

Univerzita Karlova
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra sociální a klinické farmacie



DIPLOMOVÁ PRÁCE

Postoje a znalosti o očkování proti HPV IV

Vedoucí katedry: doc. PharmDr. JOSEF MALÝ, Ph.D.

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. EVA ZIMČÍKOVÁ, Ph.D.

Hradec Králové 2020

Tereza Jelínková

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové dne

.....

Tereza Jelínková

Poděkování

Chtěla bych poděkovat především své vedoucí diplomové práce PharmDr. Evě Zimčíkové, Ph.D. za odborné vedení, pomoc a ochotu. Dále mé poděkování patří i ředitelům středních škol za svolení uskutečnit dotazníkové šetření a učitelům za jejich ochotu při vyplňování dotazníků se studenty. Také bych ráda poděkovala svým blízkým za podporu nejen při psaní diplomové práce, ale i za to, že při mně stáli po dobu celého studia.

Obsah

Seznam zkratk	6
Abstrakt	7
Abstract	9
1. Úvod	11
2. Cíl práce	12
3. Teoretická část	13
3.1 Lidský papilomavirus	13
3.1.1 Rozdělení HPV	13
3.2 Historie a objevy vedoucí k výzkumu HPV	14
3.3 Přenos HPV infekce	14
3.4 Průběh HPV infekce	16
3.5 Epidemiologie HPV infekce	17
3.6 Onemocnění asociovaná s HPV infekcí	17
3.6.1 Genitální bradavice	18
3.6.2 Karcinomy hlavy a krku	19
3.6.3 Vztah mezi cervikovaginální a orální HPV infekcí	21
3.6.4 Karcinom děložního hrdla	22
3.6.5 Karcinom anu	26
3.6.6 Karcinom a prekancerózy vulvy	26
3.6.7 Karcinom vaginy (pochvy)	27
3.6.8 Karcinom penisu	27
3.6.9 Rekurentní respirační papilomatóza	29
3.7 Záchyt, detekce a diagnostika HPV infekce	29
3.8 Vakcinace a možnosti prevence	30
3.8.1 Bezpečnost vakcín a nežádoucí účinky	31
3.8.2 Dostupné vakcíny	32
3.8.3 Předpokládaná účinnost HPV vakcinace v profylaxi nongenitálních karcinomů	34
3.8.4 Význam vakcinace u mužů	34
4. Praktická část	35
4.1 Metodická část	35
4.1.1 Metody výzkumu	35
4.1.2 Struktura dotazníku	35
4.1.3 Zpracování dotazníků	36
4.2 Sociodemografické údaje a věková struktura respondentů	37
4.3 Výsledky dotazníkového šetření	38

4.3.1	Znalost pojmu rakovina děložního čípku nebo rakovina penisu.....	38
4.3.2	Znalost virového původce rakoviny děložního čípku	38
4.3.3	Znalost příčiny vzniku rakoviny děložního čípku	38
4.3.4	Znalost nejúčinnějších způsobů ochrany před rakovinou děložního čípku.....	39
4.3.5	Znalost, co může způsobit nákaza lidskými papilomaviry.....	40
4.3.6	Znalost způsobu přenosu viru HPV	41
4.3.7	Povědomí o existenci očkování proti HPV.....	41
4.3.8	Znalost nejvhodnější doby pro očkování proti HPV	42
4.3.9	Možnost použití stejné vakcíny pro muže i ženy	42
4.3.10	Proočkovanosť studentů středních škol	43
4.3.11	Kdo rozhodl o očkování	43
4.3.12	Zájem o očkování u neočkovaných	44
4.3.13	Důvody, proč se nenechat očkovat proti HPV.....	44
4.3.14	Tvrzení o infekci HPV, rakovině děložního čípku a rakovině penisu	45
4.3.15	Tvrzení o očkování proti HPV	47
4.4	Znalosti studentů o HPV infekci, očkování proti HPV a rakovině děložního čípku	48
5.	Diskuze	50
6.	Závěr.....	56
7.	Seznam tabulek	57
8.	Seznam grafů.....	58
9.	Seznam použité literatury	59

Seznam zkratek

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome (syndrom získaného selhání imunity)
ASR	Age Standardized Rate (věkově standardizovaná incidence)
CIN	cervikální intraepiteliální neoplázie
CMV	cytomegalovirus
CRPS	Complex Regional Pain Syndrome (Komplexní regionální bolestivý syndrom)
ČR	Česká republika
DNA	deoxyrinonukleová kyselina (deoxyribonucleic acid)
EMA	European Medicines Agency (Evropská agentura pro léčivé přípravky)
GW	genital warts (genitální bradavice)
HIV	Human Immunodeficiency Virus (virus lidské imunodeficience)
HSIL	high grade intraepithelial lesions (high-grade skvamózní léze)
HPV	human papillomavirus (lidský papilomavirus)
HR-HPV	high-risk human papillomavirus (vysoce rizikový lidský papilomavirus)
HSV	Herpes Simplex Virus (lidský herpes virus)
IARC	International Agency for Research on Cancer (Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny)
KDH	karcinom děložního hrdla
LSIL	low grade intraepithelial lesion (low-grade skvamózní léze)
LR-HPV	low-risk human papillomavirus (nízce rizikový lidský papilomavirus)
NDH	nádory děložního hrdla
RRP	rekurentní respirační papilomatóza
POTS	Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (Syndrom posturální ortostatické tachykardie)
PV	papilomavirus
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
VIN	vulvární intraepiteliální neoplázie
VLP	virus-like particle (částice podobná viru)
WHO	World Health Organization (Světová zdravotnická organizace)

Abstrakt

Postoje a znalosti o očkování proti HPV IV

Autor: Tereza Jelínková

Školitel: PharmDr. Eva Zimčíková Ph.D.

Úvod

Infekce lidskými papilomaviry (HPV) se řadí mezi nejčastější sexuálně přenosné onemocnění způsobující kromě genitálních bradavic i řadu malignit, nejčastěji rakovinu děložního hrdla. Nejúčinnější způsob prevence představuje očkování. Existují zatím tři typy vakcín, přičemž nejnovější nonavalentní vakcína poskytuje až 90% ochranu proti HPV, které způsobují cervikální karcinom, oproti předchozí 70% ochraně při použití bivalentní nebo kvadrivalentní vakcíny.

Cíl

Hlavním cílem diplomové práce bylo zjistit informovanost i postoje studentů středních škol o očkování proti HPV a prověřit jejich znalosti o HPV. Dále zjistit proočkovanost respondentů a porovnat s daty z předchozích diplomových prací, včetně srovnání znalostí o HPV a příslušné prevenci.

Metodika

Data byla získána pomocí dotazníkové šetření, které se uskutečnilo na třech středních školách. V prosinci 2017 na Gymnáziu v Mladé Boleslavi, poté během června 2018 na Gymnáziu v Brandýse nad Labem, a nakonec v září 2018 na Gymnáziu v Chotěboři. Získaná data byla zaznamenána do tabulky v programu Microsoft Excel a poté statisticky zpracována pomocí programu SPSS pro Windows. Statistické zhodnocení bylo provedeno s pomocí t-testu a Pearsonovým chí-kvadrátem.

Výsledky

Do analýzy byly zahrnuty dotazníky celkem 317 respondentů, v rozmezí 15 až 19 let a průměrného věku 16,6 let. Větší část tvořily ženy (54,3 %), nekuřáci (93,7 %) a nevěřící (80,8 %). Většina respondentů (96,8 %) už někdy slyšela o rakovině děložního čípku nebo penisu, ale jen 42,9 % slyšelo o existenci očkování proti HPV. Celková proočkovanost byla poměrně nízká, pouze 39,0 % studentů uvedlo, že jsou očkovaní, nicméně dalších 28,3 % uvedlo odpověď neví. Samotná proočkovanost dívek činila 65,7 %, chlapců

bylo očkovaných pouze 7 %. Nejčastěji uváděný důvod, proč se nenechat očkovat byl strach z nežádoucích účinků očkování, dále chybějící doporučení, pochybnosti o účinnosti vakcíny a nedůvěra v očkování. Znalosti měli studenti z gymnázií Středočeského kraje a gymnázia na Vysočině celkově o něco nižší (průměrně získali 6,2 bodů \pm 2,2), než vzorek respondentů diplomové práce Andrey Říhové z Ústeckého kraje 6,5 \pm 2,2. ¹

Závěr

Ze získaných dat vyplývají značné rozdíly mezi znalostmi a informovaností žen a mužů, očkovaných a neočkovaných, kdy lepší znalosti prokázaly ženy a očkovaní studenti. Jak ukázaly i výsledky předchozích diplomových prací, míra znalostí a informovanosti o očkování a HPV do jisté míry koreluje s proočkovaností.

Klíčová slova: lidský papilomavirus, rakovina děložního čípku, očkování

Abstract

Knowledge and attitudes to HPV immunisation IV

Author: Tereza Jelínková

Thesis supervisor: PharmDr. Eva Zimčíková, Ph.D.

Introduction

HPV infection is one of the most common sexually transmitted diseases causing, apart from genital warts, other malignancies, most often cervical cancer. The most effective way of prevention is vaccination. So far, there have been 3 types of vaccines, most recent one being the nonavalent vaccine providing up to 90 % protection against cervical cancer-causing HPV, in contrast to the previously available 70 % protection from bivalent or quadrivalent vaccines.

Aims

The main aim of this thesis was to investigate the knowledge and attitudes towards vaccination against HPV, and knowledge about HPV in general, among secondary school students. Furthermore, to determine their vaccination status and compare the findings with data from previous theses, including a comparison of their knowledge about HPV and relevant prevention.

Methodology

The data was obtained by means of a questionnaire survey, which took place at three secondary schools. In December 2017 at Gymnázium in Mladá Boleslav, then during June 2018 at Gymnázium in Brandýs nad Labem, and finally in September 2018 at Gymnázium Chotěboř.

The obtained data was recorded in a Microsoft Excel spreadsheet and then statistically processed using SPSS for Windows. Statistical evaluation was performed using t-test and Pearson chi-square.

Results

The questionnaire survey included a total of 317 respondents, ranging from 15 to 19 years with an average age of 16,6 years. The majority were women (54,3 %), non-smokers (93,7 %) and non-believers (80,8 %). Most respondents (96,8 %) have heard about the cervical or penis cancer, but only 42,9 % knew about the existence of an HPV vaccination.

The total number of vaccinated students was fairly low – about 39 % of them were vaccinated. Nevertheless, further 28,3 % did not know their vaccination status. Vaccination coverage among girls was 65,7 %, among boys it was only 7 %. The most often cited reasons for not being vaccinated were: the fear of side effects, missing recommendation, doubts about the usefulness of the vaccination and distrust in vaccination. The knowledge was somewhat lower among students from two Gymnázium-type of schools in the Středočeský region and Gymnázium in Vysočina region (on average they scored 6,2 points \pm 2,2), than the respondent sample surveyed in the thesis by Andrea Říhová from the Ústecký region (6,5 \pm 2,2).¹

Conclusions

Based on the results, there are significant differences in the knowledge and awareness between men and women, those vaccinated and those unvaccinated, whereas more knowledgeable appear to be women and vaccinated students. As shown in results from previous thesis, the level of knowledge and awareness about vaccination and HPV correlates, to some extent, with vaccination status.

Key words: human papillomavirus, cervical cancer, vaccination

1. Úvod

Onemocnění způsobené lidskými papilomaviry (HPV) patří k nejčastějším sexuálně přenosným onemocněním současnosti. ² Infekce tímto virem má na svědomí, hned po rakovině prsu, druhé nejfrekventovanější onkologické onemocnění u žen, a to rakovinu děložního čípku, minoritně i nádory vulvy a vaginy. U mužů může způsobit rakovinu penisu, případně u obou pohlaví mohou být HPV asociované s nádory hlavy, krku, hrtanu, anu a genitálními bradavicemi. ³

Infekce naštěstí způsobí onemocnění pouze u malé části infikovaných, v 80–90 % případů je virus eliminován imunitním systémem. Problémem bývá především imunitní systém u HIV-pozitivních pacientů nebo u pacientů po transplantacích, užívajících celoživotně imunosupresiva, nicméně infekce HPV se v některých případech nevyhýbá ani zdravému organismu. Případný vývoj karcinomu z předchozí prekancerózy při perzistenci viru v organismu trvá průměrně 13 let od nákazy virem HPV. ² Většina infekcí HPV je přechodná a bohužel nezanechává významné množství protilátek, které by poskytovaly případnou ochranu vůči reinfekci. ⁴

Mezi rizikové faktory pro vznik a perzistenci HPV infekce řadíme například vyšší počet sexuálních partnerů, rizikové sexuální chování, kouření tabáku, užívání hormonální antikoncepce, koitarché před 17. rokem života, multiparitu, přítomnost další sexuální přenosné choroby (HIV, HSV, chlamydie, kapavka, syfilis atd.), špatnou skladbu potravy, především nedostatek vitamínu C, beta-karotenu a imunodeficienci. ^{2 5}

Naštěstí existuje poměrně spolehlivý způsob prevence formou očkování proti HPV. Od roku 2006 je na trhu kvadrivalentní vakcína Gardasil (dříve Silgard) a o rok později i bivalentní vakcína Cervarix. ⁶ V roce 2015 proběhla registrace nejnovější vakcíny Gardasil 9, která poskytuje doposud nejkomplexnější, až 90% ochranu proti nejčastějším původcům HPV lézí. ⁷ Očkování proti HPV je v České republice od dubna 2012 hrazeno pro dívky ve věku 13 až 14 let a od ledna roku 2018 i pro chlapce stejné věkové kategorie. ⁸ V současnosti máme k dispozici jen tyto preventivní vakcíny proti HPV bez spolehlivých důkazů o terapeutickém efektu, nicméně na terapeutických vakcínách se ve vývoji již pracuje a doufáme, že se v budoucnu dočkáme i jejich klinického použití. ⁹

2. Cíl práce

Téma diplomové práce mě zaujalo z důvodu, že vakcinace patří v poslední době k často diskutovanému tématu a očkování proti HPV lze zařadit k poměrně novému typu vakcinace s obrovským přínosem pro širokou populaci.

Cílem mé diplomové práce bylo zjistit, jaké jsou znalosti a postoje ohledně vakcinace proti HPV žáků na vybraných středních školách. Dále porovnat výsledky vlastního dotazníkového šetření s daty z předchozích diplomových prací, které se zabývaly stejnou problematikou.

Práce je rozdělena na dvě hlavní části, na teoretickou a praktickou. Teoretická část má poskytnout stručné a přehledné shrnutí dosud známých informací o HPV infekci, onemocněních, které HPV způsobuje a prospěšnosti vakcinace. V praktické části vyhodnocuji výsledky vlastního dotazníkového šetření.

V diplomové práci byla dále srovnána získaná data s výsledky z předchozích tří diplomových prací s názvy: Postoje a znalosti o očkování proti HPV I, Postoje a znalosti o očkování proti HPV II, Postoje a znalosti o očkování proti HPV III. ^{1 10 11}

3. Teoretická část

3.1 Lidský papilomavirus

Lidské papilomaviry patří z fylogenetického hlediska k velmi staré rodině virů.¹² V roce 2000 byly papilomaviry (PV) z původní taxonomické čeledi Papovaviridae přesunuty do samostatné čeledi Papillomaviridae.¹³ Mimo lidských PV existují tyto viry také u dalších obratlovců, ale jsou druhově specifické, takže k mezidruhovému přenosu ve většině případů nedochází.^{3 12}

Kapsida HPV je velká 55 nm a skládá se ze dvou kapsidových proteinů L1 a L2.¹³ Dále obsahuje kovalentně uzavřenou dvouvláknovou DNA o velikosti od 7400 do 8200 párů bází.¹² Papilomaviry se taxonomicky rozlišují na jednotlivé rody, druhy, typy, podtypy a varianty. Do jednotlivých taxonomických jednotek se PV zařazují na podkladu genomové sekvence, kdy se jednotlivé rody HPV musí lišit o 40–55 % sekvence nukleotidů genu hlavního kapsidového proteinu L1. Jednotlivé druhy PV se od ostatních liší o 30–40 %, typy se v nukleotidové sekvenci L1 genu liší o 10–25 %, podtypy o 2–10 % a varianty o méně než 2 %. U některých variant určitých typů PV můžeme pozorovat jistou geografickou distribuci, která se může projevovat například rozdílnou agresivitou jednotlivých variant. Nejlépe pozorovatelné to je u variant HPV 16, kdy agresivnější chování vykazují mimoevropské varianty HPV 16, což by mohlo částečně vysvětlovat častější výskyt nádorů děložního hrdla v Latinské Americe, Africe nebo v některých místech Asie.¹² Vypadá to, že genomy PV patří k poměrně dosti stabilním a tím pádem mutace nebo rekombinace sekvencí nukleotidů jsou v případě těchto virů vzácné.¹²

Minimálně z části byla sekvence popsána u více než 300 papilomavirů. Z více než 150 známých lidských papilomavirů byla prokázána afinita k anogenitální oblasti u 40 genotypů, z toho vysoce onkogenních je 18 genotypů.³

3.1.1 Rozdělení HPV

Lidský papilomavirus lze rozdělit z hlediska rizika vzniku maligního onemocnění na dvě hlavní skupiny.² Do té první řadíme genotypy nízké rizikové neboli low-risk HPV (LR-HPV), patří sem HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81. Ty mohou zapříčinit low-grade skvamózní léze (LSIL) genitálního traktu nebo také kondylomatózní postižení kůže a sliznic, tedy většinou onemocnění benigní.^{2 3}

Do skupiny vysoce rizikových, high-risk HPV (HR-HPV) řadíme genotypy 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82. Někdy se genotypy 26, 53 a 66

řadí mezi potenciálně nebo také pravděpodobně onkogenní. Klasifikace se může lehce lišit, záleží na konkrétní odborné autoritě. Není tedy překvapující, že právě WHO rozlišuje HPV do tří skupin, dle rizikovosti. Do skupiny HR HPV lze zařadit 13 až 18 genotypů. Většina onkogenních genotypů může způsobit jak low, tak i high-grade skvamózní léze (HSIL), nádorová onemocnění v anogenitální oblasti i žlázové léze.^{2 3 4 14}

3.2 Historie a objevy vedoucí k výzkumu HPV

Lidské papilomaviry, v čele s HPV 16, coby nejrozšířenějším typem HPV a nejspíše předchůdcem ostatních HPV, pravděpodobně pocházejí, podobně jako moderní Homo sapiens, z Afriky, kde se začaly vyvíjet spolu s hostitelem před více než 200 000 lety. Jsou tedy z vývojového hlediska poměrně starou skupinou virů. O genitální bradavicích, coby jednoho z projevů infekce HPV, pocházejí zmínky již od dob Hippokrata.¹³

Samotná rakovina děložního hrdla začala být dávána do souvislosti s pohlavním životem v polovině 19. století. V roce 1847 poukázal ve své práci italský lékař Rigoni-Sterni na skutečnost, že onemocněním jsou častěji postiženy vdovy a vdané ženy v porovnání s řádovými sestrami a pannami. Později v roce 1907 naznačil Ciuffo domněnku, že genitální bradavice jsou způsobeny drobnými mikroorganismy. Nicméně až v roce 1978 Della Torre v Itálii a Laverty v Australii našli a potvrdili částice HPV na děložním čípku. Němečtí virologové Dürst a zur Hansen na počátku 80.let prokazovali DNA HPV v biopsiích karcinomů děložního hrdla. V roce 2008 byla za objevy vedoucí k určení etiopatogeneze infekce HPV udělena profesoru zur Hausenovi Nobelova cena.^{2 4 14} V průběhu 90. let následovalo mnoho dalších studií jejichž výsledkem byl průkaz perzistence HPV infekce jako nezbytné součásti vzniku rakoviny děložního čípku. Poté v roce 1995 byly HPV genotypy 16 a 18 s dostatkem důkazů definitivně prohlášeny za lidské kancerogeny, učinila tak agentura pro výzkum rakoviny (IARC). Na výzkumu HPV se podíleli i českoslovenští vědci, v čele s profesorem Vladimírem Vonkou, když vyvrátili vliv herpetické infekce na vývoji cervikálních prekanceróz a karcinomů.^{4 14}

