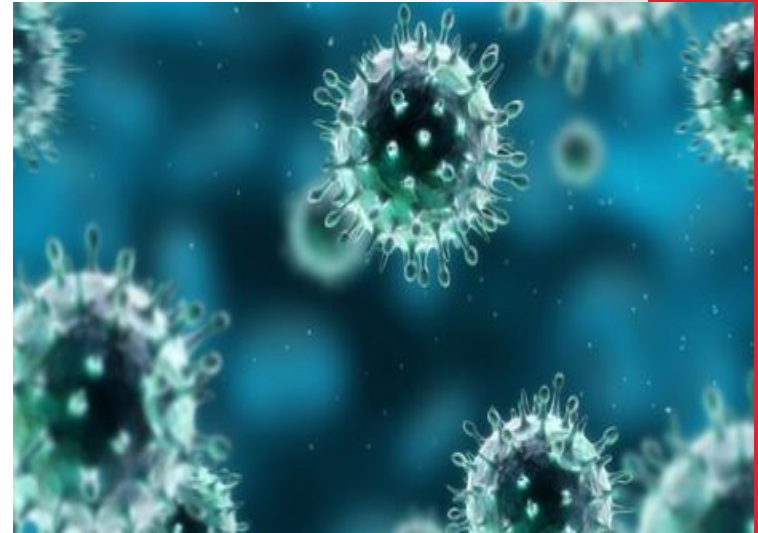


HPV ja vaksineerimine

Kedy Medar

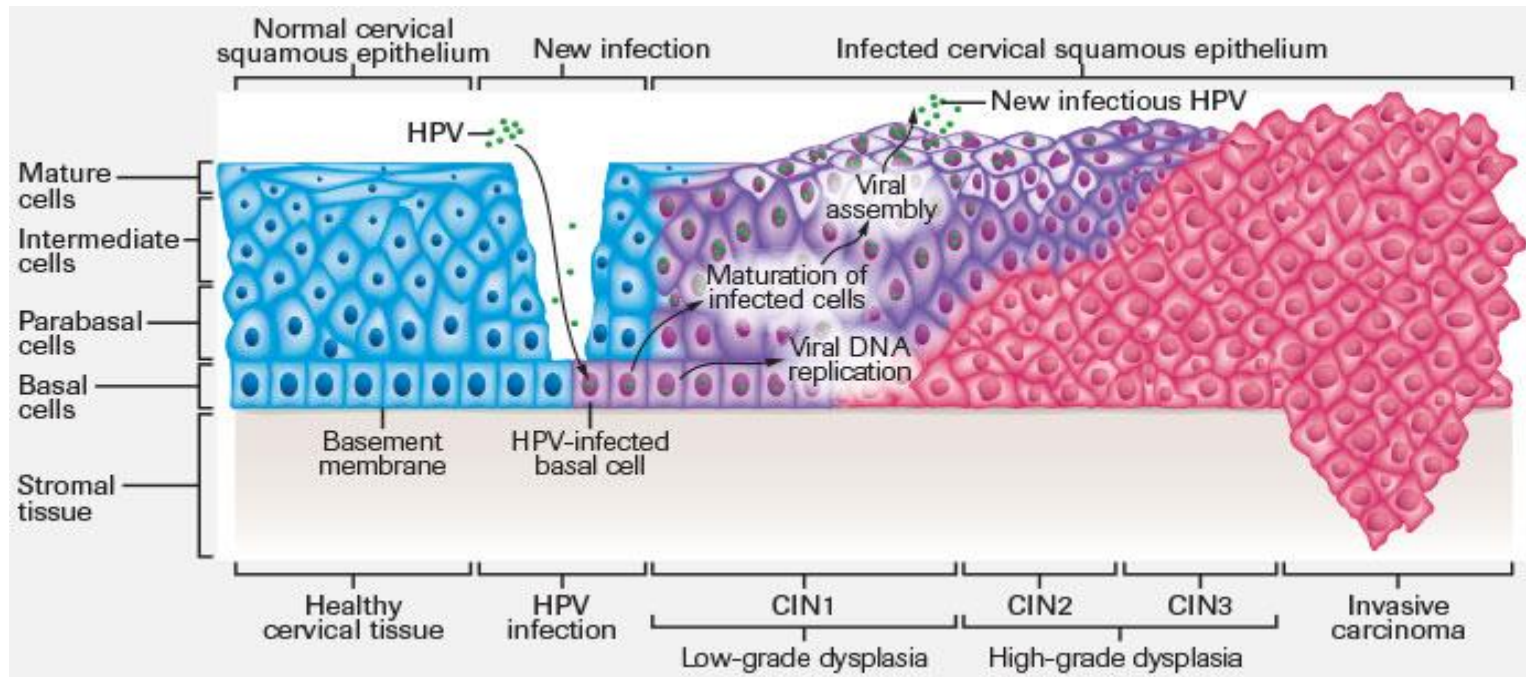
Inimese papilloomiviirus (HPV)

