίες έχουν αυξηθεί από το 2000, με τους εφήβους της αφρικανικής ηπείρου να αντικατοπτρίζουν το 90% των θανάτων από HIV. Η επίπτωση της βίας μεταξύ των συντρόφων υπογραμμίζεται ως ένας σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την ικανότητα των νέων να ελέγξουν την σεξουαλική και αναπαραγωγική τους υγεία. Ο εξαναγκασμός σεξουαλικής επαφής και η περιορισμένη χρήση προφυλακτικού έχουν οδηγήσει σε υψηλά ποσοστά ανεπιθύμητης εγκυμοσύνης και αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης με κάποιο ΣΜΝ. (56)



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 26. Καταμερισμός της HIV λοίμωξης ανά ηλικία. (Centre for Disease Control and Prevention, National Centre for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Division of STD Prevention, AtlasPlus, last updated: November 16, 2018)



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 27. Καταμερισμός της HIV λοίμωξης ανά έτος, (Centre for Disease Control and Prevention, National Centre for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Division



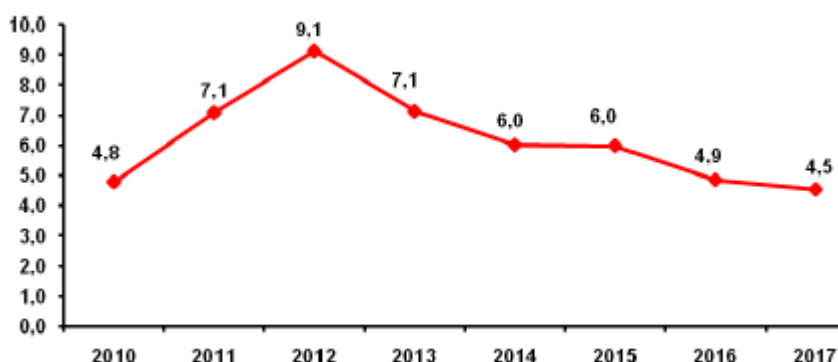
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 28. Καταμερισμός των περιπτώσεων HIV ανά φύλο, (Centre for Disease Control and Prevention, National Centre for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Division of STD Prevention, AtlasPlus, last updated: November 16, 2018)

Έρευνες από τη Susan M. Kiene et al to 2017 σε όλη την υπο-σαχάρια Αφρική, κάνουν λόγο για την άσκηση βίας προς την σύντροφο (IPV), την κατανάλωση αλκοόλ και την κατάθλιψη να εμφανίζονται ως παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον HIV. Η HIV για παράδειγμα, σχετίζεται με τον κίνδυνο για λοίμωξη από HIV, κατανάλωση αλκοόλ του αρσενικού συντρόφου, πολλαπλούς σεξουαλικούς συντρόφους, μη συνεχή χρήση προφυλακτικού και σεξουαλικό εξαναγκασμό. Η HIV είναι ιδιαίτερα υψηλή στην Ουγκάντα, με 27% των γυναικών να αναφέρουν την εμπειρία τους, στο προηγούμενο διάστημα των 12 μηνών. Η χρήση αλκοόλ, η οποία είναι επίσης υψηλή στην Ουγκάντα, συνδέεται εξίσου με τη μη-χρήση προφυλακτικού, μεγαλύτερο αριθμό σεξουαλικών συντρόφων και με τη σύναψη εξωσυζυγικών σχέσεων. Τέλος ο σύνδεσμος μεταξύ HIV και κατάθλιψης είναι επιβεβαιωμένος μέσω μελετών, καθώς η ύπαρξη κατάθλιψης μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλότερη χρήση προφυλακτικού, αυξημένη χρήση αλκοόλ, χαμηλή αυτοεκτίμηση, χαμηλότερο αριθμό CD4 κυττάρων και φτωχότερη ανταπόκριση και προσκόλληση στην αντιρετροϊκή θεραπεία. Η παγκόσμια βιβλιογραφία εστιάζει στην *συνδεδεμένη*, δηλαδή την ταυτόχρονη εμφάνιση πολλαπλών ασθενειών ή καταστάσεων, οι οποίες οξύνουν την κατάσταση της υγείας, αναφέροντας πως τα πολλαπλά μονοπάτια που συνδέουν τον HIV με την IPV, τη χρήση αλκοόλ και την κατάθλιψη είναι περίπλοκα και πολλαπλών διαστάσεων. Ανάμεσα σε άντρες και γυναίκες, κάθε ένας από αυτούς τους παράγοντες ήταν συνδεδεμένος αυτόνομα με υψηλό κίνδυνο για επικίνδυνη σεξουαλική συμπεριφορά και για τις γυναίκες, η κατάθλιψη ήταν συσχετισμένη με θετικό τεστ για HIV ή για κάποιο άλλο ΣΜΝ. Στο δείγμα αυτής της έρευνας, 12% των ανδρών και 15% των γυναικών ανέφεραν 2 ή περισσότερες από αυτές τις καταστάσεις. Η χρήση αλκοόλ ήταν συνολικά χαμηλότερη και στα δύο φύλα. Παρόλα αυτά, πάνω από τους μισούς άνδρες και σχεδόν οι μισές γυναίκες που κατανάλωναν αλκοόλ, κατατάχτηκαν ως επιρρεπείς στη χρήση του, καθώς εμφάνιζαν σημεία αλκοολισμού. Για παράδειγμα, η εμπειρία της IPV μπορεί να οδηγήσει σε κατάθλιψη

και άλλα ψυχικά προβλήματα, τα οποία με τη σειρά τους μπορεί να οδηγήσουν στην κατανάλωση αλκοόλ ως μηχανισμό αντιμετώπισης. (57)

Υπάρχει μια συνεχόμενη ανάγκη για παροχή ιατρικών υπηρεσιών σχετικά με τη σεξουαλική και αναπαραγωγική υγεία των εφήβων, μέσω της παροχής αντισυλληπτικών μεθόδων και προφυλακτικών με σκοπό την ενεργή συμμετοχή τους στις αποφάσεις με στόχο να ικανοποιούνται πλήρως οι ανάγκες τους. Τα σχολεία είναι ένα καλό μέρος στο οποίο θα μπορούσε να γίνεται η ενημέρωση αυτή, αλλά χωρίς τη συμμετοχή επαγγελματικών φορέων δεν επαρκεί για την αποτελεσματική μείωση των περιστατικών αυτών ανάμεσα στους εφήβους.(56)

Σύμφωνα με το σύστημα υποχρεωτικής δήλωσης, μέχρι και την 31^η Οκτωβρίου του 2017, έχουν καταγραφεί στο ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. 16.527 περιστατικά HIV λοίμωξης (82.75% άνδρες). Από το σύνολο των ατόμων αυτών, 4.083 έχουν εμφανίσει AIDS και περίπου 9.500 βρίσκονται υπό αντιρετροϊκή θεραπεία. Ο συνολικός αριθμός των θανάτων ανέρχεται στους 2.746. Τους πρώτους 10 μήνες του 2017 διαγνώστηκαν και δηλώθηκαν στο ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. 492 περιστατικά HIV λοίμωξης (4.5 ανά 100.000 κατοίκους) εκ των οποίων τα 403 αφορούσαν σε άνδρες, τα 87 σε γυναίκες και τα 2 σε αμφιφυλοφιλικά άτομα. (58)



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 29. Νέες διαγνώσεις HIV λοίμωξης ανά 100.000 πληθυσμού στην Ελλάδα. (ΚΕΛΠΝΟ, HIV λοίμωξη: νεότερα επιδημιολογικά δεδομένα, Οκτώβριος 2017)

Από την ανάλυση των δεδομένων, φάνηκε ότι η προεξάρχουσα ηλικιακή ομάδα κατά τη διάγνωση, είναι 30-39 ετών, ενώ παρατηρείται αύξηση στο ποσοστό των νέων περιστατικών ηλικίας 40-49 και 50-64 ετών. Η τάση είναι πτωτική για την ηλικιακή ομάδα των 19-29ετών. (58)

2.7

Η πυελική φλεγμονώδης νόσος είναι ένα κλινικό σύνδρομο του γυναικείου αναπαραγωγικού σωλήνα, το οποίο χαρακτηρίζεται από φλεγμονή του ενδομητρίου, των σαλπίγγων ή του περιτοναίου. Η Π.Φ.Ν. μπορεί να προκληθεί όταν μικροοργανισμοί ανεβαίνουν από τον κόλπο και τον τράχηλο προς τις σάλπιγγες και άλλες γεννητικές δομές. Η Π.Φ.Ν. μπορεί να είναι αποτέλεσμα αθεράπευτης βακτηριακής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένων των χλαμυδίων και της γονόρροιας

και μπορεί να οδηγήσει σε υπογονιμότητα, έκτοπη κύηση και χρόνιο πυελικό άλγος. Η επίπτωση της είναι περίπου 4.4% σε σεξουαλικά ενεργές κοπέλες αναπαραγωγής ηλικίας (18-44 ετών), με υψηλότερα ποσοστά να αναφέρονται από γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο, όπως εκείνες που έχουν αναφέρει προηγούμενη μόλυνση από κάποιο Σ.Μ.Ν. Στη μελέτη του NHANES 2013-2014, ανάμεσα σε 1.171 σεξουαλικώς ενεργές γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, η επίπτωση της αναφερόμενης Π.Φ.Ν. ήταν 4.4%, που σημαίνει ότι περίπου 2.5 εκατομμύρια γυναίκες αυτής της ηλικίας παγκοσμίως έχουν διαγνωστεί με Π.Φ.Ν. τουλάχιστον μια φορά στη ζωή τους. Σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν στη επίπτωση της νόσου αναφορικά με τις σεξουαλικές εμπειρίες και συμπεριφορές των συμμετεχόντων. Η επίπτωση της νόσου σε γυναίκες που είχαν ξεκινήσει τις σεξουαλικές επαφές πριν την ηλικία των 12, ήταν 8 φορές υψηλότερη συγκριτικά με αυτές που ξεκίνησαν μετά την ηλικία των 18 ετών. Αντίστοιχα, η επίπτωση της νόσου σε γυναίκες που είχαν πάνω από 10 διαφορετικούς συντρόφους στη ζωή τους, ήταν 3 φορές υψηλότερη συγκριτικά με εκείνες που είχαν μόνο έναν. Επίσης ήταν 2 φορές υψηλότερη σε γυναίκες που ανέφεραν ομοφυλόφιλες/διφυλικές επαφές και 3 φορές υψηλότερη σε γυναίκες που ανέφεραν διάγνωση ενός άλλου ΣΜΝ τουλάχιστον μια φορά στη ζωή τους. (47), (59)

Μικροοργανισμοί που περιλαμβάνονται στη χλωρίδα του κόλπου, όπως αναερόβια μικρόβια, η *G. vaginalis*, ο αιμόφιλος της ινφλουένζας, gram αρνητικοί εντερόκοκκοι και ο στρεπτόκοκκος *agalactiae*, έχουν συσχετιστεί με Π.Φ.Ν. Επιπλέον, ο κυτταρομεγαλοϊός, το μυκόπλασμα *Hominis*, το μυκόπλασμα *genitalium* και το ουρεόπλασμα *urealyticum* έχουν επίσης συσχετιστεί με κάποιες περιπτώσεις Π.Φ.Ν. Ειδικότερα, σεξουαλικώς μεταδιδόμενοι οργανισμοί όπως η *N. γονόρροια* και τα χλαμύδια *trachomatis* περιπλέκονται σε πολλές περιπτώσεις. Η οξεία Π.Φ.Ν. είναι δύσκολο να διαγνωστεί λόγω της μεγάλης ποικιλίας σημείων και συμπτωμάτων που σχετίζονται με την κατάσταση αυτή. Πολλές γυναίκες με Π.Φ.Ν. έχουν ήπια ή μη-ειδικά συμπτώματα ή είναι μη-ασυμπτωματικές. Καθυστέρηση της διάγνωσης και της θεραπείας πιθανώς συνεισφέρει στην εξάπλωση της φλεγμονής στο ανώτερο αναπαραγωγικό σωλήνα. Πολλές περιπτώσεις Π.Φ.Ν. παραμένουν αδιάγνωστες. Αν και κάποια περιστατικά είναι ασυμπτωματικά, άλλα παραμένουν αδιάγνωστα, λόγω της αποτυχίας της ασθενούς ή του επαγγελματία υγείας να αναγνωρίσουν τα ήπια ή μη-ειδικά συμπτώματα, όπως μηνόρραγια, δυσπαρεύνια και κολπικές εκκρίσεις. Πιθανή θεραπεία θα πρέπει να ξεκινάει στις σεξουαλικά ενεργές γυναίκες και σε αυτές με παράγοντες κινδύνου, αν αντιμετωπίζουν πυελικό ή χαμηλό κοιλιακό πόνο, αν δεν έχει βρεθεί άλλη αιτία που να οδηγεί σε διαφορετική διάγνωση και αν ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω κλινικά συμπτώματα εμφανίζονται κατά την εξέταση: ευαισθησία του τραχήλου κατά την μετακίνησή του, ευαισθησία μήτρας ή ευαισθησία των εξαρτημάτων. Ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα κριτήρια θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την ενδυνάμωση της ειδικότητας προκειμένου να μπει η διάγνωση της Π.Φ.Ν. : θερμοκρασία (μέτρηση από το στόματος) >38.3 °C, ανώμαλες τραχηλικές εκκρίσεις ή ευθρυπτότητα τραχήλου, παρουσία άφθονων λευκών αιμοσφαιρίων σε κυτταρική καλλιέργεια κολπικού υγρού, αυξημένο ποσοστό καθίζησης των ερυθροκυττάρων, αυξημένο ποσοστό C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και εργαστηριακή επιβεβαιωμένη λοίμωξη με χλαμύδια ή γονόρροια. Τα πιο ειδικά κριτήρια για τη διάγνωση της Π.Φ.Ν. περιλαμβάνουν: βιοψία ενδομητρίου με ιστοπαθολογικά ευρήματα ενδομητρίτιδας, τεχνικές κολπικής υπερηχογραφίας ή απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού, οι οποίες να δείχνουν πεπαχυσμένες σάλπιγγες με υγρό, με ή χωρίς τη συνύπαρξη ελεύθερου δουλγασσείου ή συμπλοκής ωοθηκικού ιστού, ή έλεγχος Doppler που να υποδεικνύει πυελική φλεγμονή, ή λαπαροσκοπικά ευρήματα συμβατά με Π.Φ.Ν. Το πιο αποδοτικό θεραπευτικό σχήμα

και τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της πρώιμης έναρξης της θεραπείας σε γυναίκες με υποκλινική νόσο είναι ακόμη άγνωστα. Όλες οι αγωγές που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της Π.Φ.Ν. θα πρέπει να είναι επίσης αποτελεσματικές ενάντια στη γονόρροια και τα χλαμύδια, καθώς ακόμη και αρνητικά ευρήματα στον ενδοτράχηλο για αυτούς τους οργανισμούς, δεν αποκλείει την ύπαρξη φλεγμονής του ανώτερου αναπαραγωγικού σωλήνα. Η θεραπεία με αντιβιοτικά αναερόβιας δράσης θα πρέπει να ξεκινάει το συντομότερο μετά την πρώιμη διάγνωση, καθώς η πρόληψη των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων βασίζεται στην έγκαιρη έναρξη του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος. Σε γυναίκες με ήπια ή μέτρια συμπτώματα συστήνεται παρεντερική ή από του στόματος αγωγή, με παρόμοια αποτελέσματα, η οποία θα πρέπει να ξεκινάει 24-48 ώρες μετά τη διάγνωση. Συνιστώμενη παρεντερική αγωγή: cefotetan 2 γραμμαρίων IV/12 ώρες μαζί με δοξυκυκλίνη 100 μικρο-γραμμαρίων peros ή IV/12 ώρες ή cefoxitin 2 γραμμαρίων IV/6 ώρες μαζί με δοξυκυκλίνη 100 μικρο-γραμμαρίων peros ή IV/12 ώρες, ή κλινδαμυκίνη 900 μικρο-γραμμαρίων IV/8 ώρες μαζί με gentamicin IV ή IM (2 μικρο-γραμμαρίων/κιλό)/8 ώρες. Συνιστώμενη ενδομυϊκή/από του στόματος αγωγή είναι η κεφτριαξόνη 250 μικρο-γραμμαρίων IM εφάπαξ μαζί με δοξυκυκλίνη 100 μικρο-γραμμαρίων peros 2 φορές/μέρα για 14 μέρες, ή cefoxitin 2 γραμμαρίων IM εφάπαξ με probenecid, 1 γραμμαρίου peros μαζί με δοξυκυκλίνη 100 μικρο-γραμμαρίων peros 2 φορές/μέρα για 14 μέρες, ή άλλες κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς σε συνδυασμό με τη δοξυκυκλίνη. Για να μειωθεί η πιθανότητα μετάδοσης, οι γυναίκες θα πρέπει να αποφεύγουν τις σεξουαλικές επαφές μέχρι να ολοκληρωθεί η θεραπεία, να υποχωρήσουν τα συμπτώματα και θα πρέπει να δοθεί και θεραπεία στους συντρόφους αν χρειάζεται. Επίσης, οι γυναίκες που διαγιγνώσκονται με Π.Φ.Ν. θα πρέπει να ελέγχονται και για HIV, χλαμύδια και γονόρροια. Τρεις μέρες μετά την έναρξη της θεραπείας, οι γυναίκες θα πρέπει να παρουσιάζουν κλινικά σημεία βελτίωσης (πτώση πυρετού και μείωση της ευαισθησίας στην περιοχή της πυέλου και των γεννητικών οργάνων). Επίσης όσες γυναίκες διαγνώστηκαν με χλαμύδια ή γονόρροια, θα πρέπει να επανεξετάζονται 3 μήνες μετά τη θεραπεία. Η Π.Φ.Ν. μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα αθεράπευτης βακτηριακής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένων των χλαμυδίων και της γονόρροιας, τα οποία όμως είναι θεραπεύσιμα και προλαμβανόμενα. Αποτελέσματα από προοπτικές μελέτες δείχνουν πως ο προληπτικός έλεγχος για χλαμύδια σχετίζεται με μείωση των κινδύνου εμφάνισης Π.Φ.Ν. γι' αυτό και συστήνεται ο προληπτικός έλεγχος σε νεαρές γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας <25 ετών, καθώς και σε γυναίκες με αυξημένους παράγοντες κινδύνου, όπως η προηγούμενη διάγνωση με κάποιο άλλο ΣΜΝ και επικίνδυνες σεξουαλικές συμπεριφορές.(47), (59)

2.8

ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΚΟΛΠΙΤΙΔΑ:

Η βακτηριακή κολπίτιδα είναι η πιο συχνή αιτία που προκαλεί κολπικά συμπτώματα στις γυναίκες αλλά δεν είναι ξεκάθαρο τι ρόλο παίζει η σεξουαλική δραστηριότητα στην ανάπτυξή της. Ο επιπολασμός στις Η.Π.Α. υπολογίζεται σε 21.2 εκατομμύρια ανάμεσα στις γυναίκες 14-49 ετών, βασισμένο στα αποτελέσματα του προγράμματος NHANES 2001-2004. Μερικά από τα ευρήματα ανέφεραν πως:

- το 84% των γυναικών αυτών δεν ανέφεραν συμπτώματα
- γυναίκες που δεν είχαν κολπικό, στοματικό ή πρωκτικό σεξ μπορούν επίσης να μολυνθούν από βακτηριακή κολπίτιδα (18.8%), όπως μπορούν και οι έγκυες (25%) και οι γυναίκες που δεν έχουν μείνει ποτέ έγκυες (31.7%).
- Η επίπτωση της Β.Κ. αυξάνεται με τους σεξουαλικούς συντρόφους στη ζωή μιας γυναίκας.
- Μη-λευκές γυναίκες (αφρο-αμερικανές 51%, μεξικανο-αμερικανές 32%) παρουσίασαν υψηλότερα ποσοστά μόλυνσης από τις λευκές. (23%)

Η Β.Κ. είναι ένα πολυμικροβιακό κλινικό σύνδρομο που προκύπτει από την αντικατάσταση του φυσιολογικού υπεροξειδίου του υδρογόνου που παράγει λακτοβάκιλλους στον κόλπο με υψηλές συγκεντρώσεις αναερόβιων βακτηρίων (*prevotella* sp., *mobiluncus* sp.) και άλλων μικροβίων (*g. vaginalis*, *ureaplasma*, *mycoplasma*). Η εμφάνισή της σχετίζεται με την ύπαρξη πολλών σεξουαλικών συντρόφων, με έναν νέο σύντροφο, με το πλύσιμο, την έλλειψη χρήσης προφυλακτικού και την έλλειψη κολπικών γαλακτοβάκιλλων. Γυναίκες που πάσχουν από Β.Κ. είναι σε αυξημένο κίνδυνο για επιμόλυνση από διάφορα ΣΜΝ (π.χ. γονόρροια, χλαμύδια, έρπητα τύπου 2 και HIV), για επιπλοκές μετά από ένα γυναικολογικό χειρουργείο, για επιπλοκές στην εγκυμοσύνη και επαναλοίμωξη από Β.Κ. Αν και βακτήρια που σχετίζονται με την Β.Κ. μπορούν να βρεθούν στο ανδρικό γεννητικό σύστημα, η θεραπεία των ανδρών συντρόφων δεν έχει φανεί ότι ωφελεί στην αποτροπή μιας επαναλοίμωξης.