3.3 Přenos HPV infekce

Lidské papilomaviry infikují kožní epitel prostřednictvím malých defektů v kůži, konkrétně viry rodu beta. Oproti tomu sliznice (genitální, anální nebo orofaryngeální) jsou napadány viry rodu alfa.^{4 15} Nejnáchylnější k HPV infekci je epitel na pomezí

dlaždicového a cylindrického epitelu a to především buňky nezralé. Virus proniká do epitelu běžnými koitálními mikro-traumaty.³ V epitelu infikovaného orgánu poté probíhá celý životní cyklus viru a ten není provázen viremií.⁴ Absence virémie a systémové infekce přispívá k nižšímu záchytu pomocí imunitního systému a vysvětluje nízký, až chybějící titr protilátek po prodělané HPV infekci. Pokud dojde k reinfekci stejným virem, pak mívá velmi podobný průběh.^{3 14}

Studie se dokonce shodují na vyšší pravděpodobnosti přenosu infekce z ženy na muže než naopak. Riziko je přibližně 5–28 % z muže na ženu a 19–81 % z ženy na muže při pravidelném, minimálně půlročním sexuálním styku.¹⁴

Se zvyšujícím se počtem sexuálních partnerů se zvyšuje i riziko nákazy některým typem HPV. Více jak 10 partnerů může znamenat až 70% riziko nákazy některým typem HPV.³ Jedná se o vysoce nakažlivý virus, který se samozřejmě přenáší především při nechráněném pohlavním styku, nicméně ani použití prezervativu neznamená stoprocentní ochranu proti přenosu HPV.² Uvádí se, že kondom chrání proti HPV pouze z 60 až 70 %.³ Virus se přenáší přímým kontaktem s infikovaným epitelem vaginy, vulvy, cervixu, penisu nebo anu, takže nemusí dojít ani k pohlavnímu styku. Přenos je možný stykem orálním, análním, při pettingu, či prostřednictvím kontaminovaných předmětů. V neposlední řadě je v poslední době poměrně diskutovaným tématem nákaza běžným kontaktem.²

Někdy může docházet i k tzv. autoinokulaci neboli k přenosu infekce v rámci jednoho organismu, nejčastěji se jedná o přenos mezi genitálem, dutinou ústní a anem prostřednictvím rukou, na kterých je HPV infekce detekována poměrně často. Dokonce může docházet k análním HPV infekcím u žen v souvislosti s cervikálním nebo vaginálním výtokem.¹⁴

Bohužel není vyloučen ani přenos z matky na dítě, kdy se riziko pohybuje kolem 2,8 %. Může se jednat buď o transplacentární přenos přes mikroplacentární mikrotraumata, HPV 16 byl dokonce prokázán v pupečnickové krvi, případně může dojít k přenosu při porodu skrze infikované porodní cesty. Každopádně porod císařským řezem neposkytuje ochranu proti perinatálnímu přenosu infekce.^{2 12} Získanou infekci většinou novorozenci eliminují do pár měsíců od porodu. U méně než deseti procent infikovaných novorozenců může získaná infekce přetrvat v podobě orální infekce a u méně než dvou procent dokonce

v podobě infekce genitální. Nicméně u rekurentní respirační papilomatózy hrtanu byla přímá souvislost vzniku s perinatálně získanou infekcí potvrzena. ¹²

3.4 Průběh HPV infekce

Při infekci HPV o dalším průběhu rozhoduje především stav imunitního systému daného organismu a rizikovost typu HPV. Dochází převážně ke 4 typům schémat. ¹²

1) U většiny (70 %) mladých neoslabených jedinců dochází k přirozené eliminaci viru v horizontu jednoho roku. Do dvou let potom dochází k přirozené clearance imunitním systémem až v 90 % případů. Po 30. roce života tato schopnost spontánní clearance postupně klesá, kdy k ní dochází už jen u 35-50 % populace. Dá se tedy konstatovat, že mladý organismus se s infekcí lépe vypořádá. ² U mužů pravděpodobně dochází ke spontánní clearance spolehlivěji a rychleji, než je tomu u žen. ³ Průměrná doba přirozené clearance u HR-HPV je delší (obvykle 8 až 16 měsíců), než u LR-HPV (většinou 4 až 8 měsíců). ¹² Eliminace HPV infekce je zprostředkována pravděpodobně působením specifického imunitního systému pomocí cytotoxických CD8 pozitivních a pomocných CD4 pozitivních T-lymfocytů. ^{2 12}

2) HPV může v nakaženém organismu, konkrétně v infikovaných keratinocytech, v podobě extrachromozomálních plazmidů pouze přetrvávat bez klinických příznaků. Imunitní systém infekci sice nebyl schopen eliminovat, nicméně dokáže infekci HPV klidně i několik let dostatečně kontrolovat bez negativních dopadů na organismus. V určitých případech, nejčastěji při oslabení organismu, může docházet k reaktivaci viru. ¹²

3) Může také docházet ke množení virové DNA, tedy dojde k aktivně probíhající infekci, při které se tvoří viriony pouze v omezeném množství. Klinicky se tento typ HPV infekce, částečně kontrolované imunitním systémem, může projevovat buď jako condylomata acuminata nebo jako intraepiteliální neoplazie anogenitální oblasti lehkého až středního stupně. Imunitní systém umí tento typ infekce eliminovat jen částečně. ¹²

4) Posledním a zároveň nejzávažnějším typem infekce je nádorové bujení hostitelských buněk, které probíhá přes dysplastická stádia a může přerůst až do invazivního karcinomu. ¹² Pro nádorovou transformaci je nezbytná perzistence HPV infekce, s proniknutím virového genomu do DNA hostitelské buňky, přičemž většinou dochází k integraci pouze jednoho typu HPV a ostatní typy, pokud jsou přítomny, zůstávají

umístěny epizomálně. Po integraci dochází k nadměrné expresi onkoproteinů E6 a E7, přičemž E6 protein narušuje funkci tumor supresorového genu p53, který například u LR-HPV typů není schopen vazby k p53. Protein E7 u HR-HPV má zase vyšší afinitu k tumor supresorovému genu pRb. Negativní působení těchto onkoproteinů zmírňuje gen E2 regulací jejich transkripce. ²

Ukazuje se, že podobně jako ostatní DNA viry, i viry HPV narušují signální dráhy spojené s interferony, které za běžných podmínek umí stimulovat antivirovou aktivitu imunitního systému. Kromě toho se také zjistily určité rozdíly ve vnímavosti k HPV infekci u různých haplotypů HLA systému, což může mj. i vysvětlovat rozdíly v prevalenci u různých populací. ¹²

3.5 Epidemiologie HPV infekce

Před padesátým rokem života se s HPV infekcí setká zhruba 80 % sexuálně aktivních žen, přičemž 40 % již na začátku svého aktivního sexuálního života. ² Nejvyšší prevalence HPV infekce je u žen krátce po prvním pohlavním styku, kdy může být až 50 %, poté klesá. ¹⁴ Prevalence HPV se u mladých žen zvyšuje zhruba do 24. roku života, kdy dosahuje až 44,8 %. V kohortě 14–59 let byla zjištěna průměrná prevalence HPV infekce 26,8 %. Mladší ženy většinou užívají hormonální antikoncepci a mnohdy se nechrání současně i bariérovou ochranou. Často nemívají ani dlouhodobého sexuálního partnera. ² S narůstajícím věkem a nižší sexuální aktivitou se sice snižuje riziko infekce, nicméně vzrůstá riziko perzistence vzhledem k nižší schopnosti eliminace viru a snížené imunitě. ³ Oproti tomu u mužů bývá prevalence obvykle stabilní od koitarché po celý zbytek života. ^{15 14}

3.6 Onemocnění asociovaná s HPV infekcí

Společně s viry hepatitidy B, C a bakterií *Helicobacter pylori* patří HPV k nejčastější příčině malignit infekčního původu. ¹⁴ Odhaduje se, že HPV může mít na svědomí zhruba 5 % lidských karcinomů. V rozvojových zemích dokonce způsobuje kolem 7 % zhoubných nádorů. ¹⁴ Mezi malignitami způsobenými HPV celosvětově dominuje karcinom děložního hrdla, z benigních útvarů bývají nejčastější genitální bradavice. Podle dat z USA může HPV způsobovat kolem 90 % análních karcinomů, 65 % nádorů pochvy, 50 % nádorů vulvy, 35 % karcinomů penisu a 45 až 90 % karcinomů orofaryngeálních. ⁴

Kromě výše zmíněných byla jistá spojitost prokázána i v souvislosti se vznikem dalších nádorů, jako je například karcinom prsu, kolorektální karcinom, karcinom jícnu, plicní karcinom. I přes průkaz přítomnosti HPV infekce zůstává zatím přesná role HPV při vzniku těchto nádorů neznámá. Asociace HPV při etiopatogenezi u karcinomu prostaty byla zkoumána taktéž, nicméně zde prokázána dosavadními výzkumy nebyla.⁴

3.6.1 Genitální bradavice

Kondylomata acuminata (genital warts, GW) jsou obecně benigní pseudotumorózní léze postihující jak ženský, tak mužský genitál.¹³ Projevují se jako kožní, případně slizniční výrůstky, způsobené až v 90 % případů neoncogenními genotypy LR 6 a 11.^{2 14} Výrůstky se většinou poměrně rychle zvětšují. Z původních růžových papulek rostou v květákovité případně hřebínkovité nebo stopkaté útvary, které mohou být někdy pokryté zmacerovaným, zapáchajícím, odumřelým výměškem.¹³ GW nejčastěji postihují neochlupenou část zevního genitálu, hráze, vyskytují se i perianálně a postihují také cervikální a vaginální sliznici.² GW se přenášejí zhruba stejným způsobem jako ostatní typy HPV infekce a jsou vysoce nakažlivé.¹³ K přenosu infekce může docházet až u 65 %.³ Zhruba u 2/3 lidí majících sexuální kontakt s člověkem, který trpí manifestní formou tohoto onemocnění, dojde k přenosu GW. Inkubační doba se pohybuje zhruba od 3 týdnů po 8 měsíců a k přirozené eliminaci imunitním systémem dochází u 10–30 % pacientů.¹³

Mezi rizikové faktory onemocnění řadíme především HPV infekci u sexuálního partnera, rizikové sexuální chování (časný nástup sexarché, promiskuita, vyšší množství sexuálních partnerů, nechráněné pohlavní styky), dále přítomnost jiného pohlavně přenosného onemocnění, kouření a nízký socioekonomický statut.² Nelze opomenout ani imunosupresi, která může být způsobená infekcí HIV, chronickou imunosupresivní a kortikosteroidní léčbou, chemoterapií, případně může riziko HPV infekce zvyšovat i onemocnění diabetes mellitus. Pro představu, pacienti po transplantaci ledviny mohou mít až 17x vyšší riziko GW než běžná populace.¹³

GW se diagnostikují nejčastěji klinickým nálezem, případně se může provést i biopsie vzorku. Následná terapie by měla být v ideálním případě 100% účinná a bez rizika návratu nemoci, nicméně taková terapie bohužel zatím neexistuje. Virus může v organismu nakaženého perzistovat po celý zbytek života v podobě latentní infekce.¹³

Léčebné možnosti se dají rozdělit do dvou základních skupin – na topická léčiva a dermatochirurgické destrukční metody. Mezi topická léčiva můžeme zařadit například cytotoxické látky (podofylin, podofylotoxin, trichloroctovou kyselinu), DNA inhibitory (5-fluorouracil), modifikátory imunitní odpovědi (imiquimod, respquimod), nebo virostatika (interferony, cidofovir, oxid dusnatý). Do druhé, poněkud invazivnější skupiny patří laserové ablativní metody, kryoterapie, elektrochirurgické zákroky nebo metody chirurgické (shave excize, scissors excize, exkochleace).¹³

Genitální bradavice mají nejvýraznější dopad na psychiku pacientů, především proto, že je zde velmi častá rekurence. Pacienti trpí například strachem z návratu GW, sníženým sebevědomím, pocitem nečistoty a často trpí i partnerské vztahy, které se mohou zhruba v 10 % případů i rozpadat a dalších 17 % může utrpět krize. Všechny tyto problémy mohou následně zhoršovat psychiku a další návrat kondylomat.¹³

Nejčastěji se GW vyskytují u mladých lidí od 15 do 24 let, což koreluje s vysokým výskytem ostatních pohlavně přenosných chorob. Dle některých autorů si léčba genitálních bradavic vyžádá až 10 % návštěv v ambulancích pro léčbu pohlavně přenosných onemocnění.¹⁴ Jejich incidence se navíc každoročně zvyšuje. Mezi lety 1971 až 2001 byl ve Velké Británii zaznamenán nárůst incidence až osminásobný. V Anglii mezi lety 2001–2007 se pohyboval roční nárůst incidence až o 15 % za rok. Podobně jsou na tom i ostatní státy Evropy a USA. Tento prudký nárůst incidence má na svědomí hlavně změna sexuálního chování populace, každopádně se snad blýská na lepší časy, vzhledem k poměrně krátké inkubační době GW by se mohla plošná vakcinace projevit poměrně brzy.¹⁴ V současnosti se genitální bradavice vyskytují zhruba u 1 % ženské populace mezi 15. až 45. rokem života, přičemž celoživotní riziko se odhaduje kolem 10 %.²

Roční incidence genitálních bradavic se ve vyspělých státech (Austrálie, USA, Kanada, Francie, Nizozemsko a ČR) pohybuje mezi 0,11 až 0,23 %, přičemž nejvyšší výskyt byl zaznamenán u pacientek léčených pro infekční nemoci, z toho u 1,1 % HIV negativních a u HIV pozitivních (7,4 %). Roční incidence v ČR je 0,21 %.¹⁴

3.6.2 Karcinomy hlavy a krku

Do malignit hlavy a krku neboli nádorů v ORL oblasti řadíme především malignity dutiny ústní, jazyka, dutiny nosní, paranazálních dutin, epifaryngu, orofaryngu, hypofaryngu, laryngu a slinných žláz. Z 90 až 95 % všech benigních malignit ORL oblasti jsou tvořeny

dlaždicobuněčným typem karcinomu. Někteří autoři používají pro tyto typy malignit souhrnné označení dlaždicobuněčné karcinomy hlavy a krku (head and neck squamous cell carcinoma – HNSCC).^{4 3} Jiní používají přesnější rozdělení na dvě hlavní skupiny, a to na dlaždicobuněčný karcinom dutiny ústní (DKDU) a dlaždicobuněčný karcinom orofaryngu (DKOF). DKDU by zahrnovalo karcinomy úst do dvou třetin jazyka a DKOF poté zasahuje od kořene jazyka, přes patrové mandle až po zadní stranu orofaryngu.¹²

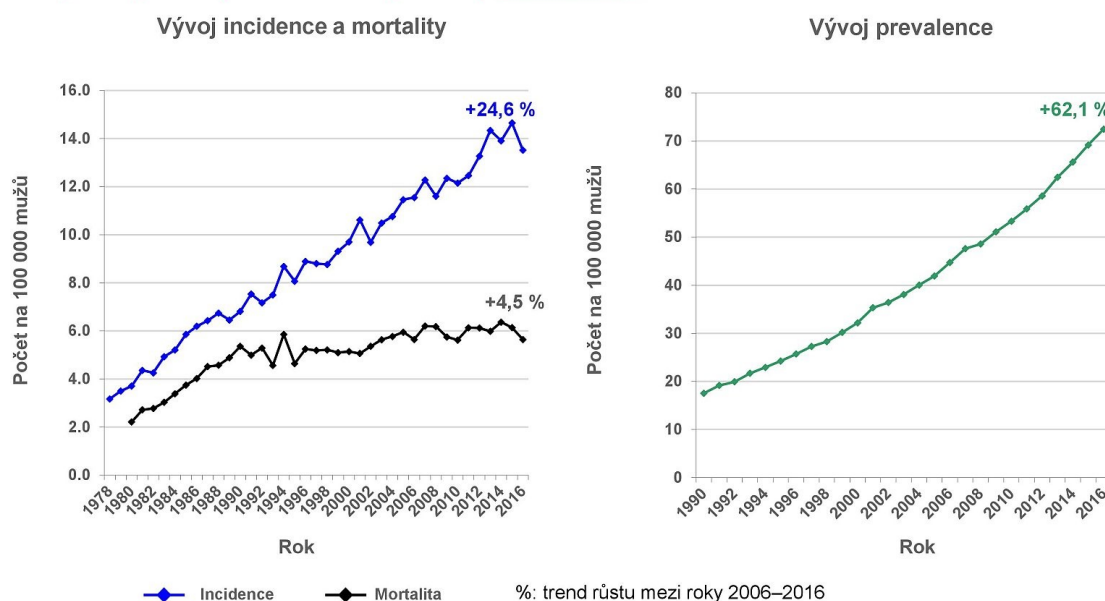
Za nejvýznamnější rizikové faktory onemocnění je považován jak chronický nikotinismus, tak i pasivní kouření, dále nadměrná pravidelná konzumace alkoholu (zde zhruba tři a více skleniček alkoholického nápoje denně). Mezi další rizikové faktory můžeme zařadit nezdravý životní styl se špatnou výživou, nedostatkem pohybu a dle některých studií i nedostatečnou ústní hygienu. Neméně podstatné jsou i známé typy kofaktorů, například viry HSV1, EBV a především HPV.^{3 4 12}

Prognóza onemocnění bývá obecně příznivější u HPV pozitivních, což dokládá i výrazně vyšší procento 5letého přežití.¹² Na druhou stranu bývají tyto nádory diagnostikovány v pozdějších stádiích, a to pravděpodobně z důvodu nižšího stupně diferenciacie a také pacienti s HPV pozitivními nádory HNSCC umírají 2 až 5krát častěji. V mnoha aspektech se tedy studie ne zcela shodují.⁴

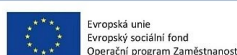
V Evropě nádory v ORL oblasti tvoří zhruba 4 % všech malignit, ve světě se řadí na 6. místo nejčastější skupiny nádorů a výskyt těchto malignit stále stoupá průměrně o 0,6 až 6,7 % ročně. Nicméně většina těchto nádorů bývá právě HPV pozitivní, a to až v 85 % případů, přičemž nejčastěji nalezeným typem HPV je právě typ 16 a incidence právě HPV pozitivních HNSCC celosvětově roste.⁴ Nádory hlavy a krku postihují častěji muže a to ve věkovém rozmezí 50 až 59 let.¹² Pacienti s HPV pozitivním HNSCC tvoří mladší část těchto pacientů (průměrně bývají o 10 let mladší) a převážně se jedná o nekuřáky a abstinenty.⁴

Jak můžeme vidět na následujícím grafu číslo 1, prevalence a incidence vybraných zhoubných nádorů hlavy a krku u mužů v ČR za poslední roky poměrně výrazně roste. Mortalita má také vzrůstající tendenci, ale již ne tak výraznou.¹⁶

Epidemiologické trendy vybraných ZN hlavy a krku (C01, C02, C04–C06, C09) u mužů v ČR



Zdroj: Národní onkologický registr ČR, ÚZIS ČR – incidence, prevalence, mortalita 1977–1993; Český statistický úřad – mortalita 1994–2015