- DNA viirus, mis levib sugulisel teel ja nahk-naha kontaktiga. Võimalikud on ka perinataalne ja transplatsentaarne ülekanne.
- HPV on oma DNA järjestuse alusel jaotatud erinevatesse alaklassidesse ehk genotüüpidesse (ca 120). Erinevatel genotüüpidel on erinev mõju nakatunud kudedele.
- Genotüübid saab jagada kahte gruppi – madala ja kõrge riskiga.
- HPV madala riski genotüübid võivad põhjustada erinevates paikmetes koelisi vohandeid ja kõrge riski genotüübid vähki.

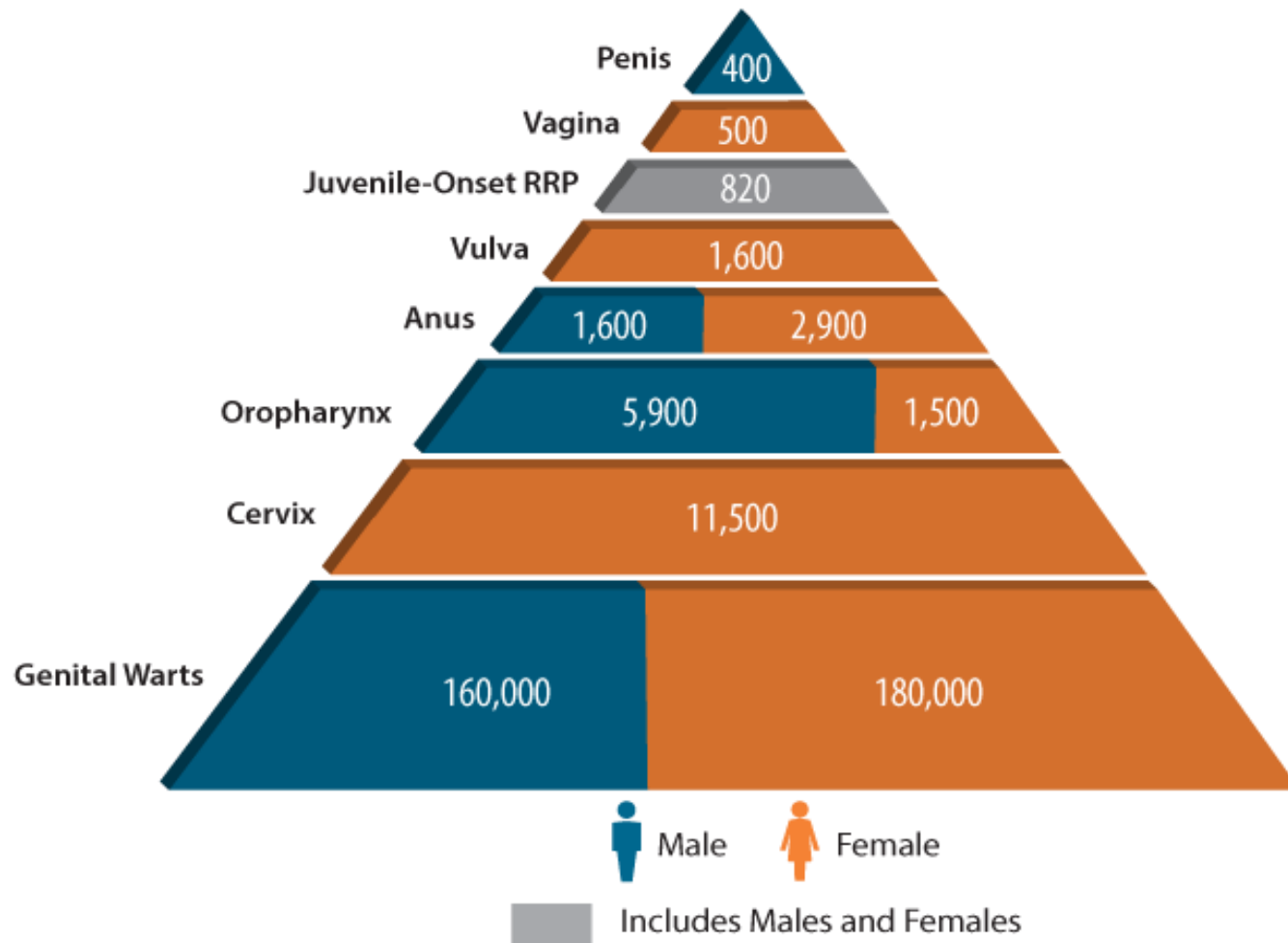


- Madala riskiga genotüübid on 6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73 ja 81. Genotüübid **6** ja **11** põhjustavad ca 90% genitaaltüügastest ehk kondüloomidest.
