

Urogenitalne infekcije uzrokovane humanim papiloma i herpes simpleks virusom

Urogenital Infections Caused by Human Papilloma and Herpes Simplex Viruses

Mihael Skerlev

Klinika za kožne i spolne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
KBC Zagreb
10000 Zagreb, Šalata 4

Sažetak Prikazane su bitne značajke urogenitalnih infekcija uzrokovanih humanim papiloma (HPV) i herpes simpleks virusom (HSV). Genitalne infekcije uzrokovane HPV-om sve su više predmet istraživanja s obzirom na njihovu visoku učestalost unutar skupine spolno prenosivih infekcija (STIs, engleski sexually transmitted infections), sklonost recidivima, dugotrajno liječenje i povezanosti s pojavom zloćudnih bolesti. HPV-genitalne infekcije najčešće se pojavljuju u mladoj, generativno sposobnoj populaciji te je stoga njihovo uspješno praćenje i liječenje obveza svakog društva koje teži napretku. Do danas se utvrdilo više od 100 tipova HPV-a. Genitalne infekcije uzrokovane HPV-om klinički se najčešće manifestiraju kao sljedeći entiteti: condylomata acuminata (šiljasti kondilomi), condylomata plana (ravni kondilomi), gigantski kondilom Buschke-Löwenstein i papulosis bowenoides. Danas je neposredna detekcija HPV DNA u uzorku tkiva ili obrisku metoda izbora u dijagnostici HPV-genitalnih infekcija. Za sada ne postoji specifično protuvirusno liječenje HPV-genitalnih infekcija, stoga izbor liječenja ovisi o općem stanju i dobi bolesnika, o obliku, veličini i lokalizaciji promjena, kao i o iskustvu terapeuta. Što se genitalnog herpesa tiče, njegovi česti i nepredvidivi recidivi, pojava ulceracija, visoka kontagioznost u aktivnoj fazi bolesti, kao i latentna faza infekcije terapijski su problem i liječniku i bolesniku. Vrlo strogo gledano, s obzirom na to da HSV u latentnoj fazi perzistira u ganglijima živčanog sustava, još ne postoji lijek kojim bi se problem genitalnog herpesa definitivno riješio. Velik je napredak postignut pojavom specifičnih protuvirusnih lijekova za liječenje aktivne faze herpetične infekcije - aciklovira, valaciklovira i famciklovira. Postoji već velik broj i kliničkih studija rezultati kojih pokazuju visoku učinkovitost spomenutih lijekova u kratkotrajnom epizodnom, kao i prolongiranom, supresivnom liječenju genitalnog herpesa.

Ključne riječi: urogenitalne infekcije, humani papiloma virus, herpes simpleks virus, liječenje

Summary The article presents essential characteristics of urogenital infections caused by human papilloma (HPV) and herpes simplex viruses (HSV). Genital infections caused by HPV are increasingly the subject of investigation, because of their high incidence within the group of sexually transmitted infections (STIs), high relapse rate, long-lasting treatment and association with malignances. HPV genital infections occur mostly in young, childbearing population. Thus, their successful treatment and follow up is an obligation of each society in search of progress. Until today, more than 100 HPV types have been confirmed. Genital infections caused by HPV are clinically manifested mainly as the following entities: genital warts condylomata (condylomata acuminata), flat condyloma (condylomata plana), giant condyloma of Buschke-Loewenstein type and Bowenoid papulosis (papulosis bowenoides). Today the HPV DNA detection in the tissue sample or in the smear is the method of choice in the diagnostics of HPV genital infections. For the time being there is no specific antiviral treatment of HPV genital infection. Thus, the choice of treatment depends on the patient's general health state and age, on the type, size and site of changes, as well as on the therapist's experience. As for genital herpes, its frequent and unpredictable relapses, the occurrence of ulcerations, high contagiousness in the active phase as well as the latent phase of the infection present therapeutic problem both for the physician and patient. As HSV in latent phases persists in nervous system ganglia, a drug that would definitely solve the problem of genital herpes still does not exist. Great advance has been achieved by specific antiviral drugs for the active phase of herpetic infection - acyclovir, valacyclovir and famcyclovir. There is a large number of clinical studies the results of which show high efficacy of the mentioned medications in short episodic and in prolonged, suppressive treatment of genital herpes.