Η Β.Κ. μπορεί να διαγνωστεί με τη χρήση κλινικών κριτηρίων ή με τη χρώση Gram. Τα κλινικά κριτήρια περιλαμβάνουν 3 ή περισσότερα από τα ακόλουθα συμπτώματα:

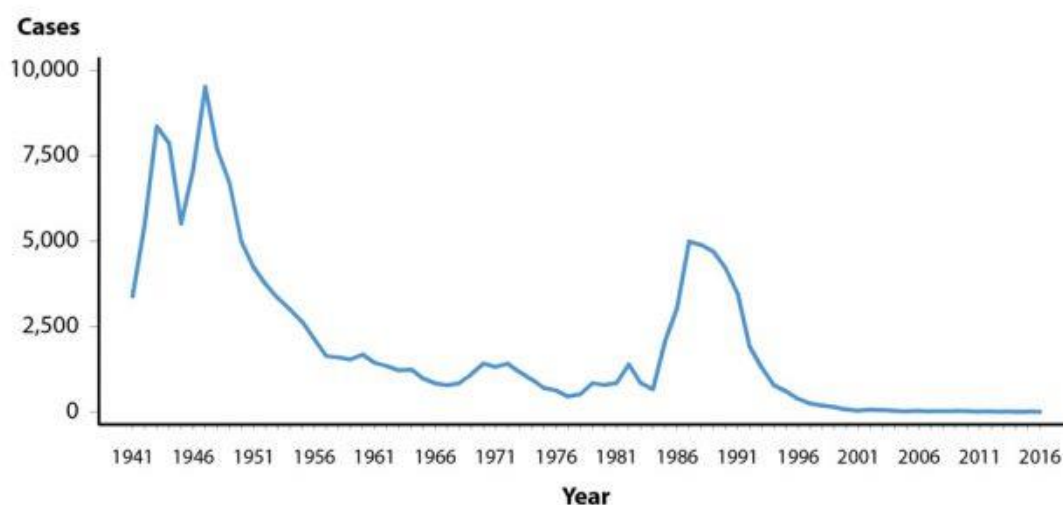
- Ομογενή, λευκόρευση έκκριση που καλύπτει τα τοιχώματα του κόλπου.
- Εντοπισμένα κύτταρα (π.χ., κολπικά επιθηλιακά κύτταρα γεμάτα με προσκολλημένα κοκκοβακίλλια) στην κυτταρολογική εξέταση
- Ρh του κολπικού υγρού >4.5
- Μια οσμή ψαριού στις κολπικές εκκρίσεις πριν ή μετά την προσθήκη 10% ΚΟΗ.

Η θεραπεία γίνεται με τη χρήση μετρονιδαζόλης 500 μικρο-γραμμάρια *per os* 2 φορές/μέρα για μια βδομάδα, ή γέλη μετρονιδαζόλης 0.75% με applicateur των 5 γραμμαρίων ενδοκολπικώς 1 φορά/μέρα για 5 μέρες, ή κρέμα κλινδαμυκίνης 2% με applicateur των 5 γραμμαρίων ενδοκολπικώς πριν τον ύπνο για μια βδομάδα. Αν τα συμπτώματα περάσουν δεν χρειάζεται επανέλεγχος. Επειδή όμως η επιμονή και η επανεμφάνιση της είναι συχνή, οι γυναίκες θα πρέπει να συμβουλευτούν να επιστρέφουν για αξιολόγηση αν τα συμπτώματα επανεμφανιστούν. Ο εντοπισμός

συγκεκριμένων οργανισμών που σχετίζονται με την Β.Κ. έχει συσχετιστεί με αντίσταση στους μικροοργανισμούς και μπορεί να είναι προγνωστικός κίνδυνος για αποτυχία της θεραπείας. Δεν συνίσταται θεραπεία στους σεξουαλικούς συντρόφους.(60)

CHANCROID:

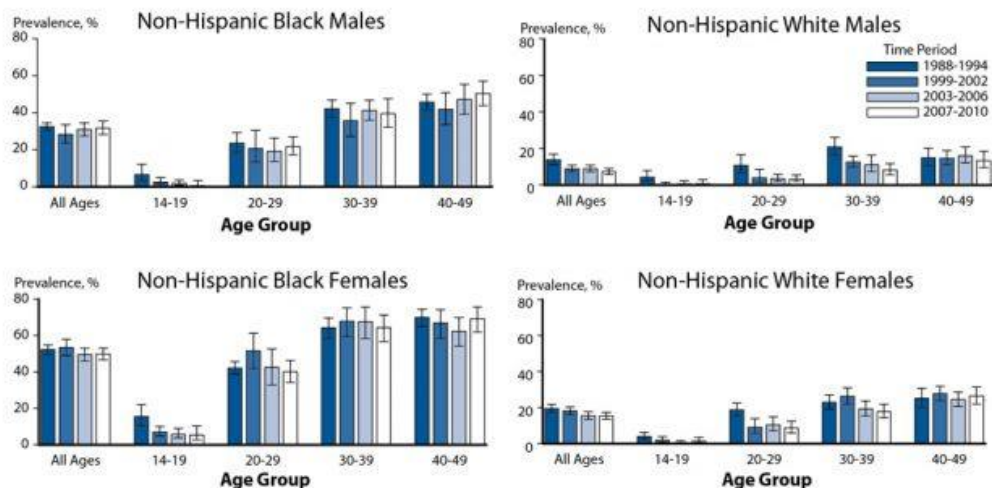
Το chancroid είναι μια αφροδίσια λοίμωξη που προκαλεί εξέλκωση των λεμφογαγγλίων στη βουβωνική χώρα και προκαλείται από το βακτήριο *Haemophilus ducreyi*. Κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν έλκη της γεννητικής περιοχής και λεμφαδενοπάθεια των βουβωνικών πτυχών. Οι περιπτώσεις που έχουν αναφερθεί, μειώνονται σταδιακά από το 1987-2001. Από τότε όμως, ο αριθμός τους έχει διακυμάνσεις, παρόλη τη σχετική του μείωση. (47)



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 30. Αναφερόμενες περιπτώσεις νόσησης ανά έτος,(Centre for Disease Control and Prevention, National Centre for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey, last updated: January 7, 2019.)

ΑΠΛΟΣ ΙΟΣ ΤΟΥ ΈΡΠΗΤΑ:

Ο απλός ιός του έρπητα βρίσκεται ανάμεσα στα επικρατέστερα ΣΜΝ. Αν και οι περισσότερες λοιμώξεις είναι υποκλινικές, οι κλινικές εκδηλώσεις χαρακτηρίζονται από επανεμφανιζόμενες, επίπονες, γεννητικές και/ή πρωκτικές βλάβες. Οι περισσότερες γεννητικές ερπητικές λοιμώξεις στις Η.Π.Α. προκαλούνται από τον έρπητα τύπου 2, ενώ οι λοιμώξεις που οφείλονται στον τύπου 1 συνήθως εμφανίζονται κατά την παιδική ηλικία.



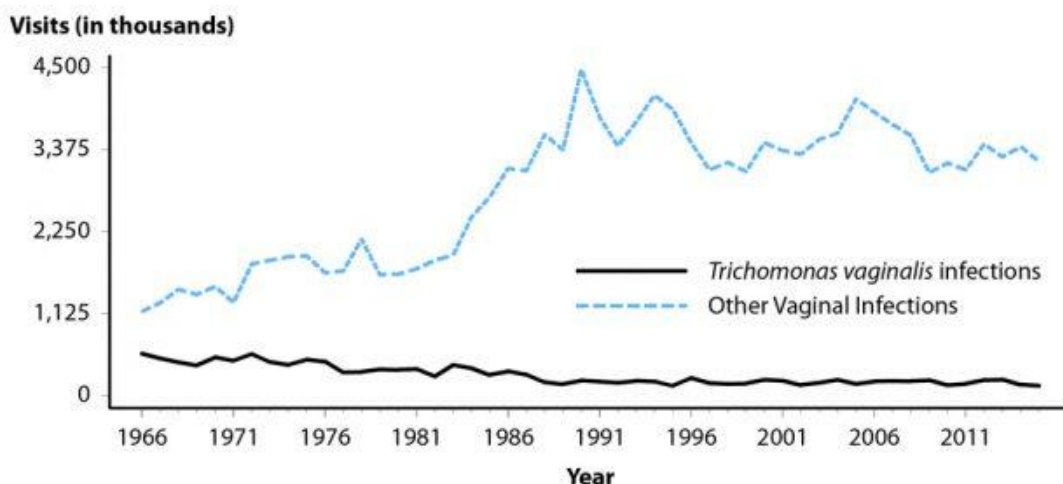
ΠΙΝΑΚΑΣ 14. Ιός του απλού έρπητα, τύπου 2. Κατανομή ανάμεσα σε μη-ισπανόφωνους λευκούς και μη-ισπανόφωνους αφρικανικής καταγωγής, ανά φύλο και ηλικία. (Centre for Disease Control and Prevention, National Centre for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey, last updated: January 7, 2019.)

Παρατηρείται συνολική μείωση μεταξύ των ετών 1988-1994 και 2007-2010 από το 21.2% στο 15.5%. Τα δεδομένα του NHANES επίσης δείχνουν ότι ανάμεσα σε έφηβους 14-19 ετών, ο έρπητας τύπου-1 έχει μειωθεί από 39.0% μεταξύ 1999-2004, στο 30.1% μεταξύ 2005-2010. Η απουσία αντισωμάτων κατά του έρπητα τύπου-1 αυξάνει όμως την πιθανότητα ανάπτυξης μια συμπτωματικής νεοαποκτηθείσας νόσου από τον έρπητα τύπου-2. Νέες γυναίκες συνεπώς είναι πολύ πιθανόν να αποκτήσουν τον έρπητα τύπου-1 γεννητικά ή να αποκτήσουν τον έρπητα τύπου-2 κατά τα παιδικά τους χρόνια.(47)

ΤΡΙΧΟΜΟΝΑΔΕΣ:

Οι τριχομονάδες είναι ένα πολύ συχνό σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα και σχετίζεται με δυσμενή αποτελέσματα υγείας, όπως ο πρόωρος τοκετός και η συμπτωματική κολπίτιδα. Προκαλείται από λοίμωξη με ένα παράσιτο που ονομάζεται *trichomonas vaginalis*. Δεν εμφανίζεται συχνά, γι' αυτό και δεδομένα από την μελέτη NHANES κάνουν λόγο για ποσοστό 3.1% μεταξύ 2001-2004. Αν και τα συμπτώματα της ασθένειας ποικίλουν, οι περισσότεροι άνθρωποι που έχουν μολυνθεί δεν το γνωρίζουν. Οι τριχομονάδες είναι η επικρατέστερη μη-ιική σεξουαλικά μεταδιδόμενη ασθένεια στις Η.Π.Α., η οποία υπολογίζεται ότι επηρεάζει πάνω από 3.7 εκατομμύρια άτομα, με >11% να επηρεάζει γυναίκες ηλικίας >40 ετών. Η λοίμωξη με το παράσιτο σχετίζεται με διπλάσιο και τριπλάσιο κίνδυνο απόκτησης HIV, πρόωρου τοκετού και άλλων αρνητικών επιπτώσεων στην κύηση, όπως χαμηλό βάρος γέννησης νεογνού και πρόωρη ρήξη μεμβρανών. Ανάμεσα στις γυναίκες με HIV λοίμωξη, η τριχομονίαση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για Π.Φ.Ν. Το παράσιτο περνάει από το μολυσμένο άτομο στο μη-μολυσμένο μέσω της σεξουαλικής επαφής. Στις γυναίκες το πιο συχνό προσβεβλημένο σημείο του σώματος είναι το ο κατώτερος γεννητικός σωλήνας (αιδοίο, κόλπος, τράχηλος ή ουρήθρα). Στους άνδρες, το πιο συχνό σημείο μόλυνσης είναι το εσωτερικό του πέους και κυρίως η ουρήθρα. Κάποιοι άνδρες εμφανίζουν συμπτώματα ουρηθρίτιδας, επιδιδυμίτιδας ή προστατίτιδας, με επώδυνη ούρηση/εκσπερμάτιση και εκκρίσεις από το πέος και κάποιες γυναίκες εμφανίζουν

κάψιμο, φαγούρα ή ερυθρότητα στην περιοχή των γεννητικών οργάνων, δυσφορία κατά την ούρηση και διάχυτη, δύσοσμη ή πρασινοκίτρινη κολπική έκκριση, με ή χωρίς κολπικές ενοχλήσεις. Παρόλα αυτά, το 70-85% των μολυσμένων ατόμων εμφανίζουν ήπια ή και καθόλου συμπτώματα και η αδιάγνωστη λοίμωξη μπορεί να παραμείνει για μήνες μέχρι και χρόνια. Ανάμεσα σε άτομα που είναι σεξουαλικά ενεργά, ο καλύτερος τρόπος να προληφθεί η λοίμωξη είναι η συνεχής και σωστή χρήση προφυλακτικού. Σύντροφοι ανδρών που έχουν κάνει περιτομή έχουν μικρότερο κίνδυνο μόλυνσης. Η χρήση ευαίσθητων και ειδικών εξετάσεων συστήνεται για τη διάγνωση της *T.vaginalis*. Ανάμεσα στις γυναίκες, η NAAT είναι αρκετά ευαίσθητη, με επιτυχία διάγνωσης 3-5 φορές περισσότερες από την υγρή τοποθέτηση μικροσκοπίου. Η καλλιέργεια υγρών ήταν η gold standard μέθοδος για τη διάγνωση της νόσου πριν εμφανιστούν οι τεχνικές μοριακής εντόπισης, η οποία είχε ευαισθησία 75-96% και ειδικότητα μέχρι και 100%. Στις γυναίκες, γινόταν με λήψη κολπικών υγρών και στους άνδρες με ουρηθρικό έκκριμα ή δείγμα ούρων. Η θεραπεία μειώνει τα συμπτώματα της *t.vaginalis* και μειώνει την πιθανότητα μετάδοσης, καθώς επίσης και την πιθανότητα προσβολής από τον HIV. Η συνιστώμενη θεραπεία είναι μετρονιδαζόλη ή τινιδαζόλη 2 γραμμαρίων από του στόματος εφάπαξ ή μετρονιδαζόλη 500 μικρο-γραμμαρίων 2 φορές την ημέρα για 7 μέρες. Καθώς τα ποσοστά επαναλοίμωξης είναι πολύ υψηλά (17% στους 3 μήνες μετά την θεραπεία), συστήνεται σε όλες τις σεξουαλικά ενεργές γυναίκες, επανεξέταση μετά τους 3 μήνες της θεραπείας. Η παράλληλη θεραπεία των συντρόφων είναι κρίσιμη για την ανακούφιση των συμπτωμάτων και την αποφυγή επαναλοίμωξης. (47)



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 31. Ο επιπολασμός της λοίμωξης από τριχομονάδες συγκριτικά με άλλες λοιμώξεις, ανά έτος. (Centre for Disease Control and Prevention, National Centre for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey, last updated: January 7, 2019.)

ΜΥΚΟΠΛΑΣΜΑ GENITALIUM:

Το *M. genitalium* ταυτοποιήθηκε πρώτη φορά στις αρχές του 1980 και έχει από τότε αναγνωριστεί ως μια αιτία ανδρικής ουρηθρίτιδας, υπεύθυνο για 15-20% των περιπτώσεων μη-γονοκοκκικής ουρηθρίτιδας, για το 20-25% της μη-χλαμυδιακής και περίπου το 30% της επίμονης ή επανεμφανιζόμενης ουρηθρίτιδας. Αν και ισχυρές αποδείξεις έχουν συνδέσει το μυκόπλασμα με την ουρηθρίτιδα στους άνδρες, παραμένει άγνωστο εάν αυτή η λοίμωξη μπορεί να προκαλέσει υπογονιμότητα ή

κάποια άλλη ασθένεια του γεννητικού σωλήνα. Ο παθογενετικός ρόλος του μυκοπλάσματος είναι ακόμη λιγότερο γνωστός στις γυναίκες. Το μικρόβιο μπορεί να βρεθεί στον κόλπο, στον τράχηλο και στο ενδομήτριο και όπως και άλλα μικρόβια, έτσι και η λοίμωξη από μυκόπλασμα είναι συνήθως ασυμπτωματική. Να σημειωθεί ότι το μυκόπλασμα ανευρίσκεται πολύ συχνότερο στον τράχηλο και/ή στον ενδομήτριο γυναικών που πάσχουν από Π.Φ.Ν. καθώς επίσης και πως έχει παρατηρηθεί ανάπτυξη ενδοσαλπγγίτιδας σε πρώιμα θηλαστικά μετά τον εμβολιασμό με τον μικρόβιο, υποστηρίζοντας έτσι την άποψη ότι αυτός ο μικροοργανισμός μπορεί να προκαλέσει Π.Φ.Ν. Επίσης κάποιες ορο-επιδημιολογικές μελέτες όπως η NHANES, έχουν δείξει πως γυναίκες με υπογονιμότητα σαλπγγικού παράγοντα, είναι πιο πιθανό να έχουν αντισώματα έναντι του μυκοπλάσματος σε σχέση με τις γόνιμες γυναίκες, υποστηρίζοντας την άποψη ότι αυτός ο μικροοργανισμός μπορεί να προκαλέσει γυναικεία υπογονιμότητα. Η διάγνωση γίνεται με τη μέθοδο NAAT με δείγματα ούρων, ουρηθρικών/κολπικών ή τραχηλικών εκκρίσεων, καθώς και με ενδομητρικές βιοψίες χρησιμοποιώντας την μέθοδο της PCR. Η θεραπεία είναι συμπτωματική αναλόγως των κλινικών εκδηλώσεων. Μια εφάπαξ δόση 1 γραμμαρίου αζιθρομυκίνης ήταν πιο αποτελεσματική συγκριτικά με τη δοξυκυκλίνη, αλλά έχει παρατηρηθεί εμφάνιση αντίστασης στην αζιθρομυκίνη. Ειδικά στην περίπτωση επιπλοκής με Π.Φ.Ν., η αγωγή με 400 μικρο-γραμμάρια μοξυφλοκασίνης/μέρα για 14 μέρες έχει φανεί αποτελεσματική στην εκρίζωση του μικροοργανισμού. (47)

2.9

Η λοίμωξη με ένα ΣΜΝ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να βλάψει το έμβρυο. Η γονόρροια και τα χλαμύδια προκαλούν προβλήματα υγείας στο νεογνό, που κυμαίνονται από οφθαλμική μόλυνση μέχρι και πνευμονία. Η σύφιλη μπορεί να προκαλέσει αποβολές ή πρόωρο τοκετό. Η λοίμωξη με HIV μπορεί να μεταδοθεί στο νεογνό κατά την ώρα του τοκετού. Συνεπώς είναι πολύ σημαντική η σωστή ενημέρωση και διάγνωση κατά την εγκυμοσύνη με σκοπό την έγκαιρη θεραπεία. (41)

Στις έγκυες γυναίκες, η αθεράπευτη λοίμωξη με χλαμύδια έχει συσχετιστεί με πρόωρο τοκετό, όπως επίσης και με οφθαλμική φλεγμονή (18-44%) και πνευμονία (3-16%) στο νεογνό και δυστυχώς ακόμη και η προφυλαχτική αγωγή ενάντια στη γονοκοκκική οφθαλμίτιδα που εφαρμόζεται κατά τη γέννηση, δεν προστατεύει αποτελεσματικά για μια χλαμυδιακή λοίμωξη. Η δοξυκυκλίνη αντενδείκνυται στο 2^ο και 3^ο τρίμηνο της κύησης. Έρευνες σε ανθρώπους υποδεικνύουν ότι η οφλοξασίνη και η λεβοφλοξασίνη παρουσιάζουν χαμηλό κίνδυνο για το έμβρυο, με πιθανή τοξικότητα κατά το θηλασμό. Επίσης, μελέτες έχουν δείξει ότι και η αζιθρομυκίνη του 1 γραμμαρίου σε μια δόση εφάπαξ από του στόματος είναι ασφαλής και αποτελεσματική. Συστήνεται επανέλεγχος 3-4 βδομάδες μετά τη θεραπεία για να σιγουρευτούμε ότι δεν υπάρχει εμμένουσα μόλυνση. Σε έγκυες γυναίκες που υπάρχει υποψία πυελικής φλεγμονώδους λοίμωξης, καθώς είναι σε υψηλό κίνδυνο για μητρική νοσηρότητα και πρόωρο τοκετό θα πρέπει να νοσηλεύονται και να παίρνουν ενδοφλέβια αντιβιοτικά.