- Kõrge riskiga genotüübid on 16, 18, 45, 31, 33, 35, 39, 52, 58, 59, 56, 51, 68 ja 73.
- Enim uuritud on HPV ja emakakaelavähi omavaheline seos. HPV kõrge riski genotüübid põhjustavad 94% kõikidest emakakaelavähi juhtudest maailmas.
- 2008 aastal anti Nobeli meditsiini preemia saksa teadlasele Harald zur Hausen'le, kes tõestas, et HPV infektsioon on emakakaelavähi tekke põhjustajaks.

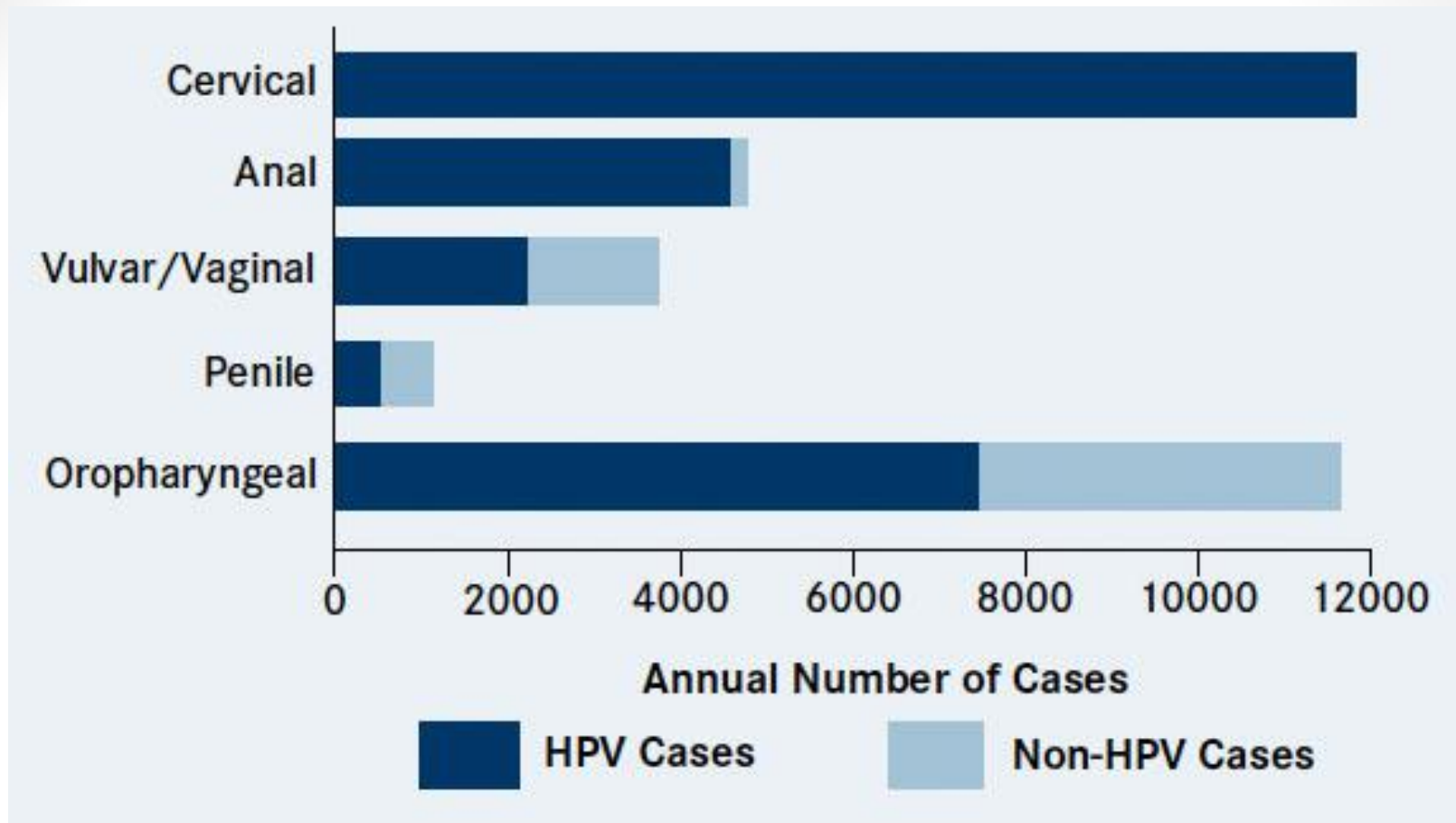
- Ca 80% inimestest nakatub elu jooksul mingi HPV tüübiga.
- Umbes 90% HPV infektsioonidest on mööduvad ja paranevad iseenesest. Vähi tekke aluseks on kõrge riski HPV (hrHPV) genotüübi põhjustatud persisteeruv infektsioon.



