

1. HPV, emakakaelavähk ja vaktsineerimise vajalikkus (Terviseamet, Eesti Naistearstide Selts)

HPV on väga sage nakkus – antikehade olemasolu järgi arvatakse, et ligi 75% seksuaalselt aktiivsetest naistest ja meestest on mingil eluperioodil selle viirusega nakatunud.

HPV tüübid jaotuvad suure ja väikse vähiriskiga tüüpideks. Püsiv suure riskiga HPV nakkus võib tekitada eri paikmete vähkkasvajaid: emakakaela-, anal-, häbeme-, tupe-, suu- ja neeluvähki. 70% HPV-tekkelistest emakakaelavähkidest põhjustavad HPV tüübid 16 ja 18. **Erinevate uuringute põhjal on 85–100% emakakaelavähkidest, 80–90% anaalvähkidest, 29–74% tupe- ja häbemevähkidest (sh tupevähkidest rohkem kui häbemevähkidest), 35–40% suu- ja neeluvähkidest ning 40% peenisevähkidest seotud HPVga.**

HPV väikse riskiga tüübid 6 ja 11 põhjustavad umbes 90% genitaaltüügastest ja ka harvaesinevat, kuid raske kuluga ülemiste hingamisteede haigust, respiratoorset papillomatoosi (eelkõige lastel). Eestis oli 2011. aastal genitaaltüügaste levimus 18–45-aastastel naistel 4,6% ja meestel 2,8%.

Euroopa riikides on HPV tüüpide 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58 põhjustatud uute vähkide haigusjuhtude hinnanguline arv aastas 47 992, millest peamise osa, enam kui 30 000 juhtu moodustavad emakakaelavähi juhtumid. 81% vähkidest esineb naistel ja 19% meestel. Vähieelsete seisundite (CIN2+, VIN2/3, VaIN2/3, and AIN2/3) arv on 232,103 kuni 442,347 ja soolatüügaste juhtude arv on 680 344 kuni 844 391 aastas.

Hoolimata juba 2006. aastal alustatud sõeluuringust ületab emakakaelavähi haiguskoormus Eestis praegu neli korda Soome ja kaks korda kõigi Põhjamaade vastavat näitajat ning on kõrge võrreldes teiste Euroopa arenenud riikide näitajatega. Keskmise standarditud haigestumuskordaja 100 000 inimese kohta ajavahemikul 2009-2013 oli 17,5 ning perioodil 2007-2015 täheldati haigestumuse eeldatava 20% languse asemel 15% tõusu

Tütarlaste ja noorte naiste vaktsineerimise mõte seisneb selles, et kaitsta neid hilisemas elus areneda võiva emakakaelavähi vastu. Intervall HPV infektsiooni tekke ja vähi arengu vahel on tavaliselt vähemalt 20 aastat ja see protsess on astmeline, vähile eelnevad HPV-st põhjustatud vähieelsed muutused.

Kuigi emakakaelavähk ei ole noorte naiste muude terviseprobleemide hulgas sage, oli see aastatel 2009-2013 Eestis 15-29 a. naiste vanuserühmas esinenud pahaloomulistest kasvajatest 11%-ga kolmandal kohal. Vanuserühmas 30-49 eluaastat hõlmas emakakaelavähk juba 14,6% kõikidest pahaloomulistest kasvajatest, asudes pahaloomulistest kasvajatest teisel kohal.

Neile andmetele toetudes näeme, et emakakaelavähk on Eestis viljakas eas naiste jaoks oluline probleem. Haigestutakse vanuses, kus lapsed on veel väikesed või hoopiski enne esimest sünnitust. Vältimaks üleminekut vähiks, vajavad rasked vähieelsed muutused ravi - kolmandik neist juhtudest puudutab alla 30-aastaseid naisi.

PAP-testi abil saame diagnoosida vähieelseid muutusi, kuid tuleb rõhutada, et mitte ainult vähi, vaid ka vähieelsete muutuste ravi mõjutab naise tervist. Just vaktsineerimisega saame hoida ära ka naiste kannatusi ja terviseprobleeme, mis on seotud vähieelsete muutuste diagnoosimise ja raviga.

