

Genitalne infekcije humanim papilomavirusom, muškarci i HPV-vakcina: novi obzori

HPV-Genital Infections, Men and the HPV Vaccine: New Horizons

Mihael Skerlev

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

Sažetak Zahvaljujući razvoju suvremenih metoda molekularne medicine, prije svega rekombinantne tehnologije DNK, do danas se utvrdilo oko 150 tipova HPV-a. Genitalne infekcije uzrokovane HPV-om klinički se najčešće manifestiraju kao širok spektar dermatovenereoloških bolesti, od čega posebno ističemo: condylomata acuminata (šiljasti kondilomi), condylomata plana (ravni kondilomi), gigantski kondilom Buschke-Löwenstein, papulosis bowenoides, kao i razne druge kliničke manifestacije intraepitelne neoplazije (IN) vanjskoga genitalnog sustava (dakle, ne samo cervikalne intraepitelne neoplazije, CIN), poput npr. penilne (PIN), analne (AIN), vulvarne (VIN), skrotalne (SIN) ili vaginalne (VAIN) intraepitelne neoplazije. Genitalne infekcije uzrokovane humanim papilomavirusom (HPV) najčešće se pojavljuju u mladoj, generativno sposobnoj populaciji te je stoga njihovo uspješno praćenje i liječenje obveza svakog društva koje teži napretku. Ove su bolesti sve više predmetom istraživanja s obzirom na njihovu najvišu učestalost unutar skupine virusnih spolno prenosivih infekcija (STIs, engleski: sexually transmitted infections), sklonost recidivima, dugotrajno liječenje i povezanost s pojavom zloćudnih bolesti. Izbor liječenja ovisi o općem stanju i dobi bolesnika, o obliku, veličini i lokalizaciji promjena, kao i o iskustvu terapeuta. No, svakako treba istaći da još ne postoji specifično protuvirusno liječenje HPV-genitalnih infekcija, recidivi su česti (30-70%), a raznovrsni terapijski pristupi ponekad vrlo neugodni za bolesnika i zahtjevni za liječnika. S obzirom na sve navedeno, kao i na dostupnost cjepiva protiv HPV-infekcija, danas je HPV-cijepljenje obaju spolova ozbiljan pomak koji značajno unaprjeđuje pristup ovom problemu.

Ključne riječi: HPV, muškarci, klinički spektar, HPV-vakcina

Summary Up to 150 HPV DNA types have been identified so far. Anogenital warts (condylomata acuminata) are the most common lesions presented in men. However, during the last decade the other HPV-associated lesions such as condylomata plana, penile, scrotal, and anal intraepithelial neoplasias, as well as the penile, urine bladder and prostate cancer have been studied a little bit more extensively. The clinical variations might range from clinically "invisible", "asymptomatic" lesions to the bizarre forms of giant condyloma of Buschke-Löwenstein type, including Bowenoid papulosis, Mb. Bowen, different kinds of erythroplasia in both men and women and a large spectrum of HPV-induced dermatovenereological entities in genital region including high-grade intraepithelial genital neoplasias, such as penile, anal, scrotal, vulvar, vaginal etc. (thus not only cervical), and, last but not least, anogenital warts. In general, anogenital infections caused by Human papillomavirus (HPV) are the most frequently diagnosed sexually transmitted infections (STIs) of viral origin. A prophylactic vaccine that targets these types should thus substantially reduce the burden of HPV-associated clinical diseases. Ultimately, within the spectrum of therapeutic options for condylomata, no method is really superior to others; recurrences occurred in 30-70% of cases. We definitely need the HPV vaccination program to eradicate one of the oldest and up to now unsolved problems of mankind. Since HPV is transmitted by sexual intercourse, managing both partners is necessary in order to eliminate the virus in the population. The appropriate approaches include prophylactic vaccines such as the quadrivalent HPV vaccine for both men and women.

Key words: HPV, men, clinical spectrum, HPV vaccine

Genitalne infekcije uzrokovane humanim papilomavirusom (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. HPV-genitalne infekcije sve su više predme-

tom 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.