Numbers of U.S. Cancers and Genital Warts Attributed to HPV Infections





Centers for Disease Control and Prevention. Human papillomavirus-associated cancers—United States, study 2004-2008, new cases per year.



Schiller JT, Lowy DR. Understanding and learning from the success of prophylactic human papillomavirus vaccines. *Nat Rev Microbiol.* 2012;10(10):681-692.

Estimated New Cases

			Males	Females			
Prostate	180,890	21%			Breast	246,660	29%
Lung & bronchus	117,920	14%			Lung & bronchus	106,470	13%
Colon & rectum	70,820	8%			Colon & rectum	63,670	8%
Urinary bladder	58,950	7%			Uterine corpus	60,050	7%
Melanoma of the skin	46,870	6%			Thyroid	49,350	6%
Non-Hodgkin lymphoma	40,170	5%			Non-Hodgkin lymphoma	32,410	4%
Kidney & renal pelvis	39,650	5%			Melanoma of the skin	29,510	3%
Oral cavity & pharynx	34,780	4%			Leukemia	26,050	3%
Leukemia	34,090	4%			Pancreas	25,400	3%
Liver & intrahepatic bile duct	28,410	3%			Kidney & renal pelvis	23,050	3%
All Sites	841,390	100%	All Sites	843,820	100%		