Η σύφιλη, παρόμοια με πολλά ΣΜΝ, δυσανάλογα επηρεάζει τις γυναίκες περισσότερο από τους άνδρες, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου για κάποια επιπλοκή στην εγκυμοσύνη και μόλυνση του εμβρύου. Από μελέτη της Serwin et al το 2017 που έγινε για την περιγραφή των κλινικών περιπτώσεων σύφιλης στο Bialystok της Πολωνίας το διάστημα 2000-2015 φάνηκε ότι, η σύφιλη ανάμεσα στις

γυναίκες, ειδικά στις έγκυες, παραμένει ένα πρόβλημα στην νοτιοανατολική Πολωνία {47 περιστατικά, εκ των οποίων, 30 ήταν μη-έγκυες (63.8%) και 17 έγκυες (36.2%)}. (53) Η κάθετη μετάδοση της σύφιλης εξαρτάται από το ποσοστό βακτηριαιμίας στην έγκυο γυναίκα, το οποίο μειώνεται σταδιακά κατά την πορεία της νόσου. Ο κίνδυνος κάθετης μετάδοσης είναι 70% στην πρωτογενή και δευτερογενή σύφιλη, 40% στην πρώιμη λανθάνουσα και 10% στην όψιμη λανθάνουσα. Η πενικιλίνη είναι μια αποτελεσματική θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μιας και τα νεογνά που γεννιούνται από μητέρες που έχουν λάβει θεραπευτική αγωγή, έχουν μόνο 1-2% πιθανότητα λοίμωξης. (61) Ο σταθερός σύντροφος ήταν πιθανότερα η πηγή μόλυνσης και στα δύο γκρουπ. Η πρώιμη λανθάνουσα σύφιλη ήταν το πιο συχνό στάδιο της ασθένειας που εμφανιζόταν στις έγκυες γυναίκες (94.1%) και η δευτερογενής σύφιλη στις μη-έγκυες (43.3%). (53) Ο έλεγχος για τη σύφιλη γίνεται με διάφορα τεστ, τα οποία περιλαμβάνουν ειδικές εξετάσεις όπως ενζυμικές διαδικασίες και μη-ειδικά όπως η γρήγορη αντίδραση πλάσματος. Η χρονική στιγμή της θεραπείας έχει σημαντική επίπτωση στον κίνδυνο μόλυνσης. Γυναίκες που ελέγχθηκαν και έλαβαν κατάλληλη θεραπεία κατά τα δύο πρώτα τρίμηνα της εγκυμοσύνης ήταν 2.24 φορές πιο πιθανό να έχουν ένα υγιές νεογνό, σε σύγκριση με αυτές που έλαβαν θεραπεία στο τρίτο τρίμηνο. (61) Αναλόγως με το χρονικό διάστημα της λοίμωξης, αυξάνεται και ο κίνδυνος προωρότητας, ή νεογνικού θανάτου. Δυσμενείς επιπτώσεις περιλαμβάνουν εμβρυικό θάνατο/θνησιγένεια 21%, νεογνικό θάνατο 9%, προωρότητα ή χαμηλό βάρος γέννησης 6%, και κλινικά σημεία σύφιλης στα νεογνά 16%. Παγκοσμίως η κάθετη μετάδοση αποτελεί πάνω από το 1/4 όλων των περιπτώσεων θνησιγένειας και 11% των νεογνικών θανάτων. Θεραπεία συνίσταται για όλα τα νεογνά που διαγιγνώσκονται με συγγενή σύφιλη. Ασυμπτωματικά νεογνά που γεννιούνται από μητέρες που έχουν διαγνωστεί με σύφιλη κατά τη διάρκεια της κύησης λαμβάνουν μια προφυλακτική δόση πενικιλίνης εφάπαξ. Follow-up τεστ θα πρέπει να γίνονται στους 1,2,3,6 και 12 μήνες για να εκτιμηθεί η απόκριση στη θεραπεία. Αποτελεσματικές θεραπείες υπάρχουν για τη μητρική και νεογνική λοίμωξη. Η πενικιλίνη G, που χορηγείται παρεντερικά, είναι το προτεινόμενο φάρμακο για τη θεραπεία της σύφιλης. Η μητρική θεραπεία μπορεί να είναι ανεπαρκής αν ο τοκετός συμβεί σε λιγότερο από 30 μέρες θεραπείας, ή αν ο μητρικός τίτλος αντισωμάτων είναι 4 φορές πιο υψηλός κατά τον τοκετό απ' ό,τι ήταν πριν τη θεραπεία. (64) Νεογνά με διάγνωση συγγενούς σύφιλης θεραπεύονται με πενικιλίνη 50.000 μονάδων/ κιλό βάρους ενδομυϊκώς εφάπαξ. (47)

Αν μια έγκυος γυναίκα έχει γονόρροια, μπορεί να τη μεταφέρει στο έμβρυο κατά την ώρα του τοκετού, καθώς το νεογνό περνάει από το γεννητικό κανάλι. Αυτό μπορεί να προκαλέσει τύφλωση, λοίμωξη των αρθρώσεων ή μια απειλητική για τη ζωή του νεογνού γενικευμένη λοίμωξη. Έγκυες γυναίκες που έχουν μολυνθεί με γονόρροια θα πρέπει να λαμβάνουν τη διπλή θεραπεία με κεφτριαζόνη και αζιθρομυκίνη. Σε περίπτωση αλλεργίας στις κεφαλοσπορίνες θα πρέπει να γίνεται παραπομπή σε εξειδικευμένο προσωπικό. (47)

Η λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας β' κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκθέτει το νεογνό σε μεγάλο κίνδυνο κατά την ώρα του τοκετού. Χωρίς ανοσοπροφύλαξη περίπου το 40% των νεογνών θα αναπτύξουν χρόνια ηπατίτιδα β' και το ένα τέταρτο αυτών θα πεθάνει πρόωρα λόγω χρόνιας ηπατικής νόσου. (56) Όσο πιο νωρίς εμφανιστεί η νόσος, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος για την ανάπτυξη χρονιότητας. Περίπου το 25% αυτών που θα αναπτύξουν χρόνια λοίμωξη θα πεθάνουν πρόωρα λόγω κίρρωσης ή καρκίνου του ήπατος. Τα μητρικά HBeAb αντιγόνα μπορούν να μεταφερθούν μέσω του πλακούντα. Παρόλα αυτά, σε απουσία βιαιμίας, τα περισσότερα νεογνά που είναι HBeAg θετικά κατά την γέννηση θα

χάσουν την ανοσία τους περίπου στους 6-12 πρώτους μήνες ζωής. Συνεπώς ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας νεογνικής λοίμωξης και αποτυχίας της ανοσοπροφύλαξης, είναι η ανίχνευση DNA του ιού στον ορό του νεογνού κατά τη γέννηση. Το τεστ του HBsAg αντιγόνου χρησιμοποιείται για τη διάγνωση του ιού σε παιδιά που γεννήθηκαν από HBV θετικές μητέρες.(61) Το υψηλό ιικό φορτίο είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας στην κάθετη μετάδοση του ιού και σχετίζεται άμεσα με τη θετικότητα του HBeAg αντιγόνου. Χωρίς παρέμβαση, ο κίνδυνος μετάδοσης σε μια HBeAg θετική μητέρα είναι μεταξύ 70% και 90%, ενώ για μια HBeAg αρνητική/HBaAG θετική μητέρα είναι <10%. Η κάθετη μετάδοση είναι αποτρέψιμη στο 95% των περιπτώσεων μέσω του εμβολιασμού και της χορήγησης της ανοσοσφαιρίνης στο νεογνό μετά τον τοκετό.(61) Η περιγεννητική μετάδοση μπορεί να προληφθεί με την ανίχνευση των HBsAg θετικών μητέρων, τη χορήγηση αντιϊκής θεραπείας κατά τη διάρκεια της κύησης και τη χορήγηση την ανοσοσφαιρίνης και του εμβολίου στα νεογνά μέσα σε 12 ώρες από τον τοκετό. Να σημειωθεί ότι το εμβόλιο δεν περιέχει ζωντανό ιό, οπότε μπορεί να δοθεί με ασφάλεια κατά τη διάρκεια και της εγκυμοσύνης και του θηλασμού.(55) Οι συστάσεις του Π.Ο.Υ. λένε πως τα νεογνά πρέπει να λαμβάνουν την πρώτη δόση του εμβολίου σύντομα (ιδανικά 24 ώρες μετά τη γέννηση) ακολουθούμενο από την ολοκλήρωση της σειράς των εμβολίων μέσα στον πρώτο χρόνο ζωής. Η χορήγηση της ανοσοσφαιρίνης σε συνδυασμό με τον εμβολιασμό μπορεί να ωφελήσει τα νεογνά που γεννήθηκαν από HBsAg και HBeAg θετικές μητέρες.(61)

Ο έλεγχος ρουτίνας για τον ιό της ηπατίτιδας γ' δεν συστήνεται για όλες τις έγκυες γυναίκες, αλλά σ' αυτές με έναν γνωστό παράγοντα κινδύνου. Αν και το ποσοστό μετάδοσης κυμαίνεται, μέχρι και 6% των νεογνών που μολύνονται, θα αναπτύξουν τη νόσο, και καμία θεραπεία ή μέθοδος τοκετού δεν έχει φανεί να μειώνει αυτόν τον κίνδυνο.(47)

Η θεραπεία για Β.Κ. συστήνεται σε όλες τις συμπτωματικές έγκυες γυναίκες είτε με την κολπική, είτε με την εκ του στόματος θεραπεία. Αν και δυσμενή μαιευτικά αποτελέσματα, όπως πρόωρη ρήξη μεμβρανών, πρόωρος τοκετός, χοριοαμνιονίτιδα, και επιλόχεια ενδομητρίτιδα έχουν συσχετιστεί με τα συμπτώματα της Β.Κ., η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο εμβρυϊκής μόλυνσης. (60)

Το 2013, 19 χώρες της Ευρώπης ανέφεραν 91 περιστατικά κάθετης μετάδοσης HIV λοίμωξης από τη μητέρα στο έμβρυο που γεννήθηκαν σ' αυτές τις χώρες. Η κάθετη μετάδοση είναι η πιο σημαντική μορφή μόλυνσης των νεογνών παγκοσμίως. Χωρίς παρέμβαση, ο κίνδυνος μετάδοσης κυμαίνεται από 15%-30% κατά τη διάρκεια της κύησης και του τοκετού και μεταξύ 10%-20% κατά τον θηλασμό. Με το συνδυασμό των κατάλληλων παρεμβάσεων, οι οποίες περιλαμβάνουν της αντι-ρετροϊκή θεραπεία για τη μητέρα και την αντι-ρετροϊκή προφύλαξη για το νεογνό με αποφυγή του θηλασμού, ο κίνδυνος μπορεί να μειωθεί στο 1-2%. Στην Ευρώπη, η καισαρική τομή για τον τοκετό σε οροθετικές μητέρες συστήνεται στις 8/25 χώρες, ενώ 14/25 επιλέγουν ανάλογα με το ιικό φορτίο της μητέρας, ενώ δεν συστήνεται στη Νορβηγία, στη Μάλτα και στη Δανία. Όλες οι χώρες συνιστούν αποφυγή του μητρικού θηλασμού. Υπάρχουν 3 βασικές κατηγορίες που χρησιμοποιούνται για τον προγεννητικό έλεγχο. Το τεστ των αντισωμάτων, τα συνδυαστικά τεστ και η δοκιμή ενίσχυσης νουκλεϊκού οξέος (NAATs). Ενώ τα συνδυασμένα τεστ εντοπίζουν τόσο τα αντισώματα αλλά και τα αντιγόνα για τον HIV, το NAATs εντοπίζει το γενετικό υλικό του ιού. Και τα δύο τεστ μπορούν να εντοπίσουν την μόλυνση σχετικά πιο νωρίς συγκριτικά με το τεστ των αντισωμάτων, με το NAATs να μπορεί να την ανιχνεύσει

ακόμη πιο γρήγορα, είναι όμως πιο ακριβό και τεχνικώς πιο δύσκολο. Το ποσοστό των εγκύων γυναικών που πρώτο-διαγνώστηκαν με HIV στην τρέχουσα κύηση κυμαινόταν μεταξύ 0% και 63% και ήταν πάνω από 30% σε 8 από τις 13 χώρες όπου μπορούσε να γίνει ο διαχωρισμός. Γι' αυτό και όλες οι χώρες που συμμετέχουν στην έρευνα, συνιστούν την εξέταση για τον HIV στα παιδιά HIV-θετικών μητέρων.

Στην Ευρώπη, 14 στις 26 χώρες εφαρμόζουν προγεννητικό έλεγχο για τον ιό της ερυθράς. Σε 10 χώρες η εξέταση σταμάτησε, καθώς υπήρχε πολύ μικρή επίπτωση του ιού και υψηλή εμβολιαστική κάλυψη, μιας και σχεδόν όλες οι χώρες έχουν ενταγμένο το εμβόλιο κατά της ερυθράς στο εθνικό πρόγραμμά τους. Δυστυχώς τα δεδομένα που αποστέλλονται από τις χώρες για την κάθετη μετάδοση του ιού δεν είναι επαρκή για τη διεξαγωγή συμπερασμάτων. Το 2013, 45 από τα 49 περιστατικά που αναφέρθηκαν, συνέβησαν στην Ρουμανία, μια χώρα η οποία δεν εφαρμόζει σχεδόν κανένα προγεννητικό τεστ. Προγεννητικός έλεγχος συστήνεται στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Όλα τα νεογνά που γεννιούνται από μητέρα θετική με τον ιό ελέγχονται με τα IgM αντισώματα έναντι του ιού της ερυθράς. Ο ιός της ερυθράς μεταδίδεται μέσω των αεροφόρων οδών και των αναπνευστικών εκκρίσεων. Η πιθανότητα μόλυνσης είναι πάνω από 80% στο πρώτο τρίμηνο, μειούμενο στο 25% μέχρι το τέλος του δεύτερου τριμήνου. Δεν υπάρχει θεραπεία για την ερυθρά, αλλά η κάθετη μετάδοση μπορεί να αποφευχθεί με τη διασφάλιση της ανοσοποίησης των γυναικών που σκοπεύουν να μείνουν έγκυες. Η μόλυνση με τον ιό της ερυθράς μπορεί να έχει πολύ σοβαρές επιπτώσεις όπως η αποβολή, η νοσηρότητα και μια σειρά από γενετικές ανωμαλίες. Παιδιά που γεννιούνται με συγγενή λοίμωξη μπορεί να υποφέρουν από προβλήματα ακοής, ανωμαλίες των ματιών και της καρδιάς και άλλες παθήσεις όπως αυτισμό, σακχαρώδη διαβήτη και θυροειδική δυσλειτουργία.

Τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν πως υπάρχει μια συνεχιζόμενη μετάδοση από την μητέρα στο έμβryo του HIV, της ηπατίτιδας β', της σύφιλης και της ερυθράς, ειδικά ανάμεσα σε πληθυσμός υψηλού κινδύνου. Αυτό δηλώνει ότι η αποτελεσματικότητα των πρακτικών προγεννητικού ελέγχου μπορεί να βελτιωθεί. Παράγοντες που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα αυτή είναι το χαμηλό ποσοστό κάλυψης από τους δημόσιους φορείς της κάθε χώρας, η περιορισμένη πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας και η μειωμένη δυνατότητα ελέγχου μικρών υποπληθυσμών, καθώς και οι διαφορές στα μοτίβα προγεννητικού ελέγχου και στις στρατηγικές εμβολιασμού της κάθε χώρας.(61)

ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ:

1.

Τα Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα αποτελούν σημαντικό πρόβλημα για τη δημόσια υγεία. Τα νοσήματα που μεταδίδονται κυρίως με τη σεξουαλική επαφή περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τη σύφιλη, τη γονόρροια, τις χλαμυδιακές λοιμώξεις, τον έρπητα των γεννητικών οργάνων, τη βακτηριακή κολπίτιδα, τις λοιμώξεις από τριχομονάδες, τη λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας και φυσικά τις λοιμώξεις από τον ιό των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων, ο οποίος ευθύνεται και για ένα μεγάλο ποσοστό καρκίνων παγκοσμίως.

Η λοίμωξη με τον ιό των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων είναι η πιο συχνή σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη. Είναι γνωστό ότι μέχρι και το 70% του πληθυσμού παγκοσμίως θα μολυνθεί κάποια στιγμή στη ζωή του. Περίπου 60 HPV γονότυποι σχετίζονται με λοιμώξεις του γεννητικού σωλήνα, και τουλάχιστον 13 από αυτούς θεωρούνται υψηλού κινδύνου ή ογκογενετικοί με διαφορετικές καρκινογενετικές πιθανότητες αναλόγως τον γονότυπο τους. Παγκοσμίως, 570.000 περιπτώσεις σε γυναίκες και 60.000 περιπτώσεις σε άνδρες αποδίδονται στον HPV ετησίως, το οποίο αντιπροσωπεύει το 8.6% και το 0.8% όλων των περιπτώσεων καρκίνων παγκοσμίως.

Αντίστοιχα, τα δεδομένα του CDC υπολογίζουν πως υπάρχουν περίπου 20 εκατομμύρια νέες λοιμώξεις στις Η.Π.Α. κάθε χρόνο, οι οποίες κοστίζουν στο αμερικάνικο σύστημα υγείας σχεδόν 16 εκατομμύρια δολάρια στα άμεσα ιατρικά έξοδα. Οι αναλύσεις αυτές περιλαμβάνουν 8 συχνά ΣΜΝ: τα χλαμύδια, τη γονόρροια, τον ιό της ηπατίτιδας β', τον έρπητα τύπου 2, τον HIV, τον HPV, τη σύφιλη και τις τριχομονάδες. Ενώ οι περισσότερες από αυτές τις λοιμώξεις δεν προκαλούν βλάβες, κάποιες έχουν την δυνατότητα να προκαλέσουν σοβαρές επιπλοκές στην υγεία, ιδιαίτερα αν δεν διαγνωστούν και δεν θεραπευτούν έγκαιρα. Μάλιστα, Υπολογίζεται ότι πάνω από 1 εκατομμύρια άτομα αποκτούν ένα ΣΜΝ κάθε μέρα και 500 εκατομμύρια άτομα κάθε χρόνο.

Τα συνεχώς αυξανόμενα ποσοστά HPV και άλλων ΣΜΝ παγκοσμίως και ιδιαίτερα ανάμεσα σε νέους ανθρώπους υποδεικνύουν την ανάγκη για αποτελεσματικές στρατηγικές πρόληψης και αντιμετώπισης. Υπάρχει συνεπώς έντονη η ανάγκη για σωστή καταγραφή των περιστατικών προκειμένου τα δημιουργηθούν προγράμματα υγείας που θα στοχεύουν καταρχήν στην πρόληψη, μέσω της διοργάνωσης εκστρατειών ενημέρωσης, και κατά δεύτερον στην αντιμετώπιση, μέσω οργανωμένων συστημάτων επαρκών ελέγχων σε όλες τις περιοχές κάθε χώρας, έτσι ώστε να μπορεί κάθε άτομο να έχει πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας.

Αυτό ακριβώς υπήρξε και το έναυσμα αυτής της εργασίας. Ειδικά στην Ελλάδα, οι υπηρεσίες καταγραφής και αρχειοθέτησης τέτοιων περιστατικών είναι ελλιπείς, με αποτέλεσμα να μην μπορούν να δημιουργηθούν σωστές στρατηγικές και καμπάνιες ενημέρωσης και πρόληψης.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνηθούν ο πληθυσμός των γυναικών που προσέρχονται για γυναικολογικό έλεγχο στα απομονωμένα κέντρα πρωτοβάθμιας φροντίδας, να μελετηθούν οι καθημερινές τους συνήθειες και το ιστορικό τους και να συγκριθούν τα αποτελέσματα των εξετάσεών τους με την διεθνή βιβλιογραφία, προκειμένου να βρεθούν οι παράγοντες που επιβαρύνουν την εμφάνιση του HPV ή άλλων φλεγμονωδών καταστάσεων του γυναικείου γεννητικού συστήματος.