Epidemiologija i etiologija

U epidemiološkom smislu HPV-genitalne infekcije su ubikvitarne 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 3 desetljeća (2, 3). Stoga je incidencija HPV-genitalnih infekcija (13/100.000 u 1960. godini u odnosu na 106/100.000 u 1990. i 200/100.000 u 2000. godini) sada 3 puta veća u usporedbi s genitalnim herpesom (4, 5), koji je uz HPV-genitalne infekcije 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 nađeni 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 prepoznaju?) slučajevi HPV-genitalne infekcije u dječjoj dobi (slika 1), kao i u menopauzi, odnosno andropauzi (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). Uzevši u obzir činjenicu da je inkubacija HPV-genitalnih infekcija relativno duga i traje od 2 do 9 mjeseci (i dulje) (9, 10), zaražene osobe 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 etiološkom smislu treba napomenuti da je do danas utvrđeno oko 150 tipova HPV-a. Na temelju povezanosti



Slika 1. HPV-genitalna infekcija - šiljasti kondilomi (*condylomata acuminata*) na genitalnoj regiji djevojčice. Kondilomi se u ovoj dobi najčešće pojavljuju kao rezultat prolaza kroz porođajni kanal zaražene majke nakon čega slijedi određeni period latencije. Ipak, svaku pojavu kondiloma u dječjoj dobi treba ozbiljno shvatiti (dobra epidemiološka i socijalna anamneza, dobar kontakt s nadležnim liječnikom, odnosno socijalnom službom, pregled roditelja, verifikacija dijagnoze).

prisutnosti pojedinoga genotipa HPV-a na vratu maternice i pojave raka vrata maternice, standardno se određuje onkogeni rizik tipova HPV-a. Tako postoje: HPV DNK-tipovi niskog rizika (6, 11, 30, 42, 43, 44 itd.) i HPV DNK-tipovi visokog rizika (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 56 itd.). Neki autori navode i HPV DNK-tipove "srednjeg rizika" (31, 33, 35, 39, 51, 52, 58, 61 itd.). Treba, svakako, pripomenuti da navedena podjela nije, naravno, 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.

HPV i onkogeneza

Što se tiče onkogenog aspekta HPV-a, zur Hausen (11) prvi je dokazao uzročno-posljedičnu vezu između HPV-infekcije tipom 16 i 18 i karcinoma vrata maternice zbog čega mu je i dodijeljena Nobelova nagrada za fiziologiju i medicinu 2008. godine. Među ključne patogenetske korake u razvitku tumorske bolesti ubrajamo nekontroliranu proliferaciju stanica (1). Temeljni molekularni mehanizmi koji pokreću i održavaju nekontroliranu diobu tumorske stanice su aktivacija onkogeni i inaktivacija tumor-supresorskih gena. Onkogeni su geni aktivnost kojih je povezana sa zloćudnom preobrazbom stanice, dok su tumor-supresorski oni geni aktivnost kojih koči zloćudnu preobrazbu. Integracija virusa u genom domaćina smatra se bitnim mehanizmom u karcinogenezi. Međutim, 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 npr. penilnoj (PIN), analnoj (AIN), vaginalnoj (VAIN) (12), vulvarnoj (VIN) (12-15) i skrotalnoj (SIN) intraepitelnoj neoplaziji. Studije koje istražuju povezanost HPV-a i karcinoma muškoga genitalnog sustava (slika 2) (najčešće glans, prepucij ili skrotum) upućuje na povezanost HPV-a 16 i 18 s planocelularnim karcinomom penisa u 44% slučajeva (14). U nekim je slučajevima bio izoliran HPV 16 u sjemenjnoj tekućini i obrisku uretre kod bolesnika s planocelularnim karcinomom glansa (15). Značenje HPV-a kod karcinoma prostate



Slika 2. Planocelularni karcinom penisa (verificiran visokorizični HPV DNK 16)

nije do kraja razjašnjeno, iako postoje studije koje upućuju na prisutnost HPV-a 16 i 18 u hipertrofiji i karcinomu prostate (14, 15). (Detaljnije o HPV-a i onkogenezi, vidi u članku ovog broja: HPV i onkogeneza.)

Klinički aspekt

Što se kliničkog aspekta HPV-genitalnih infekcija tiče, najčešće govorimo o sljedećim entitetima: *condylomata acuminata* (šiljasti kondilomi), *condylomata plana* (ravni kondilomi), *gigantski kondilom Buschke-Löwenstein* i *papulosis bowenoides* i *morbus Bowen* u genitalnoj regiji. Ni u kom slučaju ne treba zanemariti ni *planocelularni karcinom penisa*, karakterističan za stariju životnu dob, no u posljednje se vrijeme opisuju sve češći slučajevi pojave ove bolesti i kod mlađih muškaraca (15). Od svih su navedenih entiteta najčešći šiljasti kondilomi – *condylomata acuminata*. To su papulozne ili nodozne tvorbe, papilomatозна, odnosno verukoidna izgleda, najčešće lokalizirane na vanjskom genitalu – tipično na distalnom dijelu korpusa penisa ili na prepuciju kod muškaraca (16) (slika 3. i 4), odnosno na vulvi kod žena ili pak na analnoj regiji kod oba spola.