Estimated Deaths



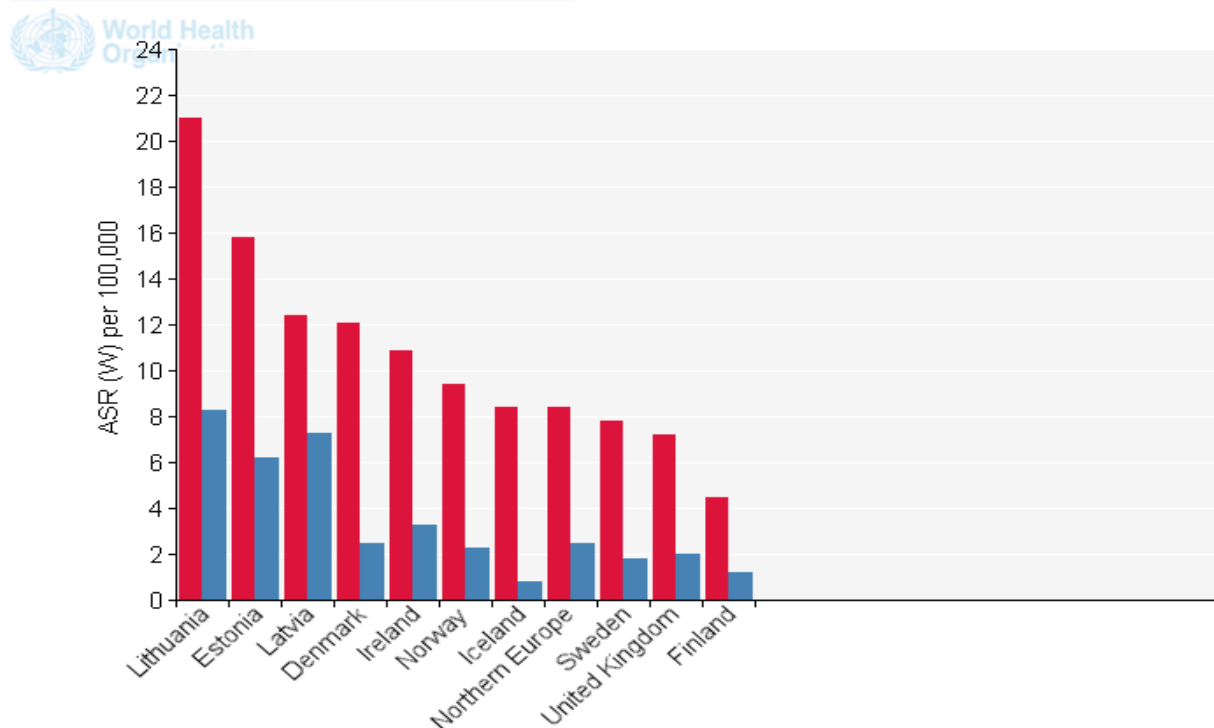
			Males	Females			
Lung & bronchus	85,920	27%			Lung & bronchus	72,160	26%
Prostate	26,120	8%			Breast	40,450	14%
Colon & rectum	26,020	8%			Colon & rectum	23,170	8%
Pancreas	21,450	7%			Pancreas	20,330	7%
Liver & intrahepatic bile duct	18,280	6%			Ovary	14,240	5%
Leukemia	14,130	4%			Uterine corpus	10,470	4%
Esophagus	12,720	4%			Leukemia	10,270	4%
Urinary bladder	11,820	4%			Liver & intrahepatic bile duct	8,890	3%
Non-Hodgkin lymphoma	11,520	4%			Non-Hodgkin lymphoma	8,630	3%
Brain & other nervous system	9,440	3%			Brain & other nervous system	6,610	2%
All Sites	314,290	100%	All Sites	281,400	100%		

FIGURE 1. Ten Leading Cancer Types for the Estimated New Cancer Cases and Deaths by Sex, United States, 2016. Estimates are rounded to the nearest 10 and cases exclude basal cell and squamous cell skin cancers and in situ carcinoma except urinary bladder.

Emakakaelavähi haigestumus ja suremus on Eestis üks kõrgemaid Euroopas ja ka maailmas. Aastas sureb Eestis emakakaelavähki ca 75 naist.

International Agency for Research on Cancer Cervix uteri, all ages



■ Incidence
■ Mortality

GLOBOCAN 2008 (IARC) (10.1.2013)

Madala riskiga genotüübid

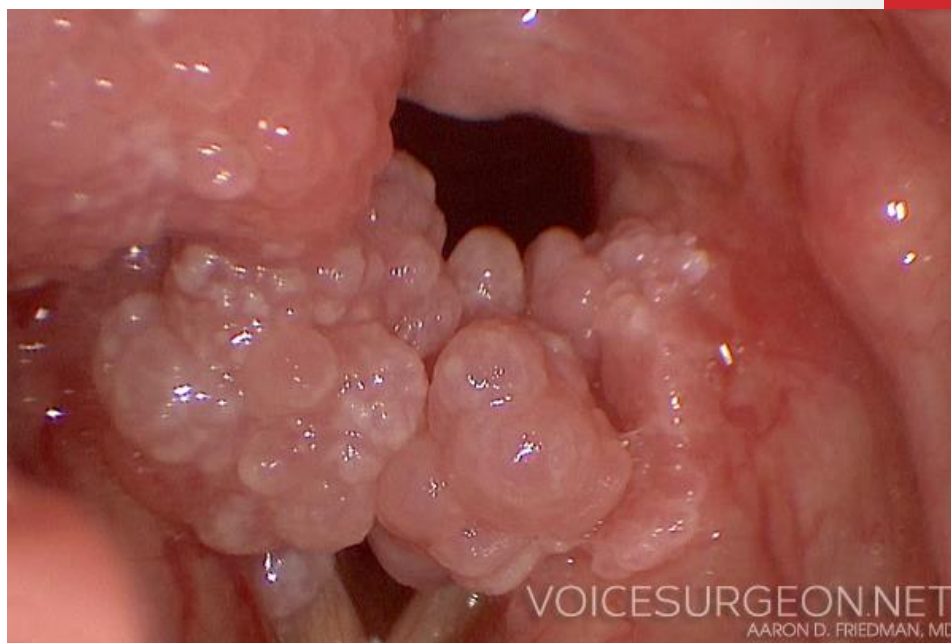
- Kondüloomid genitaalpiirkonnas ja suus (HPV 6, 11)
- Soolatüükad (HPV 2, 27)
- Nahanäsad (HPV 3, 10)