Key words: urogenital infections, human papilloma virus, herpes simplex virus, treatment

Urogenitalne infekcije uzrokovane humanim papilomavirusom

Promjene kože i sluznice uzrokovane papilomavirusom čovjeka (humanim papilomavirusom, HPV od engleskog

Human papillomavirus) jedan su od složenijih problema u dermatologiji i venerologiji. Radi se, naime, o promjena kože i sluznice različita izgleda, oblika, veličine i lokalizacije, koje su tradicionalno bile klasificirane na temelju empirijskih obrazaca kliničke slike. Iako patogeneza tih promjena još nije do kraja poznata, dokaz

njihove virusne etiologije i onkogenog potencijala HPV-a temeljno je promijenio klasifikaciju i dijagnostiku bolesti uzrokovanih HPV-om te bitno pridonio njihovom boljem razumijevanju.

HPV-genitalne infekcije sve su više predmet istraživanja s obzirom na njihovu relativno visoku učestalost unutar skupine spolno prenosivih infekcija (STIs, engleski sexually transmitted infections), sklonost recidivima, dugotrajno liječenje i mogućnost povezanosti s pojavom zloćudnih bolesti. Osim toga, važno je napomenuti da se HPV-genitalne infekcije najčešće pojavljuju u mladoj, generativno sposobnoj populaciji, te je stoga njihovo uspješno praćenje i liječenje obveza svakog društva koje teži napretku.

Epidemiologija

HPV-genitalne infekcije su ubikvitarnе i njihov je broj, čini se, u stalnom porastu (1). Prema rezultatima nekih opsežnih studija u Sjedinjenim Američkim Državama broj se posjeta liječničkim ordinacijama zbog HPV-genitalnih infekcija ušesterostručio u posljednja tri desetljeća (2, 3). Stoga je incidencija HPV-genitalnih infekcija (13/100.000 u 1960. godini u odnosu na 106/100.000 u 1990. godini i 200/100.000 u 2000. godini) sada tri puta veća u usporedbi s genitalnim herpesom (4, 5), koji, uz HPV-genitalne infekcije predstavlja jedan od najvećih problema u venerološkoj praksi. U Hrvatskoj također HPV-genitalne infekcije pripadaju među najčešće STI (6-8). Prema rezultatima nekih epidemioloških studija kod 60% seksualno aktivnih žena pronađen je HPV u obrisku vrata maternice (7). Znakovi HPV-bolesti pronađeni su kod 40-60% muških partnera žena s virološki dokazanom HPV-genitalnom infekcijom (4, 5). Incidencija HPV-genitalnih infekcija najviša je u dobi od 20 do 24 godine (9) i bitno opada nakon 40. godine, međutim, sve se više pojavljuju (ili opisuju?) slučajevi HPV-genitalne infekcije u dječjoj dobi (10). Epidemiološki podaci o HPV-genitalnim infekcijama najviše su ispitivani u vezi s pojavom raka vrata maternice. Smatra se da se u svijetu godišnje dijagnosticira 500.000 novih slučajeva raka vrata maternice i da je taj karcinom drugi po redu učestalosti zloćudnih tumora u ženskoj populaciji (4, 5, 11).

Inkubacija HPV-genitalnih infekcija relativno je duga i traje od 2 do 9 mjeseci, premda postoje i literaturni podaci koji navode mogući raspon inkubacije od 6 tjedana do nekoliko godina (9, 10). Zaražene osobe u razdoblju tako duge inkubacije mogu biti neprepoznati supklinički izvor zaraze i vjerojatno su razlogom relativno teškog načina otkrivanja izvora i praćenja putova širenja HPV-genitalne infekcije (10, 11).

U posljednje se vrijeme sve veća pozornost pridaje, uz već relativno dobro istraženu povezanost HPV-a i cervikalne intraepitelne neoplazije, intraepitelnim neoplazijama vanjskoga genitala u oba spola povezanim s HPV-om (12). Stoga se sve više govori o vaginalnoj intraepitelnoj neoplaziji (VAIN) (12), vulvarnoj intraepitelnoj neoplaziji (VIN) (12), penilnoj intraepitelnoj neoplaziji (PIN) (13, 14), perianalnoj intraepitelnoj neoplaziji (PAIN) (15) itd.

Studije koje istražuju povezanost HPV-a i karcinoma muškoga genitalnog sustava (najčešće glans, prepucij ili skrotum) upućuju na povezanost HPV 16 i 18 sa spinocelularnim karcinomom penisa u 44% slučajeva (14). U nekim je slučajevima bio izoliran HPV 16 u sjemenoj tekućini i obrisku uretre kod bolesnika sa spinocelularnim karcinomom glansa (15). Značenje HPV-a kod karcinoma prostate nije do kraja razjašnjeno, iako postoje studije koje upućuju na prisutnost HPV 16 i 18 u hipertrofiji i karcinomu prostate (14, 15).