Viited:

- <http://rahvatervis.ut.ee/bitstream/1/6465/6/TTH20 HPV vaktsiin.pdf>

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28400857>
- Engholm G, Ferlay J, Christensen N, et al. NORDCAN: Cancer incidence, mortality, prevalence and survival in the Nordic countries, Version 7.2. Association of the Nordic Cancer Registries. 2015.
- Nygård M, Orumaa M. Oluliselt suurenenud haigestumus emakakaelavähki Eestis perioodil 1998–2008. Eesti Arst 2016;95:20–7.
- Vähihaigestumus 2009–2013 ja 20 aasta trendid Eestis Mari-Liis Zimmermann, Kaire Innos, Pille Härmaorg, Margit Mägi, Aleksei Baburin, Tiiu Aareleid Eesti Arst 2017; 96(1):11–20
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28886907>
- <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255353/1/WER9219.pdf?ua=1>, lk 259
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28789851>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499406>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23660557>
- <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/safety-effectiveness.html>.

2. HPV nakkuse vastate vaktsiinide efektiivsus (Ravimiamet)

HPV vaktsiini kliinilised uuringud ja praktilise kasutamise käigus tehtud teadusuuringud on kinnitanud, et HPV vaktsiin ennetab pea 100% efektiivsusega HPV tüüpide 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58 põhjustatud vähkide ning vähieelsete seisundite väljakujunemist. Teadusuuringud näitavad, et HPV-vastane vaktsineerimine kutsub lisaks immuunvastusele esile ka tugeva immuunmälu, andes seega ka pikaajalise kaitseefekti.

9-valentne HPV vaktsiin sarnaneb oma tootmisprotsessi ja koostise poolest 4-valentse vaktsiiniga ning nende ohutusandmed on võrreldavad. Et Gardasil 9-s olevast HPV tüübist neli on samad mis 4-valentses HPV vaktsiinis, hinnati Gardasil 9 efektiivsust HPV tüüpide 6, 11, 16 ja 18 vastu immunogeensuse võrdlemise teel. Leiti, et **9-valentse HPV vaktsiini immunogeensuse on ühtuvate HPV tüüpide osas samaväärne 4-valentse HPV vaktsiini immunogeensusega**. Gardasil 9 toimet ülejäänud 5 HPV tüübi (31, 33, 45, 52 ja 58) suhtes on hinnatud kaheksas kliinilises uuringus võrreldes qHPV vaktsiiniga.

Võrdlusuuringuid 4-valentse Gardasiliga kasutati efektiivsus- ja ohutusuuringutes seetõttu, et olukorras, kus patsientidele on kättesaadav tõestatud efektiivne ja ohutu vaktsiin HPV vastu, oleks olnud ebaeetiline pooltele uuringus osalejatele manustada platseebot (toimeaineta süsti).

HPV vaktsiinide immunogeensuse pikemaajaline püsivus on praeguseks hästi tõestatud: haiguste kontrolli keskuse (CDC) teabe põhjal ei näita praegused andmed kaitse nõrgenemist (4-valentsel vaktsiinil on uuringud kestnud üle 10 aasta ning need uuringud jätkuvad, mistõttu järgnevatel aastatel saame uusi andmeid immunogeensuse kohta, 9-valentse vaktsiini uuringud on kestnud praeguseks lühemat aega, kuid ka need on planeeritud pikaajalisteks).

Kui edaspidised jätku-uuringud peaksid viitama, et esineb vajadus täiendava lisaannuse tegemiseks (revaktsinatsioon), siis täiendatakse immuniseerimiskeemi vastavalt. Olemasolevate andmete põhjal puudub selleks vajadus.

Vaktsiini efektiivsus emakakaelavähi vältimisel põhineb HPV-infektsiooni vältimisel. HPV-infektsiooni vältimine on kõige efektiivsem, kui immuunsus vaktsiiniga tekitatakse enne

suguelu algust, sest viirus on põhiliselt sugulisel teel ülekantav. Seetõttu ongi uuringud tehtud selles vanusegrupis, kellel vaktsiini ennetav toime on tulevikus kõige suurem. Käesolevalt ei ole lisaks vaktsiinidele saadaval mitte ühtegi teist ravimit ega bioloogilist preparaati, mis oleks näidustatud HPV-nakkuse profülaktikaks. Ilma HPV vaktsiini kasutamata ei ole võimalik nii suurt hulka nakatumisi ja tüsistusi ära hoida.