1.1

Δόθηκαν ανώνυμα ερωτηματολόγια κατά τη διάρκεια των ετών 2015-2016 σε 204 γυναίκες στις περιοχές της βόρειας Αττικής, οι οποίες προσήλθαν για τον ετήσιο γυναικολογικό έλεγχο τους στα ιατρεία που υπόκεινται στη δικαιοδοσία του Κέντρου Υγείας Καπτανδριτίου (Καπτανδρίτι, Αυλώνας, Ωρωπός). Έγινε ενημέρωση των γυναικών σχετικά με το σκοπό της έρευνας και λήφθηκε η συναίνεση και η συγκατάθεση τους. Για τον προσδιορισμό των αποτελεσμάτων, τα υλικά από τη λήψη των τεστ Παπανικολάου εστάλησαν στο κυτταρολογικό εργαστήριο του νοσοκομείου Αγία Όλγα και τα αποτελέσματα παρελήφθησαν μερικές μέρες αργότερα.

Το ερωτηματολόγιο αποτελείται από τρεις ενότητες. Η πρώτη περιλαμβάνει προσωπικά στοιχεία των γυναικών, δηλαδή ημερομηνία γέννησης, τόπος γέννησης και εθνικότητα. Η δεύτερη περιλαμβάνει δημογραφικές ερωτήσεις, δηλαδή οικογενειακή κατάσταση, έτη έγγαμου βίου, μορφωτικό επίπεδο, επάγγελμα, αν καπνίζει και το έτος έναρξης/διακοπής, αν καταναλώνει αλκοόλ, αν τρώει φρούτα, το έτος έναρξης σεξουαλικών επαφών, το έτος της πρώτης εγκυμοσύνης, τον αριθμό των τέκνων, των κυήσεων, των αποβολών, των εκτρώσεων και των πρόωρων γεννήσεων, την συχνότητα των τεστ Παπανικολάου που κάνουν, καθώς και τις απόψεις τους σχετικά με τον εμβολιασμό κατά του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η τρίτη ενότητα περιλαμβάνει ερωτήσεις σχετικά με τον αριθμό των σεξουαλικών συντρόφων, με τη χρήση του προφυλακτικού, με το ατομικό ιστορικό χρήσης φαρμάκων και προηγούμενων επεμβάσεων στον τράχηλο καθώς και το οικογενειακό ιστορικό εμφάνισης καρκίνου των ασθενών.

Τέλος, έγινε η αντιστοιχία με τα αποτελέσματα του τεστ Παπανικολάου, προκειμένου να φανεί η συσχέτιση των χαρακτηριστικών αυτών με την εμφάνιση βλαβών που οφείλονται στον HPV και σε άλλων φλεγμονωδών καταστάσεων και λοιμώξεων που επηρεάζουν την υγεία και τη σεξουαλική ζωή των γυναικών.

Στατιστική ανάλυση: Η στατιστική ανάλυση έγινε με το λογισμικό του στατιστικού προγράμματος SPSS έκδοση 23. Τα χαρακτηριστικά του δείγματος, όπως η ηλικία, η εθνικότητα, η οικογενειακή κατάσταση, το μορφωτικό επίπεδο, το επάγγελμα, η κατανάλωση τσιγάρων/αλκοόλ/φρούτων, προηγούμενες εξετάσεις και η συχνότητα τους, η χρήση προφυλακτικού, το οικογενειακό ιστορικό και οι απόψεις των γυναικών σχετικά με τον εμβολιασμό, συνοψίζονται με την κατανομή συχνοτήτων. Οι σχέσεις μεταξύ της εμφάνισης αλλοιώσεων/φλεγμονών και των παραγόντων αυτών υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας το χ^2 και το t-test, όπως επίσης και τη δυαδική ανάλυση. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε ως το $p\text{-value} < 0.05$.

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ:

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:

ΟΝΟΜ/ΝΥΜΟ:

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:

ΠΟΛΗ/ΧΩΡΙΟ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:

ΕΘΝΙΚΟΤΗΤΑ:

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ:

ΕΤΗ ΕΓΓΑΜΟΥ ΒΙΟΥ:

ΜΟΡΦΩΤΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ/ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ:

ΚΑΠΝΙΖΕΙ/ΕΤΟΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ:

ΠΛΗΘΟΣ ΤΣΙΓΑΡΩΝ ΤΗΝ ΗΜΕΡΑ/ΕΧΕΙ ΣΤΑΜΑΤΗΣΕΙ ΤΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ:

ΠΙΝΕΙ/ΠΟΤΑ ΠΟΥ ΚΑΤΑΝΑΛΩΝΕΙ ΤΗΝ ΒΔΟΜΑΔΑ:

ΤΡΩΕΙ ΦΡΟΥΤΑ:

ΕΤΟΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΩΝ ΕΠΑΦΩΝ:

ΕΤΟΣ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ:

ΑΡΙΘΜΟΣ ΤΕΚΝΩΝ/ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΕΣ(ΠΛΗΘΟΣ):

ΕΚΤΡΩΣΕΙΣ/ΑΥΤΟΜΑΤΕΣ ΑΠΟΒΟΛΕΣ/ΠΡΟΩΡΕΣ ΓΕΝΝΗΣΕΙΣ:

ΕΧΕΙ ΞΑΝΑΚΑΝΕΙ ΤΕΣΤ ΠΑΠ/ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ:

ΓΝΩΡΙΖΕΙ ΓΙΑ ΤΟΝ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ/ΘΑ ΕΜΒΟΛΙΑΖΟΤΑΝ:

ΙΣΤΟΡΙΚΟ:

ΕΧΕΙ ΔΙΑΒΗΤΗ/ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙ ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ:

ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΟ:

ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΕΞΟΟΥΑΛΙΚΩΝ ΣΥΝΤΡΟΦΩΝ:

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟΥ:

ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΤΡΑΧΗΛΟ:

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΠΑΙΡΝΕΙ:

ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ:

1.

Στη μελέτη πήραν μέρος 204 γυναίκες από τα βορινά χωριά του νομού Αττικής (Καπανδρίτι, Ωρωπός και Κάλαμος). Από αυτές, οι 15 παρουσίασαν κάποιας μορφής αλλοίωση και 153, τουλάχιστον μια φλεγμονή στο κατώτερο γεννητικό σύστημα.

ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ

| | | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-------|-------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | OXI | 189 | 92,6 | 92,6 | 92,6 |
| | NAI | 15 | 7,4 | 7,4 | 100,0 |
| | Total | 204 | 100,0 | 100,0 | |

ΒΑΘΜΟΣ ΑΛΛΟΙΩΣΗΣ

| | | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|---------|---|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | ΧΑΜΗΛΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΑΛΛΟΙΩΣΗ (LG/CIN1) | 12 | 5,9 | 80,0 | 80,0 |
| | ΥΨΗΛΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΑΛΛΟΙΩΣΗ (CIN2/3/INVASIVE CANCER) | 3 | 1,5 | 20,0 | 100,0 |
| | Total | 15 | 7,4 | 100,0 | |
| Missing | System | 189 | 92,6 | | |
| Total | | 204 | 100,0 | | |

ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΝ

| | | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|---------|--------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | OXI | 38 | 18,6 | 19,9 | 19,9 |
| | NAI | 153 | 75,0 | 80,1 | 100,0 |
| | Total | 191 | 93,6 | 100,0 | |
| Missing | System | 13 | 6,4 | | |
| Total | | 204 | 100,0 | | |

ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΝ

| | | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|---------|--------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | ΜΟΝΗ | 95 | 46,6 | 62,1 | 62,1 |
| | ΔΙΠΛΗ | 58 | 28,4 | 37,9 | 100,0 |
| | Total | 153 | 75,0 | 100,0 | |
| Missing | System | 51 | 25,0 | | |
| Total | | 204 | 100,0 | | |

ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΝ

| | | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|---------|-----------------------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | ΓΝΩΣΤΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ/ΑΤΡΟΦΙΑ | 64 | 31,4 | 41,8 | 41,8 |
| | ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ | 89 | 43,6 | 58,2 | 100,0 |
| | Total | 153 | 75,0 | 100,0 | |
| Missing | System | 51 | 25,0 | | |
| Total | | 204 | 100,0 | | |

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των γυναικών, φαίνονται στους παρακάτω πίνακες.

Statistics

| | | ΗΛΙΚΙΑ | ΕΤΗ ΕΓΓΑΜΟΥ ΒΙΟΥ | ΕΤΗ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ | ΕΤΟΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΩΝ ΕΠΑΦΩΝ | ΕΤΟΣ 1ΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ | ΑΡΙΘΜΟΣ ΤΕΚΝΩΝ | ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΩΝ ΣΥΝΤΡΟΦΩΝ |
|----------------|---------|--------|------------------|-----------------|---------------------------------|----------------------|----------------|-------------------------------|
| N | Valid | 202 | 165 | 90 | 194 | 157 | 173 | 182 |
| | Missing | 2 | 39 | 114 | 10 | 47 | 31 | 22 |
| Mean | | 41,87 | 18,97 | 21,07 | 19,31 | 24,04 | 1,84 | 3,09 |
| Median | | 41,50 | 15,00 | 19,00 | 18,00 | 23,00 | 2,00 | 1,00 |
| Mode | | 38 | 10 | 18 | 18 | 23 | 2 | 1 |
| Std. Deviation | | 11,922 | 11,214 | 6,675 | 3,607 | 5,561 | ,930 | 5,305 |
| Minimum | | 19 | 1 | 10 | 13 | 16 | 0 | 1 |
| Maximum | | 86 | 44 | 48 | 40 | 44 | 6 | 50 |
| Percentiles | 25 | 34,00 | 10,00 | 17,00 | 17,00 | 20,00 | 1,00 | 1,00 |
| | 50 | 41,50 | 15,00 | 19,00 | 18,00 | 23,00 | 2,00 | 1,00 |
| | 75 | 50,00 | 28,00 | 22,25 | 20,00 | 27,00 | 2,00 | 3,00 |

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Ποσοτικά χαρακτηριστικά των γυναικών του δείγματος.

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

| | | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-------|-----------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | ΜΗ-ΕΓΓΑΜΗ | 49 | 24,0 | 24,0 | 24,0 |
| | ΕΓΓΑΜΗ | 155 | 76,0 | 76,0 | 100,0 |
| | Total | 204 | 100,0 | 100,0 | |

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Οικογενειακή κατάσταση.

ΕΘΝΙΚΟΤΗΤΑ

| | | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-------|----------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | ΕΛΛΗΝΙΚΗ | 156 | 76,5 | 76,5 | 76,5 |
| | ΛΟΙΠΕΣ | 48 | 23,5 | 23,5 | 100,0 |
| | Total | 204 | 100,0 | 100,0 | |

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Κατανομή εθνικότητας.

ΜΟΡΦΩΤΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

| | | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|---------|---------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ | 31 | 15,2 | 15,4 | 15,4 |
| | ΔΕΥΤΕΡΟΒΑΘΜΙΑ | 110 | 53,9 | 54,7 | 70,1 |
| | ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΑ | 60 | 29,4 | 29,9 | 100,0 |
| | Total | 201 | 98,5 | 100,0 | |
| Missing | 999 | 3 | 1,5 | | |
| Total | | 204 | 100,0 | | |

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Μορφωτικό επίπεδο.

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ

| | | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|---------|---------------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | ΟΙΚΙΑΚΑ | 70 | 34,3 | 38,3 | 38,3 |
| | ΔΗΜΟΣΙΟΣ ΥΠΑΛΛΗΛΟΣ | 14 | 6,9 | 7,7 | 45,9 |
| | ΙΔΙΩΤΙΚΟΣ ΥΠΑΛΛΗΛΟΣ | 47 | 23,0 | 25,7 | 71,6 |
| | ΑΝΕΡΓΗ | 52 | 25,5 | 28,4 | 100,0 |
| | Total | 183 | 89,7 | 100,0 | |
| Missing | 999 | 21 | 10,3 | | |
| Total | | 204 | 100,0 | | |

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Επάγγελμα.

ΚΑΠΝΙΖΕΙ

| | | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-------|-------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | ΝΑΙ | 103 | 50,5 | 50,5 | 50,5 |
| | ΟΧΙ | 101 | 49,5 | 49,5 | 100,0 |
| | Total | 204 | 100,0 | 100,0 | |

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Κάπνισμα.

ΠΙΝΕΙ

| | | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-------|-------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | ΝΑΙ | 22 | 10,8 | 10,8 | 10,8 |
| | ΟΧΙ | 182 | 89,2 | 89,2 | 100,0 |
| | Total | 204 | 100,0 | 100,0 | |

ΠΙΝΑΚΑΣ 7. Κατανάλωση αλκοόλ.

ΤΡΩΕΙ ΦΡΟΥΤΑ

| | | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|---------|-------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | ΝΑΙ | 181 | 88,7 | 89,2 | 89,2 |
| | ΟΧΙ | 22 | 10,8 | 10,8 | 100,0 |
| | Total | 203 | 99,5 | 100,0 | |
| Missing | 999 | 1 | ,5 | | |
| Total | | 204 | 100,0 | | |

ΠΙΝΑΚΑΣ 8. Κατανάλωση φρούτων.

ΕΧΕΙ ΞΑΝΑΚΑΝΕΙ ΤΕΣΤ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ

| | | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|---------|-------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | ΝΑΙ | 172 | 84,3 | 84,7 | 84,7 |
| | ΟΧΙ | 31 | 15,2 | 15,3 | 100,0 |
| | Total | 203 | 99,5 | 100,0 | |
| Missing | 999 | 1 | ,5 | | |
| Total | | 204 | 100,0 | | |

ΠΙΝΑΚΑΣ 9. Προηγούμενη κατά Παπανικολάου εξέταση.

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ

| | | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|---------|--------------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | ΕΤΗΣΙΑ | 77 | 37,7 | 45,0 | 45,0 |
| | ΣΥΧΝΑ(ΑΝΑ 2-3 ΕΤΗ) | 31 | 15,2 | 18,1 | 63,2 |
| | ΣΠΑΝΙΑ(ΠΡΟ Χ ΕΤΗ) | 63 | 30,9 | 36,8 | 100,0 |
| | Total | 171 | 83,8 | 100,0 | |
| Missing | 999 | 1 | ,5 | | |
| | System | 32 | 15,7 | | |
| | Total | 33 | 16,2 | | |
| Total | | 204 | 100,0 | | |

ΠΙΝΑΚΑΣ 10. Συχνότητα εξέτασης κατά Παπανικολάου.

ΕΜΒΟΛΙΟ ΚΑΤΑ ΤΟΥ HPV

| | | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|---------|---------------------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | ΘΑ ΕΚΑΝΕ/ΕΧΕΙ ΕΜΒΟΛΙΑΣΤΕΙ | 96 | 47,1 | 47,8 | 47,8 |
| | ΔΕΝ ΘΑ ΕΚΑΝΕ | 53 | 26,0 | 26,4 | 74,1 |
| | ΔΕΝ ΞΕΡΕΙ | 52 | 25,5 | 25,9 | 100,0 |
| | Total | 201 | 98,5 | 100,0 | |
| Missing | 999 | 3 | 1,5 | | |
| Total | | 204 | 100,0 | | |

ΠΙΝΑΚΑΣ 11. Απόψεις σχετικά με τον εμβολιασμό κατά του HPV.

ΧΡΗΣΗ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΟΥ

| | | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-------|-------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | ΝΑΙ | 65 | 31,9 | 31,9 | 31,9 |
| | ΟΧΙ | 139 | 68,1 | 68,1 | 100,0 |
| | Total | 204 | 100,0 | 100,0 | |

ΠΙΝΑΚΑΣ 12. Χρήση προφυλακτικού.

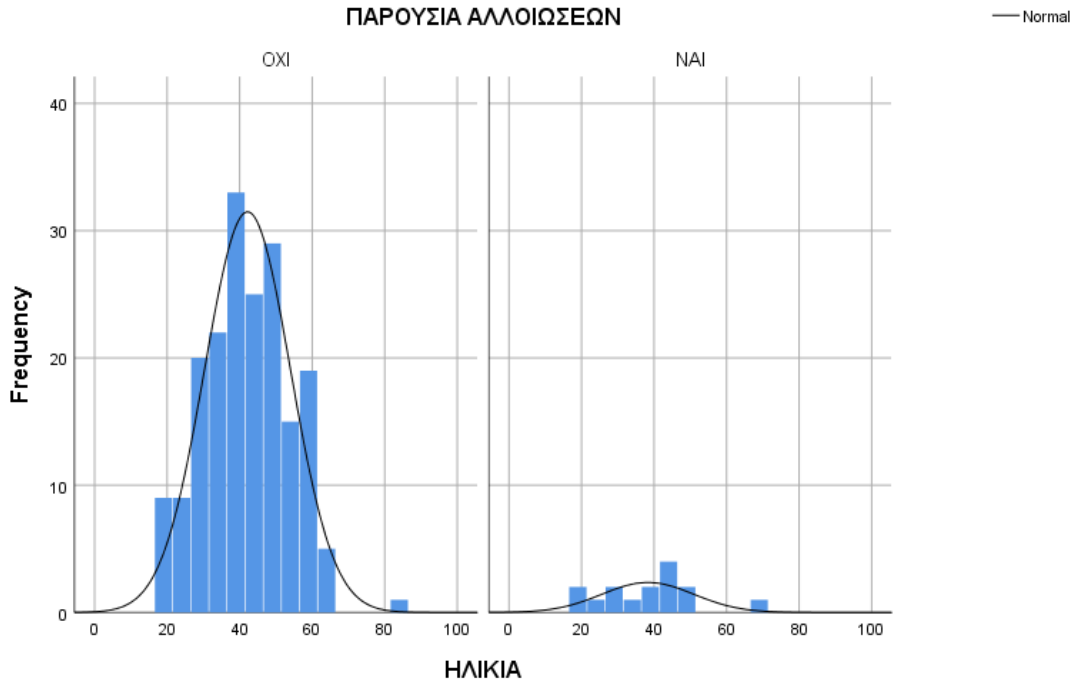
ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

| | | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-------|--|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | ΕΛΕΥΘΕΡΟ | 119 | 58,3 | 58,3 | 58,3 |
| | ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟΣ (ΩΟΘΗΚΩΝ/ΜΗΤΡΑΣ/ΤΡΑΧΗΛΟΥ) | 12 | 5,9 | 5,9 | 64,2 |
| | ΣΕ ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ | 73 | 35,8 | 35,8 | 100,0 |
| | Total | 204 | 100,0 | 100,0 | |

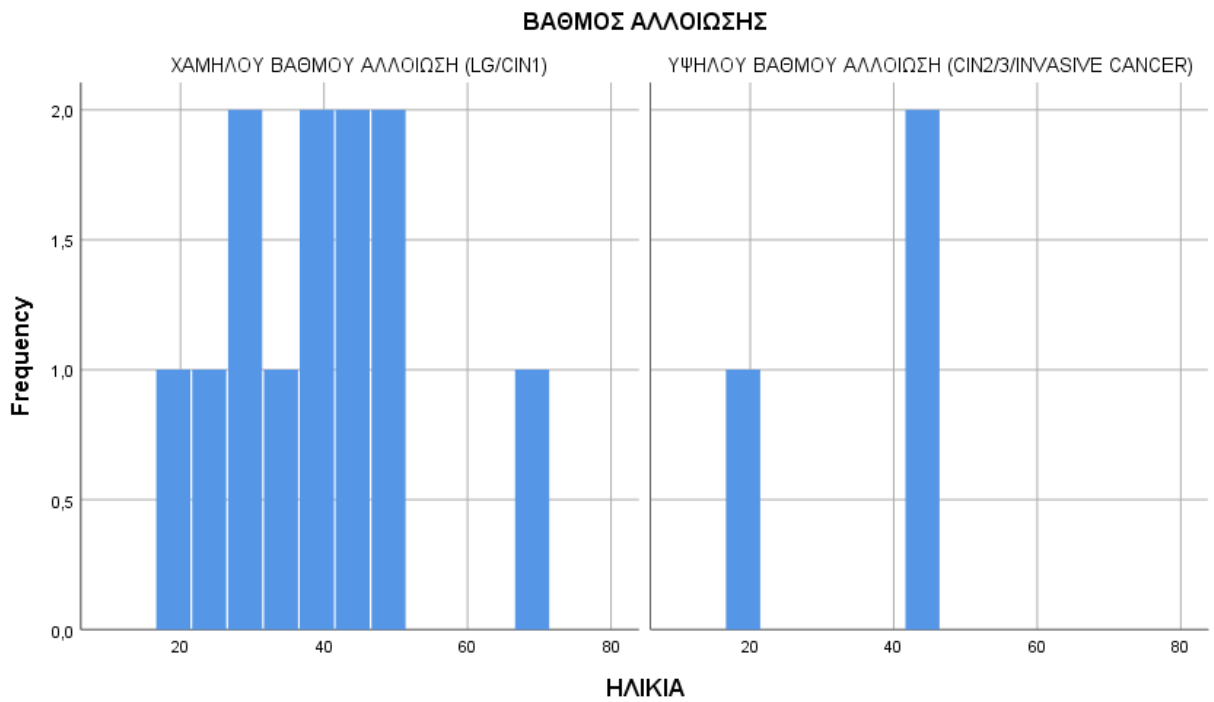
ΠΙΝΑΚΑΣ 13. Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου.

