

Papilloomiviirused, emakakaela vähk ja vaktsineerimine

Anogenitaalsete ja muude paikmete kasvajate etioloogia

Inimpatogeenseid papilloomiviirusi on teada 106 genotüüpi, lisaks on muid papilloomiviirusi üle saja genotüübi. Anogenitaalpaikme ründe alusel loetakse kõrge kartsinogeensusega tüüpideks 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ning harvem 26, 68, 73 ja 82, mille etioloogiline tähtsus on kinnitust leidnud kuni 95% juhtudest. Papilloomiviiruste 16 ja 18 tüüp indutseerivad tupe, häbeme, peenise ja anuse vähi teket; suuõõne ja tonsillide vähki põhjustavad 16, 18 ja 33 tüübid ning küünealumiku vähi teket 16 tüüp. Potentsiaalse kartsinogeensusega on 5, 6, 8 ja 11 tüüp. Madala kartsinogeensusega papilloomiviirused põhjustavad anogenitaaltüügaste, suguelundite haavandite või persisteriva subkliinilise nakkuse kujunemist.

Papilloomiviirusnakkuse epidemioloogia

Maailma Terviseorganisatsiooni andmetel esineb maailmas aastas arengumaades 409 400 emakavähi uut juhtu ning arenenud maades – 83 400 juhtu. Maailmas sureb aastas emakakaela vähki umbes 250 000 naist. Emakakaelavähi kõrgeim esinemise sagedus on Sahaara-taguses Aafrikas, Ladina-Ameerikas ja Indias. Domineerivateks etioloogilisteks teguriteks on 16 ja 18 tüüp, mille arvele tuleb 73,5% emakakaela vähi juhtudest Aasias, 65% Aafrikas ning Kesk- ja Lõuna-Ameerikas ning 71,5% Euroopas ja Põhja-Ameerikas. Nendele tüüpidele järgneb etioloogiliselt tähtsuselt 45 tüüp Aafrikas ja Aasias, 31 tüüp Ladina-Ameerikas ning 33 tüüp Euroopas ja Põhja-Ameerikas (1).

Papilloomiviirusnakkuse ealises levikus on täheldatud kolme varianti:

- a) Kolumbias, Kostariikas ja Mehhikos esineb esimene kõrge nakatumissagedus tütarlastel teistmelise ea lõpus ja kahekümnendate aastate algul ning nakkuse teine sagenemine – naistel üle 50 aasta vanuses;
- b) Argentiinas on esinemissagedus kõrgeim 25-35 aasta vanustel naistel ning vanuse tõusuga see väheneb;
- c) Nigeerias, Indias ja Peruus on vähi esinemissagedus ühtlaselt kõrge kõigi vanuserühmade naistel (2).

Nakatumisest kuni emakakaela vähi tekkeni kulub tavaliselt viisteist aastat, kuid haruldased ei ole ka 20-30 aastased vahemikud.

Meestel kulgeb papilloomiviirusnakkus sagedamini asümptomaatiliselt või manifesteerub genitaaltüügastena ning selle esinemissagedus on väiksem võrreldes naistega. Sellele viitavad ka seroepidemioloogiliste uuringute tulemused, mis kinnitavad, et meestel esineb papilloomiviiruste antikehi harvem kui sama vanuserühma naistel. On leidnud kinnitust, et mehed kannavad sugühte ajal naistele üle kartsinogeense potentsiaaliga papilloomiviirusi. Tervikuna on meestel esinevat papilloomiviirusnakkust uuritud oluliselt vähem kui naistel (3).

Olulist lisa teadmistesse papilloomiviirusnakkuse leviku kohta inimpopulatsioonis on toonud Soomes läbi viidud uuringud. Soomes uuriti kolme aasta jooksul üle kolmesaja perekonna – vastsündinuid, lapsi ja nende vanemaid. Selgus, et 40%-l vanematest esines suuõõne papilloomiviirusnakkus, mis meestel paranes kiiremini kui naistel. 7%-l vanematest esines krooniline suuõõne viirusnakkus. Juhul, kui ühel vanematest esines krooniline suuõõne viirusnakkus, oli teise vanema nakatumise risk kümne-kordne. Suuseks ei soodustanud suuõõne viirusnakkuse levikut. Ema, isa ja lapse suuõõne limaskestast papilloomiviirusnakkust esines 7%-34% ja suguelundite nakkust – 4%-25% sagedusega. Vastsündinutel esines papilloomiviirusnakkust 10%-15% sagedusega. Ühel kolmandikul vastsündinutest ei esinenud

viirusnakkust, kuid hiljem see tekkis. Ühel kolmandikul lastest ei esinenud papilloomiviirusnakkust kogu uurimisperioodi jooksul.