Vaktsiinide efektiivsus sõltub paljudest asjaoludest. Patsiendipoolsed vaktsiini efektiivsust mõjutavad tegurid on näiteks patsiendi vanus, immuunsüsteemi seisund, kaasuvad haigused ja kaasvalt kasutatavad ravimid. Vaktsiini efektiivsus konkreetsel inimesel võib sõltuda sellest, kas ta on juba enne vaktsineerimist puutunud kokku mõne HPV tüübiga ning kas on tekkinud koekahjustus; kas ta pärast vaktsineerimist puutub kokku HPV tüüpidega, mille vastu vaktsiin kaitse andis; mil määral vaktsiini tekitatud immuunreaktsioon kaitseb teiste sarnaste HPV tüüpide vastu (nn ristkaitse – vaktsiini tekitatud immuunreaktsioon annab kaitse ka teiste lähedaste HPV tüüpide vastu). Efektiivsust mõjutavad lisaks vaktsiini säilitamis- ja transporditingimused, vaktsiinide manustamise skeemi õigsus jms.

Kuna HPV-vaktsiin on laialdasemalt kasutusel olnud natukene üle 10-aasta, siis sellest pikema kestvuse teaduslikke uuringuid, nagu teiste vanemate vaktsiinide puhul, pole arusaadavatel põhjustel teostatud. Küll on aga olemas esimesed uuringud, mis on kokku võtnud senise umbes 10-aastase „päris-elul põhineva“ HPV-vaktsiini kasutamise kogemuse: kõrge HPV-vaktsineerimise hõlmatusena piirkondades on HPV kõige kõrgema emakakaelavähi tekkeriskiga tüvedesse (6, 11, 16 ja 18) nakatumine vähenenud umbes 90%, mille tõlgendumine emakakaelavähi ja teiste HPV nakkusega seotud vähitüüpide esinemissageduse vähenemisse on aja küsimus.

Viited:

- Teave Gardasil 9 uuringute kohta:
http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003852/WC500189114.pdf
- Varasemalt tehtud platseebokontrolliga Gardasili uuringute teave:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000703/WC500021140.pdf
- Gardasili ja Gardasil 9 infolehed:
<http://ravimiregister.ravimiamet.ee/default.aspx?pv=HumRavimid.Otsing>
- <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/safety-effectiveness.html>.
- Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. Suzanne M. Garland et al. Clinical Infectious Diseases, Vol. 63, No. 4, 15 august 2016; lk 519–527;
- Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. Julia ML Brotherton et al. Lancet, 2011.
- http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2017/11/20/peds.2016-3947?sso=1&sso_redirect_count=1&nfstatus=401&nftoken=00000000-0000-0000-0000-000000000000&nfstatusdescription=ERROR%3a+No+local+token

3. Vaktsiinide kõrvaltoimete registreerimine ja hindamine (Ravimiamet)

Ravimite/vaktsiinide ohutust hindavad eksperdid kliinilistes uuringutes enne, kui neile müügiluba antakse ja rutiinselt kogu vaktsiini müügiloo vältel ehk seni kuni seda turustatakse.

Hindamisel tuleb eristada kõrvalnähte (*adverse event*) kõrvaltoimetest (*adverse reaction*). Kõrvalnähud on kõik ilmingud, mis tekivad ravimi/vaktsiini kasutamise ajal, olenemata põhjuslikust seosest ravimi/vaktsiiniga (nt patsiendi sattumine avarisse, surm, teised haigused jms). Kõrvaltoimed on kahjulikud ja soovimatud reaktsioonid ravimi/vaktsiini toimele, mis tekivad nende kasutamisel ja nende puhul kahtlustatakse seost ravimiga või on tõestatud põhjuslik seos – st, et ravim tingis reaktsiooni.

Kliiniliste uuringute järgus tuleb registreerida kõik kõrvalnähud, mis tekivad uuritava ravimi või vaktsiini kasutamise ajal või järel. Edasise hindamise käigus selgitatakse välja nende võimalik seos ravimi kasutamisega ehk kas tegemist on kõrvaltoimega.