Slika 3. Tipični šiljasti kondilomi (*condylomata acuminata*) na radiku i proksimalnom dijelu genitala. Lezije su multifokalne, česta je konfluencija promjena, a ovaj je oblik HPV-genitalne infekcije najčešće (no, ne i uvijek) uzrokovan HPV DNK iz skupine niskog rizika (6/11).



Slika 4. Tipični šiljasti kondilomi (*condylomata acuminata*) na distalnom dijelu korpusa penisa, prepuciju i na glansu. Ovaj je oblik HPV-genitalne infekcije najčešće (no, ne i uvijek) uzrokovan HPV DNK iz skupine niskog rizika (6/11).

U posljednje se vrijeme sve više navodi značenje intrauretralnih (meatalnih) kondiloma zbog mogućnosti prijenosa HPV-a u unutrašnje dijelove mokraćnog sustava (slika 5),



Slika 5. Meatalni (intrauretralni) kondilom. Najčešće se izolira HPV DNK niskorizičnog tipa (6/11), no, ova lokalizacija predstavlja poseban terapijski problem.

zbog moguće povezanosti intrauretralnih kondiloma s pojavom karcinoma mokraćnog mjehura i prostate (17-19), kao i zbog rezistentnosti na uobičajenu terapiju. No, značenje šiljastih kondiloma ne treba "banalizirati" s obzirom na to da se u 10-20% slučajeva šiljastih kondiloma mogu detektirati HPV visokog rizika (8, 18). U novijoj se literaturi (18) posebno opisuju ravni kondilomi – *condylomata plana* koji su prije bili opisivani kao varijanta kliničke slike šiljastih kondiloma. *Condylomata plana* su papilomatозна tvorbe ravna oblika, 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 učljivosti i zbog njihovog 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. No, osim kliničke impresivnosti (slika 6),



Slika 6. Gigantski kondilom Buschke-Löwenstein u analnoj regiji. Ovaj je oblik HPV-genitalne infekcije impresivnog izgleda, no, ipak, relativno rijedak. Treba histološki isključiti znakove malignosti. Najčešće je uzrokovan HPV DNK iz skupine niskog rizika (6/11), međutim, u slučajevima verifikacije HPV DNK 16 ili 18 bolesnika treba opservirati u smislu verukoznog karcinoma.

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 kod ovog entiteta (19-22). Kod *bovenoidne* su *papuloze* tvorbe građene od multiplih papula najčešće lokaliziranih na vanjskom spolovilu histološki se nalaze znakovi stanične atipije koji podsjećaju na morbus Bowen ili spinocelularni karcinom *in situ* (23). Iz bovenoidne papuloze izoliran je najčešće HPV 16 (23). Na temelju svega navedenoga vidljivo je da danas govorimo o širokom spektru kliničkih promjena izazvanih HPV-om.

Liječenje

Treba na početku napomenuti da zasada ne postoji specifično protivirusno liječenje HPV-genitalnih infekcija. 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 dugotrajno i višekratno postupak i rezultati su ponekad vrlo skromni. Recidivi su česti (30-70%), a raznovrsni terapijski pristupi ponekad vrlo neugodni za bolesnika i zahtjevni za liječnika. Apsolutna terapija izbora još ne postoji.

Danas se najčešće primjenjuje lokalna kemijska terapija citotoksičnim sredstvima (podofilotoksin, nešto rjeđe 5-fluorouracil, odnosno podofilin), krioterapija tekućim dušikom te kirurški tretman u obliku ekskoleacije, 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 (uobičajeno se primjenjuje 1 vrećica svaku 2. večer i ujutro se lijek ispere), 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.