Etiologija

U smislu dokaza virusne etiologije osobito su važni radovi Ortha, 1978. godine (16) kod bolesti pod nazivom *epidermodyplasia verruciformis* (EV) (17) zbog izolacije HPV 5 i HPV 8 te Zur Hausena i Gissmana, 1980. godine (18), kod genitalnih kondiloma zbog izolacije HPV 6. Zahvaljujući razvoju suvremenih metoda molekularne medicine, prije svega rekombinantne tehnologije DNA, utvrdilo se da postoji više od 100 tipova HPV-a. Danas je prihvaćen kriterij da se neki genotip HPV-a može smatrati novim ako se slijed nukleotida njegovih gena E6, E7 i L1 (dakle, oko 1/3 njegova genoma) razlikuje više od 10% od nekog prethodno poznatog genotipa. Ako je razlika navedenih parametara manja od 10%, radi se o podtipu HPV-a (19).

Povezanost raka vrata maternice i HPV-a nije više upitna. U 95-100% slučajeva invazivnog raka vrata maternice izoliran je HPV, najčešće tipa 16 (20). Danas je stupanj cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN) stupnjevan od I do III jedan od osnovnih citoloških i histoloških pokazatelja (pre)malignog stanja vrata maternice. Prisutnost HPV DNA bilježi se u 44-77% slučajeva CIN I, u 69-91% slučajeva CIN II i u 86-100% slučajeva CIN III (20). Na temelju povezanosti prisutnosti pojedinoga genotipa HPV-a na vratu maternice i pojave raka vrata maternice standardno se određuje onkogeni rizik tipova HPV-a. Tako postoje:

HPV DNA tipovi niskog rizika:

6, 11, 30, 42, 43, 44 itd. i

HPV DNA tipovi visokog rizika:

16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 56 itd.

Neki autori navode i

HPV DNA tipove "srednjeg rizika":

(31, 33, 35, 39, 51, 52, 58, 61 itd.).

Treba, svakako, pripomenuti da navedena podjela nije konačna, s obzirom na to da se sustavno otkrivaju i klasificiraju novi tipovi HPV-a, međutim, potrebno je, ipak, određeno vrijeme da se potvrdi onkogeno značenje svakog pojedinog tipa HPV-a.

Klinička slika

HPV-genitalne infekcije klinički se najčešće manifestiraju kao sljedeći entiteti: **condylomata acuminata (šiljasti kondilomi)**, **condylomata plana (ravni kondilomi)**, **gigantski kondilom Buschke-Löwenstein** i **papulosis bowenoides**.

Od svih su navedenih entiteta najčešći šiljasti kondilomi - *condylomata acuminata*. To su papulozne ili nodozne tvorbe, papilomatoznog, odnosno verukoidnog izgleda, najčešće lokalizirane na vanjskom genitalu - tipično na distalnom dijelu korpusa penisa ili na prepuciju kod muškaraca (21), odnosno na vulvi kod žena ili pak na analnoj regiji kod oba spola. Njihova lokalizacija može međutim, biti i u unutrašnjem dijelu vagine, intrauretralna, ingvinalna ili perinealna.

Promjene mogu biti solitarne, što je rjeđe, ili multiple (slika 1.). Često konfluencijom premašuju veličinu papule i dosežu veličinu od 2 do 6 ili više cm, ovisno o lokalizaciji. Konfluentne su promjene češće vidljive na intertriginoznim regijama (ingvinum, skrotum, perianalno), gdje se smatra da maceracija i maceracija imaju važnu patogenetsku ulogu.

U posljednje se vrijeme sve više navodi značenje intrauretralnih (meatalnih) kondiloma zbog mogućnosti prijenosa HPV-a u unutrašnje dijelove mokraćnog sustava, zbog moguće povezanosti intrauretralnih kondiloma s pojavom karcinoma mokraćnog mjehura i prostate (14, 15), kao i zbog rezistentnosti na uobičajenu terapiju.

Kod šiljastih se kondiloma najčešće pojavljuju HPV 6 i 11, međutim, neki radovi, uključujući i rezultate vlastitih istraživanja primjenom metode lančane reakcije polimerazom na 100 muških ispitanika, upozoravaju i na pojavu nekih drugih tipova HPV kod šiljastih kondiloma, kao npr. HPV 16, 18, 31, 42 (22-26).