2.1

Η μέση ηλικία εμφάνισης αλλοιώσεων ήταν τα 41.7 έτη. Πιο συγκεκριμένα, η μέση ηλικία εμφάνισης στις 12 γυναίκες με μία χαμηλού βαθμού βλάβη ήταν τα 39 έτη, ενώ στις 3 γυναίκες με υψηλού βαθμού βλάβη ήταν τα 35 έτη.



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1. Κατανομή ηλικίας σε σχέση με την εμφάνιση αλλοιώσεων.



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2. Κατανομή ηλικίας σε σχέση με τον βαθμό της αλλοίωσης.

Από τους παράγοντες που ελέγχθηκαν, η οικογενειακή κατάσταση φαίνεται να σχετίζεται με την εμφάνιση αλλοιώσεων (p -value<0.01), το μορφωτικό επίπεδο (οι γυναίκες που είχαν ολοκληρώσει τριτοβάθμια εκπαίδευση είχαν σχεδόν 3 φορές παραπάνω πιθανότητα να εμφανίσουν κάποια αλλοίωση σε σχέση με τις γυναίκες που είχαν ολοκληρώσει μόνο πρωτοβάθμια εκπαίδευση, p -value<0,047) καθώς και ο αριθμός των σεξουαλικών συντρόφων (p -value<0.03).

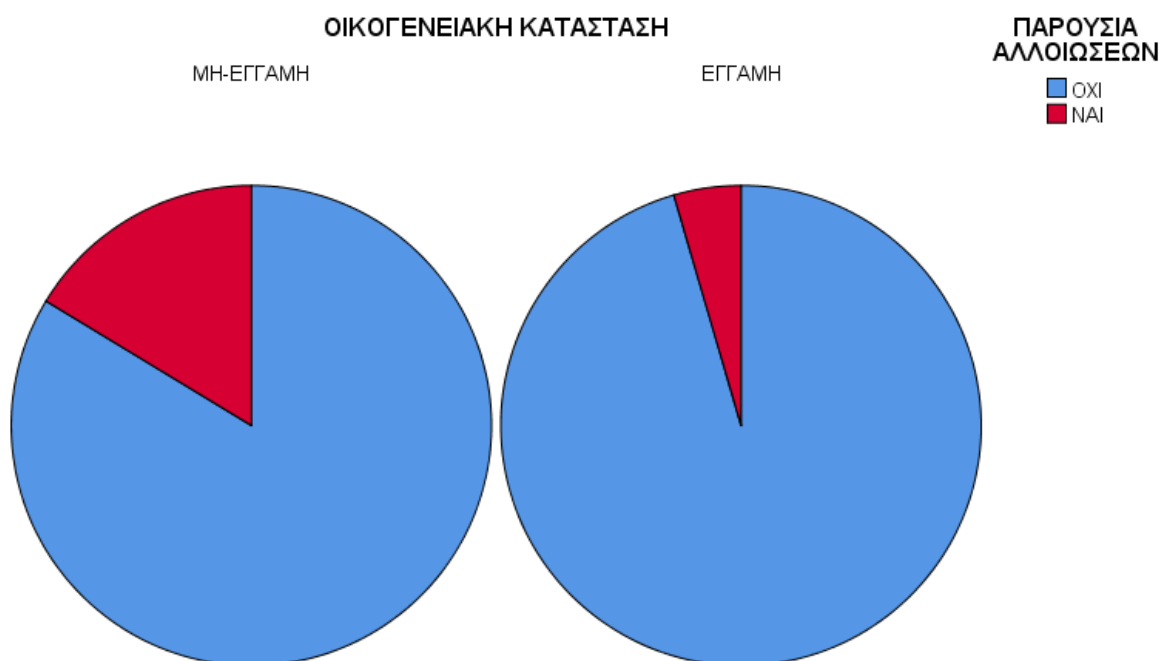
Chi-Square Tests

| | Value | df | Asymptotic Significance (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) | Point Probability |
|------------------------------------|--------------------|----|-----------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------|
| Pearson Chi-Square | 7,623 ^a | 1 | ,006 | ,011 | ,011 | |
| Continuity Correction ^b | 5,988 | 1 | ,014 | | | |
| Likelihood Ratio | 6,512 | 1 | ,011 | ,024 | ,011 | |
| Fisher's Exact Test | | | | ,011 | ,011 | |
| Linear-by-Linear Association | 7,586 ^c | 1 | ,006 | ,011 | ,011 | ,008 |
| N of Valid Cases | 204 | | | | | |

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,60.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is -2,754.

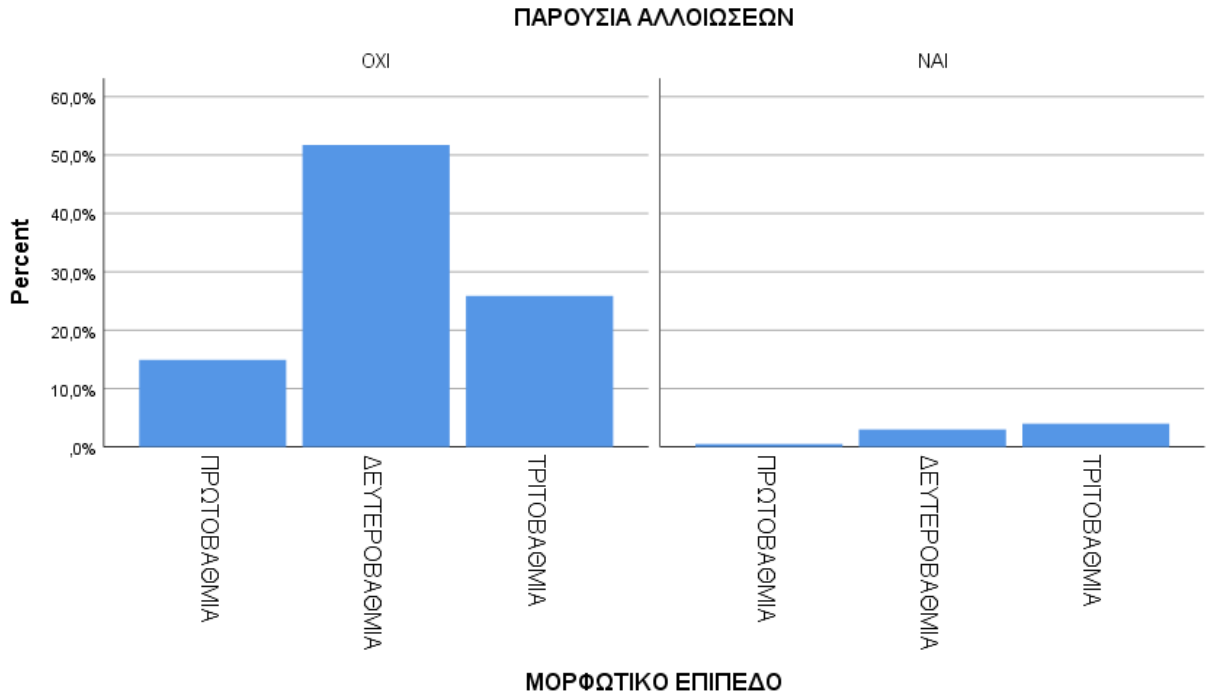


ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3. Εμφάνιση αλλοιώσεων σε σύγκριση με την οικογενειακή κατάσταση των γυναικών.

Variables in the Equation

| | | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) |
|---------------------|----------|--------|------|--------|----|------|--------|
| Step 1 ^a | ΜΟΡΦΩΣΗ2 | 1,080 | ,543 | 3,961 | 1 | ,047 | 2,945 |
| | Constant | -2,952 | ,388 | 57,969 | 1 | ,000 | ,052 |

a. Variable(s) entered on step 1: ΜΟΡΦΩΣΗ2.

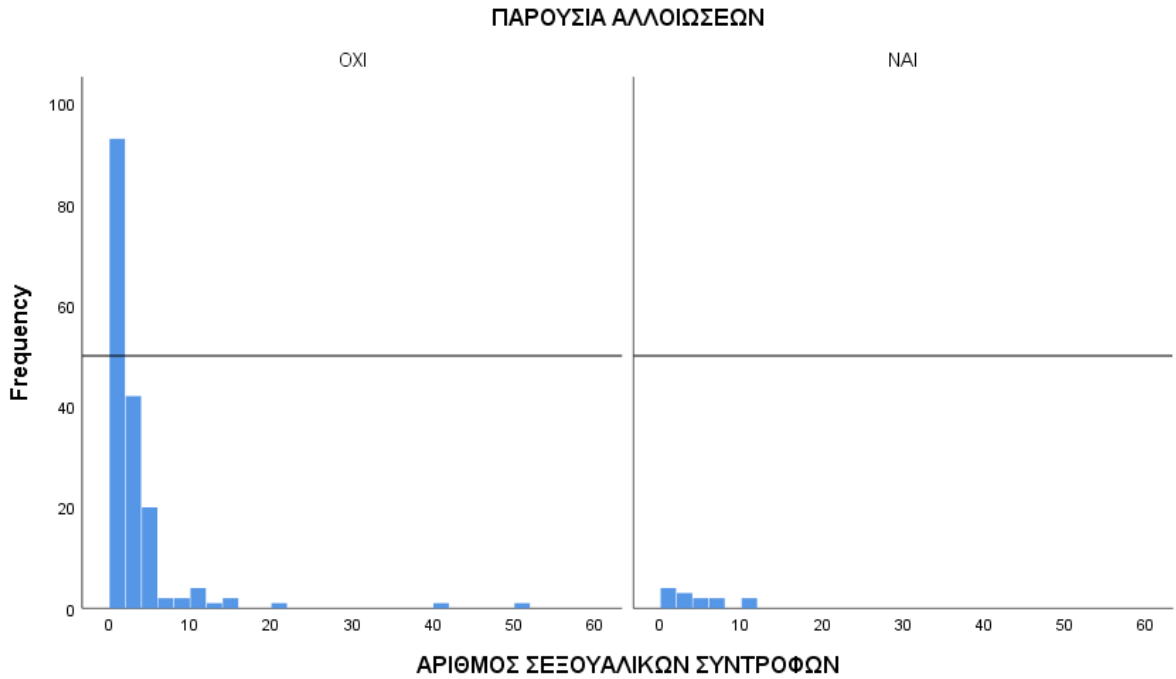


ΠΙΝΑΚΑΣ 14. Σύγκριση της εμφάνισης αλλοιώσεων με τον μορφωτικό επίπεδο.

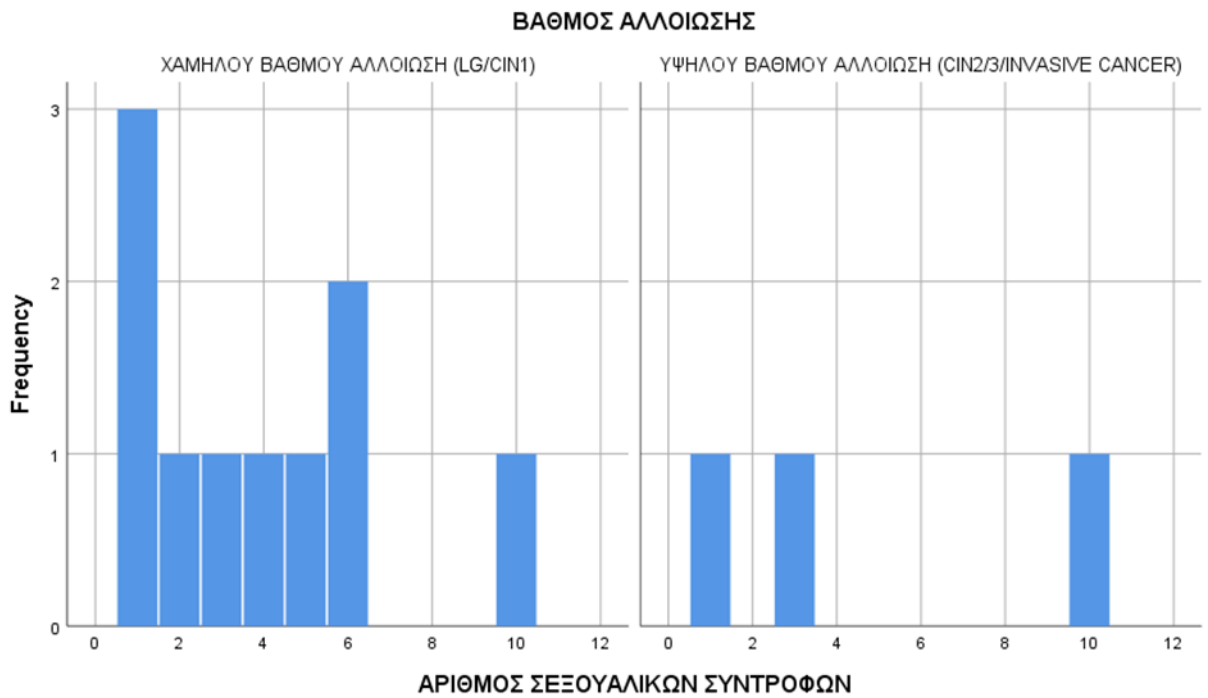
Test Statistics^a

| | ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΩ Ν ΣΥΝΤΡΟΦΩΝ |
|------------------------|---|
| Mann-Whitney U | 736,500 |
| Wilcoxon W | 15101,500 |
| Z | -2,152 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | ,031 |
| Exact Sig. (2-tailed) | ,030 |
| Exact Sig. (1-tailed) | ,018 |
| Point Probability | ,000 |

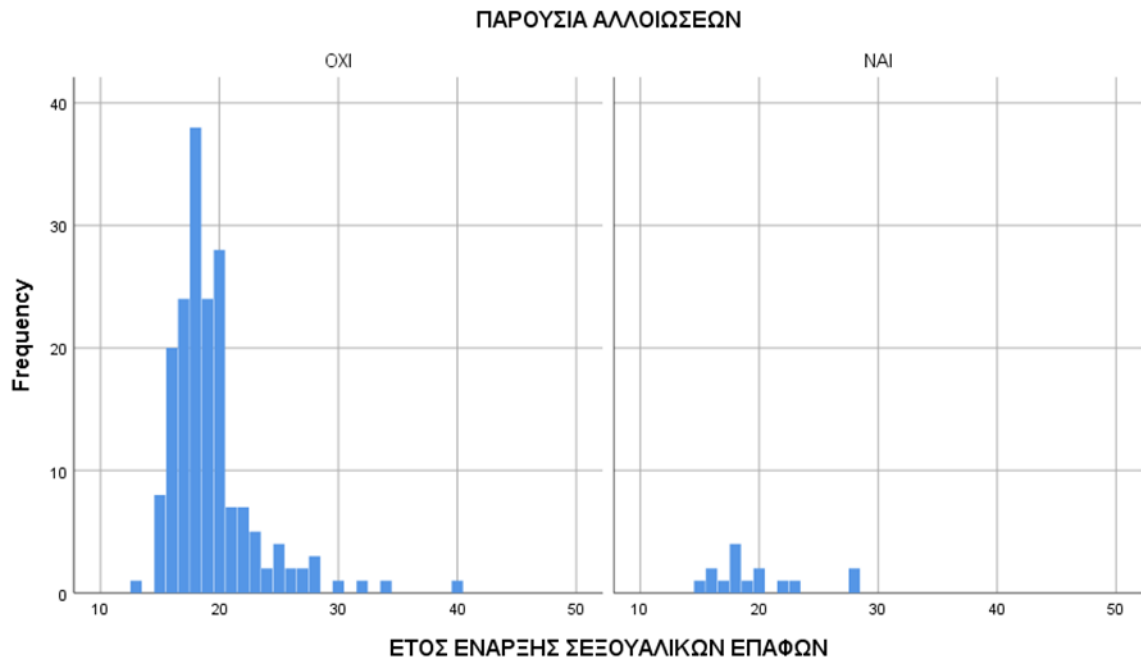
a. Grouping Variable: ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4. Συσχέτιση της παρουσίας αλλοιώσεων με τον αριθμό των σεξουαλικών συντρόφων που είχε μια γυναίκα στη ζωή της.



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 5. Σύγκριση του βαθμού αλλοίωσης της βλάβης με τον συνολικό αριθμό σεξουαλικών συντρόφων των γυναικών.



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 6. Εμφάνιση αλλοιώσεων σε σύγκριση με την ηλικία έναρξης των σεξουαλικών επαφών των γυναικών.

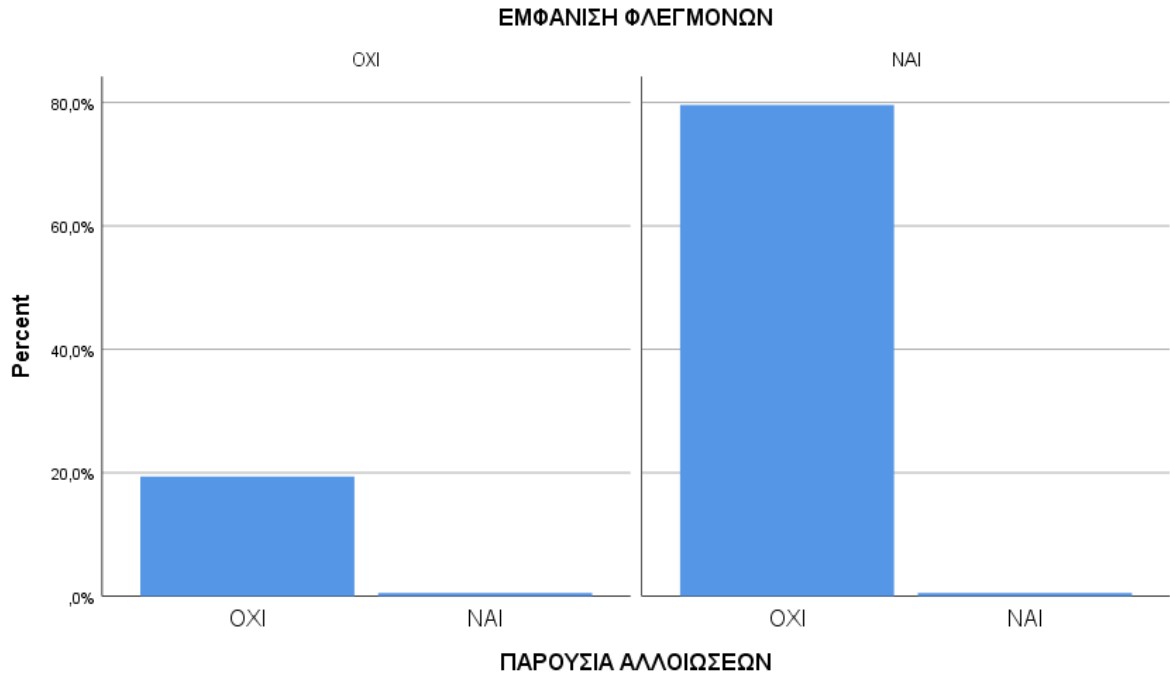
Τέλος, στατιστικά σημαντική φαίνεται να είναι και η σχέση μεταξύ ύπαρξης κάποιας φλεγμονής στο κατώτερο γεννητικό σύστημα των γυναικών και την εμφάνιση κάποιας μορφής αλλοίωσης ($p\text{-value} < 0.03$).

Test Statistics

| | ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ | ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΝ |
|-------------------|----------------------|----------------------|
| Chi-Square | 148,412 ^a | 8,948 ^b |
| df | 1 | 1 |
| Asymp. Sig. | ,000 | ,003 |
| Exact Sig. | ,000 | ,003 |
| Point Probability | ,000 | ,001 |

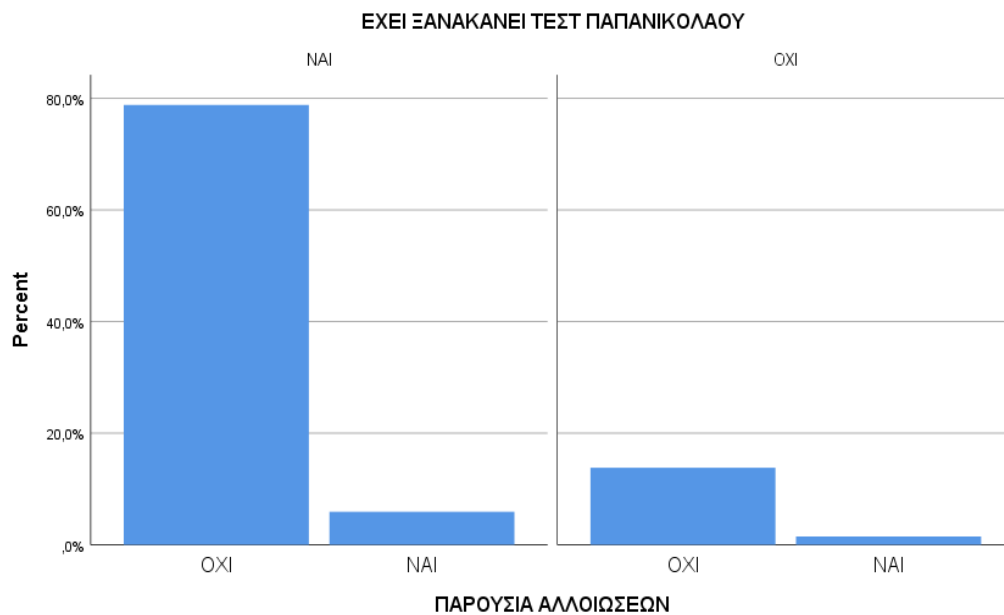
a. 0 cells (0,0%) have expected frequencies less than 5. The minimum expected cell frequency is 102,0.

b. 0 cells (0,0%) have expected frequencies less than 5. The minimum expected cell frequency is 76,5.