Figure 3: Condyloma acuminatum

Respiratoorne papillomatoos (RRP)

- Koevohandid respiratoorse trakti limaskestadel, tavaliselt kõris. (RRP – *recurrent respiratory papillomatosis*).
- Vohandid võivad blokeerida hingamisteed.
- Esineb rohkem lastel, kes saavad nakkuse emalt transplatsentaarselt või perinataalselt.
- Kondüloomid ema anogenitaalpiirkonnas on seotud kõrgeenenud RRP riskiga lapsele.
- Ainus raviviis on kirurgiline, kipub korduma.



Emakakaela vähk

- HPV genotüüp **16** vastutab ligikaudu 55–60% ja genotüüp **18** 10–15% emakakaelavähi juhtude tekke eest.
- HPV kõrge riski genotüübid põhjustavad 94% kõikidest emakakaelavähi juhtudest.
- hrHPV PCR test – emakakaelakanali kaabe (uriin)

Eesti ravijuhis:

- 21–29 a naistele on soovitatav ainult Pap-test iga 3 aasta tagant.
- 30–65 a naistele on **soovituslik** kas Pap-test koos hrHPV testiga (kaksiktest) või hrHPV-analüüs üksinda iga 5 aasta tagant. **Lubatud** on ka ainult Pap-test iga 3 aasta tagant.

Anogenitaalsed vähid

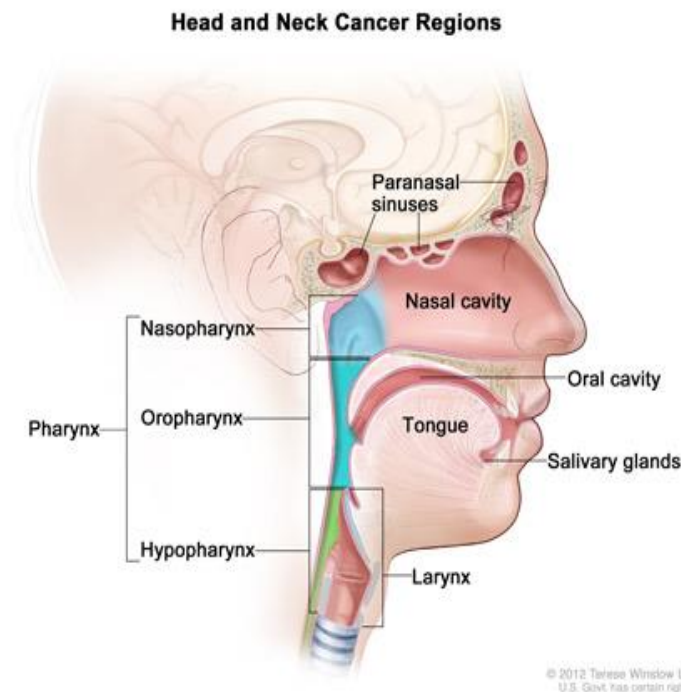
- HPV kõrge riski genotüüpide esinemissagedus erinevate anogenitaalvähkide korral:
 - tupevähk 60 – 65%
 - häbemevähk 20 – 25%
 - anaalvähk (nii meestel kui naistel) 80 – 95%
 - peenisevähk 30 – 40%
- Uus suund – biopsia materjalist teha DNA metülatsiooni analüüs. Spetsiifiliste tuumorsupressor geenide DNA metülatsiooni tase tõuseb korrelatsioonis düsplaasiaga CIN/AIN1–3 (emakakaela/anaalne intraepiteliaalne neoplaasia).
- Metülatsiooni analüüs annab infot, millises faasis on patoloogia. Vähile viitab tuumorsupressor geenide kõrge metüleerituse tase.