Prevenција primjenom HPV-vakcine

Svakako treba napomenuti da su u svijetu, pa tako i u Hrvatskoj registrirane dvije vakcine protiv HPV-a: četverovalentno cjepivo protiv 4-ju najčešćih HPV DNK-tipova (HPV DNK 6, 11, 16 i 18) i dvovalentno protiv 2-ju najčešćih tipova visokog rizika (HPV DNK 16 i 18). HPV-vakcina znači velik pomak u pristupu HPV-genitalnim infekcijama, pri čemu, jasno, ne smiju biti zanemareni ostali aspekti prevencije poput edukacije, odgovornoga spolnog ponašanja i primjene kondoma. Navedene su vakcine (kao i većina drugih vakcina), prije svega, profilaktičke te se (nadajmo se!) vrlo brzo očekuje uvođenje HPV-vakcine u rutinski program. Četverovalentno cjepivo usmjereno je na prevenciju cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN), intraepitelne neoplazije drugih dijelova vanjskoga genitalnog sustava žena i muškaraca, kao npr. vulve (VIN), vagine (VAIN), penisa (PIN) ili anusa (AIN) i na prevenciju anogenitalnih bradavica u oba spola. Prevencijom pojave navedenih invazivnih lezija spriječila bi se progresija bolesti prema karcinomu vrata maternice. Dvovalentno je cjepivo usmjereno na prevenciju cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN) i prevenciju karcinoma vrata maternice. Stoga je cilj cijepljenja zaštititi djecu i adolescente obaju spolova prije prvoga mogućeg kontakta s HPV-om. U tu je svrhu važno procjepiti mladu populaciju već u dobi od 9, odnosno 12 godina. Najnoviji rezultati multicentričnih studija učinkovitosti četverovalentne HPV-vakcine na velikom broju muških ispitanika nedvosmisleno upućuju na visoku učinkovitost protiv svih četiriju ispitivanih HPV DNK-tipova obuhvaćenih ovim cjepivom (24).

Zaključak

Etiološka terapija HPV-genitalnih infekcija u užem smislu riječi još ne postoji i liječenje je najčešće višekratno, ponekad neugodno za bolesnika i zahtjevno za liječnika (recidivi se mogu i, unatoč liječenju, pojaviti u 30-70% slučajeva). Na temelju svega navedenog jasno je da su HPV-genitalne infekcije vrlo velik zdravstveni problem i muškarima, kako zbog epidemioloških tako i zbog onkoloških i psiholoških reperkusija i tu činjenicu treba uzeti u obzir pri razvoju suvremene strategije za prevenciju spolno prenosivih bolesti.

Literatura

1. ELGUI DE OLIVEIRA D. DNA viruses in human cancer: An integrated overview of fundamental mechanisms of viral carcinogenesis. *Cancer Lett* 2007; 247: 182-96.
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. U: Gross G, Jablonska S, Pfister H, Stegner HE, ur. *Genital papillomavirus infections*. Springer-Verlag, Berlin 1990: 23-35.
5. WIELAND U, PFISTER H. Papillomaviruses in human pathology: epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. U: Gross G, Barrasso R, ur. *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. U: Gross G, von Krogh G, ur. *Human papillomavirus infections in dermatovenereology*. CRC-Press, Boca Raton, FI (USA) 1997: 305-14.
11. ZUR HAUSEN H, DE VILLIERS EM. Human papillomaviruses. *Ann Rev Microbiol* 1994; 48: 427-47.
12. DALING JR, SHERMAN KJ. Relationship between human papillomavirus infection and tumours of anogenital sites other than the cervix. U: Muñoz N, Bosch FX, Shah KV, Maheus A, ur. *The epidemiology of cervical cancer and Human Papillomavirus*. International Agency for research of cancer (IARC), Lyon 1992. 223-38.
13. DEMETER LM, STOLER MH, BONNEZ W i sur. 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. AUBORN KJ, STEINBERG BU. Therapy of papillomavirus-induced lesions. U: Pfister H, ur. *Papillomaviruses and human cancer*. CRC-Press, Boca Raton, FI (USA) 1997: 203.
17. AYNAUD O, IONESCO M, BARRASSO R. Penile intraepithelial neoplasia: specific clinical features correlate with histologic and virologic findings. *Cancer* 1994; 74: 1762.
18. GROSS G. Therapy-Skin warts. U: Gross G, von Krogh G, ur. *Human papillomavirus infections in dermatovenereology*. CRC-Press, Boca Raton, FI (SAD) 1997: 375-86.
19. 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.
20. NOEL JC, VANDENBOSSCHE M, PENY MO i sur. Verrucous carcinoma of the penis: importance of human papillomavirus typing for diagnosis and therapeutic decision. *Europ Urol* 1992; 22: 83-5.
21. ROTHMAN I, BERGER RE, KIVIAT N. Urethral meatal warts in men: result of urethroscopy and biopsy. *J Urol* 1994; 151: 875-9.
22. 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.
23. 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.
24. PALEFSKY J, GIULIANO A. On behalf of the male quadrivalent HPV vaccine efficacy trial study group. Efficacy of the quadrivalent HPV vaccine against HPV 6/11/16/18-related genital infection in young men. *EUROGIN* 2008 Nov. 13, 2008.