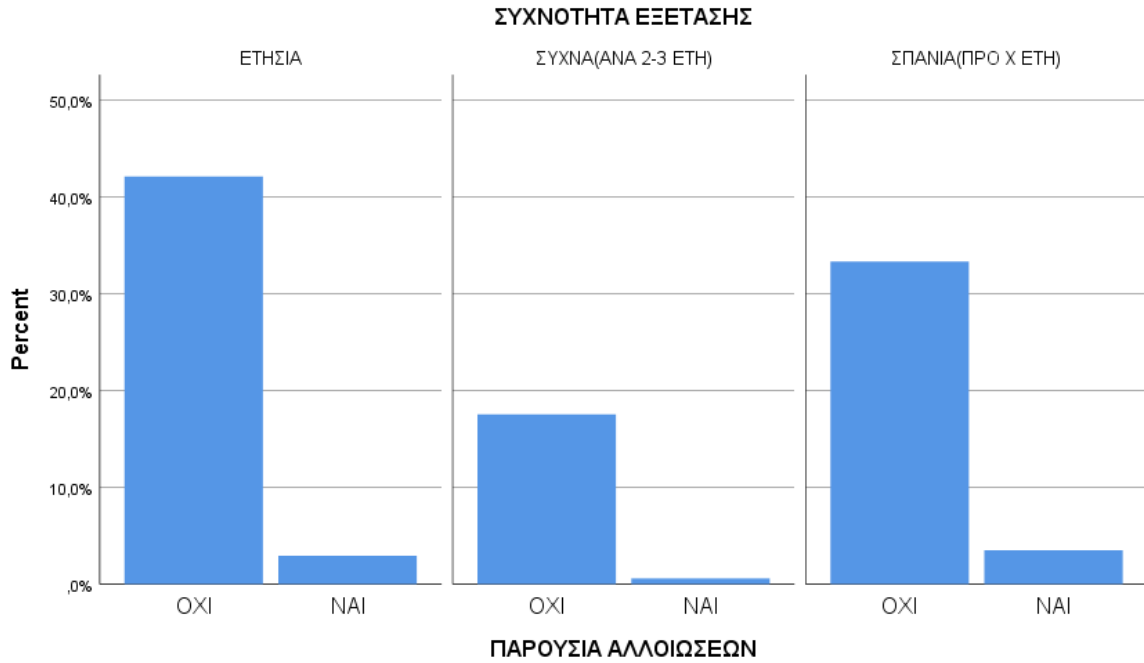
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 7. Σύγκριση της παρουσίας αλλοιώσεων με την ύπαρξη κάποιας φλεγμονής.

Ενδιαφέρον είναι να δούμε και τις σχέσεις μεταξύ της εμφάνισης αλλοιώσεων και διάφορων παραγόντων, που βάση βιβλιογραφίας σχετίζονται με αυτήν.



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 8. Σύγκριση των γυναικών με τακτικές λήψεις τεστ-παπ, σε σχέση με την εμφάνιση ή μη, αλλοιώσεων.

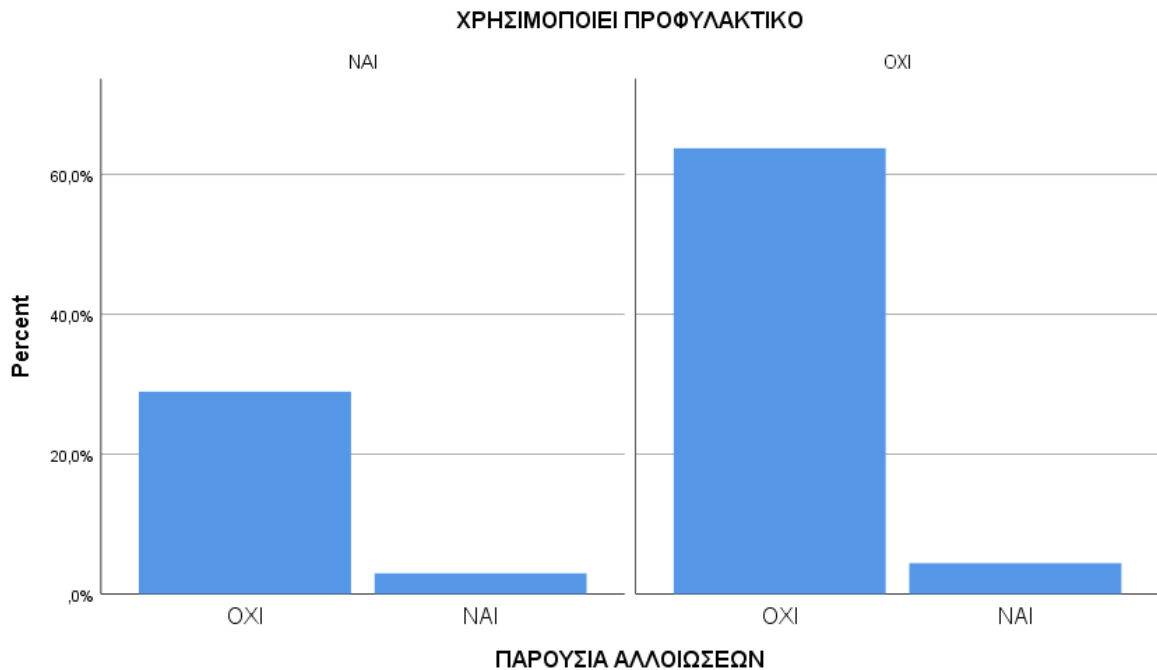
Όπως φαίνεται, σχεδόν το 80% των γυναικών που έχουν κάνει έστω και ένα τεστ-παπ, είναι αρνητικές για την εμφάνιση κάποιας κακοήθειας, υποδηλώνοντας έτσι την θετική σχέση μεταξύ σωστού screening και πρόληψης.



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 9. Εμφάνιση αλλοιώσεων συγκριτικά με την συχνότητα εξέτασης κατά Παπανικολάου.

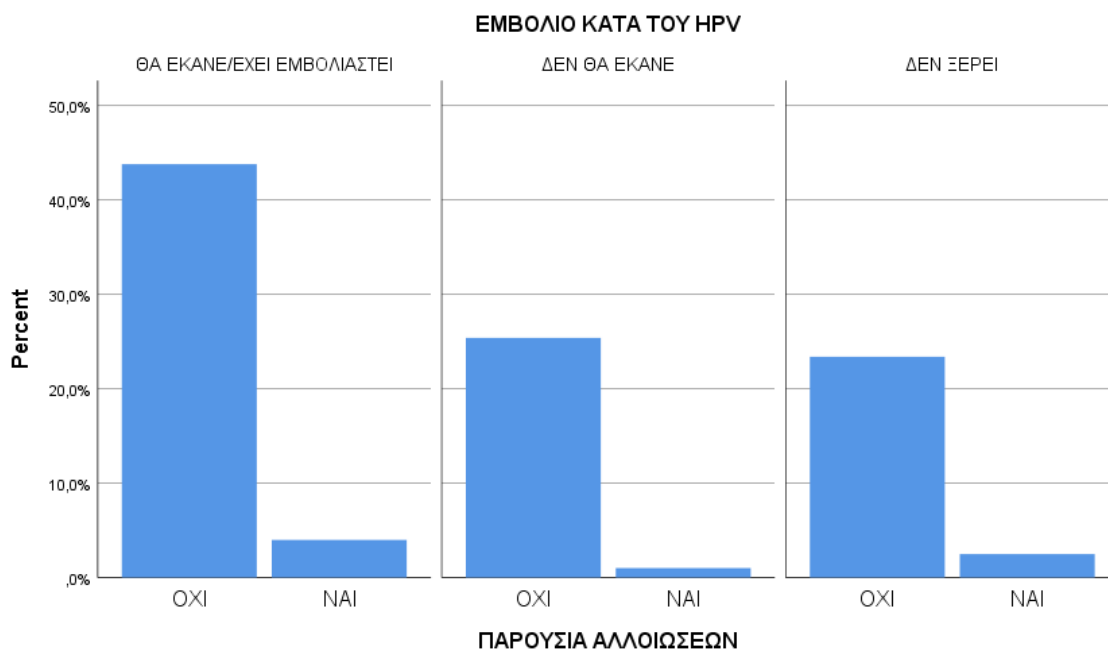
Όπως φαίνεται, το 42% των γυναικών που προσέρχονται για ετήσιο έλεγχο είναι αρνητικές για κάποια αλλοίωση.

Σημαντικό είναι να δούμε και τα μέτρα προστασίας που λαμβάνουν οι γυναίκες, μιας και είναι πλέον επιβεβαιωμένη η σχέση μεταξύ του HPV και της εμφάνισης προκαρκινικών αλλοιώσεων.



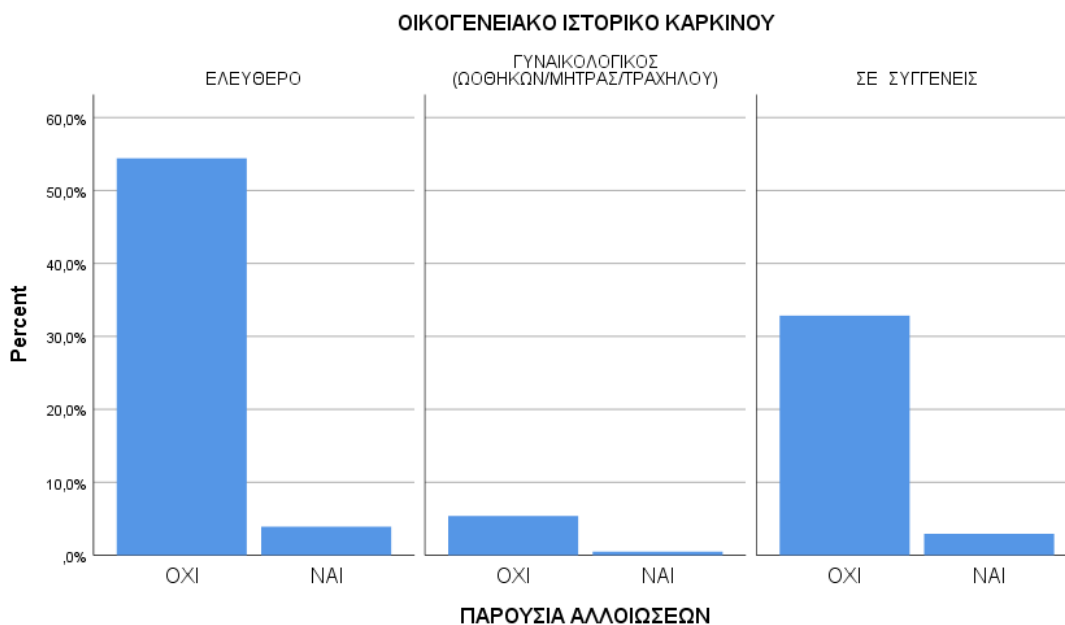
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 10. Χρήση προφυλακτικού σε σχέση με την παρουσία αλλοιώσεων.

Επίσης ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση πως γυναίκες που είτε έχουν εμβολιαστεί, είτε θα εμβολιάζονταν (όμως δεν το έχουν κάνει είτε για οικονομικούς λόγους, είτε λόγω περασμένης ηλικίας), σε ποσοστό περίπου 43% είναι αρνητικές για την εμφάνιση κάποιας αλλοίωσης.



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 11. Απόψεις σχετικά με τον εμβολιασμό σε σχέση με την εμφάνιση αλλοιώσεων.

Όσο αφορά στο ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, οι διαφορές είναι πολύ μικρές για να εξάγουμε κάποιο συμπέρασμα.



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 12. Συσχέτιση της παρουσίας αλλοιώσεων με το οικογενειακό ιστορικό γυναικολογικού καρκίνου και με το οικογενειακό ιστορικό κάποιου άλλου καρκίνου σε συγγενείς α' και β' βαθμού.

2.2

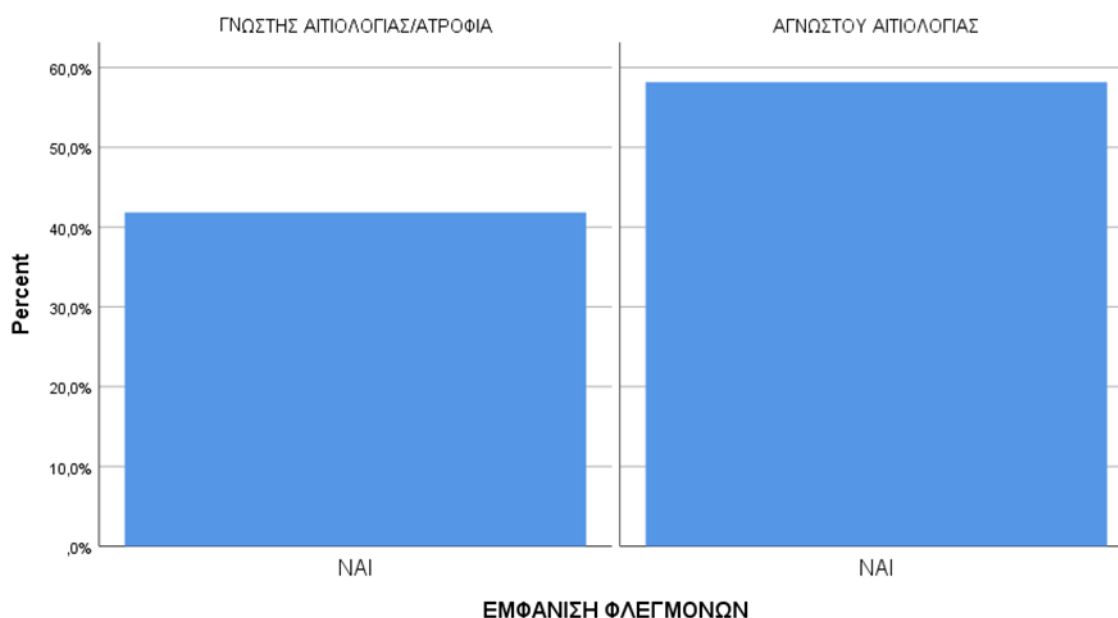
Να αναφέρουμε σε αυτό το σημείο, πως όσο αφορά την εμφάνιση φλεγμονών, η εξέταση κατά Παπανικολάου δεν είναι ειδική να αναγνωρίσει κάθε φλεγμονή που υπάρχει στο γυναικείο γεννητικό σύστημα, αλλά στα αποτελέσματα ενημερώνει τις γυναίκες προκειμένου να μπορέσουν να κάνουν περαιτέρω εξετάσεις για την ταυτοποίηση της αιτιολογίας. Παρόλα αυτά, σε κάποιες περιπτώσεις, όπως για παράδειγμα στην ύπαρξη βακτηριακής κολπίτιδας ή στην παρουσία ατροφικού επιθηλίου είναι δυνατόν να το αναφέρει. Επίσης σε μεμονωμένες περιπτώσεις, βλέπουμε πως αναφέρει και πιο ειδικά μικρόβια, όπως ο αιμόφιλος της ινφλουένζας και τα χλαμύδια.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΝ

| | | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|---------|-----------------------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | ΓΝΩΣΤΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ/ΑΤΡΟΦΙΑ | 64 | 31,4 | 41,8 | 41,8 |
| | ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ | 89 | 43,6 | 58,2 | 100,0 |
| | Total | 153 | 75,0 | 100,0 | |
| Missing | System | 51 | 25,0 | | |
| Total | | 204 | 100,0 | | |

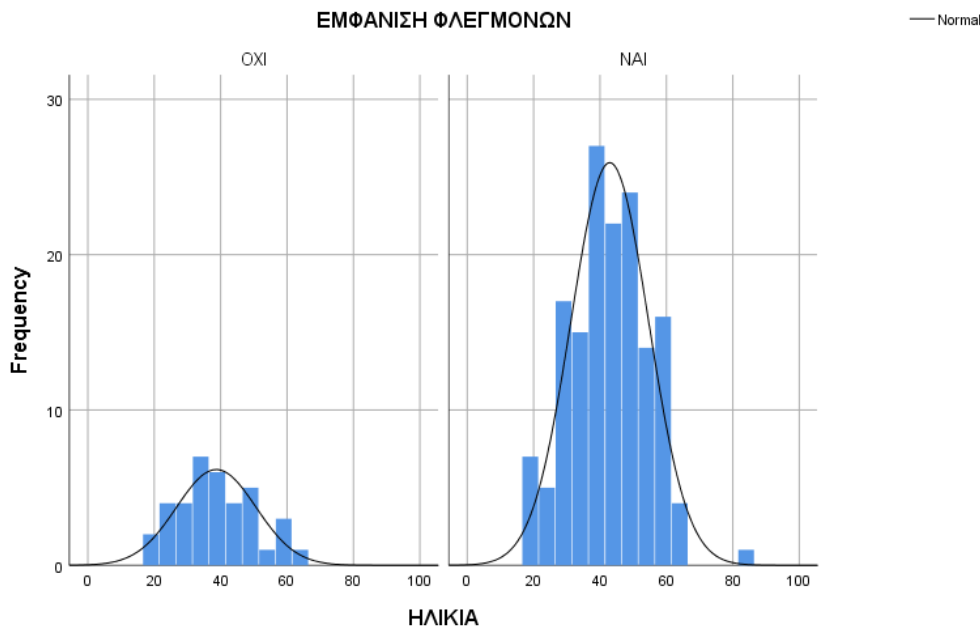
ΠΙΝΑΚΑΣ 15. Κατηγοριοποίηση των φλεγμονών μεταξύ γνωστής αιτιολογίας βάση αποτελέσματος τεστ-παπ και αγνώστου.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΝ



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 13. Κατηγοριοποίηση φλεγμονών μεταξύ γνωστής και άγνωστης αιτιολογίας.

Σχετικά με την εμφάνιση φλεγμονών, η μέση ηλικία ήταν τα 42.9 έτη.



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 14. Κατανομή της εμφάνισης φλεγμονών βάση ηλικίας.

Επίσης η συχνότητα που κάνει μια γυναίκα τεστ-παπ φαίνεται πως παίζει σημαντικό ρόλο, καθώς η σπάνια εξέταση (>2-3 έτη) συμβάλει θετικά στην εμφάνιση φλεγμονών ($p\text{-value}<0.034$).

Variables in the Equation

| | | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) |
|---------------------|------------|-------|------|--------|----|------|--------|
| Step 1 ^a | ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ1 | ,127 | ,507 | ,062 | 1 | ,803 | 1,135 |
| | ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ2 | 1,077 | ,507 | 4,513 | 1 | ,034 | 2,936 |
| | Constant | 1,063 | ,266 | 15,954 | 1 | ,000 | 2,895 |

a. Variable(s) entered on step 1: ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ1, ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ2.

ΠΙΝΑΚΑΣ 16. Συσχέτιση της συχνότητας εξέτασης των γυναικών με την εμφάνιση φλεγμονών.

Το βεβαρυσμένο οικογενειακό ιστορικό της γυναίκας με εμφάνιση κάποιου γυναικολογικού καρκίνου σε συγγενείς α' και β' βαθμού φαίνεται επίσης ότι επηρεάζει την εμφάνιση φλεγμονών ($p\text{-value}<0.031$).

