

## Papilloomiviirusnakkuse vastase immuniseerimise praktilised aspektid

Maailma Tervishoiuorganisatsioon on oluliselt intensiivistanud kasvajate, sealhulgas vähi vastast võitlust. Seda kinnitab Maailma Tervishoiuorganisatsiooni kõrgeima organi Maailma Terviseassamblee 58. sessioonil 2005. aastal vastu võetud resolutsioon (WHA58.22), mis rõhutab just emakakaelavähi ennetamise ja sellega seostuvate reproduktiivtervise probleemide lahendamise tähtsust. Viimaste aspektist oli tähtsaim Maailma Terviseassamblee resolutsioon WHA57.12 Maailma Reproduktiivtervise Strateegia (*Reproductive Health Strategy to Accelerate Progress Towards the Attainment of International Development Goals and Targets. WHO, 2006*) vastu võtmine, mis tõstab esile vajaduse pöörata erilist tähelepanu sugulisel teel levivate haiguste, HIV-nakkuse, reproduktiivlunkonna nakkuste ja emakakaela vähi leviku ennetamisele. Mõlemad Terviseassamblee resolutsioonid on heaks kiitnud ka Eesti.

Selle valdkonna suurimaks rahvusvaheliseks edusammuks 2006. aastal oli inimese papilloomiviirusnakkuse vastase esimese vaktsiini Silgard (Gardasil) jõudmine tarbijani: Euroopa Ravimiameti soovitusel alusel andis sellele müügiloa Euroopa Komisjon ning see vaktsiin on kantud ka Eesti ravimiregistrisse. Tegemist on inimese papilloomiviiruse tüüpide 6,11,16 ja 18 rekombinantvaktsiiniga. Teatavasti kuuluvad inimese papilloomiviiruse (HPV) tüübid 16 ja 18 kõrge onkogeense potentsiaaliga ja enim levinud papilloomiviiruste hulka, mis põhjustavad 70% emakakaela ja häbeme düsplaasia ja emakakaela vähi juhtudest ning tüübid 6 ja 11 on väikese onkogeense potentsiaaliga, kuid kõrge anogenitaal-tüügaskasvajate tekke potentsiaaliga papilloomiviirused, mis põhjustavad 90% anogenitaal-tüügaskasvajate juhtudest. Mõnevõrra vähem on tähelepanu pööratud asjaolule, et samal ajal, kui umbes 70% naistest nakatub elu jooksul genitaal-HPV-nakkusega, esineb ka igas vanuses meestel genitaal-HPV-nakkust ning et papilloomiviiruste kolonisatsiooni esineb ka suu-neelu piirkonnas, kus samuti avaldub nende kartsinogeenne potentsiaal. Nimelt on ligemal 50% mandlite ja 3%-15% suuõõne pahaloomuliste kasvajate põhjustajateks papilloomiviirused, milledest domineerib HPV 16. Täiendavaid andmeid on vaja tonsillikrüptides paikneva latentse HPV-nakkuse kartsinogeenne potentsiaali kohta ning seda seoses teise samas piirkonnas toimiva kartsinogeenne teguriga suitsetajatel – nikotiiniga (1, 2).

Kliinilis-epidemioloogilisest aspektist lähtudes on tegemist profülaktilise ja mitte ravivaktsiiniga. Selle kasutamise näidustused on: emakakaela kartsinoomi, emakakaela intraepiteliaalse düsplaasia II/III astme, häbeme intraepiteliaalse düsplaasia II/III astme ning anogenitaalpiirkonna tüügaskasvajate tekke ennetamine. Vaktsineerimise sihtrühmaks on 9 – 26 aastased tütarlapsed ja naised. Immuunsuse kujundamiseks manustatakse kolm annust vaktsiini skeemi 0, 2, 6 kuud alusel; ainult lõpuleviidud vaktsineerimisskeemi tulemusena kujuneb maksimaalne kaitseefekt. Vaktsineerimise kõrvalnähtudena võivad esineda: üldreaktsioonina palavik ning lokaalse reaktsioonina punetus, turse, valulikkus. Vastunäidustused on analoogsed muude vaktsiinidega. Hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatide kasutamine ei mõjuta immuunsuse kujunemist. Teadaolev immuunsuse kestvus pärast kolme-annuselise vaktsineerimisskeemi lõpetamist on kuni viis aastat. Viis aastat pärast täieliku vaktsineerimisskeemi lõpule viimist vaktsiini korduvannuse manustamise järgselt reageerib immuunsüsteem anamnestilise antikehade tiitri tõusuga, mille kestvus ei ole teada. Raseduse ajal naist ei vaktsineerita, imetamise ajal võib vaktsineerida. Vaktsiini kaitseefektiivsus vaktsiini koostisse kuuluvate HPV tüüpidega mittenakatunud naistel on emakakaela kartsinoomi, emakakaela ja häbeme intraepiteliaalsete düsplaasiaste II/III astme vastu ligemal 100% ning anogenitaalpiirkonna tüügaskasvajate tekke vastu 99%. Vaktsiini immunogeensus HPV vaktsiintüvede vastu on üle 99%. Vaktsiin ei ole efektiivne vaktsiini koostisse kuuluvate HPV