Ekstraanogenitalna je lokalizacija šiljastih kondiloma vrlo rijetka u imunokompetentnih bolesnika.

U novijoj se literaturi (7, 8, 27-29) posebno opisuju ravni kondilomi - *condylomata plana* koji su prije bili opisivani kao varijanta kliničke slike šiljastih kondiloma. *Condylomata plana* su papilomatozne tvorbe ravna oblika,



Slika 1. Šiljasti kondilomi (*condylomata acuminata*)



Slika 2. Gigantski kondilom Buschke-Löwenstein

najčešće uzrokovane HPV-om 16, 18, 31 ili 33. Većina je autora ravne kondilome izdvojila u poseban entitet, ne samo zbog njihova drugačijeg oblika od šiljastih kondiloma već i zbog njihove teže kliničke uočljivosti i zbog njihova znatno većeg onkogenog potencijala u usporedbi s "klasičnim" šiljastim kondilomima. Najveći broj HPV-genitalnih infekcija vrata maternice, kao i određeni broj "asimptomatskih" promjena kod muškaraca pripada baš ovom kliničkom obrascu.

Gigantski kondilom Buschke-Löwenstein (BL) masivna je tumorska lezija anogenitalne regije (slika 2.), koja može doseći veličinu muške šake i u kojoj se obično, unatoč impresivnoj kliničkoj slici, histološki ne nalaze znakovi zloćudnosti. Iz ovog se rijetkog tumora najčešće mogu izolirati HPV 6 i 11. Čini se da imunosupresija ima važnu ulogu u patogenezi BL-a (30-33). Treba, ipak, navesti i rezultate najnovijih studija koji upućuju na kliničke i histološke znakove malignosti (u smislu verukoznog karcinoma) i detekciju HPV-tipova visokog rizika (HPV 16, 18) (31, 34).

Kod *bovenoidne papuloze*, tvorbe su sastavljene od multiplih papula najčešće lokaliziranih na vanjskom spolovilu, histološki se nalaze znakovi stanične atipije koji podsjećaju na morbus Bowen ili spinocelularni karcinom *in situ* (31). Iz *bovenoidne papuloze* izoliran je najčešće HPV 16 (31).

Dijagnoza

Kao i uvijek, *anamneza* je važan putokaz ispravnom postavljanju dijagnoze. Ako se npr. radi o muškom bolesniku, dragocjen je podatak o rezultatu citološke analize obriska vrata maternice (Papanicolaou) njegove partnerice, pri čemu treba posebnu pozornost obratiti na opis "promjena povezanih s HPV-om", odnosno na eventualni nalaz CIN-a ili SIL-a (engleski, squamous intraepithelial lesion). U većini se slučajeva dijagnoza

HPV-genitalne infekcije postavlja na temelju *kliničke slike*. Pri kliničkom se pregledu HPV-genitalnih lezija ponekad primjenjuje premazivanje suspektnih područja 3-5%-tnom octenom kiselinom te se nakon nekoliko minuta promatra premazano područje (ponekad i povećalom-kolposkopom, odnosno penoskopom) u smislu pojave bjelkastih promjena definiranog ruba. *Patohistološka pretraga* nije rutinska metoda u dijagnostici HPV-genitalnih infekcija i indicirana je pri sumnji na zloćudnost (bovenoidna papuloza, Buschke-Löwenstein, karcinom) (31-34).

Treba napomenuti da nijedna od prethodno navedenih laboratorijskih metoda ne dokazuje neposredno prisutnost virusa. Stoga je danas *neposredna detekcija HPV DNA u uzorku tkiva ili obrisku* metoda izbora u dijagnostici HPV-infekcija. Radi se, u načelu, o **hibridizacijskim testovima** ili o **metodi lančane reakcije polimerazom**, engl. **polymerase chain reaction (PCR)**.

Liječenje

Treba na početku napomenuti da zasada ne postoji specifično protuvirusno liječenje HPV-genitalnih infekcija (29). Stoga se liječenje najčešće osniva na uklanjanju onih promjena kože i sluznice koje su znak "aktivne" HPV-genitalne infekcije. Takvim se liječenjem želi spriječiti progresija bolesti kod samog bolesnika, kao i mogućnost zaraze drugih osoba. Liječenje HPV-genitalnih infekcija najčešće je dugotrajan i višekratan postupak i rezultati su ponekad vrlo skromni. Recidivi su česti i apsolutna terapija izbora još ne postoji.

