

**Immuniseerimiskava alusdokumenti soovitatud muutused 2016. aastal
tehtud analüüsi põhjal**

Koostajad: Marje Oona
Eda Tamm
Irja Lutsar

Tartu, 2016

Lühikokkuvõte

HBV vaktsiin – B-hepatiidi vaktsiin

1. Soovitame Eestis plaaniliseks B-hepatiidi vastaseks immuniseerimiseks kasutusele võtta heksavaktsiini, et vähendada imikutele tehtavate vaktsiinisüstide arvu. Seega lükkub esimene HBV vaktsiinidoos esimestelt elupäevadelt vanusele 3 kuud
2. Heksavaktsiini manustada kokku 4 doosi (esmane immuniseerimine vanuses 3; 4,5; 6 kuud ja tõustusdoos vanuses 2 aastat).
3. Koguda sihipäraselt andmeid HbsAg positiivsete rasedate hulga kohta
4. Heksavaktsiini kasutuselevõtuks välja töötada juhised B-hepatiidi vaktsiini manustamiseks nendele vastsündinutele, kes sünnivad B-hepatiidi viirusega nakatunud emadelt või raseduse ajal sõeltestimata emadelt.

HPV vaktsiin – inimese papilloomiviiruse vaktsiin

1. Lülitada HPV vaktsiin riiklikult finantseeritavate vaktsiinide hulka ja soovitada vaktsineerimist kas vahetult enne suguelu algust või esimese aasta jooksul suguelu algusest. Eestis võiks olla soovitatavaks populatsiooniks 12-14 aastased tüdrukud.
2. Eelistada kooliprogrammidel põhinevat vaktsineerimist.
3. Soovitada vaktsiinina kas *Cervarixi* või *Gardasil 9*, kuna *Gardasil 9* katab rohkem HPV genotüüpe ja *Cervarixil* on riskaitse vaktsiinis mitte sisalduvate genotüüpide suhtes. Soovitada 2-dosilist vaktsineerimis-skeemi, mis on piisavalt efektiivne, mugavam vaktsineeritavale ja ilmselt ka odavam.

PCV - Pneumokoki vaktsiin

1. Kaaluda pneumokoki konjugeeritud vaktsiini lülitamist riiklikusse immuniseerimiskavasse. Vaktsiinidena soovitada kas 10-valentset või 13-valentset vaktsiini.
2. Soovitada 2+1 vaktsineerimisskeemi, mille esimene doos manustatakse 3 –kuu, teine doos koos 6 -kuu vanuses ning kolmas 12 kuu vanuses.

Difteeria vaktsiin

1. Laste difteeriavastase immuniseerimise kalendrisse me muutusi teha ei soovita.
2. Täiskasvanute immuniseerimissoovitustes võiks üle minna vajaduselt immuniseerida iga 10 aasta järel vaid ühekordsele immuniseerimisele täiskasvanu eas. Eelnevalt oleks vajalik läbi viia seroepidemioloogiline uuring täiskasvanute seas, et teha kindlaks optimaalne immuniseerimisvanus.

Meningokoki vaktsiin

1. Antud epidemioloogilises situatsioonis, kus haigestumus Eestis on rohkem kui 10 aasta jooksul olnud madal, ei soovita me meningokoki vaktsiinide lisamist laste riiklikusse immuniseerimiskalendrisse.
2. Meningokoki vaktsiinid on aga näidustatud riskigruppidele, kus nad kuuluvad nende raviskeemidesse ja peaksid vastatavalt ka rahastatud olema.

Immuniseerimiskava muutused

1. Võtta kasutusele heksavalentne vaktsiin vähendamaks süstide arvu ja seega suurendamaks elanikkonna rahulolu vaktsiinidega.
2. Viia esimene HepB vastane vaktsiinidoos viia esimestelt elupäevadelt vanusele 3 kuud, mil vaktsiini manustatakse heksavalentse vaktsiinina
3. Kui lisandub HPV vaktsiin, siis manustada see 2 doosina kooliprogrammi raames vanuses 12-13 aastat, kuid eraldiseisvana teistest koolis manustatavatest vaktsiinidest
4. Kui lisandub PCV vaktsiin siis manustada see 2+1 skeemi alusel vanuses 3 kuud, 6 kuud ja 1 aasta.