tüüpidega nakatunud naistel; vaktsiin ei kujunda immuunsust selle koostisse mittekuuluvate HPV tüüpide vastu.

#### *Mida me ei tea kvadrivalentse HPV-vaktsiini kohta?*

1) Vaktsiin-indutseeritud minimaalne kaitsev HPV-antikehade tase; 2) vaktsiini kaitseefektiivsus 9 – 15 aastastel poistel ning noortel meestel; 3) pole piisavaid andmeid vaktsiini kasutamise kohta raseduse ajal; 4) vaktsiini koostoime enamiku (v.a. B-viirushepatiidi vaktsiin) vaktsiinidega; 5) ei ole piisavaid andmeid vaktsiini kasutamise kohta immuunpuudulikkusega inimestel; 6) vaktsiini efektiivsus, immunogeensus ja ohutus alla üheksa aastastel lastel; 7) vaktsiin-indutseeritud immuunsuse kestvus ja korduvimmuniseerimise vajadus; 8) missugune on vaktsiini immunogeensus ja kaitseefektiivsus mandlite ning suuõõne pahaloomuliste kasvajate ennetamisel; hinnanguliselt on olemasoleva vaktsiini kaitseefektiivsus nimetatud piirkonna pahaloomuliste kasvajate suhtes 25%, kuid tootja andmed puuduvad.

#### *HPV-vaktsiini kasutamise praktilised aspektid*

1) Vaatamata naiste immuniseerimisele kvadrivalentse HPV-vaktsiiniga, võivad eelnimetatud kasvajamuutused ja anogenitaal-tüügaskasvajad siiski tekkida, sest 30% nimetatud kasvajamuutustest ja 10% anogenitaal-tüügaskasvajatest on põhjustatud nende HPV tüüpide poolt, mis ei kuulu vaktsiini koostisse; 2) eelöeldust tulenevalt ei asenda vaktsineerimine emakakaela kartsinoomi ja düsplaasiate sõeluuringut naistel; Pap-testi peaksid tegema naised sellele vaatamata, kas nad on vaktsineeritud või mitte; 3) enne vaktsineerimise soovitusel andmist seksuaalsuhteid omavale naisele on soovitatav teha laboratoorse uuringuga kindlaks, kas ta on nakatunud HPV-vaktsiini koostisse kuuluvate HPV tüüpidega; 4) HPV-vaktsiin ei ole efektiivne suguelundite eelnimetatud kliiniliste haigusvormide ravimiseks või haigusprotsessi progresseerumise peatamiseks; 5) vaktsiini manustatakse ettevaatusega vere hüübimishäiretega isikutele; 6) vaktsiini manustamine on tõenäoliselt mitteefektiivne immuunpuudulikkusega (pärilik, immuunsupressiivne ravi, HIV-nakkus jm) isikutele; 7) vaktsineerimise kasuks või sellest loobumise otsustamisel ei ole õige orienteeruda asjaolule, et teatud osal nakatunud isikutest võivad eelnimetatud patoloogilised muutused spontaanselt regresseeruda, sest nende haigusprotsesside arengusuund on ettearvamatu; 8) HPV-nakkuse vastane vaktsineerimine ei kuulu riiklikusse immuniseerimiskavasse ning see toimub arsti soovitusel ning isiku enda kulul.