Danas se najčešće primjenjuje lokalna kemijska terapija citotoksičnim sredstvima (podofilotoksin, odnosno podofilin, nešto rjeđe 5-fluorouracil), krioterapija tekućim dušikom te kirurški tretman u obliku ekskohleacije, ekscizije, elektrokoagulacije ili termokauterizacije. U svim je navedenim slučajevima iznimno bitno bolesniku jasno naglasiti važnost pridržavanja higijenskih i terapijskih postupaka kojima se reducira upalna reakcija nakon primjene neke od navedenih terapijskih metoda (npr. primjena obloga čaja od kamilice 3-5 sati nakon primjene tinkture podofilina). Sve se više s uspjehom primjenjuje lokalna terapija imikvimodom, koja je, međutim, relativno skupa i, kao za svaki oblik terapije kondiloma, postoje određena ograničenja i nuspojave, dok se lokalna terapija cidofovirom i interferonom provodi nešto rjeđe. Ponekad je indicirana i supkutana primjena rekombinantnog interferona. Postoje određene indikacije pri kojima se primjena laserske terapije pokazala uspješnom, poglavito u slučajevima meatalnih kondiloma. Općenito, izbor liječenja ovisi o općem stanju i dobi bolesnika, o obliku, veličini i lokalizaciji promjena, kao i o iskustvu terapeuta.

Urogenitalne infekcije uzrokovane herpes simpleks virusom - herpes genitalis

Genitalni herpes je bolest urogenitalnog sustava, uzrokovana herpes simpleks virusom i karakterizirana kronično-recidivirajućim tijekom u najvećem broju slučajeva.

Epidemiologija

Genitalni herpes jedna je najučestalijih spolno prenosivih bolesti (SPB, odnosno STI, engleski: sexually transmitted infections) virusne etiologije. Prema rezultatima najnovijih epidemioloških studija smatra se da oko 40 milijuna ljudi u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), dakle, gotovo svaki peti stanovnik, boluje od genitalnog herpesa (35). Incidencija je najviša kod mlade, seksualno aktivne i generativno sposobne populacije (u dobi od 18 do 30 godina). Inkubacija primarne infekcije iznosi od 2 do 7 dana. Recidivi se pojavljuju u gotovo polovici oboljelih od genitalnog herpesa; broj recidiva varira od 3 (oko 30%) do više od 10 (oko 20%) na godinu.

Etiologija

Uzročnik bolesti je *herpes simpleks virus* (HSV) tip 2, češće nego tip 1, premda rezultati najnovijih epidemioloških istraživanja škotskih autora primjenom osjetljive serološke metode (testovi s monoklonskim protutijelima) upućuju na sve veći broj slučajeva genitalnog herpesa uzrokovanih HSV-om tipa 1 u posljednjih 20 godina (36).

Patogeneza

Razni "trigeri", kao što su promjena klime, okoliša, ultravioletno zračenje, stres, imunodeficitarna stanja (HIV-infekcija/AIDS, kemoterapija) itd. mogu inducirati recidiv herpetične infekcije i dovesti do pojave izražene kliničke slike. Izraženost kliničke slike u smislu torpidnih ulceracija, česti recidivi i nužnost dugotrajnije protuvirusne terapije u bolesnika s HIV-infekcijom/AIDS-om, često u višoj dozi u usporedbi s imunokompetentnim osobama, inducirali su sve veći broj istraživanja posvećenih genitalnom herpesu. Napominjemo da, ipak, u određenom broju slučajeva (40-60%) razlog recidivirajućeg herpesa ostaje nepoznat (35).

Štoviše, rezultati brojnih multicentričnih studija upućuju na vrlo nepovoljan utjecaj genitalnog herpesa na kvalitetu zdravlja velikog broja bolesnika, ne samo u fizičkom (organskom) smislu već i u emocionalnom i psihološkom smislu. Rezultati europskih studija na velikom broju bolesnika (oko 2000) upućuju na još uvijek nedovoljno izraženu svijest o genitalnom herpesu i u razvijenijim zemljama poput Francuske i Njemačke i kod bolesnika i kod zdravstvenih djelatnika (35). S druge



Slika 3. *Herpes genitalis*

strane, dostupnost podataka o genitalnom herpesu (zdravstveno prosvjeđivanje, internet) u Skandinaviji i SAD-u pozitivni su primjeri više razine svjesnosti i pozornosti usmjerene na problematiku genitalnog herpesa (37).