Graf 1: Epidemiologický vývoj u vybraných zhoubných nádorů (ZN) ORL oblasti u mužů v ČR

Zdroj: Národní screeningové centrum – Ústav zdravotnických informací a statistiky. Epidemiologie nádorových onemocnění, které mají vztah k infekci HPV v české populaci. 2018. <https://nsc.uzis.cz/index.php?pg=aktuality&aid=29&fbclid=IwAR2GiYB4luCle1PDw0ltXzBscTb7OwflaRFsenAuB51I3CUjS7Gt9zV08Cw>¹⁶

3.6.3 Vztah mezi cervikovaginální a orální HPV infekcí

HPV infekce se u zdravých jedinců v dutině ústní vyskytuje výrazně méně častěji než v anogenitální oblasti, což je pravděpodobně způsobeno jiným typem epitelu, s nižší afinitou k HPV a také protektivními látkami, které jsou obsaženy ve slinách, například lysozymy, laktoferiny, imunoglobulinem A nebo cytokininy.⁸

Orální HPV infekce se objevuje 3 až 5krát častěji u mužů.³ Existují i hypotézy, které by vyšší prevalenci orální HPV infekce u mužů mohly vysvětlit. Mezi ně patří například vyšší počet sexuálních partnerů u mužů nebo snadnější možnost přenosu infekce z ženské infikované genitální sliznice než z mužského keratinizovaného epitelu penisu při orálním sexu. Dalším důvodem může být určitý stupeň systémové imunity u žen vytvořené po případných cervikálních infekcích.^{8 14} Dalším poměrně zajímavým faktem je bezmála 2krát delší čas potřebný k přirozené clearance orálních HPV infekcí u žen s prokázanou

cervikální infekcí, než u žen bez ní. Studie také naznačují, že u žen s diagnostikovanou cervikální infekcí jsou i orální HPV infekce častější.¹⁴ Přesná souvislost mezi orální a cervikovaginální HPV infekcí nebyla doposud úplně objasněna. Nicméně i přes častou neshodu konkrétních genotypů u obou typů infekcí nelze považovat infekce v oblasti ženského genitálu a orální oblasti za zcela nezávislé.⁸

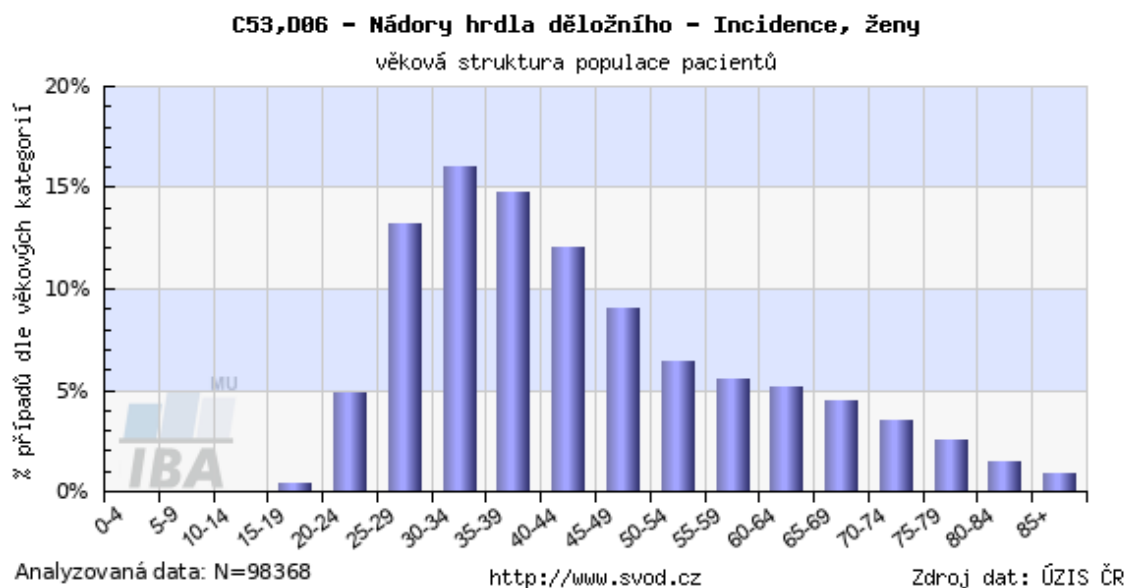
3.6.4 Karcinom děložního hrdla

Ve světě jsou nejčastějšími původci karcinomu děložního hrdla genotypy HPV 16 (57 %), 18 (16 %) a také 31, 33, 35, 45, 52 a 58. Jednotlivé genotypy se mohou lišit dle oblastí. V Evropě způsobují HPV 16 kolem 66,2 % a HPV 18 zhruba 10,8 % případů cervikálních karcinomů.¹⁴ Kromě přítomnosti perzistujícího HR-HPV jsou pro vznik karcinomu potřebné ještě další faktory, a to selhání imunitního systému při kontrole a clearance od HPV, případně nikotinismus a další doposud neznámé faktory.³

Z histologického hlediska můžeme nádory karcinomu děložního hrdla rozlišit na nejčastější, dlaždicobunečný typ karcinomu, tvořící zhruba 72 % těchto nádorů, dále na druhý nejčastější adenokarcinom objevující se zhruba u 17 % pacientek. Ještě méně častým je adenoskvamózní typ karcinomu, který se objevuje u 4 % nádorů děložního hrdla. Ještě vzácněji se objevují serózní nebo světlobuněčné karcinomy, které ne vždy bývají spojeny s HR-HPV infekcí.¹²

Jedná se, hned po rakovině prsu, o druhé nejčastější zhoubné onemocnění žen, kvůli kterému byly primárně vakcíny proti HPV vyvinuty. V rozvojových zemích se toto onemocnění nachází dokonce na prvním místě.³ Co se světové bilance týče, předpokládá se roční nárůst nových případů kolem 2 %, většinou se to bude týkat žen z rozvojových zemí.¹⁴

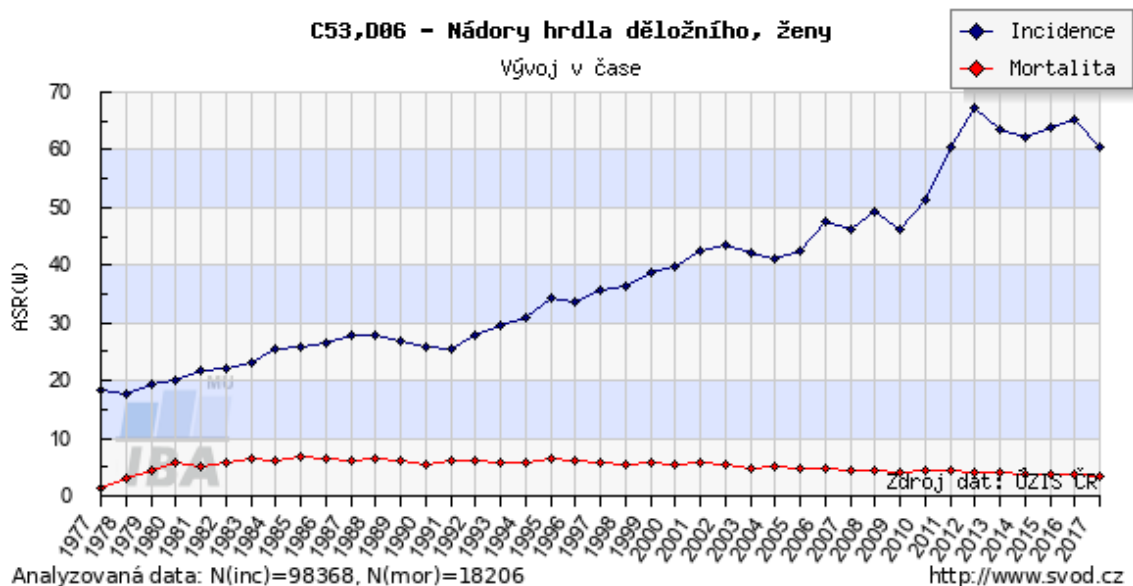
Každý rok je v ČR zachyceno asi 1100 nových případů a 400 žen tomuto onemocnění podlehnou.³ Onemocnění postihuje velmi často i mladé ženy, jak můžeme vidět na grafu č. 2, který znázorňuje věkovou strukturu pacientek v ČR s nově diagnostikovaným nádorem cervixu. Po 25. roce incidence výrazně narůstá a začíná velmi pozvolna klesat až po 40. roce života.¹⁷ I když incidence v ČR začíná mít lehce klesající tendenci, což může být pravděpodobně způsobeno zavedeným screeningem v roce 2009, v porovnání s ostatními vyspělými státy je stále vyšší. Může být způsobena především nízkou účastí žen na preventivních gynekologických prohlídkách, kterých se účastní pouze část cílové populace.^{4 9 14}



Graf 2: Věková struktura u incidence zhoubných nádorů cervixu v ČR

Zdroj: Dušek Ladislav, Mužik Jan. SVOD Analýza. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. <https://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>¹⁷

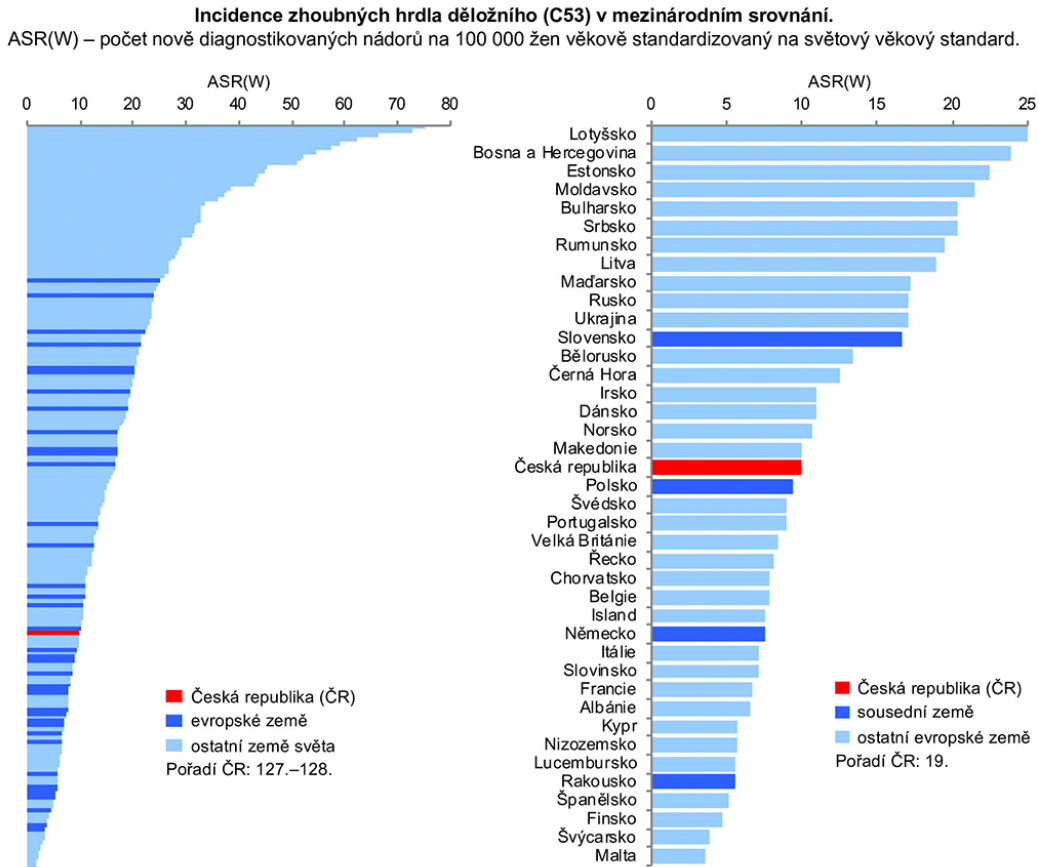
Následující graf č.3 poukazuje na velmi mírný pokles mortality nádorů děložního hrdla (NDH) a vzestupnou tendenci incidence v ČR, přičemž je patrný i její začínající mírný pokles po roce 2013.



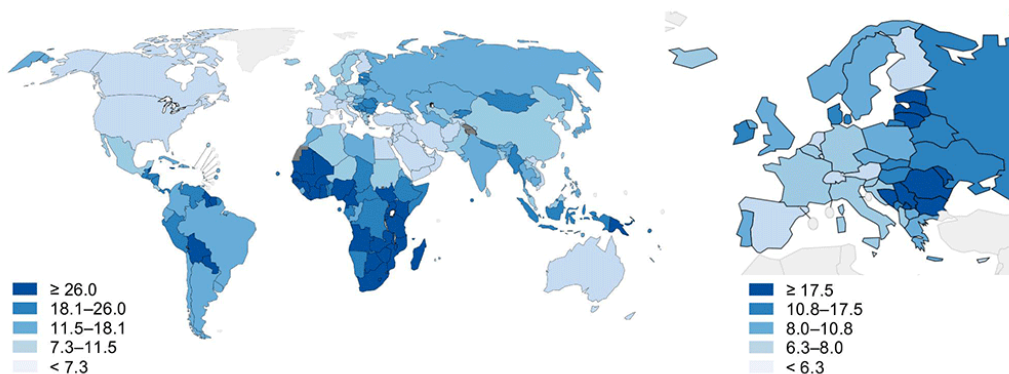
Graf 3: Časový vývoj incidence a mortality nádorů děložního hrdla v ČR

Zdroj: Dušek Ladislav, Mužik Jan. SVOD Analýza. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. <https://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>¹⁷

Grafy č. 4 a 5 znázorňují incidenci a mortalitu NDH v mezinárodním srovnání, můžeme vidět, že co se celosvětového srovnání týče, jsme na tom poměrně dobře, ale v měřítku evropském jsou na tom některé státy podstatně lépe.



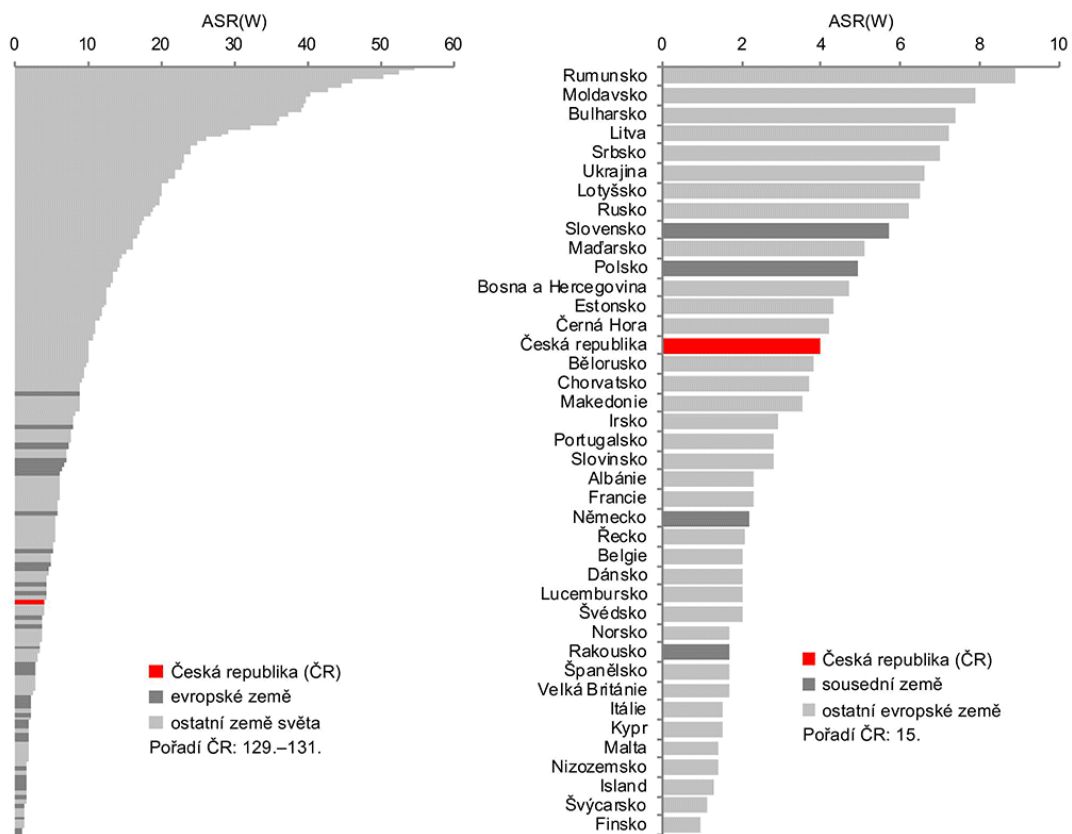
Zdroj: Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed on 4 October 2018.



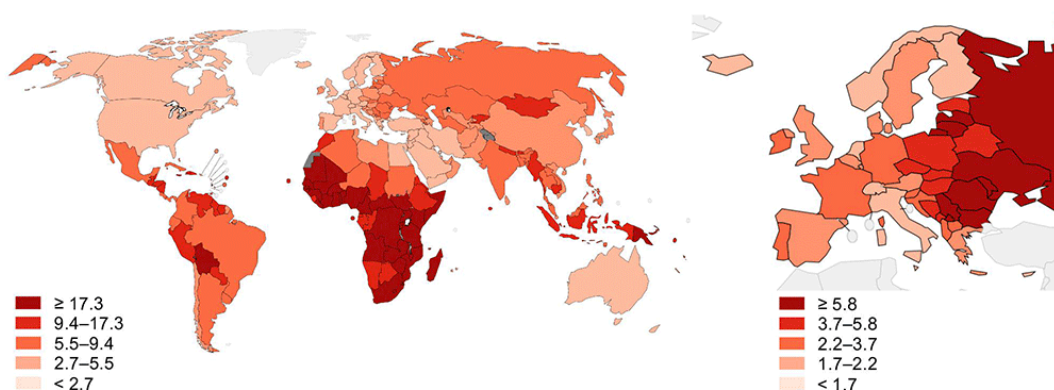
Graf 4: Incidence zhoubných nádorů děložního hrdla v mezinárodním srovnání

Zdroj: Dušek L, Mužík J, Malúšková D, Šnajdrová L, Cervix.cz: Epidemiologie karcinomu hrdla děložního v mezinárodním srovnání. <http://www.cervix.cz/index.php?pg=pro-lekare--epidemiologie-karcinomu-hrdla-delozniho--mezinarodni-srovnani> ¹⁸

Mortalita zhoubných hrdla děložního (C53) v mezinárodním srovnání.
 ASR(W) – počet úmrtí na 100 000 žen věkově standardizovaný na světový věkový standard.



Zdroj: Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed on 4 October 2018.