Immuniseerimiskava epidemioloogilise mõju jälgimine

1. Regulaarselt hinnata riikliku immuniseerimiskava efektiivsust viies läbi seroepidemioloogilisi uuringuid (juhul kui haigus on peaaegu likvideeritud) või haigestumise/kolonisatsiooni uuringuid (kui vaktsiiniga pole haigust võimalik täielikult likvideerida).
2. Pneumokoki vaktsiini efektiivsuse hindamiseks parandada invasiivse pneumokokilise infektsiooni seiresüsteemi koos serotüüpide määramisega.
3. Planeerida ja läbi viia seroepidemioloogilised uuringud, et hinnata difteeria, teetanuse ja leetrite antikehade olemasolu erinevates vanusrühmades.
4. Tõhustada ja parandada veelgi emakakaelavähi skriiningprogrammide läbiviimist ja toimimist haarates kaasa selle ala eksperte.
5. Jätkata HPV poolt põhjustatud vähkide registreerimist püüdes välja selgitada haigestumise muutuste põhjuseid.
6. HPV immuniseerimisprogrammi efektiivsuse hindamiseks viia sisse seireprogramm jälgimaks prekantseroosete seisundite ning günekoloogiliste vahelesekumiste esinemissagedust populatsiooni tasemel

B-HEPATIIT

Haiguse olemus

B-hepatiidi viirus (HBV) kuulub hepatiiti ehk maksapõletikku põhjustavate viiruste hulka. HBV levib parenteraalsel teel vere ja teiste kehavedelikega (vaginaalsekreedid, sperma), ülekande võib toimuda ka emalt lapsele sünnituse ajal. Viimasel juhul kõigub nakatumise risk 10-85% piires ning sõltub ennekõike ema haiguse staadiumist (ACIP 1991). B-hepatiidi ja HIV infektsiooni levikuteed on sarnased, sealjuures on aga B-hepatiit oluliselt nakkavam, kuna B-hepatiidi viirus on väliskeskkonnas üsna vastupidav ning püsib pindadel toatemperatuuri juures eluvõimelisena > 7 päeva, kusjuures nakatumiseks piisab suhteliselt madala HBV DNA kontsentratsiooniga (10^2 – 10^3 IU/ml) mikroskoopilistest verekogustest (Favero et al. 1974; Bond et al. 1981).

Üheks olulisemaks B-hepatiidiga seonduvaks probleemiks on krooniline HBV infektsioon, mis kujuneb umbes 5% täiskasvanueas nakatunutest, kuid koguni 80-90% perinataalselt nakatunud vastsündinutest ning ligikaudu 30% lastest, kes nakatuvad enne 6 a vanuseks saamist (WHO 2009). Kroonilise HBV infektsiooni tagajärjel võib kujuneda 10-40% juhtudest maksatsirroos, maksapuudulikkus või primaarne hepatotsellulaarne kartsinoom, mis on seni veel väga halvasti ravile alluvad haigused (Van Damme et al. 2009).

Epidemioloogiline olukord Euroopas ja mujal maailmas

Epidemioloogilise olukorra jälgimiseks on kõigis Euroopa Liidu (EL) ja Euroopa Majanduspiirkonna (EEA) riikides kohustuslik registreerida B-hepatiidi laboratoorselt kinnitatud haigusjuhud. Aastatel 1995-2007 on B-hepatiidi registreeritud esmahaigestumus EL/EEA riikides vähenenud 6,7 juhult 100 000 elaniku kohta kuni 1,5 juhuni 100 000 elaniku kohta (ECDC 2010). 2013. a registreeriti EL/EEA riikides kokku 19 930 B-hepatiidi juhtu, 2971 (14.9%) nendest olid klassifitseeritud kui ägedad infektsioonid ning 13 644 (68.5%) kui kroonilised infektsioonid (Hepatitis B. ECDC veebileht http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/hepatitis_B/Pages/index.aspx). Eesti lähipiirkondades Venemaal on aastatel 2009-2013 registreeritud haigestumus B-hepatiiti Leningradi oblastis 1,7-3,5 juhtu 100 000 elaniku kohta ning Pihkva oblastis 0,1-1,1 juhtu 100 000 elaniku kohta (EpiNorth Network. www.epinorth.org). Kõrge on kroonilise HBV-infektsiooni levimus Sahara-aluses Aafrikas ja Kagu-Aasias, kus hinnanguliselt on nakatunud 5-10% täiskasvanutest, ning Kesk-Aasias ja Indias, kus nakatunute osakaal jääb hinnanguliselt 2-5% vahemikku (Hepatitis B. WHO veebileht <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>).