Klinička slika

Primarna infekcija karakterizirana je pojavom općih simptoma u obliku glavobolje, mialgije i ponekad povišene tjelesne temperature te izraženom slikom lokalnih simptoma. Na sluznici, kao i na graničnom dijelu kože i sluznice genitalnog sustava pojavljuju se vezikule, pustule, potom erozije i ulceracije (slika 3.), najčešće prekrivene krustama, koje zatim epiteliziraju. Ove su promjene najčešće praćene osjećajem "pečenja" i boli. U tijeku primarne infekcije promjene su najčešće lokalizirane bilateralno, za razliku od recidivirajućeg herpesa gdje su promjene najčešće lokalizirane unilaterarno. Vrijeme pojave i broj **recidiva genitalnog herpesa** individualno su varijabilni. U načelu, klinička slika recidivirajućega genitalnog herpesa slična je, no manje izražena u usporedbi s primarnom infekcijom. Prosječno vrijeme trajanja recidiva genitalnog herpesa iznosi 10 dana.

Dijagnoza

Anamneza i klinička slika, kao i uvijek u medicini, osnovni su putokaz za ispravnu dijagnozu, pri čemu svakako treba uzeti u obzir činjenicu da je 40-60% svih ulcerativnih procesa u genitalnoj regiji dio kliničke slike genitalnog herpesa. Međutim, laboratorijska potvrda dijagnoze nije uvijek jednostavna s obzirom na to da jedno direktno dokazivanje HSV-a primjenom elektronske mikroskopije dostiže kritičnu razinu osjetljivosti od 85 do 95%, no tu pretragu zbog tehničkih i ekonomskih razloga nije uvijek moguće provesti. Serološka dijagnostika ima znatno veće epidemiološko nego izravno dijagnostičko značenje. Svakako ne treba zanemariti relativno jednostavnu citološku pretragu materijala sa dna lezije (Tzanckov test), koja dijagnostički, makar indirektno, može biti vrlo korisna.

Liječenje

Česti i nepredvidivi recidivi, pojava ulceracija, visoka kontagioznost u aktivnoj fazi bolesti, kao i latentna faza infekcije terapijski su probem i liječniku i bolesniku. Kompleksan i diferenciran pristup bolesnicima s genitalnim herpesom osnovna je pretpostavka njegovu uspješnu liječenje. Vrlo strogo gledano, s obzirom na to da HSV u latentnoj fazi perzistira u ganglijima živčanog sustava, smatra se da još ne postoji lijek kojim bi se problem genitalnog herpesa definitivno riješio. Međutim, velik je napredak postignut pojavom specifičnog protuvirusnog lijeka za liječenje aktivne faze herpetične infekcije aciklovira. Bit djelovanja aciklovira jest u specifičnoj inhibiciji virusne timidin kinaze, tako da herpes pripada među rijetke bolesti virusne etiologije za koje postoji relevantna terapijska opcija. Daljnji razvoj protuvirusne farmakoterapije doveo je do pojave novijih derivata aciklovira - valaciclovira, famciclovira te nešto rjeđe i ganciclovira (38). Primjena protuvirusnog lijeka foskarneta, sastav kojeg nije u neposrednoj vezi s aciklovirskom skupinom, većinom je ograničena na vrlo izražene slike herpetične infekcije kod imunodeficitarnih osoba. Cilj specifične protuvirusne terapije genitalnog herpesa jest što veća biološka raspoloživost aktivne supstancije i što jednostavniji sustav doziranja. Ta su svojstva osobito važna u primjeni prolongirane **supresivne terapije recidivirajućega genitalnog herpesa** u trajanju od 3 mjeseca do 1 godine ili dulje (39). Lokalna terapija protuvirusnim sredstvima danas je gotovo potpuno napuštena (38, 39). Postoji već velik broj studija i kliničkih pokusa rezultati kojih nedvosmisleno upućuju na visoku učinkovitost aciklovira, valaciclovira i famciclovira u kratkotrajnom epizodnom (akutna faza, najčešće do 5 dana, ovisno o izboru pripravka), kao i prolongiranom (supresivnom, u trajanju od 3 do 12 mjeseci) liječenju genitalnog herpesa (38, 39). Terapijski učinak mjeri se, prije svega, redukcijom i regresijom kliničkih simptoma sa svrhom znatnog ublažavanja (do gotovo neprepoznatljivog, "abortivnog" oblika) kliničke prezentacije i broja recidiva. Rezultati brojnih studija upućuju i na smanjenu stopu prisutnosti virusa ("vironoštva", virološki status bio je određivan primjenom monoklonskih protutijela) primjenom dugotrajnoga (supresivnog) liječenja suvremenim protuvirusnim lijekovima *per os*. Potpuna i dugotrajna eliminacija virusa (koja, treba priznati, nije uvijek moguća, čak unatoč dugotrajnoj primjeni suvremenih protuvirusnih lijekova), odnosno smanjena virulentnost bitan je cilj terapije kojim se postiže smanjen prijenos virusa spolnim putem, te time, općenito, i smanjenje učestalosti genitalnog herpesa unutar šire populacije.