Graf 5: Mortalita zhoubných nádorů děložního hrdla v mezinárodním srovnání

Zdroj: Dušek L, Mužík J, Malúšková D, Šnajdrová L. Cervix.cz: Epidemiologie karcinomu hrdla děložního v mezinárodním srovnání. [http://www.cervix.cz/index.php?pg=pro-lekare--epidemiologie-karcinomu-hrdla-delozniho--mezinarodni-srovnani](http://www.cervix.cz/index.php?pg=pro-<u>lekare--epidemiologie-karcinomu-hrdla-delozniho--mezinarodni-srovnani</u) ¹⁸

3.6.5 Karcinom anu

Karcinom, u kterého byla prokázána 2. nejčastější asociace s HPV, je hned po cervikálním karcinomu právě anální karcinom. Dominuje zde HPV 16 a spolu s HPV 18 bývá příčinou až 92 % případů análních karcinomů. Onemocnění postihuje 2x častěji ženy než muže, s výjimkou homosexuálů a HIV pozitivních homosexuálů. Velká Havajská studie prokázala prevalenci anální HPV infekce u 27 % sexuálně aktivních zdravých žen.¹⁴ Může to být způsobeno například provázaností cervikální a anální infekcí a také anatomickou blízkostí genitálu s anální oblastí.¹⁹

Mezi jediné významnější rizikové faktory u mužů patří pouze kouření, homosexuální sexuální kontakt a HIV pozitivita. U žen kromě kouření a HIV positivity lze k rizikovým faktorům přiřadit také více než 6 sexuálních partnerů, přítomnost genitální HPV infekce, provozování vaginálně-análních i nekoitálních sexuálních praktik. Současný výskyt cervikální high-grade léze zvyšuje riziko análního karcinomu dokonce až 5krát.^{3 15 14}

3.6.6 Karcinom a prekancerózy vulvy

Karcinom vulvy je v porovnání s karcinomem vaginy častější gynekologickou malignitou, nicméně i přesto se vyskytují oba karcinomy mnohem vzácněji než karcinom děložního hrdla. Karcinomu vulvy jsou v ČR diagnostikovány zhruba 3-4 nové případy ročně na 100 000 žen, celkově tak je u nás kolem 180 nových případů za rok a incidence jak karcinomů vulvy, tak vulvárních intraepiteliálních neoplazií (VIN) stále pozvolně narůstá. Karcinom vulvy postihuje většinou ženy starší, s vrcholem výskytu v 7. až 8. deceniu, kdy bývá u žen starších 70 let diagnostikováno kolem 65 % karcinomů vulvy.^{3 4}

Ukazuje se, že zhruba 75–90 % maligních karcinomů vulvy je tvořeno dlaždicobuněčnými karcinomy a HPV infekce se zde podílí na vzniku 50 až 75 % karcinomů. Výsledky studií poukazují na existenci dvou etiopatologicky odlišných forem těchto VIN a karcinomů. První z nich, prognosticky příznivější skupina VIN a dlaždicobuněčných, obvykle nerohovějících nebo bazaloidních karcinomů vulvy, postihuje spíše mladší ženy a vzniká na podkladě infekce HPV.¹² Tvoří asi 90 % všech případů. Zhruba třetina těchto typů VIN přechází v karcinomy. Ty bývají méně invazivní a obvykle vznikají přes stádia prekanceróz. Na vině bývá nejčastěji HPV 16 prokázány v 80–90 % případů, následuje typ HPV 18, 31 a 33.^{3 12}

Druhou, méně početnou a prognosticky nepříznivou skupinu prekanceróz, ze kterých se karcinom rozvíjí v 60 až 70 % případů, tvoří obvykle rohovějící dlaždicobuněčný karcinom, který nevzniká na podkladu HPV infekce. Postihuje starší ženy a vzniká v souvislosti s onemocněním lichen sclerosus et atrophicus. ^{3 12}

3.6.7 Karcinom vaginy (pochvy)

U karcinomu vagíny je incidence ještě nižší, objevuje se zhruba 1 nový případ na 100 000 žen ročně. Celkově má tedy na svědomí kolem 0,4–2 % všech gynekologických nádorů a potýkají se s ním také převážně ženy kolem 7. decenia. U mladších žen do 45 let se objevuje poměrně vzácně, nicméně riziko je vyšší u žen po hysterektomii pro CIN 2-3 ^{4 3} U 60 až 80 % případů dysplastických lézí a karcinomů vagíny je možné potvrdit přítomnost některého typu HPV, přičemž u více než 50 % případů jde o HPV 16. ¹²

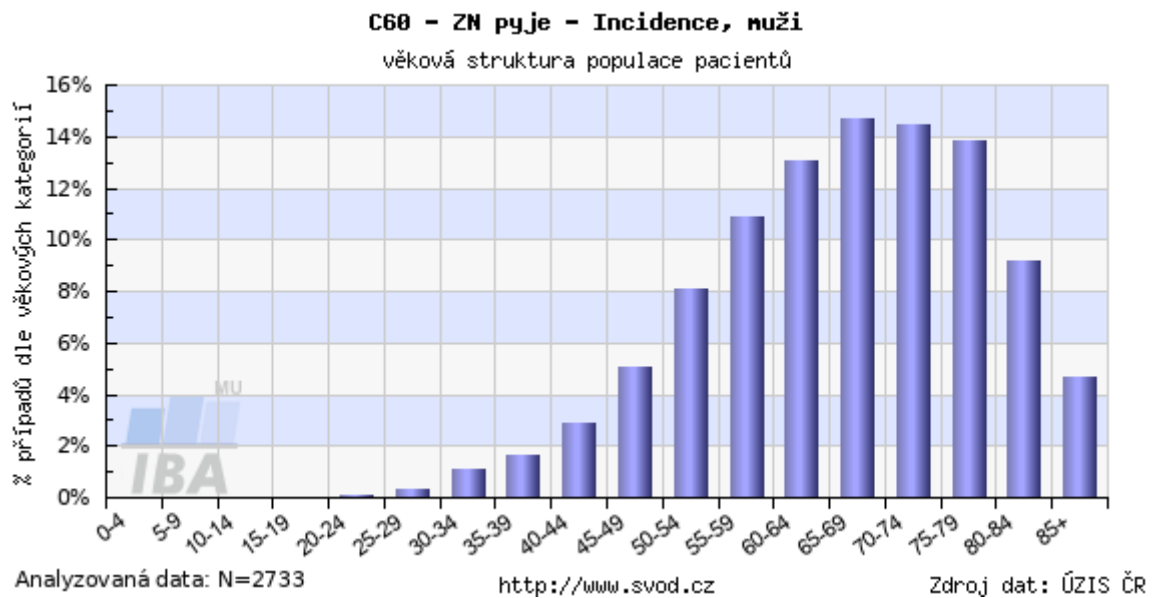
3.6.8 Karcinom penisu

V našich končinách poměrně vzácné onemocnění, jinde ve světě se s karcinomem penisu muži setkávají poměrně frekventovaně. Například v rozvojových zemích, zejména v Indii, Brazílii, Africe a v Jižní Americe se uvádí asi 10% podíl na všech malignitách. ³ Naproti tomu v kulturách provádějících obřízku u novorozenců až dětí před pubertou (židé, muslimové) se onemocnění téměř nevyskytuje. Nicméně obřízka prováděná v pozdějším věku už protektivní vliv téměř nemá. ²⁰ Nejčastěji bývá karcinom penisu lokalizován na vnitřním listu předkožky nebo na glans penisu a jedná se o poměrně vzácný typ karcinomu ze skvamózních buněk. ²⁰

V kazuistikách byly vyzorovány nejčastější rizikové faktory vzniku karcinomu penisu, a to především fimóza, špatná hygiena, kouření. Rizikové faktory spadající do sexuální anamnézy jako brzké zahájení sexuálního života, homosexualita, promiskuita nebo výskyt genitálních bradavic, mohou riziko vzniku karcinomu penisu zvýšit dokonce troj až pětinasobně. Konkrétně asociace HPV infekce se vznikem karcinomu penisu se pohybuje od 12 do 82 % s průměrem kolem 40-50 % případů. Rozdílnost dat může být způsobena kromě rozdílných regionů s odlišnými sexuálními rituály i odlišným způsobem detekce HPV. ^{4 15}

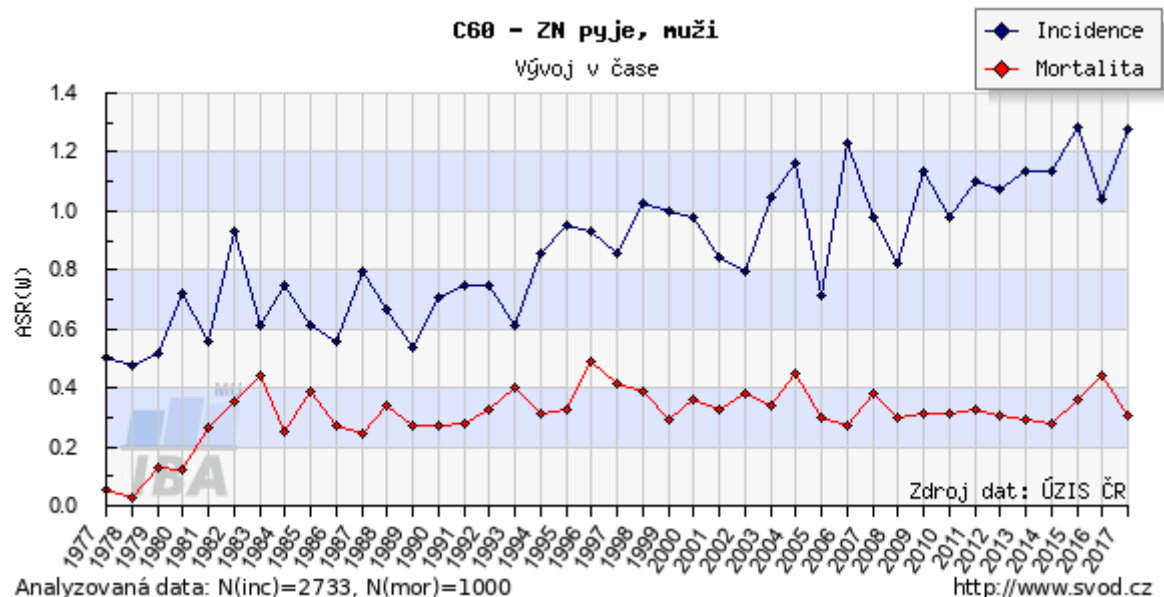
V dnešní době je tento typ nádoru poměrně dobře léčitelný, uvádí se, že kolem 80 % pacientů lze plně vyléčit a kvalita života zůstává často zachována. Co se týče věkové struktury pacientů, objevuje se karcinom penisu spíše u starších pacientů a jeho výskyt se

téměř úměrně zvyšuje s věkem, s vrcholem výskytu kolem 65 až 79 let, což můžeme vidět na následujícím grafu č. 6. Incidence v ČR se od roku 1977 do roku 2017 zvýšila z 0,5 na 1,2 pacienta na 100 000 obyvatel a dobrá zpráva je, že mortalita se drží stále na poměrně nízkých příčkách - viz graf č. 7.¹⁷



Graf 6: Věková struktura u incidence zhoubných nádorů penisu v ČR

Zdroj: Dušek Ladislav, Mužík Jan. SVOD Analýza. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. <https://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>.¹⁷



Graf 7: Časový vývoj incidence a mortality zhoubných nádorů penisu v ČR

Zdroj: Dušek Ladislav, Mužík Jan. SVOD Analýza. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. <https://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>.¹⁷

3.6.9 Rekurentní respiratorní papilomatóza

Rekurentní respiratorní papilomatóza (RRP) je až v 95 % případů asociována s genotypy HPV 6 a 11, které sice spadají do kategorie LR HPV, nicméně v oblasti hrtanu jsou spojeny s rizikem maligní transformace až ve 2 %, v případě oblasti plic je riziko až 80 %. Tyto HPV genotypy tedy nelze zde považovat za nízkorizikové. ⁴ Onemocnění je obtížně léčitelné a průběh bývá velmi závažný. Velmi znepokojující je juvenilní orální rekurentní respiratorní papilomatóza, postihující novorozence, kteří se infikují nejčastěji při průchodu infikovanými porodními cestami. ³ Nejvyšší riziko nákazy hrozí v případě, že rodička trpí kondylomaty během těhotenství, kdy je riziko až 200krát vyšší než u rodiček bez genitálních bradavic. ⁴

Nemocné trápí rekurentní chrapot, který způsobují papilomy laryngu, ty mohou dokonce v některých případech vyústit až k obstrukci laryngu. Pokud se onemocnění projeví u dětí do 4 let věku, mívá onemocnění nejhorší průběh a bývá obvykle potřeba více chirurgických zákroků. U 17 % nemocných se kromě nejčastějších papilomů hrtanu mohou vyskytnout i na trachee a u 5 % dokonce v plicní tkáni. ⁴

Onemocnění se řeší nejčastěji chirurgicky, případně se využívá imunomodulátorů, antivirotik, či chemoterapeutik, nicméně se jedná spíše o paliativní ošetření. Léčba bývá často neefektivní, doprovázena výraznými nežádoucími účinky. Vzhledem k nejčastějším 2 genotypům HPV, způsobujících RRP, které jsou obsaženy ve vakcínách Gardasil a Gardasil 9, se vakcinace HPV jeví jako poměrně účinná možnost prevence. ^{3 4}

3.7 Záchyt, detekce a diagnostika HPV infekce

V České republice probíhá v rámci každoročních gynekologických prohlídek u žen od 15 let screening rakoviny děložního čípku, který je jednou ročně hrazen ze zdravotního pojištění. Byl v ČR zaveden 1. ledna 2009. ³ Kromě aktivního vyhledávání prekanceróz pomocí cytologie na běžných preventivních prohlídkách do sekundární prevence patří i kolposkopie nebo například detekce HPV DNA. ² Při preventivní prohlídce odebere gynekolog vzorek buněk z děložního čípku pomocí malého kartáčku nebo speciální malé špachtle pro cytologické vyšetření. Vzorek následně odešle do speciální akreditované laboratoře pro mikroskopické vyšetření a výsledek cytologie je poté odeslán zpět gynekologovi. Bohužel tuto možnost využívá pravidelně pouze o něco málo více než polovina žen z cílové populace. ⁹ Vede to samozřejmě k záchytu onemocnění v pozdějších stádiích, a především k vyšší úmrtnosti na rakovinu děložního čípku. Přitom

odběr vzorku z cervixu je téměř bezbolestný a může odhalit velkou část prekanceróz a dysplazií děložního krčku, které jsou ještě řešitelné snadnými, často ambulantními chirurgickými výkony. Pokud se jedná o nejasný cytologický výsledek, přistupuje se k doplňkovému vyšetření, mezi které řadíme například HPV test, který je oproti klasickému cytologickému vyšetření senzitivnější, ale méně specifický. Zlepšit validitu samotné cytologie a omezit tak možné falešně pozitivní či negativní výsledky by mohl právě HPV test, případně některá z metod automatické cytologie (AutoPap, PapNet) nebo tzv. Liquid-based (monolayer) cytologie (ThinPrep) atd. ^{2 21} Podrobnější diagnostika včetně metod je velmi podrobně popsána v diplomových pracích Andrey Říhové a Veroniky Regnerové. ^{1 11}

3.8 Vakcinace a možnosti prevence

Vakcinace je nejspolehlivější způsob primární prevence. V současnosti jsou na trhu k dostání tři typy očkovacích látek proti HPV a to Cervarix, Gardasil (dříve Silgard) a Gardasil 9. Všechny očkovací látky je nutné aplikovat výhradně intramuskulárně, nejlépe do deltového svalu na horní paži případně do horní části stehna. Ostatní typy aplikace (intradermální, subkutánní nebo intravaskulární) jsou striktně zakázány. ⁹ Pro lepší imunologickou odpověď, které docílíme podáním očkovací látky cestou stejných regionálních uzlin, je výhodnější aplikovat vakcínu při každé dávce do stejné oblasti, tzn. ideálně deltový sval téže paže. ⁴

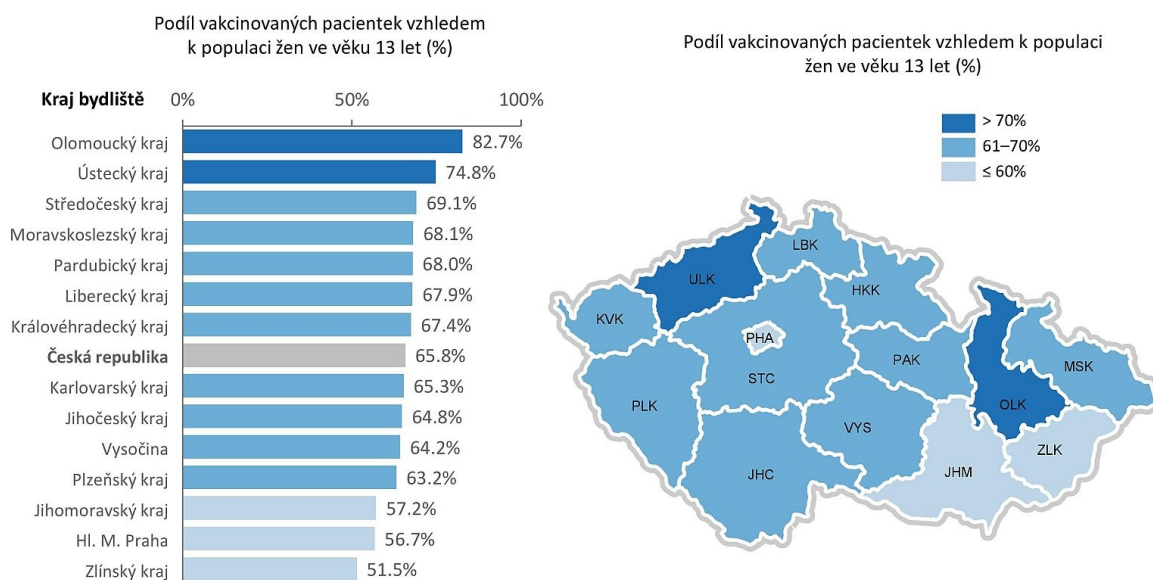
Nejvyšší efekt bude mít vakcinace samozřejmě hlavně u HPV naivní populace. Nicméně s přihlédnutím k celoživotnímu riziku infekce, nízkému titru protilátek po prodělané HPV infekci i k možnosti opakované infekce stejným virem HPV mohou z vakcinace profitovat i další, sexuálně aktivní osoby a především ženy. ⁹ Prozatím je prokázána délka účinnosti 5,5 roku u kvadrivalentní vakcíny Gardasil a 6,4 roku u bivalentní vakcíny Cervarix. I přesto, že nebyla prozatím v klinické praxi stanovena reálná délka protekce po vakcinaci, díky prokázané imunitní paměti není vyloučena ani ochrana celoživotní. ¹³

Na českém trhu jsou dostupné již tři vakcíny, každopádně v rámci jednoho očkovacího schématu není vhodná jejich kombinace nejen z důvodu rozdílného spektra viru podobných částic (virus-like particles – VLPs), ale i rozdílných typů adjuvantních systémů. Jediná přípustná situace pro záměnu by byla výraznější nežádoucí reakce a následné dokončení vakcinace jiným typem vakcíny proti HPV. ⁴

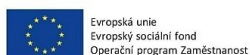
Každopádně se jedná o očkování dobrovolné a plošné hrazení ze zdravotního pojištění si mohou dovolit pouze vyspělejší státy. Dle údajů Národního screeningového centra z roku 2017 v České republice využilo bezplatné možnosti vakcinace proti HPV pouze 65,8 % dívek ve věku 13 až 14 let.¹⁶ Průměrně nejméně z nich zahájilo očkování ve Zlínském kraji (51,5 %). Oproti tomu nejvíce dívek ve věku 13 let zahájilo očkování v Olomouckém (82,7 %) a v Ústeckém kraji (74,8 %). Ostatní regiony se iniciací očkování proti HPV pohybují kolem celorepublikového průměru. Vše je přehledně a podrobně znázorněno v následujícím grafu.²²

Podíl vakcinovaných pacientek ve vztahu k velikosti populace (2017)

Zdroj dat: NRHZS 2017; dívky ve věku 13 let, které zahájily vakcinaci proti papilomavírům (J07BM) v roce 2017 (N = 30 862).