HBsAg kandluse levimus on erinevates EL riikides üsna erinev, olles mitmetes riikides väiksem kui 0,5% (Soome, Ungari, Ühendkuningriik) ning ulatudes levimusmäärani 3,5% Bulgaarias (ECDC 2010). Rasedaid sõeltestitakse HBsAg kandluse osas kokku 24 EL riigis, rasedate hulgas varieerub HBsAg kandluse levimus piirides 0,14% Soomes kuni 1,15% Kreekas (ECDC 2010).

Epidemioloogiline olukord Eestis

1990ndatel täheldati Eestis B-hepatiiti haigestumuse tõusu ning kõrgeim haigestumus B-hepatiiti registreeriti 1997. aastal, mil see oli 39 juhtu 100 000 elaniku kohta. Oletada võib, et nimetatud tõus oli seotud süstivate narkomaanide hulga tõusuga (Paat et al. 2009). Viimase 12

aasta jooksul on B-hepatiiti haigestumus Eestis oluliselt vähenenud. 2002. aastal ehk viimasel aastal enne riikliku immuniseerimiskava raames B-hepatiidi vaktsineerimisega alustamist oli haigestumus B-hepatiiti 17,9 juhtu 100 000 inimese kohta ning järgnevatel aastatel on haigestumus olnud tugeva langustendentsiga. Ägeda B-hepatiidi juhtumeid on alates 2010. aastast registreeritud alla 2 juhu 100 000 inimese kohta aastas ning alates 2012. aastast alla 1 juhu 100 000 inimese kohta aastas (<http://terviseamet.ee/nakkushaigused/nakkushaigustesse-haigestumine.html>), 2014. aastal oli haigestumus ägedasse B-hepatiiti 0,6 juhtu 100 000 inimese kohta ehk kokku registreeriti 8 haigusjuhtu, kellest 6 isikut olid vanuses 20-39 aastat ning 1 isik vanuses alla 20 aasta (http://terviseamet.ee/fileadmin/dok/Nakkushaigused/statistika/2014/Epid_ulevaade_2014.pdf).

Kroonilise viirushepatiidi juhtusid on aastatel 2005-2014 registreeritud sagedusega alla 3,5 juhu 100 000 inimese kohta aastas, valdavalt on tegemist üle 30-aastaste patsientidega, rohkem kui pooltel juhtudel on jäänud nakatumise riskitegurid teadmata (<http://terviseamet.ee/nakkushaigused/nakkushaigustesse-haigestumine.html>).

Süsteematilisi andmeid HBsAg levimusest elanikkonna hulgas Eesti kohta publitseeritud ei ole, kuid võib oletada, et HBsAg levimuse osas kuulub Eesti praegu madala levimusega riikide hulka. Põhja-Eesti Verekeskuse doonorite hulgas oli 2006. a HBsAg positiivseid 0,08% (Paat et al. 2009).

Vastavalt Eestis kehtivale raseduse jälgimise juhendile sõeltestitakse kõiki rasedaid HBsAg kandluse osas (<http://rasedajalgimine.weebly.com/>). Kahjuks ei koguta Eestis süsteematiliselt andmeid, kui palju rasedate hulgas on HBsAg positiivseid. Vastavalt ECDC andmetele oli Eestis HBsAg levimus rasedate hulgas 2007. aastal 0,3% ja 2008. aastal 0,22% (ECDC 2010). Nende naiste osakaal, kes pole olnud raseduse ajal üldse jälgimisel, on Eesti Meditsiinilise Sünniregistri andmete alusel väga väike, moodustades aastatel 2010-2014 0,3-0,5% kõigist sünnitajatest ehk 46-83 sünnitajat aasta kohta (vt lisa, tabel 1).