Literatura

1. zur HAUSEN H, de VILLIERS EM. Human papillomaviruses. *Ann Rev Microbiol* 1994;48:427-47.
2. HIPPELAINEN M, SYRJANEN S. Prevalence and risk factors of genital human papillomavirus (HPV) infections in healthy males: a study of Finnish conscripts. *Sex Transm Dis* 1993;20:321-8.
3. FERENCZY A. Epidemiology and clinical pathophysiology of condylomata acuminata (Review). *Am J Obstet Gyn* 1995;172:1331-9.
4. BARRASSO R, GROSS G. Male HPV-associated lesions: epidemiology and diagnostic criteria. In: Gross G, Jablonska S, Pfister H, Stegner HE (eds.) *Genital papillomavirus infections*. Berlin: Springer-Verlag, 1990: 23-35.
5. WIELAND U, PFISTER H. Papillomaviruses in human pathology: epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. In: Gross G, Barrasso R (eds.) *Human papillomavirus infection. A clinical Atlas*. Berlin, Wiesbaden: Ullstein Mosby, 1997:1-16.
6. GRCE M, HUSNJAK K, SKERLEV M, LIPOZENČIĆ J, PAVELIĆ K. Human papillomavirus (HPV) in male genital lesions. *Anticancer Res* 2000;20:2097-102.
7. HUSNJAK K, GRCE M, MAGDIĆ L, PAVELIĆ K. Comparison of five different polymerase chain reaction (PCR) methods for detection of human papillomavirus (HPV) in cervical cell specimens. *J Virol Methods* 2000;88:125-34.
8. SKERLEV M, GRCE M, SIROTKOVIĆ-SKERLEV M, HUSNJAK K, LIPOZENČIĆ J. Human papillomavirus male genital infections: clinical variations and the significance of DNA typing. *Clin Dermatol* 2002;20:173-8.
9. ORIEL JD. Natural history of genital warts. *Br J Vener Dis* 1971;47:1-9.
10. OBALEK S, JABLONSKA S, ORTH G. Warts and HPV-related squamous cell tumors of the genitoanal region in children. In: Gross G, von Krogh G (eds.) *Human papillomavirus infections in dermatovenerology*. Boca Raton, FL (USA): CRC-Press, 1997:305-14.
11. BERGERON C, BARRASSO R, BEAUDENON S, FLAMANT P, CROISSANT O, ORTH G. Human papillomavirus associated with intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 1992;16:641-5.
12. DALING JR, SHERMAN KJ. Relationship between human papillomavirus infection and tumours of anogenital sites other than the cervix. In: Munoz N, Bosch FX, Shah KV, Maheus A (eds.) *The epidemiology of cervical cancer and human papillomavirus*. Lyon: International Agency for Research of Cancer (IARC), 1992:223-38.
13. DEMETER LM, STOLER MH, BONNEZ W et al. Penile intraepithelial neoplasia: clinical presentation and an analysis of the physical state of human papillomavirus DNA. *J Infect Dis* 1993;168:38-46.
14. SCHLOLEFIELD JH, HICKSON WG, SMITH JH, ROGERS K, SHARPE F. Anal intraepithelial neoplasia: part of multifocal disease process. *Lancet* 1992;340:1271-8.
15. MASIH AS, STOLER MH, FARROW GM, WOOLDRIDGE TN, JOHANSSON SL. Penile verrucous carcinoma: a clinicopathologic, human papillomavirus typing and flow cytometric analysis. *Modern Pathol* 1992;5:48-55.
16. ORTH G et al. Characterization of two types of human papillomavirus in lesions of epidermodysplasia verruciformis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75:1537-9.
17. JABLONSKA S, ORTH G. Warts/Human Papillomaviruses. *Clin Dermatol* 1985;3:22-6.
18. Zur HAUSEN H, GISSMAN L. Papillomaviruses. In: Klein G (ed). *Viral Oncology*. New York: Raven Press, 1980:433-45.
19. CHAN SY, DELIUS H, HALPERN AL, BERNARD HU. Analysis of genomic sequences of 95 papillomavirus types: uniting typing, phylogeny and taxonomy. *J Virol* 1995;69:3074-80.
20. BOSCH FX, MANOS MM, MUNOZ N et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:796-801.
21. OMELJČENKO-PASINI V. Condylomata acuminata. U: Kogoj F (ur). *Spolne bolesti, II izdanje*. Zagreb: JAZU, 1966:323-7.
22. SKERLEV M, GRCE M, HUSAR K, LIPOZENČIĆ J, PAVELIĆ K. The frequency of human papillomavirus genital infections in Zagreb area (Croatia) and the significance of HPV detection and typing as a diagnostic method. 2nd Workshop on STD in Alpe-Danube-Adria region. Prague 1996. *Cesk Dermatol* 1996;71:137-8.
23. SKERLEV M, LIPOZENČIĆ J, GOLUŽA T, BASTA-JUZBAŠIĆ A, HUSAR K, GALIĆ B, BUDIMČIĆ D. The frequency of most important sexually transmitted diseases during the period from 1990 till 1995. *Acta Dermatovenerol Croat* 1996;4:83-8.
24. SINGER Z, DJORDJIJEVSKI E, FEICHTER G, VRABEC B. Istraživanje tipova deoksiribonukleinske kiseline humanih papilomavirusa u populaciji Zagreba. *Gynaecol Perinatol* 1992;1:40-2.
25. GRCE M, HUSNJAK K, MAGDIĆ L et al. Detection and typing of human papillomaviruses by polymerase chain reaction in cervical scrapes of Croatian women with abnormal cytology. *Eur J Epidemiol* 1997;13:645-51.
26. GRCE M, MAGDIĆ L, KOCIJAN I, PAVELIĆ K. Increase of genital human papillomavirus infection among men and women in Croatia. *Anticancer Res* 1996;16:1039-42.
27. AUBORN KJ, STEINBERG BU. Therapy of papillomavirus-induced lesions. In: Pfister H, ed. *Papillomaviruses and human cancer*. Boca Raton, FL (USA), CRC-Press, 1997:203.
28. AYNAUD O, IONESCO M, BARRASSO R. Penile intraepithelial neoplasia: specific clinical features correlate with histologic and virologic findings. *Cancer* 1994;74:1762.
29. GROSS G. Therapy-Skin warts. U: Gross G, von Krogh G (ur). *Human papillomavirus infections in dermatovenerology*. Boca Raton, FL (USA): CRC-Press, 1997:375-86.
30. SCHER HI. High-risk human papillomavirus infections and overexpression of p53 protein as prognostic indicators in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Urol* 1994;152:568-9.
31. NOEL JC, VANDENBOSSCHE M, PENY MO et al. Verrucous carcinoma of the penis: importance of human papillomavirus typing for diagnosis and therapeutic decision. *Europ Urol* 1992;22: 83-5.
32. ROTHMAN I, BERGER RE, KIVIAT N. Urethral meatal warts in men: result of urethroscopy and biopsy. *J Urol* 1994;151:875-9.