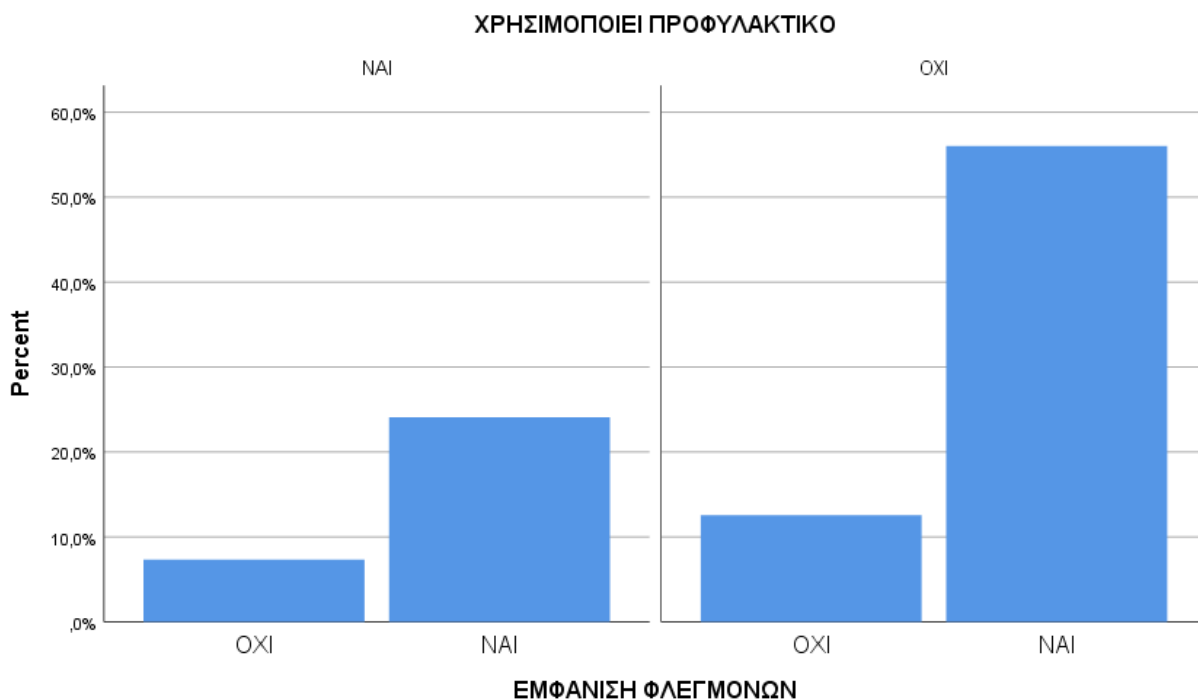
Variables in the Equation

| | | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) |
|---------------------|-----------|--------|------|--------|----|------|--------|
| Step 1 ^a | ΙΣΤΟΡΙΚΟ1 | -1,384 | ,642 | 4,648 | 1 | ,031 | ,251 |
| | ΙΣΤΟΡΙΚΟ2 | -,561 | ,389 | 2,081 | 1 | ,149 | ,570 |
| | Constant | 1,721 | ,263 | 42,692 | 1 | ,000 | 5,588 |

a. Variable(s) entered on step 1: ΙΣΤΟΡΙΚΟ1, ΙΣΤΟΡΙΚΟ2.

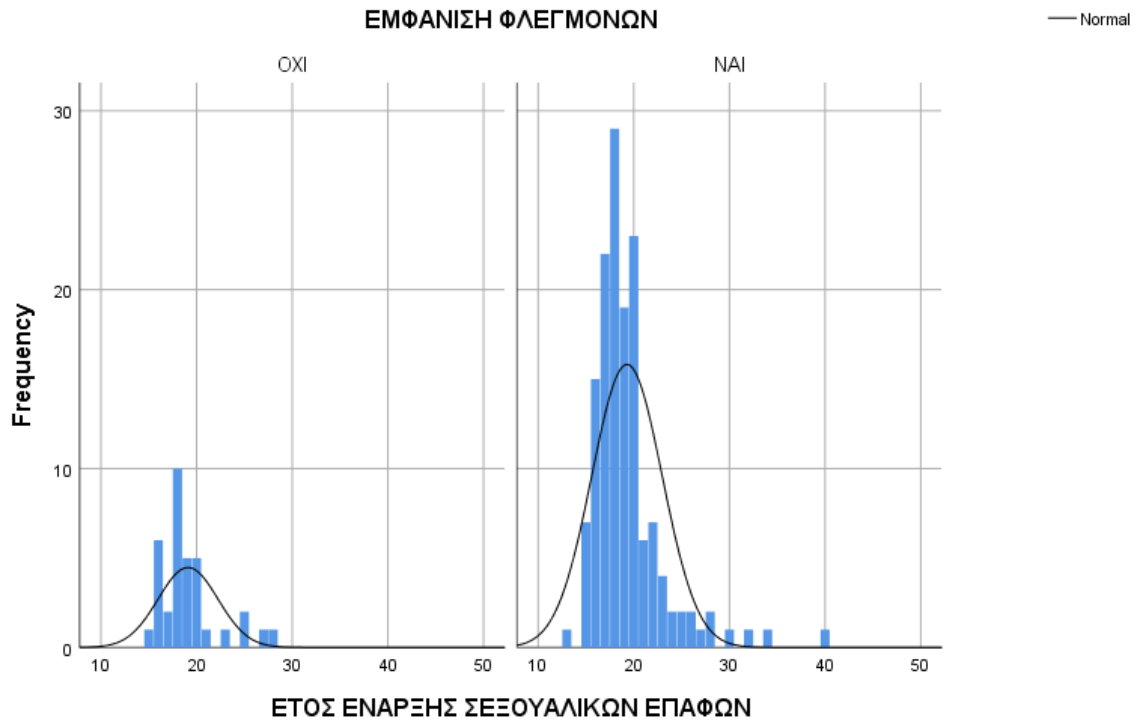
ΠΙΝΑΚΑΣ 17. Συσχέτιση του οικογενειακού ιστορικού της γυναίκας με την εμφάνιση φλεγμονών.

Παρόλο που στο δείγμα μας δεν φαίνεται να υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση, παρατηρούμε πως το ποσοστό των γυναικών που δεν χρησιμοποιούν προφυλακτικό, εμφανίζουν σε μεγάλο βαθμό φλεγμονές του κατώτερου γεννητικού συστήματος (57%).



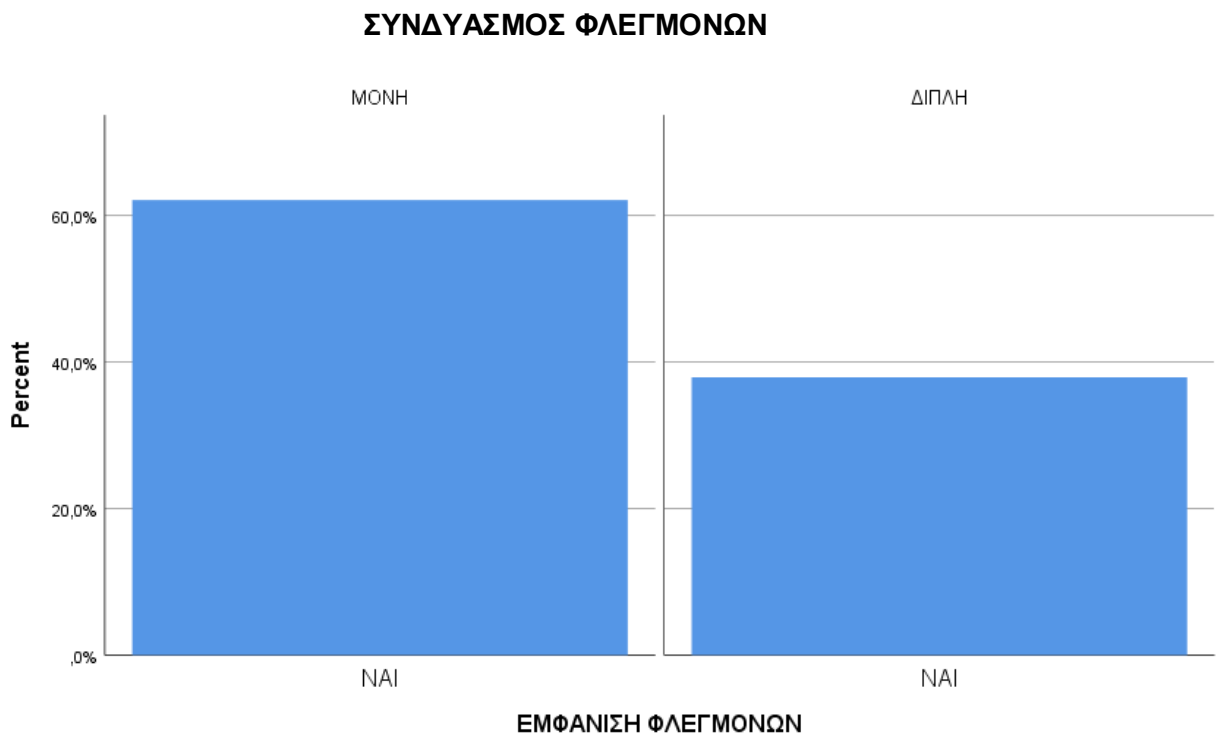
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 15. Εμφάνιση φλεγμονών συγκριτικά με τη χρήση ή μη προφυλακτικού.

Κάτι που σε συνδυασμό με τη μικρή ηλικία έναρξης των σεξουαλικών επαφών, καθιστά σημαντικό το ζήτημα της σωστής ενημέρωσης των κοριτσιών σχετικά με την σεξουαλική υγεία και την προστασία έναντι των ΣΜΝ.



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 16. Εμφάνιση φλεγμονών συγκριτικά με το έτος έναρξης των σεξουαλικών επαφών.

Στο δείγμα μας παρατηρείται μεγάλο ποσοστό γυναικών (48%) που παρουσιάζουν μια διπλή φλεγμονή, για παράδειγμα κολπίτιδα και τραχηλίτιδα, κάτι που συνηγορεί για την ύπαρξη μικροβίων που βλάπτουν πολλαπλώς το γεννητικό σύστημα γι' αυτό και χρήζουν έγκαιρης διάγνωσης και θεραπείας.



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 17. Συνδυασμός φλεγμονών.

2.3

Όπως παρατηρούμε από το σύνολο του δείγματος, σε ένα ηλικιακό γκρουπ από 18 έως και 82 ετών, το μεγαλύτερο ποσοστό αλλοιώσεων εμφανίζεται κοντά στα 40 έτη, κάτι το οποίο εξηγείται βάση της φυσικής ιστορίας του HPV και του μεγάλου χρόνου επώασης που χρειάζεται ο ιός προκειμένου να εισχωρήσει στις κυτταρικές στοιβάδες και να προκαλέσει τις καρκινογόνες μεταλλάξεις, κάτι που συνάδει ως εύρημα και με προηγούμενες μελέτες που έχουν γίνει σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου, όπως αυτή του Qingwei Zhang et al, το 2016.

Στην έρευνα μας στατιστικά σημαντική φάνηκε πως είναι η σχέση μεταξύ μιας φλεγμονής του κατώτερου γεννητικού συστήματος των γυναικών και την εμφάνιση μιας προκαρκινικής αλλοίωσης, κάτι που συμφωνεί και με προϋπάρχουσες μελέτες, καθώς είναι γνωστό πως η χρόνια φλεγμονή μειώνει την κυτταρική ανοσία, κάνοντας την HPV λοίμωξη να παραμένει περισσότερο και να μην μπορεί να θεραπευτεί εύκολα.

Επίσης, τόσο στην έρευνα μας, όσο και σε προηγούμενες μελέτες (Luisa Del RoAo-Ospira et al, 2016), στατιστικά σημαντική φαίνεται πως είναι και η σχέση μεταξύ της εμφάνισης αλλοιώσεων και του συνολικού αριθμού των σεξουαλικών συντρόφων που μια γυναίκα είχε στη ζωή της, το οποίο βρίσκεται και σε συνέχεια με το έτος έναρξης των σεξουαλικών επαφών. Σημαντικό είναι εδώ να αναφερθεί, πως ένα μεγάλο ποσοστό των γυναικών του δείγματος έχουν γεννηθεί και έχουν περάσει την περισσότερη ζωή τους μακριά από μεγάλα αστικά κέντρα, κάτι που εξηγεί την μικρή ηλικία έναρξης σεξουαλικών επαφών, μιας και αυτές οι γυναίκες παντρεύονταν από σχετικά μικρή ηλικία.

Από τα αποτελέσματα της μελέτης και σε ακολουθία με προηγούμενες μελέτες όπως αυτή της Samantha E.Rudolph et al το 2016, φαίνεται πως στατιστικά σημαντική είναι και η σχέση της οικογενειακής κατάστασης, καθώς μη-έγγαμες ή χωρισμένες γυναίκες εμφάνισαν σε μεγαλύτερο ποσοστό αλλοιώσεις, κάτι που εξηγείται από την συχνή εναλλαγή των ερωτικών συντρόφων, αλλά και από τη συμπεριφορά του HPV ιού ως σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα και συνεπώς την μόλυνση των γυναικών μέσω της σεξουαλικής οδού.

Σε προηγούμενες μελέτες (S.Francia et al, 2009) είχε γίνει λόγος για συσχέτιση της εμφάνισης αλλοιώσεων με το χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό στάτους των γυναικών. Η θεωρία πίσω από αυτή τη σκέψη είναι πως γυναίκες αυτού του γκρουπ έχουν περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως το μη-επαρκές screening, την πολυτοκία και πιθανώς μια πιο επικίνδυνη σεξουαλική συμπεριφορά. Στην μελέτη μας δεν φάνηκε κάτι τέτοιο, το αντίθετο μάλιστα. Στατιστικά σημαντική φάνηκε να είναι η σχέση μεταξύ των γυναικών που είχαν ολοκληρώσει τριτοβάθμια εκπαίδευση σε σχέση με τις γυναίκες των άλλων βαθμίδων.

Αν και δεν φαίνεται να υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της εμφάνισης αλλοιώσεων και της χρήσης προφυλακτικού αλλά και της συχνότητας που προσέρχονται οι γυναίκες για γυναικολογικό έλεγχο, αξίζει να σημειωθεί, πως ακόμη και γυναίκες που χρησιμοποιούν προφυλακτικό έχουν εμφανίσει κάποιας μορφής αλλοίωση, κάτι που συνεπάγεται στην ανάγκη σωστού και ετήσιου ελέγχου καθώς και στην χρήση εμβολίου για να μειωθούν ακόμη περισσότερο τα ποσοστά αυτά. Αν και ένας κατά Παπανικολάου έλεγχος είναι αρκετός για να μειώσει αυτόν τον κίνδυνο,

η μικρή συχνότητα του screening σε μεγάλα χρονικά διαστήματα αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης μιας φλεγμονής σε μεγάλο βαθμό, καθιστώντας το στατιστικά σημαντικό.

Επίσης στατιστικά σημαντική είναι και η σχέση μεταξύ της εμφάνισης φλεγμονών και του οικογενειακού ιστορικού των γυναικών, καθώς φαίνεται πως γυναίκες με συγγενείς α' βαθμού που είχαν εμφανίσει κάποιον γυναικολογικό καρκίνο, έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν μια παθολογία του κατώτερου γεννητικού συστήματος.

Η αδυναμία αυτής της μελέτης ήταν ο μικρός αριθμός δείγματος, καθώς το ποσοστό των γυναικών που προσέρχεται στα πρωτοβάθμια κέντρα υγείας για τον ετήσιο έλεγχο είναι μικρό, ειδικά σε περιοχές που βρίσκονται σε σχετικά όχι και τόσο μεγάλη απόσταση από ένα μεγάλο νοσοκομείο ή από κάποιο ιδιωτικό κέντρο περίθαλψης. Επίσης, μιας και ο σκοπός της μελέτης ήταν να μελετηθούν οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνιση αλλοιώσεων και φλεγμονών του κατώτερου γεννητικού συστήματος και σε συνδυασμό με τη μειωμένη ανταποκρισιμότητα των γυναικών, δεν ήταν εύκολο να πάρουμε πιο συγκεκριμένα δεδομένα σχετικά με τον τύπο του HPV ιού που προκάλεσε τη βλάβη ή το μικροοργανισμό που προξένησε τη φλεγμονή (με εξαίρεση κάποιες περιπτώσεις).

Το προτέρημα αυτής της έρευνας ήταν η λήψη ενός ερωτηματολογίου με πολλούς παράγοντες που σχετίζονται με την καθημερινότητα και το ιστορικό των γυναικών, προκειμένου να μελετηθούν ξεχωριστά αλλά και σε συνδυασμό, ώστε να βρεθούν εκείνοι που επηρεάζουν την εμφάνιση αλλοιώσεων στον ελληνικό πληθυσμό. Τα ευρήματα υπονοούν πως μεγαλύτερος αριθμός δείγματος και από άλλα πρωτοβάθμια κέντρα φροντίδας θα μπορούσαν να μας δώσουν μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα όσο αφορά στην κατάσταση που επικρατεί στις περιοχές μακριά από μεγάλα αστικά κέντρα, προκειμένου να σχεδιαστούν κατάλληλες καμπάνιες διαχείρισης και πρόληψης του HPV και των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων.

2.

Τα συνεχώς αυξανόμενα ποσοστά HPV και άλλων ΣΜΝ ανάμεσα σε νέους ανθρώπους υποδεικνύουν την ανάγκη για αποτελεσματικές στρατηγικές πρόληψης και αντιμετώπισης. Συμπεριφορικές παρεμβάσεις για τις νέες γυναίκες στοχεύουν στην προώθηση υγιούς σεξουαλικής συμπεριφοράς σχετικά με την μετάδοση των ΣΜΝ, μέσω της χρήσης προφυλακτικών. Οι μελλοντικές αξιολογήσεις θα πρέπει να επικεντρώνονται στον HPV και στην σχέση του με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, με μακροπρόθεσμο follow-up για να αξιολογηθεί η αλλαγή της συμπεριφοράς, τα ποσοστά της λοίμωξης HPV, και η πρόοδος του σε καρκίνου του τραχήλου. (62)

Δυστυχώς, είναι γεγονός πως θέματα που σχετίζονται με την εμπιστευτικότητα έχουν συσχετιστεί με τη μη-εύρεση επαγγελματιών υγείας για θέματα που αφορούν τη σεξουαλική υγεία στους νέους. Διεθνώς, 12.7% των σεξουαλικά έμπειρων εφήβων και νέων ενηλίκων που ήταν στο ασφαλιστικό ταμείο των γονιών τους δεν θα αναζητούσαν ιατρική βοήθεια σχετικά με την σεξουαλική και αναπαραγωγική υγεία, λόγω του φόβου ότι οι γονείς τους μπορεί να το μάθαιναν. Αυτό ήταν υψηλότερο ανάμεσα σε ηλικίες 15-17 ετών (22.6%). Συνολικά, αυτά τα άτομα ανέφεραν χαμηλότερο ποσοστό κάλυψης από υπηρεσίες υγείας πάνω σ' αυτόν τον τομέα. Παρόλα αυτά, η λήψη μιας αξιολόγησης παραγόντων κινδύνου και η εξέταση για χλαμύδια, ήταν υψηλότερη ανάμεσα σε άτομα ηλικίας 15-17 ετών που αφιερώσανε χρόνο μόνοι τους με έναν επαγγελματία υγείας.(63)

Σε μια μεγάλη μελέτη που έγινε στο πανεπιστήμιο της Σεβίλλης από τη Fatima Leon-Larios et al το 2017, προκειμένου να αξιολογηθούν οι παράγοντες που σχετίζονται με την σεξουαλική υγεία και τις αντισυλληπτικές μεθόδους σε φοιτητές, έδειξε ότι υπάρχουν παράγοντες που συνεισφέρουν σε μια πιο ασφαλή σεξουαλική συμπεριφορά, αν και παρατηρείται έλλειψη στον τομέα της εκπαίδευσης ακόμη και σε πανεπιστημιακό επίπεδο προκειμένου οι φοιτητές να αποφεύγουν τις επικίνδυνες συμπεριφορές. Οι συμμετέχοντες της έρευνας αυτής ήταν σεξουαλικά ενεργοί, με τα προφυλακτικά και τα αντισυλληπτικά χάπια να είναι οι πιο συχνές μέθοδοι αντισύλληψης που χρησιμοποιούνταν. Πολλοί ανέφεραν την ύπαρξη σεξουαλικής επαφής κάτω από την επήρεια αλκοόλ και ναρκωτικών ουσιών. Οι γνώσεις τους σχετικά με τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα ήταν ελλιπείς και θα πρέπει να βελτιωθεί. Οι συμμετέχοντες που είχαν παρακολουθήσει μαθήματα σχετικά με το θέμα, εμφάνιζαν μια πιο υγιή σεξουαλική συμπεριφορά. Το φύλο είναι ένας παράγοντας που πρέπει να ληφθεί υπόψιν, καθώς φάνηκε ότι οι γυναίκες είχαν λιγότερο επικίνδυνες συμπεριφορές σε σχέση με τους άνδρες και είχαν περισσότερες γνώσεις σχετικά με τις σεξουαλικές και ιατρικές μεθόδους. Οι έφηβοι και οι νεαροί ενήλικες είναι σεξουαλικά πιο ενεργοί συγκριτικά με όλα τα ηλικιακά γκρουπ του πληθυσμού. Εμφανίζουν όμως πιο επικίνδυνες συμπεριφορές, πρώιμη έναρξη σεξουαλικών επαφών, απρογραμμάτιστο σεξ και εναλλαγή συντρόφων. Η μη-χρήση αντισύλληψης έχει επιπτώσεις, όχι μόνο τις ανεπιθύμητες κυήσεις, αλλά και μετάδοση ΣΜΝ. Τα ποσοστά μετάδοσης ανάμεσα στους νέους είναι υψηλότερα. Υπολογίζεται ότι τα ποσοστά ανάμεσα στις ηλικίες 15-24 ετών αντιπροσωπεύουν σχεδόν το 50% όλων των νέων ΣΜΝ. Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ., κάθε χρόνο, συμβαίνουν 367 εκ. νέες λοιμώξεις που οφείλονται σε ένα από τα 4 πιο γνωστά ΣΜΝ: χλαμύδια, γονόρροια, σύφιλη ή τριχομονάδες. Γνώσεις, συμπεριφορές και απόψεις που σχετίζονται με την αντισύλληψη και τις σεξουαλικές συμπεριφορές είναι κρίσιμης σημασίας για να επιτευχθεί ένας υγιής τρόπος ζωής. Οι νέοι άνθρωποι πρέπει να μάθουν σχετικά με τη σεξουαλική υγεία, τα ΣΜΝ και την αντισύλληψη. Παρόλα αυτά, μελέτες δείχνουν ότι ακόμη και οι πληροφορίες ληφθούν, δεν είναι πάντα επαρκείς προκειμένου να επιτευχθούν τέτοιες συμπεριφορικές αλλαγές. Το

93.3% των συμμετεχόντων είχαν ήδη ξεκινήσει σεξουαλικές επαφές. Ο μέσος όρος έναρξης των σεξουαλικών επαφών ήταν τα 17.03 χρόνια και το 78.4% ήταν με τον σταθερό σύντροφο που είχαν εκείνο το διάστημα. Το 95.5% του συνόλου είχαν την εμπειρία κάποιας σεξουαλικής σχέσης. Το 41.7% δεν είχε ποτέ σεξουαλική επαφή κάτω από την επήρεια αλκοόλ, 57.2% κάποιες φορές και 1.1% πάντα κατανάλωναν αλκοόλ. Σχετικά με τη χρήση ναρκωτικών ουσιών, 82% ποτέ δεν χρησιμοποίησε, 16.7% κάποιες φορές και 1.3% πάντα. Το 52.7% δήλωσε ότι πάντα ευχαριστήθηκαν την σεξουαλική τους επαφή, το 40.7% κάποιες φορές και ποτέ το 6.6%. Ένα ποσοστό 9% ανέφερε ότι ήρθε σε επαφή με τη χρήση βίας.