10%-l kaheaastastest lastest esines püsiv suuõõne papilloomiviirusnakkus ning 1,5%-l lastest esines suguelundite krooniline viirusnakkus. Vanemate suuõõne krooniline viirusnakkus ja ema käte naha tüükad olid olulised laste suuõõne püsiva papilloomiviirusnakkuse tekke riskitegurid. Need andmed kinnitavad seda, et papilloomiviirused levivad sülje ja käte vahendusel. Tähtsuset kolmandal kohal laste nakatumisel oli ema suguelundite papilloomiviirusnakkus.

Kuue kuu vanustel lastel esinesid veres emalt pärit papilloomiviiruse antikehad. Ühel kolmandikul ühe aasta vanustest lastest esinesid veres oma papilloomiviiruse antikehad, mis viitas laste varajasele nakatumisele papilloomiviirustega. Uurimistulemused viitavad sellele, et väikelastel esineb sageli papilloomiviirusnakkust, kusjuures nad võivad nakatuda esimese kuue elukuu jooksul (4).

Vaktsineerimine papilloomiviirusnakkuse vastu

Papilloomiviirusnakkuse vastu vaktsineerimise põhieesmärk on ennetada naiste haigestumist emakakaela vähki. Vaktsineerimine on emakakaela vähi haigestumise ja suremuse vähendamise täiendav vahend, mis ei asenda naiste sõeluuringuid ja varajast ravi.

Ravimifirmad GlaxoSmithKline ja Merck & Co, Inc. on valmistanud profülaktilised inimese papilloomiviiruse vastased vaktsiinid. Mõlemad vaktsiinid koosnevad tüüpide 16 ja 18 L1 valgust sünteesitud viirusesarnastest osakestest. Mercki vaktsiin sisaldab lisaks tüüpide 6 ja 11 viirusesarnaseid osakesi. Seni läbi viidud katsetes on mõlemad vaktsiinid osutunud efektiivseteks, indutseerides neutraliseerivate antikehade teket ning vältides nakatumist või prekantseroosete haavandite teket. Mercki vaktsiin on läbinud kahe aasta jooksul III faasi katsed 12 000-l 16-24. aasta vanustel naistel ning vältinud ligemale 100%-liselt persisteriva papilloomiviirusnakkuse teket ning seega emakakaelavähi prekantseroosete rakkude paljunemist (5, 6). Tootja loodab saada selle vaktsiini turule 2006. aastal.

Epidemioloogilise prognoosi alusel peaksid papilloomiviiruse vastased vaktsiinid vältima 70% ulatuses emakakaelavähi teket nendel naistel, kes ei ole eelnevalt nakatunud papilloomiviiruse kantserogeensete tüüpidega. Vaktsiinootjad on kavandanud ka seitsme kõige levinuma papilloomiviiruse tüübi (16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58) vastase vaktsiini loomise, mis suudaks ennetada kuni 87% emakakaelavähi juhtude teket. Endiselt jääb probleemiks indutseeritud immuunsuse kestvuse määramine, sest vastav indikaator puudub – praeguste teadmiste kohaselt annab vastuse ainult vaktsineeritud isikute pikaajaline jälgimine. Senistel andmetel väheneb antikehade kontsentratsioon veres aja jooksul, kuid selle mõju immuunsuse tasemele ei ole teada. Tänu immuunmälule võib organismi immuunsüsteem taastada kaitsval tasemel immuunsuse korduval kokkupuutel antigeeniga. Selgitamist vajab lokaalsete antikehade immunogeenne tähtsus ning ristimmuunsuse kujunemine muude kõrge kantserogeense potentsiaaliga papilloomiviiruse tüüpide vastu.