Bydliště mimo ČR/bez bydliště v případě 34 pacientek



Graf 8: Podíl 13letých vakcinovaných pacientek ve vztahu k velikosti populace v roce 2017

Zdroj: Příloha 2: Nově dostupná data – proočkovanost české populace proti HPV. NSC Národní Screeningové centrum. <https://nsc.uzis.cz/res/file/zpravy/2018-07-12-priloha-02-proočkovanost-regiony-cr.pdf>²²

3.8.1 Bezpečnost vakcín a nežádoucí účinky

Z již dostupných dat získaných při klinických studiích i z hlášení o nežádoucích účincích vyplývá, že jsou vakcíny proti HPV bezpečné a dobře snášené. Často diskutované vyšší

riziko vzniku autoimunitních chorob zde také nebylo prokázáno. Jako u všech typů očkovacích vakcín se i zde mohou vyskytnout lokální reakce v místě vpichu, nejčastěji se jedná o bolest, začervenání, svědění.^{9 23} Z celkových nežádoucích účinků se v SPC Silgardu objevuje horečka, v SPC Cervarixu je upozorňováno na únavu, myalгии a bolesti hlavy, nicméně celkové nežádoucí účinky se objevují méně než místní.⁴ Závažnější nežádoucí reakce se objevily poměrně vzácně u maximálně 0,5 % očkovaných. Byly to například přetrvávající bolest hlavy, hypertenze, gastroenteritida nebo bronchospasmus. Celkově se nežádoucí reakce v místě vpichu objevují méně u mladší věkové kategorie od 9 do 15 let v porovnání se starší, též frekventovaně očkovanou skupinou 16 až 26 let. Vakcinace v těhotenství se nedoporučuje pro nedostatek dat o bezpečnosti. Pokud žena mezi jednotlivými dávkami vakcíny otěhotní, měla by očkování dokončit až po porodu, i přesto, že z registračních studií zatím vyplývá bezpečnost.⁹

V roce 2015 bylo Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) provedeno přehodnocení bezpečnostní profilu vakcín proti HPV z hlediska 2 vzácných nežádoucích účinků. Jednalo se o komplexní regionální bolestivý syndrom (CRPS) a o syndrom posturální ortostatické tachykardie (POTS). Výbor pro posuzování rizik léčivých přípravků se již v minulosti zabýval hlášením těchto nežádoucích účinků po podání vakcín proti HPV. Jelikož se tyto potíže vyskytují i u neočkované populace, bylo potřeba pouze ověření, zda se tyto nežádoucí účinky neobjevují častěji u očkovaných mladých žen. Podle výsledků přezkoumání by případně mohlo dojít například k případné změně doprovodných textů vakcín pro lepší informovanost lékařů a dalších odborníků.²⁴ Přehodnocení bezpečnosti HPV vakcín nezjistilo zvýšenou frekvenci výskytu CRPS ani POTS u očkované populace. Tyto informace zveřejnilo oddělení farmakovigilance na stránkách SÚKL.²⁵

3.8.2 Dostupné vakcíny

Cervarix

Bivalentní vakcína Cervarix, vyrobená rekombinantní DNA technologií, získala licenci v Evropské unii v roce 2007 a ve stejném roce vstoupila na trh do České republiky. Je určena ženám a mužům ve věku 9 až 25 let a poskytuje až 70 % ochranu proti premaligním genitálním lézím, cervikálnímu a análnímu karcinomu způsobených HPV typy 16 a 18.^{9 26}

U pediatrické populace do 9 let se vakcína zatím nedoporučuje, nicméně od 9 do 14 let se očkuje dvěma dávkami po 0,5 ml. Po první dávce by měla být druhá dávka aplikována nejdříve za 5 a nejdéle za 13 měsíců. Pokud je druhá dávka aplikována před 5. měsícem po první, měla by následovat ještě dávka třetí. Pro adekvátní ochranu proti HPV se od 15 let (včetně) musí aplikovat 3 dávky ve schématu 0., 1., 6. měsíc.²⁷ V Austrálii je Cervarix dokonce registrován pro ženy až do 45. roku života.⁴ Je zde možná určitá flexibilita dávkovacího schématu, což nabízí možnost podání druhé dávky od 1 do 2,5 měsíce po první dávce a třetí dávky mezi 5. až 12. měsícem.^{9 27}

Vakcína poskytuje díky použitému inovativnímu adjuvans AS04 (MPL na hydroxidu hlinitém) do určité míry také zkříženou protekci proti HPV 31, 33, 45.^{9 27} Nicméně tato protekce není tak spolehlivá jako u nejnovější nonavalentní vakcíny a nedá se považovat za dlouhotrvající.²⁸

Gardasil

Kvadrivalentní vakcína Gardasil (dříve Silgard) vyráběná taktéž rekombinantní DNA technologií genetického inženýrství vložením příslušných genů HPV typů 6, 11, 16 a 18 do *Saccharomyces cerevisiae*. Nabízí tak v porovnání s vakcínou Cervarix rozšířené spektrum HPV o 2 typy nízkého rizika 6 a 11, které způsobují nejčastěji genitální bradavice. Oproti vakcíně Cervarix je zde využíván klasický adjuvantní systém hydroxidu hlinitého, kdy množství hliníku v jedné vakcíně je 0,225 mg.^{4 9}

Vakcína je určena pro ženy a muže ve věku 9 až 45 let. Pacientům od 9 do 13 let (včetně) lze podat pouze 2 dávky a očkovací schéma je zde stejné jako u vakcíny Cervarix, tedy 0 a 6. Při vakcinaci od 14 let se aplikuje ve schématu 0, 2, 6 měsíců a při podání druhé dávky do 6 měsíců od dávky první je nutné podat i dávku třetí. Co se týče zkřížené protekce proti dalším HPV v této vakcíně neobsaženým, statisticky významná protekce byla pozorována pouze u HPV typu 31, což může být způsobeno použitím méně potentního typu adjuvans (amorfního hydroxyfosfát-sulfátu hlinitého AAHS).^{9 29}

Gardasil 9

Nejnovější nonavalentní vakcína díky značnému rozšíření spektra HPV typů bývá někdy označována jako HPV vakcinace druhé generace. Oproti předchozím vakcínám poskytuje navíc poměrně spolehlivou, až 97 % ochranu proti lézím způsobeným HPV 31/33/45/52/58. Celkově tak zvyšuje možnost protekce dosažené vakcinací bivalentní nebo kvadrivalentní vakcínou, z dosavadních 70 na 90 %. Vakcína byla registrovaná

v roce 2015. Obsahuje identický adjuvantní systém hydroxidu hlinitého jako vakcína kvadrivalentní a výroba probíhá stejnou rekombinantní DNA technologií. Pouze obsah použitého hliníku je vyšší, resp. stejný jako u vakcíny Cervarix (0,5 mg).^{6 7}

Očkovací schéma je u očkovací látky Gardasil 9 pro pacienty od 9 do 14 let (včetně) podobné jako u předchozích dvou očkovacích látek, tzn. je možné provést vakcinaci ve dvou dávkách. Vždy se ale musí dodržet dávkovací schéma, kdy se druhá dávka vakcíny aplikuje mezi 5. až 13. měsícem a pokud je interval mezi první a druhou dávkou kratší než 5 měsíců, musí následovat i dávka třetí. Třetí dávka se v každém případě musí aplikovat u pacientů od 15 let a celkové schéma poté vypadá následovně: 0., 2. a 6. měsíc.^{7 9}

3.8.3 Předpokládaná účinnost HPV vakcinace v profylaxi nongenitálních karcinomů

Kromě vysoké efektivity ve snížení incidence u karcinomu děložního hrdla a genitálních bradavic dochází také k vysoké protekci proti karcinomu a prekancerózám anu, vulvy, penisu a vaginy. Jistý protektivní vliv by vakcína mohla mít na pacienty i z hlediska dalších běžných karcinomů. Intenzivně se studuje spojitost HPV v etiopatogenezi karcinomu plic či jícnu a jistou roli může HPV sehrávat také při etiopatogenezi kolorektálního karcinomu či karcinomu prsu.⁴

3.8.4 Význam vakcinace u mužů

Očkování proti HPV je u žen záležitostí jednoznačně ekonomicky výhodnou. Prevalence cervikálního karcinomu je vysoká a léčba finančně nákladná. Oproti tomu očkování mužů je záležitostí poměrně dost diskutabilní z důvodu ekonomické nevýhodnosti, na které se shodují různé ekonomické modely. Především při plošné vakcinaci dívek by se očkování chlapců mohlo jevit jako poměrně ekonomicky neefektivní, což vyplývá i z jedné norské práce.¹⁵ Ta uvádí, že 90 % proočkovanost dívek by mohla být efektivnější, než 71 % proočkovanost celé populace. Bohužel je ale tak vysoká míra proočkovanosti zatím ve většině zemí nereálná a také by z plošné vakcinace žen neprofitovali homosexuální muži.¹⁵

V neposlední řadě je dalším pádným argumentem pro vakcinaci mužů vysoký podíl HPV na karcinomech v ORL oblasti, které jsou 3krát častější u mužů, a také výskyt rekurentní papilomatózy orofaryngu a genitálních bradavic vyskytujících se u obou pohlaví.¹⁵

4. Praktická část

4.1 Metodická část

4.1.1 Metody výzkumu

Data byla získána pomocí dotazníkového šetření, kterého se zúčastnilo celkem 318 žáků tří českých gymnázií, z toho dvě gymnázia Středočeského kraje a jedno gymnázium z Kraje Vysočina. Ve Středočeském kraji byly dotazníky po domluvě s řediteli škol rozdány v prosinci 2017 na gymnáziu Dr. Josefa Pekaře v Mladé Boleslavi, v červnu na gymnáziu J. S. Machara v Brandýse nad Labem, a nakonec v září 2018 na Gymnáziu v Chotěboři.

Dotazníky byly rozdány žákům prvního až čtvrtého ročníku, případně příslušné paralelce osmiletého gymnázia. Pouze na Gymnáziu J. S. Machara nebyly dotazníky rozdány žákům maturitního ročníku z důvodu konání dotazníkového šetření na této škole v červnu 2018, i přesto zůstala podobná věková struktura respondentů téměř zachována.

4.1.2 Struktura dotazníku

Dotazník byl zcela anonymní a členěn na dvě hlavní části. Obsahoval stručný úvod včetně mého představení a cíle dotazníkového šetření.

Část první měla za úkol zjistit sociodemografické složení respondentů. Žáci zde byli dotazováni na pohlaví, věk, náboženství a zda kouří.

Následovalo 7 otázek zjišťujících znalosti ohledně lidského papilomaviru, které byly navíc bodově ohodnoceny a výsledky porovnávány s výsledky z diplomové práce Postoje a znalosti o očkování proti HPV III. Bohužel nebylo možné porovnat znalostní body s dalšími dvěma diplomovými pracemi, protože autorky tímto způsobem znalosti u vybraných otázek nehodnotily.

Další část dotazníku se zabývala očkováním proti HPV. Zjišťovala se celková proočkovanost studentů, kdo o očkování rozhodoval, vhodná doba pro očkování (také bodově ohodnocena), argumenty, proč by se studenti nechtěli nechat očkovat proti HPV, ale i případný zájem o vakcínu z řad neočkovaných studentů.

Poslední část dotazníku obsahovala dvě tabulky s několika tvrzeními, na které studenti vyjadřovali svůj názor, resp. pomocí Likertovy škály uváděli, do jaké míry s výroky

souhlasí či nesouhlasí. První tabulka, obsahující osm tvrzení, zjišťovala obavy studentů z infekce HPV, jejich názory na léčbu a předcházení rakovině děložního čípku/penisu. Druhá tabulka obsahovala výroky ohledně očkování proti HPV, kdy studenti vyjadřovali svůj názor a jakou důvěru v očkování mají.

4.1.3 Zpracování dotazníků

Jelikož byly dotazníky vyplňovány v rámci výuky, jejich návratnost byla 100 % a korelovala s aktuálním počtem studentů ve třídě. Pouze jeden dotazník bylo při zpracovávání odpovědí nutno vyřadit z důvodu velmi nekompletního vyplnění čili do hodnocení bylo zahrnuto 317 dotazníků. Data z vyplněných papírových dotazníků byla převedena do počítačového programu Microsoft Excel a následně byl tento program využit pro deskriptivní statistiku dat. Spolu s programem Microsoft Word byl využit i pro tvorbu grafů a tabulek.

Pro statistické zpracování otázek číslo 14 a 15, kdy v dotazníku respondenti uváděli, do jaké míry souhlasí s uvedenými výroky, byl využit t-test softwaru SPSS pro Windows (PASW software version 18.0, IBM Corporation, NY, U.S., 2009). Díky t-testu byla zjišťována statistická významnost rozdílů mezi názory žen a mužů. T-test byl použit také pro statistické zhodnocení rozdílů mezi znalostmi žen a mužů. Statistické zhodnocení korelace mezi znalostmi a věkem respondentů bylo provedeno pomocí Pearsonova chí-kvadrátu.

4.2 Sociodemografické údaje a věková struktura respondentů

Větší část respondentů tvořily ženy (54,3 %), převládali nevěřící (80,8 %) a nekuřáci (93,7 %).

Průměrný věk respondentů činil $16,6 \pm 1,1$. Největší věkové zastoupení měli 16letí (34,7 %) a 17letí (26,8 %), nejméně bylo 19letých (6,0 %). Sociodemografické údaje a věkové složení uvádí tabulky č. 1 a 2.

Tabulka 1: Sociodemografické složení respondentů ($n=317$)

	Počet respondentů	Procentuální zastoupení
Pohlaví		
Muži	145	45,7 %
Ženy	172	54,3 %
Náboženství		
Věřící	61	19,2 %
Nevěřící	256	80,8 %
Kouření		
Kuřák	20	6,3 %
Nekuřák	297	93,7 %

Tabulka 2: Věkové složení a průměrný věk respondentů ($n=317$)

Věk	Počet respondentů	Procentuální zastoupení
15	50	15,8 %
16	110	34,7 %
17	85	26,8 %
18	53	16,7 %
19	19	6,0 %
Průměrný věk	$16,6 \pm 1,1$	

4.3 Výsledky dotazníkového šetření

4.3.1 Znalost pojmu rakovina děložního čípku nebo rakovina penisu

Otázka č. 1: Slyšel/a jste někdy pojem rakovina děložního čípku? (n=317)

Většina respondentů už někdy slyšela pojem rakovina děložního čípku nebo rakovina penisu, jednalo se o 96,8 %. Pouze 10 respondentů (3,2 %) uvedlo neznalost tohoto pojmu.

4.3.2 Znalost virového původce rakoviny děložního čípku

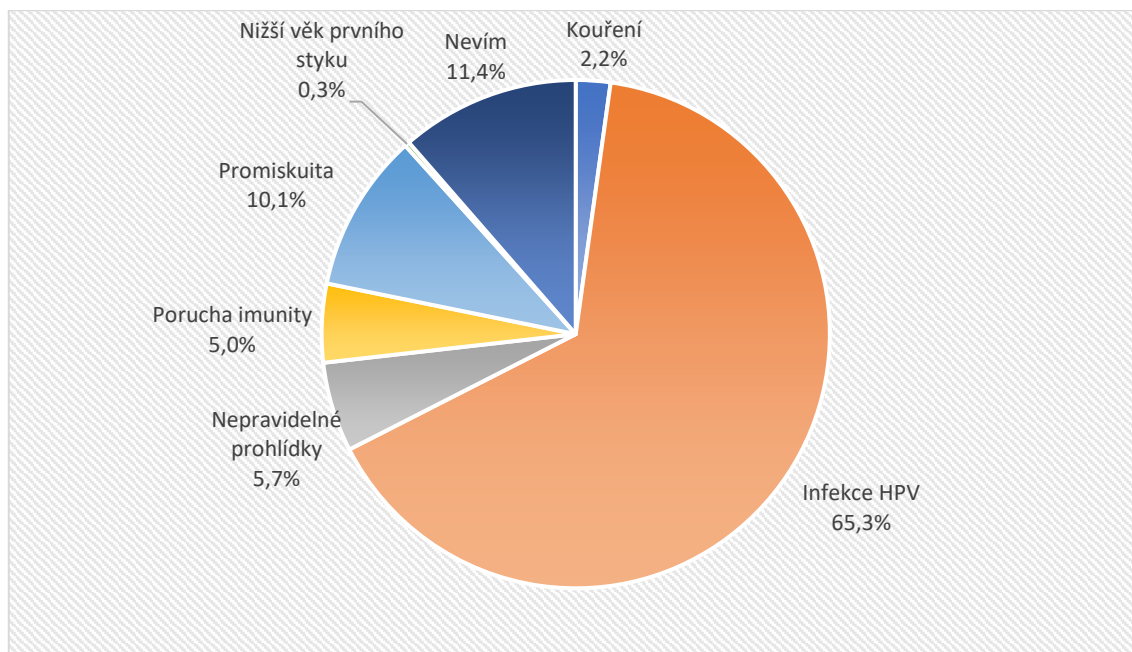
U druhé otázky se většina respondentů (66,6 %) přiklonila ke správné odpovědi a na otázku, co způsobuje rakovinu děložního čípku, 211 studentů uvedlo lidský papilomavirus (HPV), 7 studentů (2,2 %) nesprávnou odpověď cytomegalovirus (CMV) a 4 studenti (1,3 %) zaškrtili chybně lidský virus imunitní nedostatečnosti (HIV). Poměrně velká část, 95 studentů (30 %) zaškrtila odpověď nevím (viz tabulka 3).

Tabulka 3: Co podle Vás způsobuje rakovinu děložního čípku? (n=317)

	Počet respondentů	Procentuální zastoupení
Lidský virus imunitní nedostatečnosti (HIV)	4	1,3 %
Lidský papilomavirus (HPV)	211	66,6 %
Cytomegalovirus (CMV)	7	2,2 %
Nevím	95	30,0 %

4.3.3 Znalost příčiny vzniku rakoviny děložního čípku

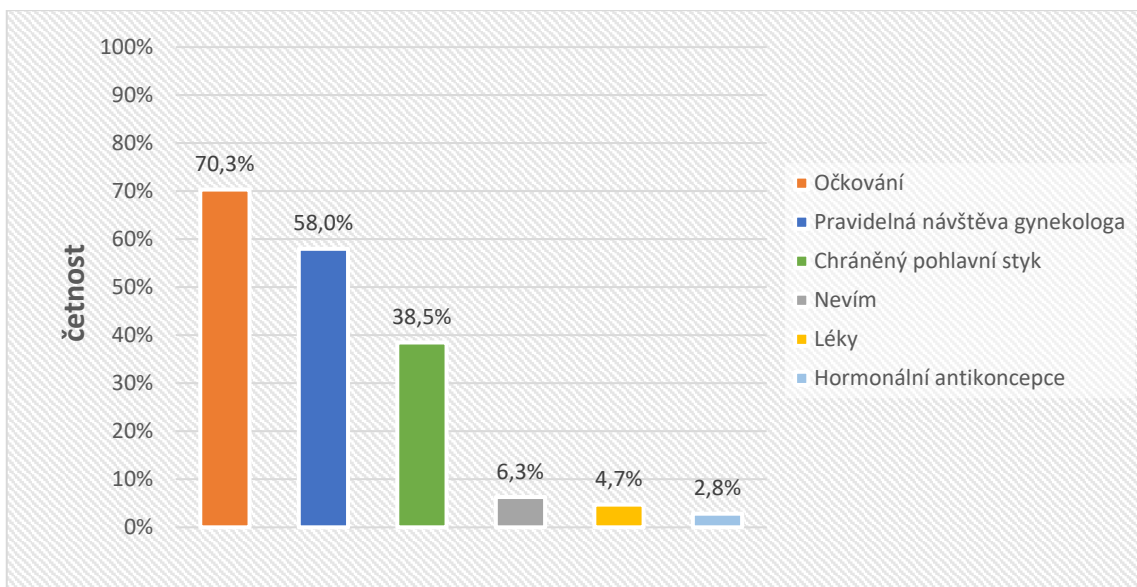
Na otázku č. 3, co je zodpovědné za vznik rakoviny děložního čípku, odpovědělo 65,3 % žáků, tedy podobný počet jako u předchozí otázky, správně infekce HPV. 10,1 % uvedlo chybně promiskuitu, 5,7 % nepravdělné gynekologické prohlídky, 5,0 % poruchu imunity, 2,2 % kouření, 0,3 % nižší věk prvního styku a 11,4 % uvedlo, že neví. Odpovědi znázorňuje následující graf č. 9.