33. TROMBETTA LJ, PLACE RJ. Giant condyloma acuminatum of the anorectum: trends in epidemiology and management: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1878-86.
34. ANTONY FC, ARDERN-JONES M, EVANS AV, ROSENBAUM T, RUSSELL-JONES R. Giant condyloma of Buschke-Loewenstein in association with erythroderma. *Clin Exp Dermatol* 2003;28(1):46-9.
35. COREY L. Challenges in genital herpes simplex virus management. *J Infect Dis* 2002;186(Suppl 1):S29-33.
36. SCOULAR A, NORRIE J, GILLESPIE G, MIR N, CARMAN WF. Longitudinal study of genital infection by herpes simplex virus type 1 in western Scotland over 15 years. *BMJ* 2002;324:1366-7.
37. SZUCS TD, BERGER K, FISMAN DN, HARBARTH S. The estimated economic burden of genital herpes in the United States. An analysis using two costing approaches. *BMC Infect Dis* 2001;1:5.
38. STRAND A, PATEL R, WULF HC, COATES KM. International Valaciclovir HSV Study Group. Aborted genital herpes simplex virus lesions: findings from a randomised controlled trial with valaciclovir. *Sex Transm Infect* 2002;78:435-9.
39. CONANT MA, SCHACKER TW, MURPHY RL, GOLD J, CRUTCHFIELD LT, CROOKS RJ. International Valaciclovir HSV Study Group. Valaciclovir versus aciclovir for herpes simplex virus infection in HIV-infected individuals: two randomized trials. *Int J STD AIDS* 2002;13:12-21.