Pea ja kaelapiirkonna pahaloomulised kasvaja

Saavad enamasti alguse limaskestalt, lamerakuline vähk ehk kartsinoom (SCC). Põhilised riskifaktorid on alkohol, tubakas ja HPV.

- suuõõs
- kurk
- kõri
- paranasaalsiinused ja ninaurged
- süljenäärmed

HPV viirus põhjustab vähi teket enamasti orofarüingeaal piirkonnas (k.a. kurgumandlid ja keele tagumine osa). Trend on tõusuteel.



Pea ja kaelapiirkonna pahaloomulised kasvaja

- Suust ei ole mõtet kaabet võtta, tavaliselt ei saa õiget materjali kätte.
- HPV E6 ja E7 onkoproteiini vastased antikehad – loetakse heaks biomarkeriks. E6 ilmub vara, kuid peale ravi ei lange kiiresti.
- p16 tuumor supressorgeeni üleekspressioon => koeproovist immuunohistokeemia.
- Meestel diagnoositakse 2 korda sagedamini kui naistel.
- HPV poolt põhjustatud kartsinoomil on parem prognoos kui mitte-HPV taustaga kartsinoomil.

HPV+, ei suitseta => elulemus 3 aasta pärast 93%

HPV-, suitsetab => elulemus 3 aasta pärast 46,2%

HPV vaktsiinid

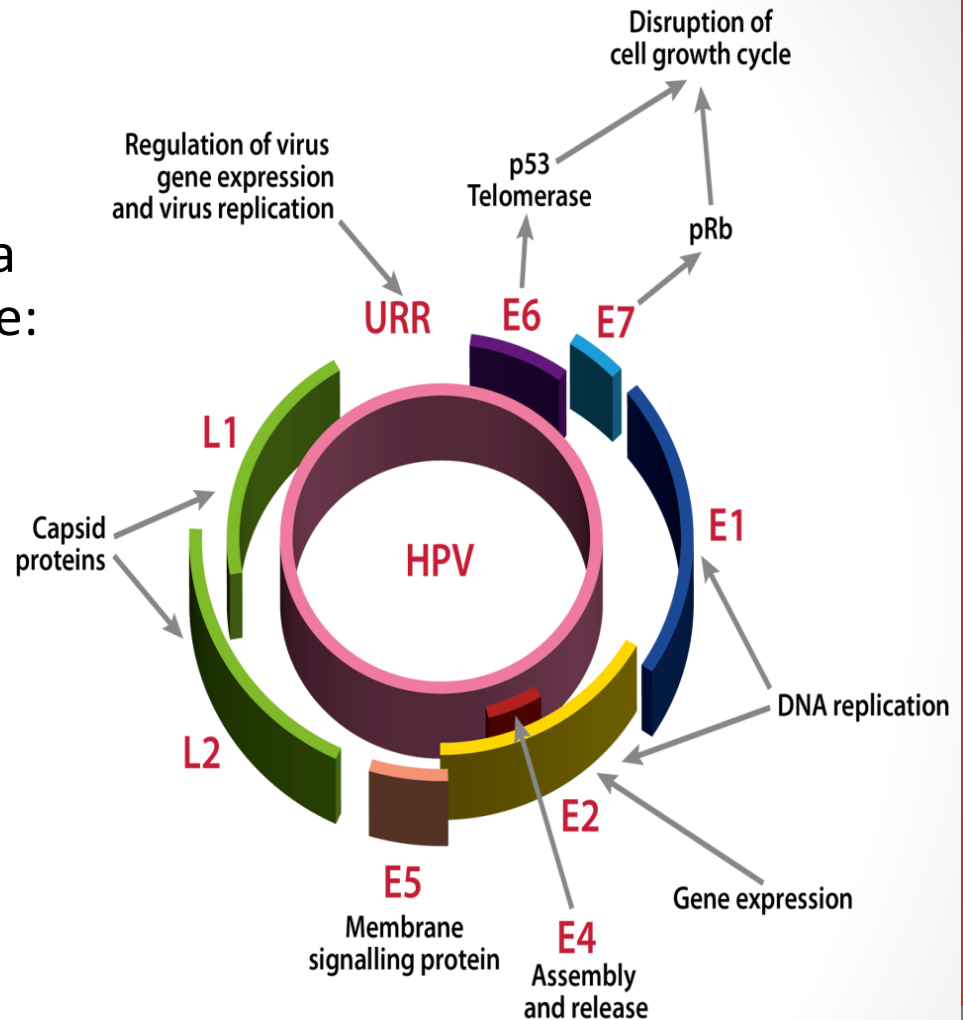
- 2006 aastal Merck vaktsiin **Gardasil** (6, 11, 16, 18)
- 2007 aastal GlaxoSmithKline vaktsiin **Cervarix** (16, 18)
- 2014 aastal Merck vaktsiin **Gardasil 9** (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)