B-hepatiidi vaktsiinid ja nende kasutamise praktikad

Kogu maailmas on kasutusel rekombinantseid vaktsiinid, mis sisaldavad üht antigeeni, B-hepatiidi viiruse pinnaantigeeni. Vaktsiini toodetakse pärmseente *Saccharomyces cerevisiae* või *Hansenula polymorpha* rakkudel rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

B-hepatiidi vaktsiin võeti kõigepealt kasutusele monovaktsiinina. Selleks, et vähendada vaktsiinisüsteete arvu, töötati välja liitvaktsiinid, mis annavad kaitse lisaks B-hepatiidile veel kokku viie haiguse vastu – nn heksavaktsiinid, milles B-hepatiidi vaktsiin on liidetud difteeria, teetanuse, läkaköha, poliomüeliidi ja *H. influenzae* b-tüübi vaktsiiniga (DTPa-IPV-Hib-HBV vaktsiin).

Euroopa Liidus on registreeritud kaks DTPa-IPV-Hib-HBV vaktsiini: alates 2000. aastast on kasutusel vaktsiin Infanrix hexaTM ning alates 2013. aastast vaktsiin tootenimedega HexacimaTM või HexyonTM. Kõigis neis vaktsiinides on B-hepatiidi pinnaantigeeni sisaldus 1 doosis 10 µg, kuid vaktsiinide vahel on erinevused *Bordetella pertussis* 'e antigeenide hulga osas (Infanrix hexaTM sisaldab kolme antigeeni, HexacimaTM/HexyonTM kahte antigeeni ehk ei sisalda pertaktiini) ning väikesed erinevused *Haemophilus influenzae* tüüp b polüsahhariidi koguse osas (Infanrix hexaTM sisaldab 10 µg, HexacimaTM/HexyonTM 12 µg). Vastavalt nende vaktsiinide ravimiomaduste kokkuvõtetele on HexacimaTM/HexyonTM näidustatud vastsündinute ja väikelaste esmaseks ning revaktsineerimiseks alates kuuest nädalast kuni 24 kuuni ning Infanrix hexaTM on näidustatud imikutele ja väikelastele.

1992. a. pidas Maailma Tervishoiuorganisatsioon (WHO) prioriteediks lülitada imikute B-hepatiidi vastane vaksineerimine kõigi riikide rutiinsesse vaksineerimiskalendrisse. WHO soovib manustada B-hepatiidi vaktsiini esimese annuse vastsündinueas, eelistatult 24 tunni jooksul pärast sündi. Eriti oluline on see WHO hinnangul maades, kus B-hepatiidi levik on kõrge endeemilisusega, kuid ka keskmise ja madala endeemilisusega maades on oluline osa krooniliste B-hepatiitide puhul infitseerumine toimunud perinataalsel teel (WHO 2009). Oma 2009. a seisukohaartiklis (*position paper*) soovib WHO manustada kokku 3 või 4 vaktsiinidoosi vähemalt 4-nädalaste intervallidega (WHO 2009).

B-hepatiidi monovaktsiini korral kasutatakse vaksineerimise põhiskeemina vaksineerimist 3 vaktsiinidoosiga skeemi järgi 0, 1 ja 6 kuud. Vanuses 11-15 aastat võib B-hepatiidi esmaseks vaksineerimiseks kasutada ka kahte B-hepatiidi monovaktsiini doosi 6-kuulise intervalliga eeldusel, et kasutatakse 20 µg antigeenisisaldusega vaktsiini (Heron et al. 2007).

Heksavaktsiinide korral toimub vaksineerimine kõige varem alates 6 nädala vanusest, esmane immuniseerimine viiakse läbi kas kahe vaktsiinidoosiga (intervalliga vähemalt 8 nädalat) või kolme vaktsiinidoosiga (doosivahelise intervalliga vähemalt 4 nädalat), millele järgneb vaktsiini tõhususdoos vähemalt 6 kuu möödudes esmase vaksineerimise viimasest doosist. Vastavalt ravimiomaduste kokkuvõtetele ei ole nende vaktsiinide tõhususe ja ohutuse kohta piisavalt andmeid Infanrix hexa™ puhul üle 36 kuu vanusel lastel ning Hexacima™/Hexyon™ puhul üle 24 kuu vanustel lastel.