Graf 9: Co je zodpovědné za vznik rakoviny děložního čípku? (Vyberte pouze jednu možnost, n=317)

4.3.4 Znalost nejúčinnějších způsobů ochrany před rakovinou děložního čípku

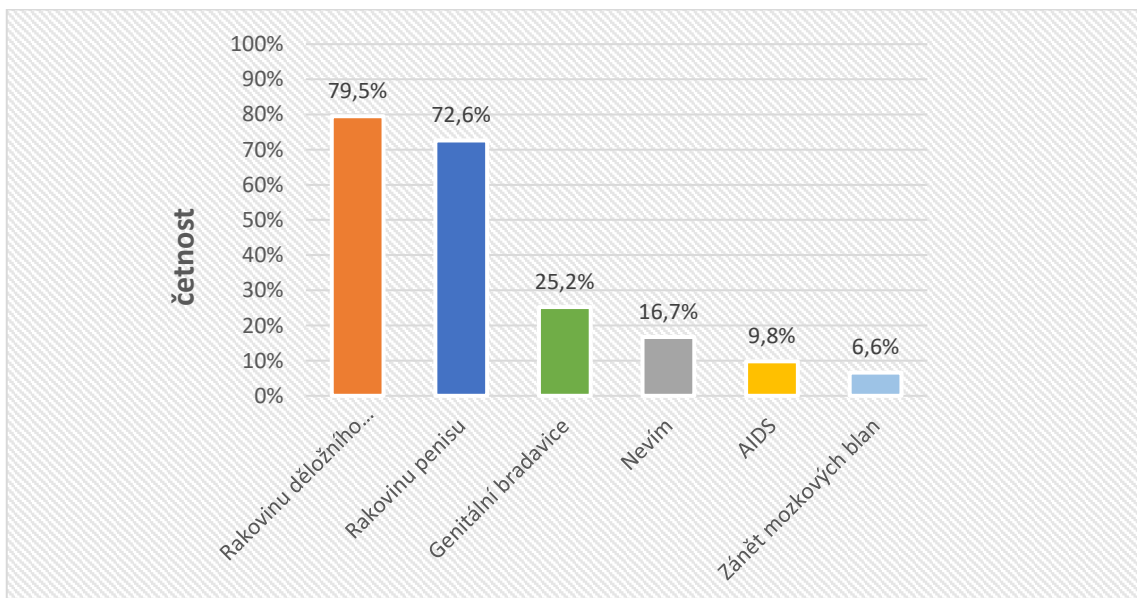
U čtvrté otázky, týkající se prevence rakoviny děložního čípku, uvedla většina respondentů (70,3 %) správně očkování, druhou nejčastější správnou odpovědí byla pravidelná návštěva gynekologa (58,0 %) a 38,5 % uvedlo chráněný pohlavní styk. Nesprávně odpovědělo pouze 4,7 %, že proti rakovině děložního čípku chrání léky a u 2,8 % respondentů se objevila odpověď hormonální antikoncepce. Odpověď nevím zde uvedlo 6,3 %. Odpovědi respondentů jsou znázorněny v následujícím grafu.



Graf 10: Jaký je podle Vás nejúčinnější způsob ochrany před rakovinou děložního čípku? (Více možných odpovědí, n=317)

4.3.5 Znalost, co může způsobit nákaza lidskými papilomaviry

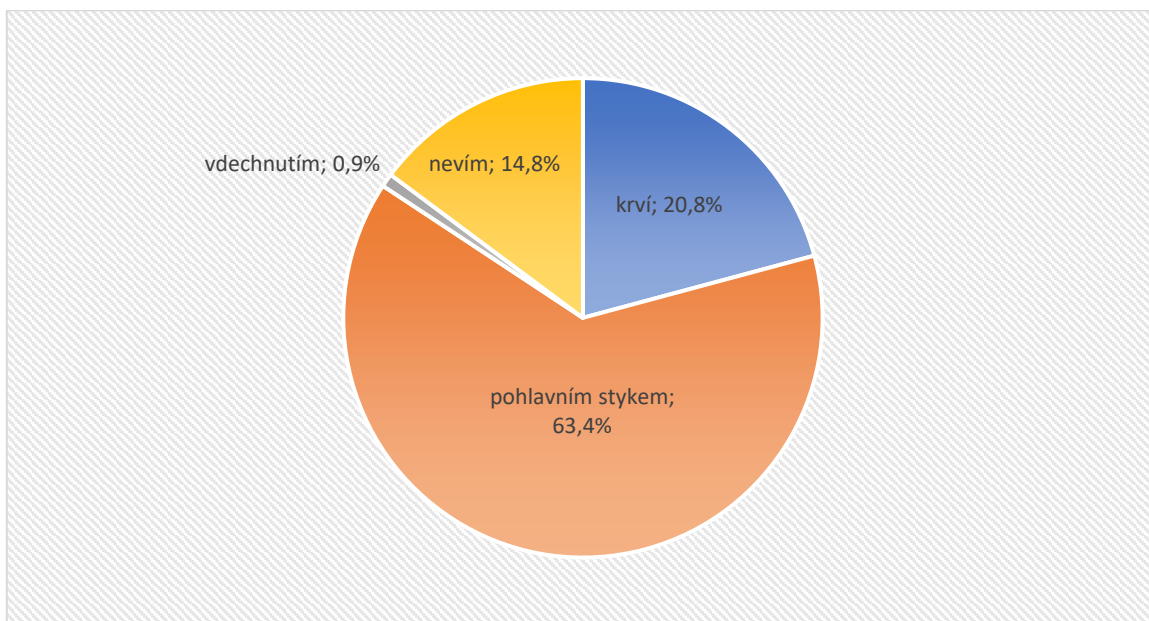
V otázce č. 5, ohledně důsledků nákazy lidskými papilomaviry, odpověděla drtivá většina správně, že může způsobit rakovinu děložního čípku (79,5 %) a penisu (72,6 %). Poslední správnou odpověď, genitální bradavice, uvedlo jen 25,2 % respondentů a 16,7 % uvedlo odpověď nevím. 9,8 % respondentů označilo chybně, že nákaza HPV může způsobit AIDS. Odpověď zánět mozkových blan zakroužkovalo 6,6 % studentů, viz graf č.11.



Graf 11: Co vše může způsobit nákaza lidskými papilomaviry? (Více možných odpovědí, n=317)

4.3.6 Znalost způsobu přenosu viru HPV

U šesté otázky, týkající se přenosu viru, způsobujícího rakovinu děložního čípku nebo penisu, uvedla více než polovina respondentů (63,4 %) správnou odpověď, tedy přenos pohlavním stykem. 20,8 % respondentů bylo názoru, že přenos probíhá krví, 14,8 % uvedlo odpověď nevím a 0,9 % studentů bylo názoru, že virus se přenáší vdechnutím. Výsledky znalostí přenosu viru HPV znázorňuje následující graf.



Graf 12: Víte, jak se virus způsobující rakovinu děložního čípku nebo rakovinu penisu přenáší? (Jedna možná odpověď, n=317)

4.3.7 Povědomí o existenci očkování proti HPV

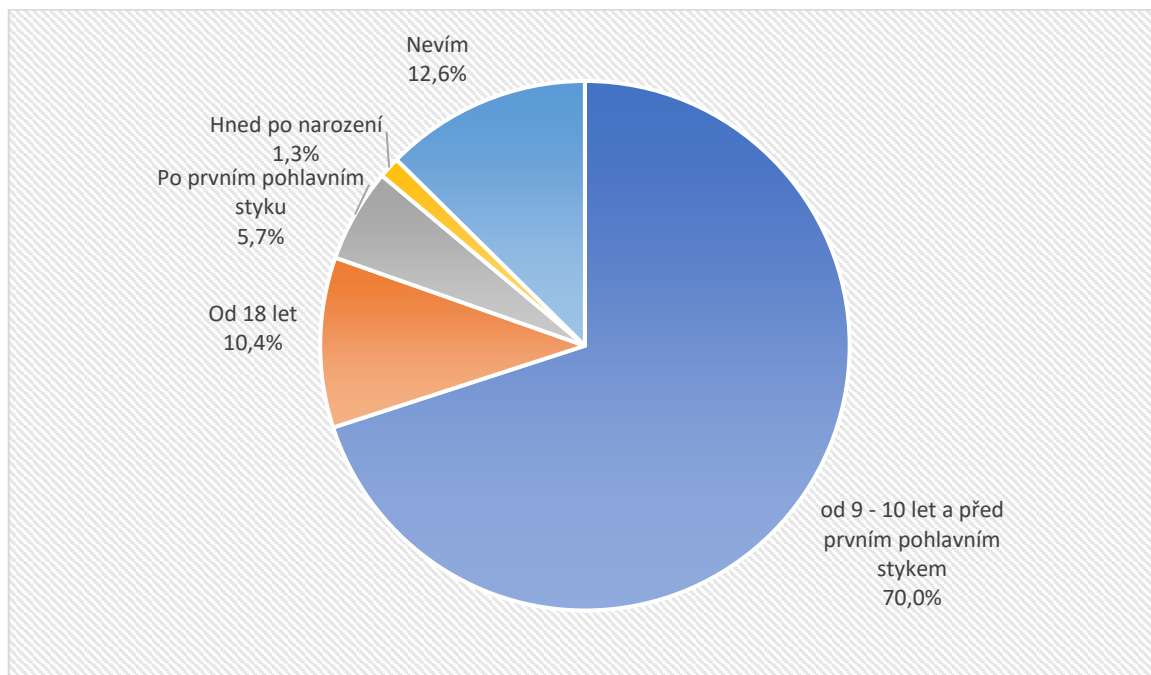
Téměř polovina respondentů (47,3 %) uvedla, že nikdy neslyšela o očkování proti papilomavirům. O něco méně respondentů (42,9 %) uvedlo, že o tomto očkování už někdy slyšelo a 9,8 % zaškrtnulo možnost nevím. Výsledky na 7. otázku v dotazníku přehledně znázorňuje následující tabulka.

Tabulka 4: Slyšel/a jste někdy o očkování proti papilomavirům? (n=317)

	Počet respondentů	Procentuální zastoupení
Ano	136	42,9 %
Ne	150	47,3 %
Nevím	31	9,8 %

4.3.8 Znalost nejvhodnější doby pro očkování proti HPV

Na otázku č. 8, ohledně nejvhodnější doby pro očkování proti rakovině děložního čípku/penisu, uvedlo 70,0 % dotázaných jedinou správnou odpověď, a to od 9 –10 let a před prvním pohlavním stykem. Odpověď nevím zakroužkovalo 12,6 % respondentů. Pro očkování od 18 let bylo 10,4 % respondentů, po prvním pohlavním styku uvedlo 5,7 % a pro odpověď hned po narození se rozhodlo 1,3 %. Znalost nejvhodnější doby pro očkování proti HPV znázorňuje graf č. 13.



Graf 13: Víte, kdy je nejvhodnější doba pro očkování proti rakovině děložního čípku/rakovině penisu? (n=317)

4.3.9 Možnost použití stejné vakcíny pro muže i ženy

Téměř polovina studentů (45,4 %) uvedla u otázky č. 10 odpověď nevím. Více než třetina respondentů (39,7 %) uvedla chybnou odpověď, že nelze očkovat stejnou vakcínou. Pouze malá část respondentů (14,8 %) uvedla správně, že lze očkovat muže i ženy stejnou vakcínou proti HPV, viz tabulka 5.

Tabulka 5: Může se očkovat muž proti rakovině penisu stejnou vakcínou jako žena proti rakovině děložního čípku? (n=317)

	Počet respondentů	Procentuální zastoupení
Ano	47	14,8 %
Ne	126	39,7 %
Nevím	144	45,4 %

4.3.10 Proočkovanost studentů středních škol

Proočkovanost, kterou v dotazníku zjišťovala otázka č. 10, byla poměrně nízká. Pouze 123 respondentů (39,0 %) uvedlo, že byli očkovaní. 88 respondentů (28,3 %) nevědělo, zda jsou proti HPV očkovaní a 2 respondenti na tuto otázku vůbec neodpověděli.

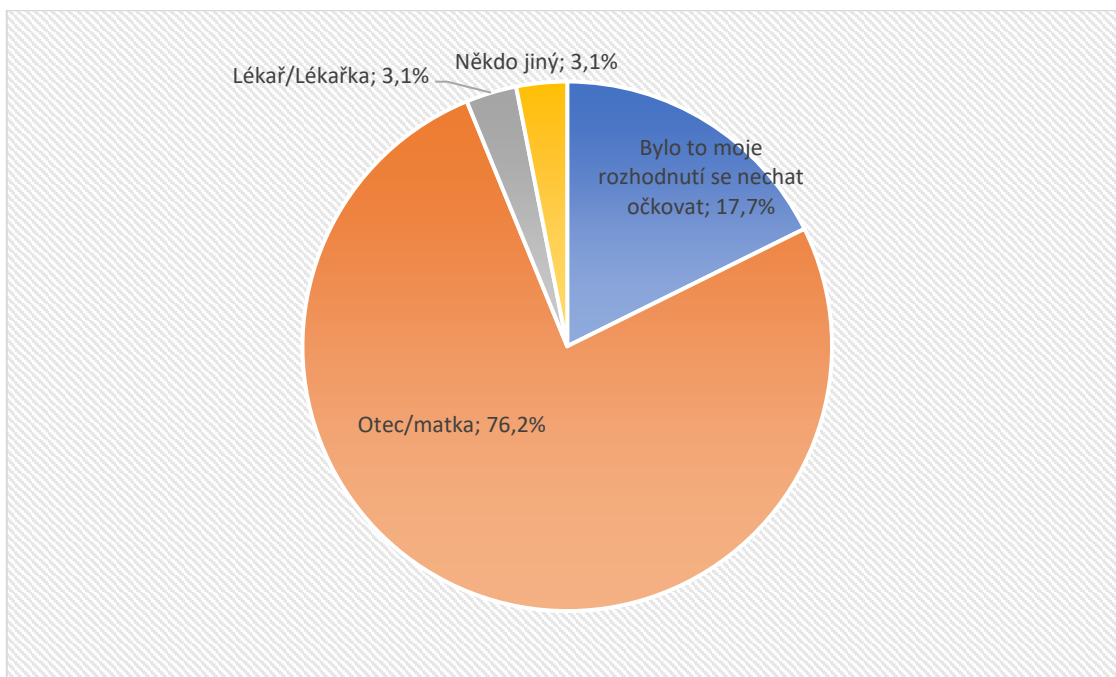
Proočkovanost u žen byla vyšší, a to 65,7 %. Celých 25,0 % žen uvedlo, že očkované nejsou a 9,3 % uvedlo odpověď nevím. Proočkovanost mužů byla o dost nižší, a to pouhých 7,0 %. 42,7 % mužů očkovaných nebylo a 50,3 % uvedlo, že neví, zda jsou očkovaní, či ne. Výsledky proočkovanosti jsou uvedeny v následující tabulce.

Tabulka 6: Jste očkován/a vakcínou proti lidskému papilomaviru (HPV)? (n=315)

Odpověď	Celková proočkovanost (n=315)	Proočkovanost žen (n=172)	Proočkovanost mužů (n=143)
Ano	123 (39,0 %)	113 (65,7 %)	10 (7,0 %)
Ne	104 (33,0 %)	43 (25,0 %)	61 (42,7 %)
Nevím	88 (28,0 %)	16 (9,3 %)	72 (50,3 %)

4.3.11 Kdo rozhodl o očkování

Na otázku č. 11, která navazuje na předchozí, měli odpovídat pouze očkovaní studenti. Nakonec zde odpověď uvedlo 130 respondentů, což mohlo být způsobeno nepozorností, případně zde mohl být zájem uvést, kdo u dotazovaných rozhoduje o očkování všeobecně. Ve většině případů (76,2 %) studenti uvedli, že o jejich očkování rozhodli rodiče. 17,7 % uvedlo, že nechat se očkovat bylo jejich vlastní rozhodnutí. Pouze 3,1 % studentů uvedlo, že šlo o rozhodnutí lékaře/lékařky. 4 studenti (3,1 %) uvedli, že o jejich očkování rozhodl někdo jiný, viz graf č. 14.



Graf 14: Pokud jste v předchozí otázce č. 10 odpověděli ano, kdo rozhodl o Vašem očkování? (n=130)

4.3.12 Zájem o očkování u neočkovaných

Na 12. otázku, ohledně zájmu o očkování, měli odpovídat především neočkovaní respondenti. Nakonec, dle počtu odpovědí, zde uvedlo svůj zájem či nezájem o očkování i několik respondentů z těch, kteří nevěděli, zda jsou očkovaní. Nejčastější odpověď byla nevíím, kterou uvedlo 46,2 % respondentů. Nezájem o očkování projevil 25,7 % a pouze 28,1 % by mělo zájem nechat se očkovat, jak můžeme vidět v následující tabulce.

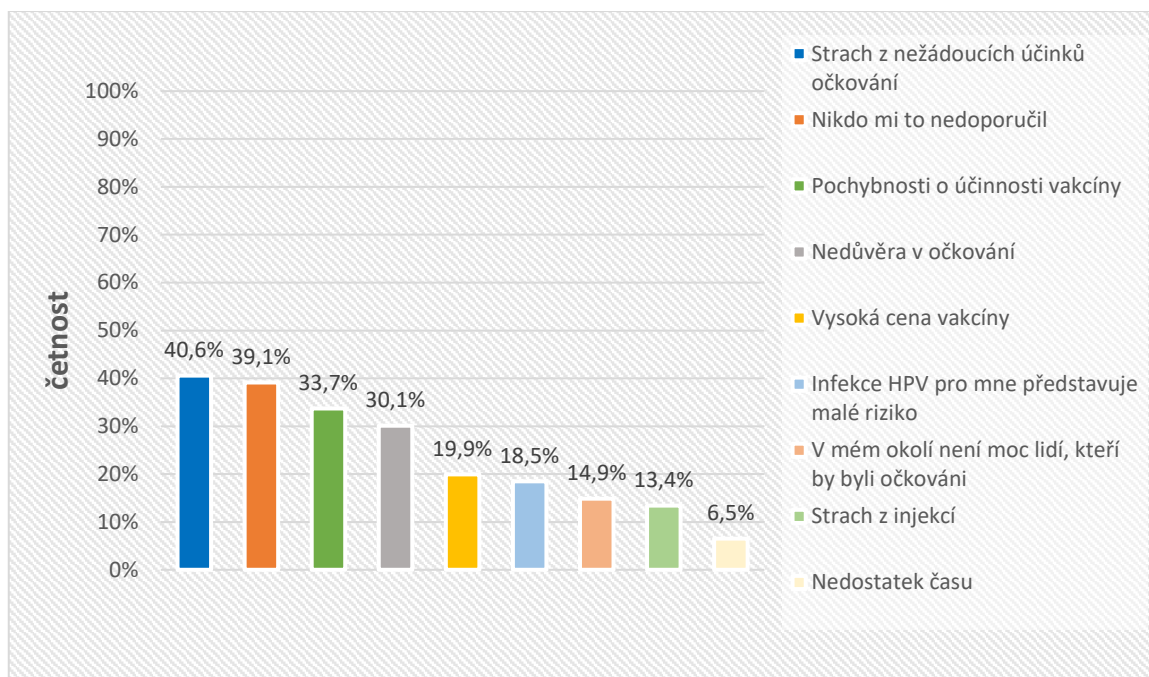
Tabulka 7: Pokud jste na otázku č. 10 odpověděli ne, máte zájem se nechat očkovat? (n=171)

	Počet respondentů	Procentuální zastoupení
Ano	48	28,1 %
Ne	44	25,7 %
Nevím	79	46,2 %

4.3.13 Důvody, proč se nenechat očkovat proti HPV

Na otázku č. 13, která byla určena pro všechny, odpovědělo pouze 276 respondentů. Otázka měla zjistit důvody, proč se nenechat očkovat proti HPV. Studenti, kteří proti očkování neměli námítky, se pravděpodobně rozhodli odpovědi na tuto otázku neuvést. Jako nejčastější důvod proti HPV očkování studenti uvedli ve 40,6 % strach z nežádoucích účinků očkování. Druhým nejčastějším důvodem (39,1 %) bylo, že jim

očkovaní nikdo nedoporučil, a třetí nejčastější odpovědí byly pochybnosti o účinnosti vakcíny (33,7 %). Téměř třetina (30,1 %) respondentů odpověděla, že má nedůvěru v očkovaní. Další odpovědi byly už s nižší četností viz graf č.15.