Eestis kuulub Gardasil 9 alates 2018 aastast ametlikku vaktsineerimisprogrammi. 2018-2019 aastatel vaktsineeritakse kõik 12- kuni 14-aastased tütarlapsed. Alates jaanuarist 2020 vaktsineeritakse vaid 12-aastaseid tütarlapsi. Vaktsineerimist viivad läbi kooli medõed.

Gardasil 9

Vaktsiin sisaldab biotehnoloogiliselt toodetud ja modifitseeritud viiruse L1 valke:

- Tüüp 6 30 µg
- Tüüp 11 40 µg
- Tüüp 16 60 µg
- Tüüp 18 40 µg
- Tüüp 31 20 µg
- Tüüp 33 20 µg
- Tüüp 45 20 µg
- Tüüp 52 20 µg
- Tüüp 58 20µg



Gardasil 9

- Vaktsineerida või alates 9 eluaastast soovitatavalt kuni 27 eluaastani.
- Erinevad vaktsineerimise skeemid sõltuvalt vaktsineeritava vanusest (9-14 => 2 doosi; 15-27 => 3 doosi).
- Vaktsiin on profülaktiline ja ei oma mõju juba organismis persisteerivatele HPV genotüüpidele. Vaktsiin ei oma terapeutilist toimet.
- Vaktsineeritud naise peab kontrollima günekoloogiliselt sama skeemi järgi nagu mittevaktsineeritud naise.
- Vaktsiin tagab peaaegu 100% kaitse vastavate genotüüpide suhtes ja lisaks võib pakkuda ka ristkaitset.
- Veel pole teada, kas mingil hetkel on vaja teha lisadoos (uuringud käivad).
- Nõrgenenud immuunsusega inimeste jaoks ei pruugi vaktsiin olla efektiivne (HIV positiivsed, immuunsupresseeritud).

Gardasil 9

- Vaktsineerimise ajal võib kasutada hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Võib vaktsineerida rinnaga toitmise ajal.
- Raseduse ajal vaktsineerimine ei ole soovitatav, kuid uuringud kahjulikke kõrvalmõjusid ei ole täheldanud.
- Kõrvalnähud: süstekoha valu, punetus ja turse. Samuti on kirjeldatud väsimust, pea- ning lihasvalu, seedetrakti häireid, millega võib kaasneda iiveldus ja oksendamine. Esineda võib ka sügelust, nahalöövet, kuplade teke nahale (nõgestõbi), liigesvalu ning palavikku ($\geq 38\text{ °C}$).
- WHO viimane raport (juuli 2017) ei leidnud seoseid vaktsiini ja järgmiste haiguste vahel: Guillain-Barreé sündroom, *Complex regional pain syndrome* (CRPS), *Postural orthostatic tachycardia syndrome* (POTS), *Premature ovarian failure*, trombemboolia, tsöliaakia.

Vaktsineerimistulemuste kokkuvõte

- 2017 okt. toimus Amsterdamis rahvusvaheline HPV kongress EUROGIN.
- Väga palju esitleti erinevatest riikidest andmeid HPV vaktsineerimistulemuste kohta (6 - 9 aasta kokkuvõte).
- Kõikides ettekannetes oli näidatud HPV-ga seotud vähkide esinemissageduse ja suremuse langust.
- Probleemiks on inimeste vastumeelsus/ükskõiksus HPV vaktsineerimise vastu. On loodud organisatsioon, mis tegeleb vaktsineerimise teavitustööga www.vaccineconfidence.org
- WHO ja erialaspetsialistid soovivad sooneutraalset vaktsineerimist, paljudes riikides juba on.
- Mida suurem protsent elanikkonnast on vaktsineeritud, seda suurem on kasutegur.
- Kokkuvõttes loetakse HPV vaktsiini ohutuks ja tõhusaks.



Täna tähelepanu eest!