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Mihael Skerlev, dr. med.

Klinika za kožne i spolne bolesti Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
10000 Zagreb, Šalata 4
e-mail adresa: mskerlev@kbc-zagreb.hr

Primljeno / Received

8. 7. 2009.
July 8, 2009

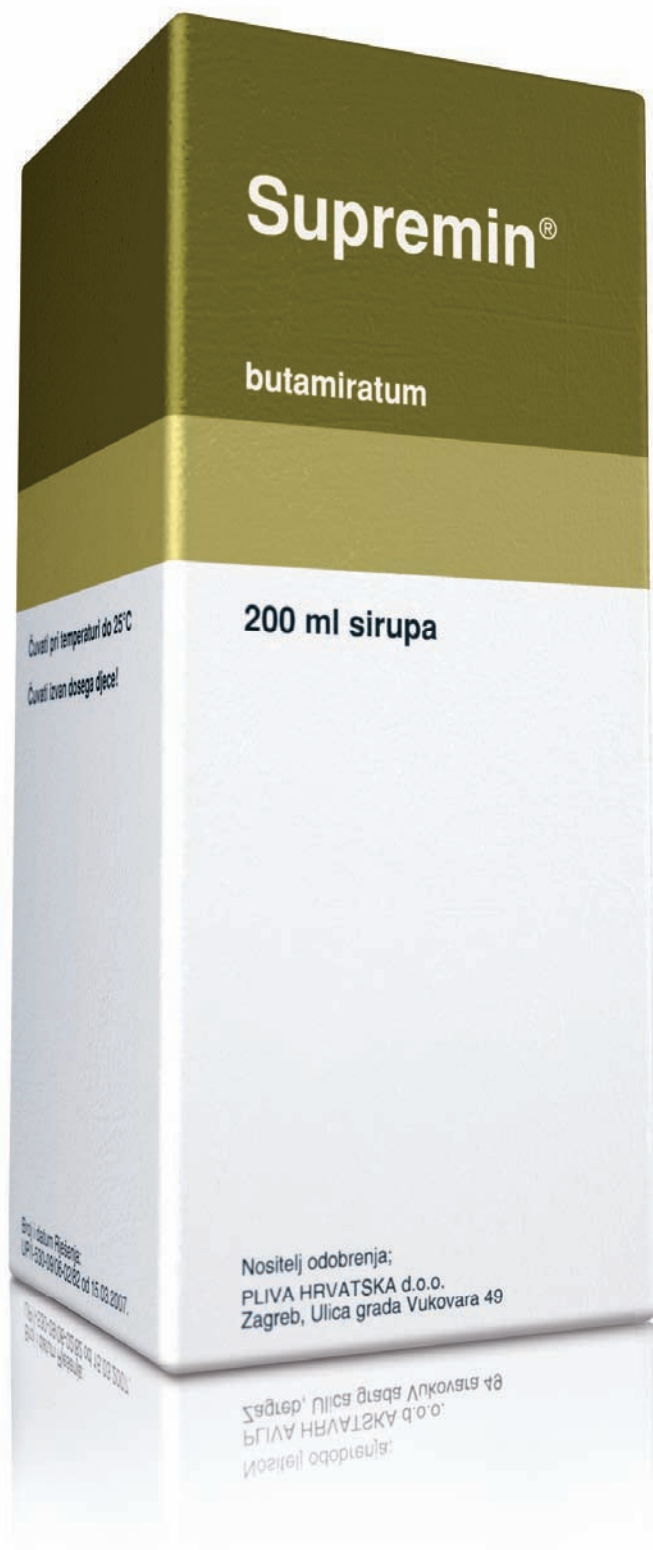
Prihvaćeno / Accepted

23. 7. 2009.
July 23, 2009

Supremin®

Pobjeđuje suhi kašalj!

Supremin sirup klinički dokazano pobjeđuje “suhi”, neproduktivni kašalj. Od sada u ljekarnama, bez recepta!



Zajedno prema zdravlju  **PLIVA**

Prije upotrebe pažljivo pročitati uputu o lijeku. Za obavijesti o indikacijama, mjerama opreza i nuspojavama upitajte svog liječnika ili ljekarnika.