Et eristada kliinilistes uuringutes kohustuslikult kogutavaid kõrvalnähte turuletuleku järgselt vabatahtlikult teatatud reaktsioonidest, nimetatakse turuletuleku järgselt teatatud reaktsioone kõrvaltoimeteks eeldusel, et teataja **kahtlustab** seost ravimiga.

Turuletuleku järgselt võivad Raviametit võimalikest kõrvaltoimetest teavitada kõik, ka patsiendid ise. Teavitada võib kõigist nähtudest, mis on vaktsiini/ravimi manustamise järgselt tekkinud.

Ravimi väljakirjutajale ehk arstile on tõsistest kõrvaltoimetest teavitamine ravimiseaduse alusel kohustuslik (st peab teatama neist reaktsioonidest, mille puhul arst **kahtlustab** põhjusliku seose olemasolu).

Juhul, kui teatatud tõsised reaktsioonid viitavad uuele võimalikule ohusignaalile või teadaoleva riski esinemissageduse suurenemisele ning võivad sellega mõjutada ravimi kasu ja riski suhet negatiivses suunas, võidakse nõuda täiendavate uuringute tegemist, et selgitada võimalike tõsiste kõrvaltoimete seost ravimi/vaktsiiniga ja nende vältitavust.

Vabatahtlikult teatatud võimalike kõrvaltoimete andmeid tuleb kriitiliselt hinnata – enne teaduslikku hindamist ei saa koheselt väita, et vaktsineerimise järgselt tekkinud nähtudel on seos vaktsiiniga. Hindamiseks on vaja spetsiifilisi erialateadmisi ning vajadusel tehakse võrdlusgrupiga uuringud. Kuigi vabatahtlikult teatatud kõrvaltoimed ei pruugi olla seotud ravimi/vaktsiiniga, lisatakse turuletuleku järgselt kogutud ja hinnatud andmed ikkagi ravimiteabesse siis, kui põhjuslikku seost **ei saa välistada**. Sellisel juhul on ravimiteabes kirjas, et nendest reaktsioonidest on teatatud turustamisejärgselt teadmata suurusega populatsioonis ning esinemissagedust ei saa hinnata.

Eesti Raviamet edastab kõik vaktsiinide tõsiste kõrvaltoimete teatised Euroopa Raviametile, kes jälgib ja hindab vaktsiinide ohutust ja efektiivsust ning avaldab sellekohaseid uuringuid ja statistikat.

4. HPV nakkuse vastaste vaktsiinide ohutus ja kõrvaltoimed (Raviamet)

Kliiniliste uuringute faasis on 2-, 4- ja 9-valentse HPV vaktsiini efektiivsust ja ohutust hinnatud kokku enam kui 90 000 inimesel. Turule tuleku järgselt alates 2006. a. on manustatud kokku üle 270 miljoni HPV vaktsiini annuse (2017.a juuli seisuga). Enamik HPV vaktsiini kõrvaltoimeid on kerge või keskmise raskusega, vaid üksikjuhtudel esineb tõsiseid kõrvaltoimeid. Tõsised kõrvaltoimed on loetletud ravimiteabes.

9-valentne HPV vaktsiin sarnaneb oma tootmisprotsessi ja koostise poolest 4-valentse vaktsiiniga ning nende ohutusandmed on võrreldavad. Mõlemat vaktsiini on uuritud nõuetekohaste teadusuuringute meetodikatega.

9-valentse HPV vaktsiini ohutust on hinnatud seitsmes kliinilises uuringus. Kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks olid kliiniliste uuringute järgus vaktsinatsioonikoha reaktsioonid (valu, turse, punetus), millest vaid 3,6% hinnati tõsisteks. Üldreaktsioonidest kirjeldati kliiniliste uuringute käigus peavalu, palavikku, iiveldust ja pearinglust, mis olid samuti enamasti kerged või möödukad. Tegemist ei ole püsivaid tervisekahjustusi (invaliidust) põhjustavate kõrvaltoimetega. Andmeid kogutakse ja hinnatakse kogu vaktsiini turuloleku aja.