Graf 15: Co jsou pro Vás hlavní důvody, proč se nenechat očkovat proti HPV? (Vyberte maximálně tři odpovědi, n=276)

4.3.14 Tvrzení o infekci HPV, rakovině děložního čípku a rakovině penisu

Následující tabulka č. 8 shrnuje odpovědi respondentů, kteří uváděli míru souhlasu či nesouhlasu u 8 tvrzení týkajících se infekce HPV, rakoviny děložního čípku a penisu. V tabulce jsou uvedeny průměrné hodnoty odpovědí obou pohlaví se směrodatnými odchylkami vč. tvrzení. Své názory na jednotlivé otázky respondenti vyjadřovali pomocí 5bodové Likertovy škály, kde 1 = naprosto souhlasím, 2 = částečně/spíše souhlasím, 3 = ani souhlasím/ani nesouhlasím, 4 = spíše nesouhlasím, 5 = naprosto nesouhlasím.

Pro statistické zpracování rozdílů mezi muži a ženami byl použit t-test. Ke statisticky významnému rozdílu mezi názory obou pohlaví je potřebná hodnota $p < 0,05$, což můžeme vidět právě u 4 otázek. Signifikantní rozdíly lze pozorovat především u tvrzení týkajících se obav z nákazy HPV a rakoviny děložního čípku/penisu, z čehož mají větší strach ženy. Také v názoru ohledně stejné šance nakazit se HPV lze pozorovat statisticky významný rozdíl mezi pohlavími, kdy muži spíše nesouhlasí s tvrzením a ženy v průměru

ani souhlasí/ani nesouhlasí. Posledním tvrzením se signifikantním rozdílem mezi odpověďmi u žen a mužů bylo předcházení infekci HPV. U ostatních tvrzení se obě pohlaví v průměru shodovala a většinou se odpovědi pohybovaly kolem čísla 3, tedy ani souhlasím/ani nesouhlasím. Pouze u tvrzení ohledně léčitelnosti rakoviny děložního čípku/penisu studenti obou pohlaví spíše souhlasili.

Tabulka 8: Vyjádření názoru k tvrzení o infekci HPV a rakovině děložního čípku (n=317)

	Muži		Ženy		p
Mám obavy, že bych mohl/a onemocnět rakovinou děložního čípku, rakovinou penisu	3,4 ± 1,1	Ani souhlasí/ ani nesouhlasí	3,1 ± 1,1	Ani souhlasí/ ani nesouhlasí	0,002
Obávám se, že bych se mohl/a nakazit lidskými papilomaviry	3,5 ± 1,0	Spíše nesouhlasí	3,2 ± 0,9	Ani souhlasí/ ani nesouhlasí	0,003
Všichni mají stejnou šanci se nakazit lidskými papilomaviry, nemohou toto riziko nijak ovlivnit	3,6 ± 1,1	Spíše nesouhlasí	3,3 ± 1,3	Ani souhlasí/ ani nesouhlasí	0,027
Rakovině děložního čípku / rakovině penisu dokážu předejít	2,5 ± 0,9	Ani souhlasí/ ani nesouhlasí	2,4 ± 1,0	Částečně/spíše souhlasí	0,389
Infekci lidskými papilomaviry dokážu předcházet	2,7 ± 0,9	Ani souhlasí/ ani nesouhlasí	2,5 ± 0,8	Ani souhlasí/ ani nesouhlasí	0,018
Věřím, že nákaza lidskými papilomaviry lze vyléčit	2,6 ± 0,8	Ani souhlasí/ ani nesouhlasí	2,7 ± 0,9	Ani souhlasí/ ani nesouhlasí	0,134
Rakovina děložního čípku či rakovina penisu je obvykle léčitelná, pokud se odhalí včas	2,3 ± 0,8	Částečně/spíše souhlasí	2,3 ± 0,8	Částečně/spíše souhlasí	0,809
Na rakovinu děložního čípku či rakovinu penisu se již neumírá	3,3 ± 0,9	Ani souhlasí/ ani nesouhlasí	3,3 ± 1,1	Ani souhlasí/ ani nesouhlasí	0,686

4.3.15 Tvrzení o očkování proti HPV

V poslední otázce dotazníkového šetření studenti odpovídali stejným způsobem jako u předchozí, kde také vyjadřovali svůj souhlas či nesouhlas pomocí Likertovy škály. V tabulce č. 9 jsou, stejně jako v té předchozí, uvedeny průměrné hodnoty odpovědí obou pohlaví u jednotlivých tvrzení včetně směrodatných odchylek. Pro statistické zpracování byl zde rovněž použit t-test. Ke statisticky významnému rozdílu mezi názory obou pohlaví je potřebná hodnota $p < 0,05$.

Signifikantní rozdíl mezi názory obou pohlaví byl zde patrný u 4 tvrzení. U tvrzení ohledně obav z nežádoucích účinků, které se mohou v budoucnu objevit, se hodnota $p = 0,047$, což lze ještě považovat za statisticky významné a větší obavy byly u žen. Nejvýrazněji se názory obou pohlaví rozcházel u tvrzení „Nepotřebuji očkování proti HPV“, u kterého ženy spíše nesouhlasily a muži ani souhlasili/ani nesouhlasili. Dalším tvrzením s vysoce signifikantním rozdílem v závislosti na pohlaví byla domněnka, že HPV očkování vede k promiskuitě a také názor, že HPV očkování podporuje započetí sexuálního života v nižším věku. U obou těchto tvrzení obě pohlaví spíše nesouhlasila, nicméně u žen byla míra nesouhlasu markantnější.

Tabulka 9: Vyjádření názoru k následujícím tvrzením o očkování proti HPV ($n=317$)

	Muži		Ženy		p
Obávám se nežádoucích účinků vakcíny proti HPV	3,4 ± 1,1	Ani souhlasí/ ani nesouhlasí	3,3 ± 1,2	Ani souhlasí/ ani nesouhlasí	0,763
Domnívám se, že vakcína proti HPV nebyla dostatečně testována	3,4 ± 1,0	Ani souhlasí/ ani nesouhlasí	3,6 ± 0,9	Spíše nesouhlasí	0,069
Jsem znepokojen/a vedlejšími účinky po očkování, které se mohou v budoucnu objevit	3,1 ± 1,1	Ani souhlasí/ ani nesouhlasí	3,4 ± 1,2	Ani souhlasí/ ani nesouhlasí	0,047
Nepotřebuji očkování proti HPV	3,2 ± 1,0	Ani souhlasí/ ani nesouhlasí	3,9 ± 1,2	Spíše nesouhlasí	0,000
HPV vakcína je důležitá v předcházení rakovině děložního čípku	2,1 ± 0,9	Částečně/spíše souhlasí	2,1 ± 1,0	Částečně/spíše souhlasí	0,601

HPV vakcína je důležitá v předcházení genitálním bradavicím	2,7 ± 0,9	Ani souhlasí/ ani nesouhlasí	2,8 ± 0,9	Ani souhlasí/ ani nesouhlasí	0,551
HPV vakcína je důležitá v předcházení rakovině penisu	2,2 ± 0,8	Částečně/spíše souhlasí	2,4 ± 1,0	Částečně/spíše souhlasí	0,291
HPV očkování vede k promiskuitě (častému střídání sexuálních partnerů)	3,9 ± 1,1	Spíše nesouhlasí	4,4 ± 0,9	Spíše nesouhlasí	0,000
HPV očkování podporuje započetí sexuálního života v nižším věku	3,7 ± 1,1	Spíše nesouhlasí	4,4 ± 0,9	Spíše nesouhlasí	0,000

4.4 Znalosti studentů o HPV infekci, očkování proti HPV a rakovině děložního čípku

Vybrané otázky v dotazníku č. 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, které nezjišťovaly názory, ale znalosti studentů, jsem bodově ohodnotila jedním bodem za správnou odpověď, za špatné odpovědi jsem body neodečítala. Tento způsob hodnocení jsem zvolila mj. i z důvodu následného porovnání výsledků (v diskuzi) s výsledky z předchozí diplomové práce Andrey Říhové. Celkem bylo tedy možné získat 0 až 11 bodů, průměrně studenti získali $6,2 \pm 2,2$. Ženy měly na všech školách vyšší počet bodů než muži, rozdíl byl statisticky významný ($p < 0,001$). Očkování dopadli znalostně lépe, než neočkování nebo ti, kteří nevěděli, zda jsou očkovaní. Celkově získali nejvíce bodů, průměrně $6,6 \pm 2,2$ studenti z Gymnázia Chotěboř, což o 4 desetiny převyšuje celkový průměr. Podrobné výsledky se všemi zjišťovanými průměry a směrodatnými odchylkami jsou prezentovány v tabulce č. 10.

Nejvyšší počet bodů získali sedmnáctiletí studenti (průměrně 6,6 bodu), o jednu desetinu méně bodů (6,5) osmnáctiletí studenti. Následovali 15letí studenti s průměrem 6,0, což je celých 5 desetin bodů méně, než měli osmnáctiletí a téměř identicky dopadli 16letí s 5,9 body. Nejhůře skončili devatenáctiletí studenti s průměrem 5,8 bodů. Výsledky přehledně znázorňuje tabulka č. 11. Nebyl pozorován nárůst počtu dosažených znalostních bodů s věkem respondentů ($p = 0,065$).

Tabulka 10: Znalosti studentů o HPV infekci, očkování proti HPV a o rakovině děložního čípku (n=317)

	Průměr ± SO	Muži ± SO	Ženy ± SO	Očkování ± SO	Neočkování ± SO	Nevím ± SO
Gymnázium Dr. J. Pekaře Mladá Boleslav (n=98)	6,0 ± 2,5	5,2 ± 2,7	6,6 ± 2,1	6,8 ± 2,3	6,5 ± 1,8	4,5 ± 2,6
Gymnázium J.S.Machara Brandýs nad Labem (n=104)	6,1 ± 2,1	5,3 ± 2,2	6,7 ± 1,8	6,6 ± 2,0	5,7 ± 2,3	6,2 ± 1,6
Gymnázium Chotěboř (n=115)	6,6 ± 2,2	6,3 ± 2,3	6,8 ± 1,9	7,2 ± 1,9	6,3 ± 1,9	5,9 ± 2,4
Celkově (n=317)	6,2 ± 2,2	5,7 ± 2,5	6,7 ± 2,0	6,9 ± 2,0	6,1 ± 2,1	5,5 ± 2,4

Tabulka 11: Průměrný zisk bodů podle věku (n=317)

Věk	15	16	17	18	19
Průměrný počet bodů ± SO	6,0 ± 2,2	5,9 ± 2,2	6,6 ± 2,3	6,5 ± 2,6	5,8 ± 2,2

5. Diskuze

Znalosti studentů středních škol o HPV infekci, rakovině děložního čípku i očkování proti HPV jsem zjišťovala pomocí dotazníkového šetření na třech českých gymnáziích, jednoho z Kraje Vysočina a dvou ze Středočeského kraje. Kromě vlastních výsledků z těchto dvou krajů jsem měla k dispozici i data z předchozích tří diplomových prací, díky čemuž došlo k poměrně výraznému navýšení počtu respondentů, a tedy možnosti porovnat větší vzorek při porovnávání výsledků proočkovanosti především v rámci České republiky. Tato data, včetně dat malého vzorku respondentů ze slovenských středních škol, dále posloužila pro objektivnější vyhodnocování znalostí a postojů o HPV.

Jedním z cílů této práce bylo zjistit informovanost i postoje studentů středních škol o očkování proti HPV a také prověřit jejich znalosti o HPV.

O pojmu rakovina děložního čípku nebo penisu již slyšela drtivá většina studentů, pouze 3,2 % pojem neznalo. Fakt, že rakovina děložního čípku je způsobena virem HPV, znalo 66,6 % respondentů. Dalších 30 % uvedlo, že neví a pouze 3,5 % zvolilo špatnou odpověď.

U otázky, co je zodpovědné za vznik rakoviny děložního čípku velká část dotazovaných (65,3 %) uvedla správně přítomnost viru HPV. Pro některé studenty pravděpodobně mohlo být matoucí, že ostatní odpovědi se daly považovat za rizikové faktory vzniku rakoviny děložního čípku, nicméně byl specifikován požadavek právě jedné správné odpovědi, což mělo studentům lehce napovědět. Třetí nejčastější odpovědí, po odpovědi neví, byla promiskuita (10,1 %). Ostatní, méně početné odpovědi jako kouření, nepravidelné gynekologické prohlídky, porucha imunity a snižující se věk prvního pohlavního styku se pohybovaly v rozmezí 0,3 – 5,7 %.

Informovanost studentů ohledně prevence, resp. ochrany před rakovinou děložního čípku se dle výsledků zdá být na poměrně dobré úrovni. Studenti mohli uvádět více správných odpovědí, ale správné byly pouze tři, a to pravidelná návštěva gynekologa, kterou zvolilo 58,0 % studentů, 70,3 % zaškrtnulo očkování a pro možnost chráněný pohlavní styk bylo 38,5 %.

V otázce, co vše může způsobit nákaza HPV, jsem spíše očekávala, že studenti budou více obeznámeni s rizikem vzniku genitálních bradavic než rakoviny penisu. Nicméně výsledky vypovídají o přesném opaku. O možnosti vzniku rakoviny penisu v souvislosti

s HPV bylo obeznámeno jen o něco méně dotazovaných než o možnosti vzniku rakoviny děložního čípku, tu zaškrtilo průměrně 79,5 % dotazovaných. Skutečnost, že HPV způsobují genitální bradavice, se kterými se vzhledem k vysoké incidenci a poměrně krátké inkubační době mohou mladí lidé setkat nejčastěji, znalo překvapivě malé procento studentů (25,2 %). Z délky inkubační doby navíc vyplývá, že efekt očkování se nejdříve projeví právě u genitálních bradavic.¹⁴ To, že jsou genitální bradavice způsobené viry HPV, vědělo poměrně málo studentů (40,3 %) například i v jedné italské studii.³⁰

Překvapující bylo i to, že poměrně vysoké procento studentů zaškrtilo u otázky, co vše může způsobit nákaza lidskými papilomaviry, nesprávnou možnost AIDS (9,8 %). Dá se uvažovat o hypotéze, že i přes bezesporu dobrou informovanost o viru HIV a nemoci AIDS ji mají studenti nejspíše všeobecně spojenou se sexuálním přenosem, a proto zde mohli tuto možnost tak často uvádět.

Na otázku přenosu HPV odpověděla větší část studentů (63,4 %) správně, jednalo se o možnost přenosu pohlavním stykem. Překvapivě častá byla i odpověď přenos krví (20,8 %), přenos vdechem zvolilo jen necelé procento studentů a 14,8 % studentů uvedlo odpověď nevím. Ve studii prováděné na berlínských školách chyběly většině dotázaných dokonce základní znalosti o HPV. Například většina z nich netušila, že jde o sexuálně přenosné onemocnění a že virus HPV je běžný a způsobuje nejčastěji genitální bradavice.³¹ Oproti tomu většina studentů z řecké studie věděla, že jde o sexuálně přenosnou chorobu, nicméně celkové znalosti byly také nízké.³²

O očkování proti HPV slyšelo o něco méně než polovina studentů (42,9 %). Za výraznou neznalost považují, že pouze malé procento respondentů (14,8 %) ví, že lze stejnou vakcínou proti HPV očkovat obě pohlaví. Tuto otázku každopádně nepovažují za klíčovou a její neznalost by nemusela sehrávat tak významnou roli v proočkovanosti.

Dalším cílem práce bylo zjistit proočkovanost studentů středních škol. Celková proočkovanost studentů ze dvou gymnázií Středočeského a jednoho gymnázia z Chotěboře na Vysočině činila 39 %, což je hodnota poměrně nízká. Na druhou stranu poměrně velká část respondentů uvedla u otázky zjišťující proočkovanost odpověď nevím, takže není vyloučena skutečná hodnota o něco vyšší. Proočkovanost pouze dívek byla výrazně vyšší (65,7 %), než proočkovanost chlapců (7 %), což je nejspíš důsledkem toho, že v době, kdy bylo respondentům 13-14 let, bylo očkování z veřejného zdravotního pojištění hrazeno pouze dívkám.³³ Na základě dostupných dat, proočkovanost 13letých

dívek v ČR v roce 2014 činila 65,4 % a v roce 2017 průměrně 65,8 % (podíl 13letých vakcinovaných pacientek, které v daném roce zahájily vakcinaci proti HPV), což se téměř shoduje s námi zjištěnou proočkovaností dívek (65,7 %).^{22 34} Proočkovanost chlapců z roku 2017 dosáhla 14,0 %.³⁵ O vakcinaci většiny očkovaných studentů rozhodli rodiče, což je i vzhledem k věku respondentů a vysokým nákladům pochopitelné. Je tedy hlavně na pediatrech, aby informovali rodiče a nabídli včas možnost vakcinace.

Překvapivě malá část neočkovaných studentů (28,1 %) by měla zájem o očkování proti HPV. O necelé 3 % méně dotázaných by zájem nemělo a téměř polovina studentů uvedla nevím. I zde nacházím prostor pro zlepšení informovanosti, která by mohla vést k vyššímu zájmu o očkování. V italské studii, ve které byla očkována méně než polovina mladých žen, by o vakcínu měla zájem více než polovina těchto neočkovaných.³⁰

Nejčastěji uváděným argumentem proti vakcinaci byl strach z nežádoucích účinků očkování (40,6 %). Druhým nejčastějším důvodem (39,1 %) bylo chybějící doporučení a třetí nejčastější odpovědí byly pochybnosti o účinnosti vakcíny (33,7 %). Téměř třetina (30,1 %) respondentů odpověděla, že má nedůvěru v očkování. Chybějící doporučení vakcinace proti HPV a obavy z nežádoucích účinků přispívají často k nižší proočkovanosti. To dokládá i řecká studie, kde 64,0 % dospívajících dívek uvedlo, že jim očkování proti HPV bylo sice ze strany lékaře doporučeno, nicméně 42,0 % z nich označilo doporučení jako ne příliš přesvědčivé. U dívek, které o očkování nestály, dominoval strach z nežádoucích účinků (60,0 %) a druhým nejčastějším důvodem byl nedostatek informací (43,0 %).³² Strach z nežádoucích účinků vakcíny byl nejčastěji uváděným důvodem proti vakcinaci i v dalších studiích, například v německé, kde tento důvod uváděly hlavně ženy.³¹ Nejčastěji uváděné důvody, proč se nenechat očkovat, by se daly poměrně snadno vysvětlit, což by mohlo přispět ke snížení nedůvěry v očkování a obav z případných nežádoucích účinků.