Το 86.9% χρησιμοποίησε αντισύλληψη στην πρώτη τους επαφή, με το ανδρικό προφυλακτικό να χρησιμοποιείται κατά κόρον (90.6%), ενώ το 8.2% χρησιμοποίησε τη μέθοδο της διακεκομμένης συνουσίας. Στο παρόν, 8.1% χρησιμοποιούν την διακεκομμένη συνουσία σαν μέθοδο αντισύλληψης, το 64% προφυλακτικό και το 23.4% ορμονικά χάπια. Ένα συνολικό ποσοστό 32.6% έχει χρησιμοποιήσει επείγουσα αντισύλληψη, με 21.3% να έχει κάνει χρήση μόνο μια φορά και 11.4% πάνω από μια φορά. Περισσότερες γυναίκες σε σχέση με άνδρες είχαν σύντροφο και οι συμπεριφορές τους σχετικά με το σεξ ήταν πιο υγιείς. Επίσης είχαν περισσότερες γνώσεις σχετικά με τη διαχείριση των ορμονικών αντισυλληπτικών και των ιατρικών μεθόδων. Σχετικά με την αντισύλληψη, οι νέοι κάτω των 20 ετών χρησιμοποιούν περισσότερο το προφυλακτικό ως μέθοδο αντισύλληψης, ενώ σε ηλικίες 20-25 ετών χρησιμοποιούν τις ορμονικές μεθόδους. Η ηλικία δεν σχετίζεται με τη χρήση επείγουσας αντισύλληψης ή στην εκτέλεση μιας τεχνητής αποβολής. Ο αριθμός των σεξουαλικών συντρόφων στους τελευταίους 12 μήνες μειώνεται με την ηλικία και συνεπώς η συχνότητα των επαφών. Η χρήση αλκοόλ είναι πιο συχνή στο γκρουπ 20-25ετών και των ναρκωτικών στο γκρουπ άνω των 25 ετών. Συμπερασματικά, 2 στους 10 εφήβους δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη κατά την πρώτη σεξουαλική επαφή τους, κυρίως τα αγόρια. Ανάμεσα στους σεξουαλικά ενεργούς φοιτητές, το 56.8% είχαν μια σεξουαλική επαφή υπό την επήρεια αλκοόλ και 17.9% με τη χρήση ναρκωτικών ουσιών. (64)

Συνεπώς είναι σαφές πως χρειάζεται να γίνουν σωστές καμπάνιες ενημέρωσης, προκειμένου η νέα γενιά να μάθει πως να προστατεύεται έτσι ώστε να καταφέρουμε μελλοντικά να ελαττώσουμε ή ακόμη και να εξαλείψουμε τα ποσοστά των σεξουαλικών μεταδιδόμενων νοσημάτων.

BIBLIOGRAFIA

1. The American Cancer Society, Last Medical Review: October 9, 2017.
2. Emma J Crosbie, Mark H Einstein, Silvia Franceschi, Henry C Kitchener. Human papillomavirus and cervical cancer, *Lancet*; 382: 889–99, 2013.
3. I. Manini, E. Montomoli. Epidemiology and prevention of *Human Papillomavirus*, *Ann Ig* 30 (Suppl. 1): 28-32, 2018.
4. M.V.C. Santos Filho, A.P.A.D. Gurgel, C.D.P. Lobo, A.C.F. Freitas, J.C. Silva-Neto and L.A.F. Silva. Prevalence of human papillomavirus (HPV), distribution of HPV types, and risk factors for infection in HPV-positive women, *Genetics and Molecular Research* 15(1) gmr.15028315, July 15, 2016.
5. Centre for disease control and prevention, sexually transmitted diseases treatment guidelines of 2015, *MMWR* December 16, 2016.
6. National Centre for Biotechnology Information, Cervical cancer: Human papillomaviruses (HPV), Last Update: November 2017.
7. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, US National Library of Medicine, Topic last reviewed: 27 July 2018
8. Patti E. Gravitt. The known unknowns of HPV natural history, *Journal of Clin Invest.* 121(12):4593-4599, 2011
9. Kemin Li, Rutie Yin, Qingli Li, Danqing Wang. Analysis of HPV distribution in patients with cervical precancerous lesions in Western China, Li et al. *Medicine*, 96:29, 2017.
10. Elena Lopez-Diez, Sonia Perez, Manuel Carballo, Amparo Iñarrea, Angel de la Orden, Maximo Castro, Moises RodrõÁguez, Sheila Almuster, Ruben Montero, Miguel Perez, Jorge Sanchez, Antonio Ojea. Lifestyle factors and oncogenic papillomavirus infection in a high-risk male population, *PLOS ONE* | (10).1371, September 12, 2017.
11. HPV immunization schedules and strategies — Background paper for SAGE deliberations, *SCHEDULES AND STRATEGIES FOR HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV) IMMUNIZATION*, W.H.O. 2018
12. Peter Hillemanns, Phillip Soergel, Hermann Hertel, Matthias Jentschke. *Epidemiology and Early Detection of Cervical Cancer*, *Oncol Res Treat* ;39:501–506, 2016.
13. Themba G. Ginindza, Xolisile Dlamini, Maribel Almonte, Rolando Herrero, Pauline, E. Jolly, Joyce M. Tsoka-Gwegweni, Elisabete Weiderpass, Nathalie Broutet, Benn Sartorius. Prevalence of and Associated Risk Factors for High Risk Human Papillomavirus among Sexually Active Women in Swaziland, *PLOS ONE* | DOI:10.1371, January 23, 2017.
14. S. Jane Henley, Simple D. Singh, Jessica King, Reda J. Wilson, Mary Elizabeth O’Neil, A. Blythe Ryerson. *Invasive Cancer Incidence and Survival — United States, 2013*, *Morbidity and Mortality Weekly Report*, Weekly / Vol. 66 / No. 3 January 27, 2017
15. Luisa Del RõAo-Ospina, Sara Cecilia Soto-De LeoÁn, Milena Camargo, Ricardo SaÁnchez, Cindy Lizeth Mancilla, Manuel Elkin Patarroyo, Manuel Alfonso Patarroyo. The Prevalence of High-Risk HPV Types and Factors Determining Infection in Female Colombian Adolescents, *PLOS ONE* | DOI:10.1371, November 15, 2016
16. Qingwei Zhang, Wenyan Xie, Feng Wang, Rong Hong Li, Lina Cui, Huifen Wang, Xiuhong Fu, Jiayu Song. *Epidemiological Investigation and Risk Factors for Cervical Lesions:*

Cervical Cancer Screening Among Women in Rural Areas of Henan Province China, *Med Sci Monit*, 22: 1858-1865, 2016.

17. Samantha E. Rudolph, Attila Lorincz, Cosette M. Wheeler, Patti Gravitt, Eduardo Lazcano-Ponce, Leticia Torres-Ibarra, Leith León-Maldonado, Paula Ramírez, Berenice Rivera, Rubí Hernández, Eduardo L. Franco, Jack Cuzick, Pablo Méndez-Hernández, Jorge Salmerón and FRIDA Study Group. Population-based prevalence of cervical infection with human papillomavirus genotypes 16 and 18 and other high risk types in Tlaxcala, Mexico, Rudolph et al. *BMC Infectious Diseases*, 16:461, 2016.
18. Asha A. Elmi, Devendra Bansal, Anushree Acharya, Sini Skariah, Soha R. Dargham, Laith J. Abu-Raddad, Nady Mohamed-Nady, Paul Amuna, Asma A. J. Al-Thani, Ali A. Sultan. Human Papillomavirus (HPV) Infection: Molecular Epidemiology, Genotyping, Seroprevalence and Associated Risk Factors among Arab Women in Qatar, *PLOS ONE* DOI:10.1371, January 3, 2017.
19. Döbrössy L., Oroszi B., Kovács A. and Budai A. Comprehensive Programme to Prevent Cervical Cancer-the Case of Hungary, Döbrössy et al. *Int J Virol AIDS*, 3:021 ISSN: 2469-567X Volume 3 | Issue 1, 2016.
20. Hariri S, Unger ER, Sternberg M, Dunne EF, Swan D, Patel S, et al. Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2006. *J Infect Dis.*;204(4):566-73,2011.
21. National Cancer Institute, Updated: December 14, 2018
22. Cristina Lamos, Charlotte Mihaljevic, Sebastian Aulmann, Thomas Bruckner, Christoph Domschke, Markus Wallwiener, Carmen Paringer, Herbert Fluhr, Sarah Schott, Christine Dinkic, Janina Brucker, Michael Golatta, Lisa Gensthaler, Michael Eichbaum, Christof Sohn, Joachim Rom. Detection of Human Papillomavirus Infection in Patients with Vaginal Intraepithelial Neoplasia, *PLOS ONE* | DOI:10.1371/journal.pone.0167386 December 1, 2016
23. Michelle J. Khan, L. Stewart Massad, Walter Kinney, Michael A. Gold, E.J. Mayeaux Jr, Teresa M. Darragh, Philip E. Castle, David Chelmow, Herschel W. Lawson, Warner K. Huh. A common clinical dilemma: Management of abnormal vaginal cytology and human papillomavirus test results, *Gynecologic Oncology* 141 364–370, 2016.
24. Yi-Jung Lin, Lir-Wan Fan, Yu-Ching Tu. Perceived Risk of Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer among Adolescent Women in Taiwan, *Asian Nursing Research* (10)45-50, 2016.
25. S. Franceschi, M. Plummer, G. Clifford, S. de Sanjose, X. Bosch, R. Herrero, N. Muñoz and S. Vaccarella for the International Agency for Research on Cancer Multicentric Cervical Cancer Study Groups and the International Agency for Research on Cancer Human Papillomavirus Prevalence Surveys Study. Differences in the risk of cervical cancer and human papillomavirus infection by education level, *British Journal of Cancer* 101, 865 – 870, 2009.
26. Pier Luigi Lopalco. Spotlight on the 9-valent HPV vaccine, *Drug Design, Development and Therapy*:11 35–44, 2017.
27. Emiko Petrosky, Joseph A. Bocchini Jr, Susan Hariri, Harrell Chesson, C. Robinette Curtis, Mona Saraiya, Elizabeth R. Unger, Lauri E. Markowitz. Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, *MMWR* / Vol. 64 / No. 11. March 27, 2015.
28. Global Advisory Committee on Vaccine safety Statement on Safety of HPV vaccines, W.H.O., 17 December 2015

29. Dong Hoon Suh, Miseon Kim, Kyung-Hun Lee, Keun-Yong Eom, Maj Kamille Kjeldsen, Mansoor Raza Mirza, Jae-Weon Kim. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2017, *J Gynecol Oncol.* 29(2)-31, March 2018.
30. Fátima Leon-Larios and Juana Macías-Seda. Factors related to healthy sexual and contraceptive behaviors in undergraduate students at university of Seville: a cross-sectional study, *Reproductive Health* 14:179,2017.
31. Diane M. Harper, Leslie R. DeMars. HPV vaccines – A review of the first decade, *Gynecologic Oncology* 146 196–204, 2017.
32. Ana Paula Ferreira Costa, Ricardo Ney Oliveira Cobucci, Janine Medeiros da Silva, Paulo Henrique da Costa Lima, Paulo César Giraldo, and Ana Katherine Gonçalves. Safety of Human Papillomavirus 9-Valent Vaccine: A Meta-Analysis of Randomized Trials, *Hindawi Journal of Immunology Research*, Article ID 3736201, pages 6,2017.
33. Emiko Y. Petrosky, Gui Liu, Susan Hariri, and Lauri E. Markowitz. Human Papillomavirus Vaccination and Age at First Sexual Activity, *National Health and Nutrition Examination Survey, Clin Pediatr (Phila)*; 56(4): 363–370, April 2017.
34. Edward Kumakech, Sören Andersson, Henry Wabinga, Caroline Musubika, Samuel Kirimunda and Vanja Berggren. Cervical cancer risk perceptions, sexual risk behaviors and sexually transmitted infections among Bivalent Human Papillomavirus vaccinated and nonvaccinated young women in Uganda -5 year follow up study. *Kumakech et al. BMC Women's Health* 17:40, 2017.
35. Jane J. Kim, Emily A. Burger, Stephen Sy, Nicole G. Campos. Optimal Cervical Cancer Screening in Women Vaccinated Against Human Papillomavirus, *JNCI J Natl Cancer Inst* 109(2): djw216, 2017
36. Philip E.Castle, When less is more, *JNCI J Natl Cancer Inst*; 109(2) djw240, 2017.
37. National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Centers for Disease Control and Prevention. Incidence, Prevalence, and Cost of Sexually Transmitted Infections in the United States, FEBRUARY 2013.
38. National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Centers for Disease Control and Prevention. Reported STDs in the United States- 2016 High Burden of STDs Threaten Millions of Americans, SEPTEMBER 2017.
39. The American College of obstetricians and Gynecologists. How to prevent sexually transmitted infections, June 2017.
40. ΚΕΕΛΠΝΟ, Εισαγωγή στα ΣΜΝ,Αρ. 18 / Έτος 2ο ISSN 1792-9016, Αύγουστος 2012
41. Catherine Lindsey Satterwhite, Elizabeth Torrone, Elissa Meites, Eileen F. Dunne, Reena Mahajan, M. Cheryl Ban̄ezOcfemia, John Su, Fujie Xu and Hillard Weinstock. Sexually Transmitted Infections Among US Women and Men: Prevalence and Incidence Estimates for 2008, *Sexually Transmitted Diseases*, Volume 40, Number 3, March 2013.
42. European Center for disease prevention and control. Report of 2012 for sexually transmitted diseases.
43. B. M. Hoenderboom, A. A. M. van Oeffelen, B. H. B. van Benthem, J. E. A. M. van Bergen³, N. H. T. M. Dukers-Muijers, H. M. Götz, C. J. P. A. Hoebe, A. A. Hogewoning, F. R. M. van der Klis¹, D. van Baarle, J. A. Land, M. A. B. van der Sande, M. G. van Veen, F. de Vries¹, S. A. Morr   and I. V. F. van den Broek. The Netherlands Chlamydia cohort study(NECCST) protocol to assess the risk of late complications following Chlamydia trachomatis infection in women, *BMC Infectious Diseases* 17:264,2017.

44. ΚΕΕΛΠΝΟ, Επιδημιολογική και Εργαστηριακή Επιτήρηση Σεξουαλικά Μεταδιδόμενων Νοσημάτων (Γονόρροια, Χλαμύδια, Σύφιλη) στην Ελλάδα Δηλωθέντα Στοιχεία έως 31.12.2016, Αθήνα 2018.
45. European Centre for Disease Prevention and Control, Surveillance Report for Sexually transmitted infections in Europe 2013.
46. European Centre for Disease Prevention and Control. Chlamydia. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2015. Stockholm: ECDC; 2017.
47. Centre for Disease Control and Prevention, National Centre for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey, last updated: January 7, 2019.
48. Lumen Learning- Boundless Microbiology, Lymphogranuloma Venereum.
49. Bradley P. Stoner and Stephanie E. Cohen. Lymphogranuloma Venereum 2015: Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment, *Clinical Infectious Diseases*;61(S8):S865–73, 2015.
50. European Centre for Disease Prevention and Control. Lymphogranuloma venereum. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2015. Stockholm: ECDC; 2017.
51. Pérez-Morente, Cano-Romero , Sánchez-Ocón, Castro-López , Jiménez-Bautista , Hueso-Montoro. Sexuality Risk Factors among People with Suspect of Sexually Transmitted Disease, *Rev Esp Salud Publica.*;91 pii: e201701012, 2017 Jan 25.
52. European Center for Disease Prevention and Control. Syphilis. In: ECDC: Annual epidemiological report for 2015. Stockholm: ECDC; 2017
53. Serwin, Unemo M. Syphilis in females in Bialystok, Poland 2000-2015, *Przegl Epidemiol.*;70(2):273-280, 2016.
54. European Center for Disease Prevention and Control. Gonorrhoea. In: ECDC: Annual epidemiological report for 2015. Stockholm: ECDC; 2017
55. National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Division of Viral Hepatitis. Viral Hepatitis, last updated October 31, 2018.
56. Mason-Jones AJ, Sinclair D, Mathews C, Kagee A, Hillman A, Lombard C. School-based interventions for preventing HIV, sexually transmitted infections, and pregnancy in adolescents (Review), *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 11. Art. No.: CD006417, 2016.
57. Susan M. Kiene, Haruna Lule, Katelyn M. Sileo, Kazi Priyanka Silmi and Rhoda K. Wanyenze. Depression, alcohol use, and intimate partner violence among outpatients in rural Uganda: vulnerabilities for HIV, STIs and high risk sexual behaviour, *BMC Infectious Diseases* 17:88, 2017.
58. ΚΕΕΛΠΝΟ, HIV λοίμωξη: νεότερα επιδημιολογικά δεδομένα, Οκτώβριος 2017

59. Kristen Kreisel, Elizabeth Torrone, Kyle Bernstein, Jaeyoung Hong, Rachel Gorwitz. Prevalence of Pelvic Inflammatory Disease in Sexually Experienced Women of Reproductive Age — United States, 2013–2014, *MMWR* / Vol. 66 / No. 3/ January 27, 2017.
60. Koumans EH, Sternberg M, Bruce C, McQuillan G, Kendrick J, Sutton M, Markowitz LE, The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001-2004; associations with symptoms, sexual behaviours, and reproductive health, *Sex Transm Dis.*;34(11):864-9, November 2007.
61. European Centre for Disease Prevention and Control. Antenatal screening for HIV, hepatitis B, syphilis and rubella susceptibility in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2016.
62. Shepherd JP, Frampton GK, Harris P. Interventions for encouraging sexual behaviours intended to prevent cervical cancer (Review), *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4. Art. No.: CD001035, 2011.
63. Jami S. Leichter, Casey Copen, Patricia J. Dittus, Confidentiality Issues and Use of Sexually Transmitted Disease Services Among Sexually Experienced Persons Aged, *Morbidity and Mortality Weekly Report Weekly* / Vol. 66 / No. 9 March 10, 2017.
64. Fátima Leon-Larios and Juana Macías-Seda. Factors related to healthy sexual and contraceptive behaviors in undergraduate students at university of Seville: a cross-sectional study, *Reproductive Health* 14:179,2017.