Kõigist teatatud kõrvaltoimetest on kindel seos vaktsiiniga tehtud kindlaks vaid järgmistel:

- süstekoha reaktsioonid (valu, punetus, turse, kihelus) ja mööduvad üldised sümptomid (peavalu, palavik, väsimus, pearinglus). Need kõrvaltoimed on tingitud vaktsiini toimetehhanismist (immuunsuse kujunemise protsessile iseloomulikud sümptomid) ja on tavapärased ka mitmete teiste väga levinud vaktsiinide puhul.
- ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid, bronhospasm ja urtikaaria, mis esinevad väga harva ja ainult nendel patsientidel, kellel on ülitundlikkus mõne vaktsiinis sisalduva aine suhtes. Ülitundlikkusreaktsioone võib esineda ka väliskeskkonna mõjul ja need on ravitavad.
- minestamine (psühhogeenne reaktsioon).

Ülejäänud võimalike kõrvaltoimete seose kinnitamiseks Gardasil 9-ga ei ole leitud piisavalt tõendeid. Autoimmuunsete haiguste (demüeliniseerivad haigused, sh hulgiskleroos, sidekoehaigused, Guillain-Barrè sündroom, 1. tüüpi diabeet, autoimmuunne türeoidiit, idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur) seos HPV vaktsiinidega ei ole praegu olemasolevate andmete alusel kinnitunud. CRPS (kompleksne regionaalne valusündroom) ja POTSi (posturaalse ortostaatilise tahhükardia sündroom) seos HPV vaktsiiniga ei ole kinnitunud.

Euroopa Raviameti läbi viidud andmete hindamise käigus ei leitud, et nende sündroomide esinemissagedus vaktsineeritud tüdrukutel oleks suurem kui eeldatav esinemissagedus üldpopulatsiooni vastavas vanusegrupis ning sama kinnitavad ka Maailma Terviseorganisatsiooni andmed. See tähendab, et nimetatud terviseprobleeme esineb ühepalju nii vaktsineerimata kui vaktsineeritud tüdrukutel samas vanusegrupis.

Nüüdseks on olemas suurte uuringupopulatsioonide andmed eri riikidest. Ülemaailmne vaktsiiniohutuse nõuandekomitee (Global Advisory Committee on Vaccine Safety(GACVS)) ei ole nende andmete põhjal leidnud uusi tõendeid, mis kinnitaksid põhjuslikku seost ka primaarse ovarialse puudulikkuse ja HPV vaktsiinide vahel.

HPV nakkuse vastaste vaktsiinide ohutus rasedate puhul ei ole teada, sest seda pole otseselt uuritud, kuid olemasolevate andmete alusel ei ole riski rasedatele täheldatud. See teave on lisatud ravimi omaduste kokkuvõttesse koos soovitusena rasedaid mitte vaktsineerida.

Alumiiniumühendeid kasutatakse vaktsiinides adjuvandina, ehk aინena, mis tõstab vaktsiini enda immunogeensust ehk sisuliselt toime efektiivsust. Alumiiniumühendite adjuvandina kasutamise ja tõsiste kõrvaltoimete tekkimise vahel ei ole leitud põhjuslikku seost, küll võivad aga need põhjustada kahjutuid nahaaluseid tihke konsistentsiga granulome, mis sügelevad või kihelevad, kuid ajapikku kaovad.

Ükski ravim, sealhulgas vaktsiin ei ole 100% ohutu ning võib põhjustada kõrvaltoimeid. Nagu iga haiguse ravimisel ükskõik, millise ravimiga, tuleb ka HPV vaktsiini puhul kaaluda saadava

kasu ja võimalike riskide suhet ehk võrrelda kõrvaltoimeid ning nende tekkeriski HPV tekitatava vähiriski ja selle tagajärgedega.

Emakakaelavähi haigestumus ja suremus on Eestis üks kõrgemaid Euroopas ja ka maailmas. Teaduskirjanduse põhjal on 85-100% emakakaelavähkidest seotud HPV-ga. Seega on siiani teadaolevate ja enamuses mittetõsiste, harva tõsiste, kuid mitte eluohtlike kõrvaltoimetega võrreldes vaktsiinist saadav kasu suurem võimalikust riskist.