U posledních dvou otázek zjišťujících míru souhlasu či nesouhlasu s tvrzeními týkajícími se infekce HPV, rakoviny děložního čípku, penisu a očkování, se názory obou pohlaví poměrně shodovaly a u většiny tvrzení zaujímali studenti spíše neutrální názory. Ženy pocitovaly vyšší potřebu očkování a poměrně výrazně nesouhlasily s tvrzením, že očkování vede k promiskuitě a k dřívějšímu zahájení sexuálního života.

Posledním cílem diplomové práce bylo porovnat údaje o znalostech, informovanosti, postojích a proočkovanosti s předchozími diplomovými pracemi. U diplomových prací

Veroniky Regnerové a Andrey Říhové byla znalost pojmu rakovina děložního čípku, či rakovina penisu téměř stoprocentní. Pouze v diplomové práci Dominiky Blaškové, která data pro dotazníkové šetření získala na dvou slovenských středních školách, byla neznalost pojmu rakovina děložního čípku a penisu vyšší a to 9,7 %. Veronika Regnerová dotazníkové šetření prováděla na čtyřech středních školách Královéhradeckého kraje, z toho se jednalo o dvě gymnázia, zdravotnickou školu a střední školu jiného než zdravotnického zaměření. Andrea Říhová dotazníkové šetření prováděla v rámci Ústeckého kraje ze dvou třetin na gymnáziu a zbylou část respondentů tvořili studenti různých oborů v rámci jedné střední školy.^{1 11 10}

O očkování proti HPV slyšelo nejvíce respondentů vybraných škol Ústeckého kraje (56,4 %), což koreluje i s jejich nejvyšší celkovou proočkovaností (62,5 %). Musíme však brát v potaz i nejvyšší procento dívek, což celkovou proočkovanost zvyšuje. Ve sledovaných školách Královéhradeckého kraje o očkování slyšelo o něco méně respondentů (49,9 %), kde bylo očkovaných 37,8 % studentů, tedy jen nepatrně méně, než v této diplomové práci (39,0 % celková proočkovanost). Markantní neznalost možnosti očkování proti HPV dotazníkové šetření objevilo na Slovensku, kde o něm slyšelo pouze 23,5 % dotazovaných. Při takto slabé informovanosti o možnosti očkování proti HPV se nelze divit tak nízké proočkovanosti (2,3 %), nicméně získané hodnoty rozhodně nelze vztahovat na celou populaci středoškoláků na slovenských středních školách z důvodu malého počtu respondentů ve vzorku.

Nízký zájem o očkování u neočkovaných byl zjištěn nejen v této práci. Podobně nízký byl i ve vybraných školách Ústeckého kraje (30,2 %). Shledávám zde nedostatečnou informovanost o protekci, kterou HPV vakcinace nabízí. Největší by byl zájem na slovenských středních školách (36,7 %) a nejmenší zájem u studentů Královéhradeckého kraje (12,0 %). Podobný průzkum zjišťující zájem o očkování u neočkovaných byl proveden u studentů ve věku 18 až 25 let v Německu. Zjistil se srovnatelně nízký zájem o očkování u nevakcinovaných (32,7 %) a téměř polovina neočkovaných byla nerozhodných.³¹

Ohledně věku vhodného pro očkování odpovědělo správně nejvíce studentů vybraných škol Ústeckého kraje (73,2 %), nejméně z českých škol z kraje Královéhradeckého (66,6 %) a opravdu výrazně méně uvedlo správnou odpověď pouhých 29,0 % studentů

z vybraných slovenských škol. Určitě by bylo zajímavé provést další dotazníkové šetření na Slovensku, ideálně se zaměřením na studenty do patnácti let.

Informovanost studentů ohledně prevence, resp. ochrany před rakovinou děložního čípku dopadla na vybraných českých školách podobně. Ze správných odpovědí zakroužkovalo nejméně dotázaných chráněný pohlavní styk (necelých 40,0 %), kromě studentů vybraných škol Královéhradeckého kraje, kde pro tuto možnost prevence byla téměř polovina dotázaných (47,4 %). Druhou nejčastější odpovědí u vybraných českých středních škol byla pravidelná gynekologická prohlídka (58,0 – 65,3 %), tuto možnost však zvolilo nejvíce studentů ze slovenských středních škol (71,9 %), naopak zde bylo výrazně nejnižší % odpovědí u možnosti ochrany v podobě očkování (48,4 %). Pro možnost očkování bylo nejvíce dotazovaných vybraných škol kraje Ústeckého (79,7 %), o něco méně z kraje Středočeského a Kraje Vysočina a nejméně z kraje Královéhradeckého (67,2 %).^{1 11 10}

Tabulka č. 10 (viz str. 49) shrnuje výsledky znalostí studentů o HPV infekci, očkování proti HPV a o rakovině děložního čípku pomocí bodování 7 znalostních otázek s maximem zisku 11 bodů. Stejný systém obodování znalostí použila ve své diplomové práci Postoje a znalosti o očkování proti HPV III Andrea Říhová, proto mohou být data porovnána. Co se týče míry znalostí u žen a mužů, lépe jsou na tom znalostně ženy z obou diplomových prací. Vyšší znalosti a informovanost žen o HPV dokládají i další evropské studie – například německá práce zkoumající názory a znalosti studentů v Berlíně.³¹ Stejný trend vyššího počtu bodů můžeme nalézt v případě obou dotazníkových šetření i u očkovaných, proti neočkovaným. Tato skutečnost nám dokazuje poměrně zřetelnou korelaci mezi znalostmi, informovaností a proočkovaností. Poukazuje na skutečnost, že pokud by se zlepšila informovanost populace o vakcinaci proti HPV, mohlo by dojít i k nárůstu proočkovanosti proti HPV. To by následně s velkou pravděpodobností vedlo ke snížení především incidence genitálních bradavic, rakoviny děložního čípku, rekurentní respiratorní papilomatózy hrtanu a dalších onemocnění spjatých s HPV. Na významu informovanosti populace o očkování a zvyšování znalostí o HPV jako nástroje pro zvýšení proočkovanosti se shodují i další provedené evropské studie.^{31 32 36 37 30}

V diplomové práci nebyla prokázána souvislost lepších znalostí se zvyšujícím se věkem dotazovaných, jako tomu bylo u respondentů vybraných škol z Ústeckého kraje. Nejvyšší počet bodů získali 17letí studenti (průměrně 6,6 bodu), téměř identický počet bodů (6,5)

získali 18letí studenti. Následovali 15letí studenti s průměrným počtem bodů 6,0 a téměř identicky dopadli 16letí s 5,9 body. Nejhůře skončili 19letí studenti s průměrem 5,8 bodů, nicméně jejich horší znalosti mohly být způsobeny nejmenším zastoupením respondentů ve vzorku. Pro objektivnější posouzení by bylo potřeba vyššího počtu respondentů s rovnoměrnějším věkovým zastoupením.

6. Závěr

Poměrně uspokojivé znalosti respondenti prokázali v obecných otázkách ohledně infekce HPV, rakoviny děložního čípku a penisu. Nedostatečnými znalostmi disponovali o samotném očkování proti HPV. Ženy a očkovaní studenti získali více znalostních bodů, na rozdíl od mužů a neočkovaných. Byla tak prokázána jistá míra korelace mezi informovaností, znalostmi o HPV infekci, vakcinací a proočkovaností.

Vakcinace se jeví jako nejefektivnější způsob ochrany před rakovinou děložního čípku i dalšími, s HPV asociovanými malignitami včetně genitálních bradavic. Právě proto je potřeba stále zvyšovat míru informovanosti o tomto očkování. Cílovou skupinou pro vakcinaci jsou žáci základních škol. Pro vyšší míru proočkovanosti je tedy potřebné zlepšit znalosti a informovanost o očkování především v této věkové skupině. Nezbytné je i řádné informování rodičů, kteří o dobrovolných očkování mladých adolescentů převážně rozhodují.

Nejčastěji uváděné důvody, proč se nenechat očkovat, by se daly poměrně snadno vysvětlit, to by mohlo přispět ke snížení obav z očkování a případných nežádoucích účinků. Znalosti o očkování proti HPV a informovanost o onemocněních, které HPV způsobují, jsou zde klíčovým bodem úspěchu v postupném zvyšování proočkovanosti populace a snížení incidence benigních i maligních onemocnění spjatých s HPV infekcí.

7. Seznam tabulek

Tabulka 1: Sociodemografické složení respondentů (n=317).....	37
Tabulka 2: Věkové složení a průměrný věk respondentů (n=317)	37
Tabulka 3: Co podle Vás způsobuje rakovinu děložního čípku? (n=317)	38
Tabulka 4: Slyšel/a jste někdy o očkování proti papilomavirům? (n=317)	41
Tabulka 5: Může se očkovat muž proti rakovině penisu stejnou vakcínou jako žena proti rakovině děložního čípku? (n=317)	42
Tabulka 6: Jste očkován/a vakcínou proti lidskému papilomaviru (HPV)? (n=315).....	43
Tabulka 7: Pokud jste na otázku č. 10 odpověděli ne, máte zájem se nechat očkovat? (n=171)	44
Tabulka 8: Vyjádření názoru k tvrzení o infekci HPV a rakovině děložního čípku (n=317)	46
Tabulka 9: Vyjádření názoru k následujícím tvrzením o očkování proti HPV (n=317)	47
Tabulka 10: Znalosti studentů o HPV infekci, očkování proti HPV a o rakovině děložního čípku (n=317).....	49
Tabulka 11: Průměrný zisk bodů podle věku (n=317).....	49

8. Seznam grafů

Graf 1: Epidemiologický vývoj u vybraných zhoubných nádorů (ZN) ORL oblasti u mužů v ČR	21
Graf 2: Věková struktura u incidence zhoubných nádorů cervixu v ČR.....	23
Graf 3: Časový vývoj incidence a mortality nádorů děložního hrdla v ČR	23
Graf 4: Incidence zhoubných nádorů děložního hrdla v mezinárodním srovnání	24
Graf 5: Mortalita zhoubných nádorů děložního hrdla v mezinárodním srovnání	25
Graf 6: Věková struktura u incidence zhoubných nádorů penisu v ČR	28
Graf 7: Časový vývoj incidence a mortality zhoubných nádorů penisu v ČR	28
Graf 8: Podíl 13letých vakcinovaných pacientek ve vztahu k velikosti populace v roce 2017 ..	31
Graf 9: Co je zodpovědné za vznik rakoviny děložního čípku? (Vyberte pouze jednu možnost, n=317).....	39
Graf 10: Jaký je podle Vás nejúčinnější způsob ochrany před rakovinou děložního čípku? (Více možných odpovědí, n=317).....	40
Graf 11: Co vše může způsobit nákaza lidskými papilomaviry? (Více možných odpovědí, n=317).....	40
Graf 12: Víte, jak se virus způsobující rakovinu děložního čípku nebo rakovinu penisu přenáší? (Jedna možná odpověď, n=317).....	41
Graf 13: Víte, kdy je nejvhodnější doba pro očkování proti rakovině děložního čípku/rakovině penisu? (n=317).....	42
Graf 14: Pokud jste v předchozí otázce č. 10 odpověděli ano, kdo rozhodl o Vašem očkování? (n=130).....	44
Graf 15: Co jsou pro Vás hlavní důvody, proč se nenechat očkovat proti HPV? (Vyberte maximálně tři odpovědi, n=276).....	45

9. Seznam použité literatury

1. Říhová A. Postoje a znalosti o očkování proti HPV III. Published online June 4, 2019. Accessed April 14, 2020. <https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/108565>
2. Mladěnka A., Kubečková A., Sláma J. Aktuální poznatky o HPV infekci. *Česká gynekologie*. 2016;81(5):369-375.
3. Driák D, Sehnal B. Význam infekcí způsobených lidskými papilomaviry. *Časopis Lékařů českých*. 2013(152 (1)):15-19.
4. Sehnal B., Vojáčková N., Driák D. Předpokládaná účinnost HPV vakcinace v profylaxi nongenitálních karcinomů. *Klinická Onkologie*. 2014(27(4)):239-246.
5. Průběh HPV infekce. Accessed January 11, 2020. <http://hpvinfo.cz/prubeh-HPV-infekce>
6. Fait T, Dvořák, V., Pilka R. Nonavalentní HPV vakcína – nová generace očkování proti HPV. *Česká gynekologie*. 2016;80(6):397-400.
7. Souhrn údajů o přípravku: Gardasil 9. SÚKL Státní ústav pro kontrolu léčiv. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_cs.pdf
8. Nipčová M., Sláma J., Podlešák T. Vztah mezi cervikovaginální a orální HPV infekcí. *Česká gynekologie*. 2018(2):133-137.
9. Mladěnka A., Sláma J. Vakcinace proti HPV a výhled nových možností. *Česká gynekologie*. 2018;2018(3):218-225.
10. Blašková D. Postoje a znalosti o očkování proti HPV I. Published online June 8, 2018. Accessed April 14, 2020. <https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/98747>
11. Regnerová V. Postoje a znalosti o očkování proti HPV II. Published online June 8, 2018. Accessed April 14, 2020. <https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/98763>
12. Laco J. *Lidské papilomaviry a jejich úloha v etiopatogenezi dlaždicobuněčného karcinomu dutiny ústní a orofaryngu*. Galén; 2012.
13. Fait T. *Očkování proti lidským papilomavírům: kvadrivalentní HPV vakcína Silgard tři roky v klinické praxi*. Maxdorf; 2009.
14. Sehnal B., Rozsypal H., Nipčová M. Prevalence, incidence, perzistence a možnosti přenosu infekce lidským papilomavirem (HPV). *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie*. 2017(4):198-209.
15. Sehnal Borek., Chlíbaek Roman, Sláma Jiří. Význam HPV vakcinace u mužů. *Časopis Lékařů českých*. 2016(155):34-39.
16. Očkování dívek i chlapců proti lidským papilomavírům (HPV) zabraňuje vzniku řady vážných nádorových onemocnění a chrání lidské životy - Aktuality - NSC.

- NSC Národní Screeningové centrum. Published July 12, 2018. Accessed March 13, 2020. <https://nsc.uzis.cz/index.php?pg=aktuality&aid=29>
17. Dušek Ladislav, Mužík Jan. SVOD Analýza. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. <https://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>
 18. Dušek L, Mužík J, Malúšková D, Šnajdrová L. Cervix.cz: Epidemiologie karcinomu hrdla děložního v mezinárodním srovnání. Accessed May 10, 2020. <http://www.cervix.cz/index.php?pg=pro-lekare--epidemiologie-karcinomu-hrdla-delozniho--mezinarodni-srovnani>
 19. www.MeDitorial.cz. Prevalence anální HPV infekce u žen a její vztah k cervikální HPV infekci. Prolékaře. Accessed May 3, 2020. <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-gynekologie/2012-3-9/prevalence-analni-hpv-infekce-u-zen-a-jeji-vztah-k-cervikalni-hpv-infekci-38256>
 20. Pizzocaro G, Algaba F, Solsona E, Tana S, Watkin N, Horenblas S. Guidelines EAU pro karcinom penisu. *Urologické listy*. 2010(8 (4)):67-82.
 21. Program screeningu karcinomu děložního hrdla » Linkos.cz. Accessed January 27, 2020. <https://www.linkos.cz/onkologicka-prevence/screening/program-screeningu-karcinomu-delozniho-hrdla-v-cr/>
 22. Příloha 2: Nově dostupná data – proočkovanost české populace proti HPV. NSC Národní Screeningové centrum. Accessed March 13, 2020. <https://nsc.uzis.cz/res/file/zpravy/2018-07-12-priloha-02-proockovanost-regiony-cr.pdf>
 23. Gonçalves AK, Cobucci RN, Rodrigues HM, de Melo AG, Giraldo PC. Safety, tolerability and side effects of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2014;18(6):651-659. doi:10.1016/j.bjid.2014.02.005
 24. HPV vakcíny – hodnocení bezpečnostního profilu, Státní ústav pro kontrolu léčiv. SÚKL Státní ústav pro kontrolu léčiv. Accessed March 13, 2020. <http://www.sukl.cz/hpv-vakciny-hodnoceni-bezpecnostniho-profilu>
 25. HPV vakcíny – přehodnocení bezpečnosti nezjistilo zvýšené riziko, Státní ústav pro kontrolu léčiv. SÚKL Státní ústav pro kontrolu léčiv. Accessed March 13, 2020. <http://www.sukl.cz/hpv-vakciny-prehodnoceni-bezpecnosti-nezjistilo-zvysene>
 26. Skorstengaard M, Thamsborg LH, Lynge E. Burden of HPV-caused cancers in Denmark and the potential effect of HPV-vaccination. *Vaccine*. 2017;35(43):5939-5945. doi:10.1016/j.vaccine.2017.08.062
 27. Souhrn údajů o přípravku: Cervarix. SÚKL Státní ústav pro kontrolu léčiv. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cervarix-epar-product-information_cs.pdf
 28. Pils S, Joura EA. From the monovalent to the nine-valent HPV vaccine. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;21(9):827-833. doi:10.1016/j.cmi.2015.05.001

29. Souhrn údajů o přípravku: Gardasil. SÚKL Státní ústav pro kontrolu léčiv. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-epar-product-information_cs.pdf
30. Mascaro V, Pileggi C, Currà A, Bianco A, Pavia M. HPV vaccination coverage and willingness to be vaccinated among 18–30 year-old students in Italy. *Vaccine*. 2019;37(25):3310-3316. doi:10.1016/j.vaccine.2019.04.081
31. Blodt S, Holmberg C, Muller-Nordhorn J, Rieckmann N. Human Papillomavirus awareness, knowledge and vaccine acceptance: A survey among 18-25 year old male and female vocational school students in Berlin, Germany. *The European Journal of Public Health*. 2012;22(6):808-813. doi:10.1093/eurpub/ckr188
32. Anagnostou PA, Aletras VH, Niakas DA. Human papillomavirus knowledge and vaccine acceptability among adolescents in a Greek region. *Public Health*. 2017;152:145-152. doi:10.1016/j.puhe.2017.07.033
33. nepovinná očkování - VZP ČR. VŠEOBECNÁ ZDRAVOTNÍ POJIŠŤOVNA ČESKÉ REPUBLIKY. Accessed March 31, 2020. <https://www.vzp.cz/onas/tiskove-centrum/otazky-tydne/nepovinna-ockovani>
34. Smetana J. Současný stav a budoucí vývoj HPV vakcinace, Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové. In: Vol 2017. ; :16. <https://www.vakcinace.eu/data//files/hradecke2017/smetanaj-soucasnystavabudoucivyvojhpvvakcinace.pdf>
35. Dušek L, Adámková V. Proočkovanosť proti lidským papilomavírům (HPV) v ČR. In: ; 2019. Accessed May 10, 2020. <https://www.psp.cz/sqw/hp.sqw?k=3212&z=12448>
36. Patel H, Jevé YB, Sherman SM, Moss EL. Knowledge of human papillomavirus and the human papillomavirus vaccine in European adolescents: a systematic review. *Sex Transm Infect*. 2016;92(6):474-479. doi:10.1136/sextrans-2015-052341
37. Hendry M, Lewis R, Clements A, Damery S, Wilkinson C. “HPV? Never heard of it!”: A systematic review of girls’ and parents’ information needs, views and preferences about human papillomavirus vaccination. *Vaccine*. 2013;31(45):5152-5167. doi:10.1016/j.vaccine.2013.08.091