#### *Kas liilitada HPV-vaktsiin immuniseerimiskavasse?*

Esmapilgul saab sellele jaatavalt vastata, sest selleks on olemas nii kliinilised kui epidemioloogilised näidustused ning nüüd ka hea kaitseefektiivsuse ja immunogeensususega ohutu vaktsiin. Tegelikuses oleme sellest küllalt kaugel, sest enne HPV-vaktsiini liitumist immuniseerimiskavasse on vaja arvestada järgmisi olulisi andmeid: 1) HPV-nakkuse üldine levikusagedus ja HPV 16, 18 etioloogiaga emakakaela kartsinoomi, emakakaela ja häbeme intraepiteliaalsete düsplaasiate II/III astme ning HPV 6, 11 etioloogiaga anogenitaalpiirkonna tüügaskasvajate levikusagedus Eesti populatsioonis; 2) missuguses populatsiooni vanusrühma(de)s esineb HPV 6,11,16,18-nakkuse kõrgeim levikusagedus; 3) missugune on HPV-nakkuse levikusagedus poiste ja meeste hulgas; 4) teistmeliste ja noorte täiskasvanute seksuaalkäitumise seaduspärasused; missuguses vanuses algab seksuaalne aktiivsus; 5) elanike, eeskätt lastevanemate, teistmeliste ja noorte täiskasvanute teadmised HPV-nakkuse ja selle ohtlike haigusvormide levikust Eestis ning suhtumine vaktsineerimisse; 6) kuidas sobitada HPV-vaktsineerimine laste ja teistmeliste immuniseerimiskavasse; 7) kas on võimalik kasutada kahe- doosilist vaktsineerimisskeemi kolme-doozilise asemel; 8) HPV-vaktsiini manustamise seaduspärasused koos teiste (v.a. B-viirushepatiidi vaktsiin) vaktsiinidega, eeskätt MMR, poliomüeliidi ja dT vaktsiinidega; 9) kas HPV-vaktsiini võib manustada alla üheksa-aastastele

lastele; 10) kas HPV-vaktsiin on efektiivne poistel; 11) HPV-vaktsiin indutseeritud immuunsuse kestvus lastel ja täiskasvanutel; 12) latentse HPV-nakkuse tähtsus kartsinogeneesis ja selle mõju vaktsiin-indutseeritud immunogeneesile; 13) olulised on andmed vaktsiini kaitseefektiivsuse, immunogeensuse ja ohutuse kohta HPV-etioloogiaga mandlite ning suuõõne pahaloomuliste kasvajate ennetamisel; 14) HPV-vaktsiini hind ja võimalused selle vähendamiseks; 15) HPV-vaktsiiniga immuniseerimise kulu-efektiivsus.

Nagu selgub sellest mittetäielikust arvesse tulevate tegurite loetelust, puuduvad lähiaastatel eeldused HPV-vaktsiini lülitamiseks riiklikusse immuniseerimiskavasse. Seetõttu on soovitatav lähtuda olemasolevatest teadmistest ja võimalustest ning alustada riskirühmade vaksineerimisest, järgides vaksineerimise üldnimetatud praktilisi aspekte ja vaktsiinitootja juhiseid. HPV-vaksineerimise primaarseks sihtrühmaks tuleks lugeda 9 – 13 aasta vanused tütarlapsed ning sekundaarseks sihtrühmaks 14 – 26 aastased naised, eeskätt seksuaalse riskikäitumisega (sageli partnereid vahetavad) naised (3).

Jääb vaid loota, et mittejäukatele riikidele omane pikk latentsperiood uue vaktsiini formaalsest kandmisest ravimiregistrisse kuni selle praktilise ulatusliku kasutusele võtmiseni kõrge hinna ja psühholoogilise resistentsuse tõttu ei kujuneks Eestis pikaks.

Vaktsiini kasutusele võtmine ühe kõige levinuma viirusindutseeritud vähivormi vastu tähendab uut kvalitatiivset arengut tervisekaitse edendamises ja tervishoiuteenuse osutamises tervikuna. See on hea näide oluliste tervishoiuprobleemide sünergilisest lahendamisest, kus vähi seire, ennetamine ja kontroll, immuniseerimine, laste ja noorukite tervisekaitse ning seksuaal- ja reproduktiivtervise tagamine töötavad käsikäes.

#### Allikad

1. Munoz N, Bosch F, de Sanjose S et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:518-527.
2. Frazer I, Cox J, Mayeaux E et al. Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:S65-S81.
3. Preparing for the introduction of HPV vaccines: policy and programme guidance for countries. WHO, 2006.

Kuulo Kutsar  
Epidemioloogianõunik,  
Tervisekaitseinspeksioon

Ilmunud: *Lege Artis* 2007;1:21-23