Viited:

- Täpsemalt võib Gardasil 9 kõrvalnähtude ja kõrvaltoimete hindamise kohta lugeda Euroopa Raviameti kodulehel olevast hinnanguaruandest: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003852/WC500189113.pdf. Vaadake ka vastust küsimusele nr 8.
- Varasemalt tehtud platseebokontrolliga Gardasili uuringute teave on leitav Euroopa Raviameti kodulehelt: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000703/WC500021140.pdf.
- Gardasili ja Gardasil 9 infolehed on leitavad Raviameti registrist: <http://ravimiregister.raviamet.ee/default.aspx?pv=HumRavimid.Otsing>
- Gardasil 9 kohta on täpsem teave uuringute kohta leitav Euroopa Raviameti kodulehelt: http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003852/WC500189114.pdf
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4994723/> - Bonde U, Joergensen JS, Lamont RF, et al. Is HPV vaccination in pregnancy safe? Human vaccines & immunotherapeutics. 2016;12(8):1960–1964
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28355499> - Scheller NM, Pasternak B, Mølgaard-Nielsen D et al. Quadrivalent HPV vaccination and the risk of adverse pregnancy outcomes. New England Journal of Medicine. 2017;376(13):1223–1233.
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28190705> Grimaldi-Bensouda L, Rossignol M, Koné-Paut I et al. Risk of autoimmune diseases and human papilloma virus (HPV) vaccines: Six years of case-referent surveillance.
- <http://www.bmj.com/content/347/bmj.f5906> Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H et al. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28245941> Andrews N, Stowe J, Miller E. No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England. Vaccine. 2017;35(13):1729–1732.
- http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003852/human_med_001863.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/en/
- http://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/en/
- http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003852/WC500189114.pdf
- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000703/WC500021140.pdf.
- <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/hpv/hpv-safety-faqs.html#A7>
- Comparative safety of vaccine adjuvants: a summary of current evidence and future needs. Nikolai Petrovsky. Drug Safety. Vol. 38, No. 11, november 2015; lk 1059–1074;
- How common are long-lasting, intensely itching vaccination granulomas and contact allergy to aluminium induced by currently used pediatric vaccines? A prospective

cohort study. Elisabet Bergfors et al. European Journal of Pediatrics. Vol. 173, No. 10, Oktoober 2014; lk 1297–1307.

5. Teiste riikide kogemus (Eesti Perearstide Selts)

Kõigil inimese papilloomiviiruse (HPV) vastaste vaktsiinidel on Euroopa Komisjoni müügiluba. Müügiloa taotlust on hinnanud kõigi liikmesriikide eksperdid, Euroopa Ravimiameti Inimravimite Komitee ja Ravimite Riskihindamise Komitee. Euroopa Komisjoni müügiluba annab õiguse turustada ravimit kõigis liikmesriikides.

HPV vaktsiinidel on müügiluba ka USAs, Kanadas, Jaapanis jt suurriikides, kus nende riikide eksperdid on kõiki olemasolevaid andmeid hinnanud. USA-s hindab müügiloa taotlusi FDA. Teadusmeetoditel põhinev hindamine toimub ühtviisi nii Euroopas, kui mujal.

Jaapan tegi HPV-vastased vaktsiinid riigi toel 13-16-aastastele tüdrukutele kättesaadavaks 2013. aastal, kuid loobus kaks kuud hiljem ajutiselt soovitude andmisest, et uurida täpsemalt meedia raporteeritud aga kinnitamata väiteid antud vaktsiinidega võimalikult seotud kõrvaltoimeid.

Maailma Terviseorganisatsiooni globaalne vaktsiiniohutuse-alane nõuandev komitee (World Health Organization, the Global Advisory Committee on Vaccine Safety) on 2006. aastast uurinud HPV-vaktsiinide efektiivsust ja ohutust ning teostas ka 2014. aastal täiendavad uuringud, mille tulemusena ei leitud põhjuslikku seost Jaapani meedias raporteeritud võimalike kõrvaltoimete ja HPV-vaktsiinide kasutamise vahel. Jaapani ametivõimud pole aga teaduslikest tõenditest hoolimata HPV-vaktsineerimise riiklikku soovituslikku liikumisele surve tõttu uuesti andnud. Äsja, novembris 2017 sai HPV-vastase vaktsiini ohutuse selgitustöö eest John Maddoxi maineka rahvusvahelise preemia Jaapani arst Dr Riko Muranaka.