Vaktsineerimise kulu-efektiivsus

Papilloomiviirusnakkuse vastase immuniseerimise kulu-efektiivsust on uuritud mittetäielikult, sest paljud immuunsust iseloomustavad näitajad puuduvad (näiteks immuunsuse kestvus, madala kantserogeensusega tüüpide toime immuunsuse kujunemisele, optimaalne immuniseerimise vanus jm). Tansaanias läbi viidud uuringus arvestati 100% vaktsineerimisega hõlmatust, vaktsiini 90% efektiivsust ja pikaajalist immuunsuse kestvust. Selgus, et naise eluajal väheneb emakakaela vähi tekke risk 60% juhul, kui naise vaktsineeriti 16 ja 18 tüübi vastu varajases teistmelises eas, 12-43% - ainult sõeluuringu kasutamisel ja 66-80% - kui kasutati vaktsineerimist kombinatsioonis sõeluuringuga (7).

Vaktsiinide immunogeensus, reaktogeensus ja efektiivsus ei ole lõplikult selged

Seni läbi viidud papilloomiviiruste vastaste vaktsiinide kliiniliste uuringute tulemusena on selgunud järgmised täiendavat selgitamist vajavad aspektid:

- 1) optimaalse immuunsustaseme saavutamiseks vajalik vaksiini dooside arv;
- 2) optimaalne immuniseerimise skeem: näiteks kaks või kolm annust aastaste vahedega või 0, 2, 6 kuud skeem;
- 3) immuunsuse kestvus pärast põhivaktsineerimist teistmelises eas;
- 4) kas on vaja korduvvaktsineerimist;
- 5) immuunsuse kestvus pärast põhivaktsineerimist eelkoolieas;
- 6) vaksiini immunogeensus kuni üheksa aasta vanustel lastel;
- 7) vaksiini immunogeensus ja reaktogeensus rasedatel naistel;
- 8) vaksiini immunogeensus ja reaktogeensus immuunpuudulikkusega isikutel (HIV-positiivsetel jt);
- 9) vaksiini efektiivsus papilloomiviirusnakkusega täiskasvanutel;
- 10) erinevate vaktsineerimisstrateegiatega kulu-efektiivsus.

Ratsionaalne immuniseerimise strateegia

Käesoleval ajal loetakse epidemioloogilisest aspektist ratsionaalseks järgmist papilloomiviirusnakkuse vastast immuniseerimise strateegiat:

- a) 12. aastaste või nooremate tütarlaste vaktsineerimine – s.t. immuunsuse kujundamine enne seksuaalse aktiivsuse ea saabumist;
- b) naiste immuniseerimine pärast teistmelise ea lõppu;
- c) teistmeliste noormeeste immuniseerimine (genitaaltüügastõve tekke vältimiseks); d) meeste immuniseerimine pärast teistmelise ea lõppu (8).

Kogu elanikkonda hõlmav immuniseerimise strateegia koostatakse papilloomiviirusnakkuse kliinilise, epidemioloogilise ja laboratoorse seire andmete alusel. Maades, kus süsteemsed andmed puuduvad, tuleb nende kogumiseks korraldada sihtuuringud või luua selle viirusnakkuse sentinel-seire süsteem. Alles pärast seireandmete analüüsimist on võimalik koostada epidemioloogiliselt ja majanduslikult põhjendatud immuniseerimise strateegia. Sellise lähenemise otstarbekust kinnitab võimalus saavutada küllalt kõrge papilloomiviirusnakkuse vastase immuniseerimise kulu-efektiivsus.

Allikad

1. Munos N et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Inter J Cancer* 2004;111(2):278-285.
2. Munos N et al. Incidence, duration and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Inf Dis* 2004;190(12):2077-2087.
3. Partridge J, Koutsky L. Genital human papillomavirus infection in men. *The Lancet Inf Dis* 2006;6:21-31.
4. Rintala M. Human papillomavirus infections in infants and their parents: transmission and natural history of HPV infections – a Finnish family cohort study. Turku, 2005.
5. Harper D et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:1757-1765.

6. Villa L et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre II efficacy trial. *Lancet Oncology* 2005;6:271-278.
7. Goldie S et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl cancer Inst* 2004;96:604-615.
8. Leading Edge. Who should be vaccinated against human papillomavirus? *Lancet Inf Dis* 2006;6:1.

Kuulo Kutsar
Epidemioloogianõunik,
Tervisekaitseinspektsioon

Lege Artis 2006;3:22-23