Vaktsineerimisvastaste, sh EPE viidatud uuringu autorid on tunnistanud, et töötasid spetsiaalselt kõnealuse uuringu tarbeks välja diagnostilised kriteeriumid, mille valiidsus ehk kehtivus ja usaldusväärsus on tõestamata. Seetõttu pole antud uuringu põhjal võimalik ka väita, et HPV vaktsineerimise ja kõnealuste diagnoositud „unikaalsete sündroomide“ või muude häirete tekkimise vahel on veel põhjuslik seos.

Aastatel 2006-2010 korraldati Taanis ja Rootsis vaktsineerimisregistri-põhine kohortuuring, et välja selgitada, kas HPV-vastane vaktsineerimine on kuidagi seotud tõsiste kõrvaltoimete tekkimisega (autoimmuunsete, neuroloogiliste ja/või trombembooliliste sündroomidega). Uuringusse kaasati 997 585 naist vanuses 10-17 aastat, kellest 296 826 said kokku 696 520 4-valentse HPV-vaktsiini doosi. Pärast analüüsiperioodi avaldati 2013. aastal uuringu tulemused ja lõppjärelused: HPV-vaktsineerimise ja eelpool mainitud tõsiste kõrvaltoimete tekke vahel ei esine põhjuslikku seost.

Taani ja Rootsi ohutusandmed on näidanud suurenenud tsöliaakia riski, ent uurijad on leidnud, et tõenäolisemalt avastati juba olemasolev tsöliaakia vaktsineerimiskülastuste käigus, kui et see tekkis vaktsineerimise järgselt ja esines põhjuslik seos vaktsiiniga. Uuring ei tõstatanud ühtegi muud autoimmuunsusega seotud ohutusprobleemi.

HPV-vastase vaktsiini ohutust kinnitavaid tulemusi on leitud ka teistes laiapõhjalistes uuringutes, kus on ka välja toodud HPV-vaktsineerimisega põhjuslikult seotud sagedasemad kõrvaltoimed, näiteks ajutine süstekoha valulikkus, punetus ja/või turse. Teada on ka HPV-vaktsiinist tingitud süsteemsed kõrvaltoimed nagu näiteks peavalu, liigesvalu, palavik,

kõhusümptomid ja väsimustunne, mis on samuti tüüpiliselt kergelt kulgevad ja iseenesest taanduvad.

Viited:

- Global Advisory Committee on Vaccine Safety Statement on the continued safety of HPV vaccination, 12 märts 2014
- Outcomes for girls without HPV vaccination in Japan. Yusuke Tanaka et al. The Lancet Oncology, Vol 17, No. 7, juuli 2016; lk 868–869
- <https://www.theguardian.com/science/2017/nov/30/doctor-wins-2017-john-maddox-prize-counteracting-hpv-vaccine-misinformation-riko-muranaka>
- <https://www.theguardian.com/science/2017/nov/30/doctor-wins-2017-john-maddox-prize-counteracting-hpv-vaccine-misinformation-riko-muranaka>
- Vaktsineerimisvastaste viidatau uuring, mille autorid on tunnistanud, et uuringu jaoks välja töötatud diagnostiliste kriteeriumide, mille valiidsus ja usaldusväärsus on tõestamata: Suspected Adverse Effects After Human Papillomavirus Vaccination: A Temporal Relationship Between Vaccine Administration and the Appearance of Symptoms in Japan. Ozawa K et al. Vol. 40, No. 12, detsember 2017; lk 1219–1229
- Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. Lisen Arnheim-Dahlström et al. The British Medical Journal, 2013
- An Overview of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety: 2006 to 2015. Vichnin M et al. The Pediatric Infectious Disease Journal. Vol 34, No. 9, september 2015; lk 983–991
- Safety of human papillomavirus vaccines in healthy young women: a meta-analysis of 24 controlled studies. Yukari Ogawa et al. Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences, 2017