Eestis alustati B-hepatiidi vastase vaksineerimisega 1999. aastal Eesti Haigekassa toetusel, selle projekti raames vaksineeriti 1999.-2002. a 13-aastaseid koolilapsi. Riikliku immuniseerimiskava raames alustati Eestis vaksineerimist B-hepatiidi vastu 2003. aastal, kusjuures 2003.-2014. a vaksineeriti igal aastal kaht sünnikohorti, imikuid ning teismelisi: 13-aastaseid (kuni 2007. a) ning 12-aastaseid (alates 2008. a). Alates 2015. a on ≥12-aastased lapsed B-hepatiidi vastu üldjuhul juba imikueas vaksineeritud, seetõttu teismeliste vaksineerimist enam ei toimu ning vaksineeritakse ainult imikuid. Eestis on riikliku immuniseerimiskava raames kogu aeg kasutusel olnud säilitusaineta ehk tiomersaalivaba B-hepatiidi vaktsiin. Dokumendi lisas on toodud andmed B-hepatiidi vaktsiini kasutamisest kokku 31 EL/EEA riigi immuniseerimiskavades vastavalt ECDC ja WHO andmetele (ECDC vaccine schedule: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx> ; WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2015 global summary: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules).

B-hepatiidi vaktsiini immunogeensus ja ohutus

B-hepatiidi vaktsiini manustamise järgselt tekivad pinnavalgu vastased antikehad (anti-HBs) ning kujuneb pikaajaline immuunmälu (Banatvala et al. 2000). Immuunkaitsega hästi korreleeruvaks loetakse antiHBs taset vähemalt 10 IU/ml 1-3 kuu möödumisel pärast B-hepatiidi vaktsiini viimase annuse manustamist (WHO 2009). Põhiskeemi järgi (0, 1 kuu ja 6 kuud) B-hepatiidi monovaktsiiniga vaksineeritud imikutel, lastel ja noortel täiskasvanutel tekib >95% vaksineeritustest hea immuunkaitse (WHO 2009).

Praegu kasutusel olevate heksavaktsiinide immunogeensus on samaväärsusuuringutes (*non-inferiority studies*) osutunud sarnaseks B-hepatiidi monovaktsiiniga ning vastavate DTPa-Hib-IPV liitvaktsiinidega (Dhillon 2010; Baldo et al. 2014; Esposito et al. 2014; Marshall et al. 2015). Küll lõpetati 2005. a heksavaktsiini Hexavac™ kasutamine, kuna selle vaktsiini immunogeensus B-hepatiidi osas oli madalam kui B-hepatiidi monovaktsiinil või Infanrix Hexa'1, mille põhjuseks omakorda Hexavac™ madalam antigeenisisaldus (5 µg Hexavac'is vs

≥10 µg monovaktsiinides ja teistes heksavaktsiinides) ja tootmistehnoloogia eripärad (EMA 2005, 2005a; Jorgensen et al. 2010).

Praegu kasutusel olevate heksavaktsiinide ohutusprofiil on sarnane vastavate DTPa-IPV-Hib vaktsiinidega (EMA 2005, 2005a; Jorgensen et al. 2010). Vastavalt vaktsiinide ravimiomaduste kokkuvõtetele võib nii Infanrix Hexa™ kui ka Hexacima™/Hexyon™ manustada koos konjugeeritud pneumokokkvaktsiinidega, kuid sel juhul on suurem palaviku ja febrilsete krampide tõenäosus, kui neid eraldi manustades. Vaktsiinide ravimiomaduste kokkuvõtetes on toodud, et Hexacima™/Hexyon™ koosmanustamine MMR-vaktsiiniga ei ole näidanud kliiniliselt olulisi muutusi immuunvastuses vaktsiinides sisalduvatele antigeenidele, kuid et Infanrix hexa™ ja MMR vaktsiini samaaegse kasutamise efektiivsuse ja ohutuse kohta on ebapiisavalt andmeid.

Vaktsinatsioonijärgse immuunsuse kestus

Vaktsineerimise järgselt antikehade tiiter aja jooksul langeb (Schonberger et al. 2013), kuid pikaajalise immuunmälu tekke tõttu on vaktsineeritute hulgas läbimurdeinfektsioonid (*breakthrough infections*) väga harvad, kusjuures mõned läbimurdeinfektsioonid on olnud seotud muteerunud viirustega (nn S-mutantne HBV) (Shizuma et al. 2003; FitzSimons et al. 2013). B-hepatiidi viiruse muteerumismäär on aga väga väike ning jätkuvalt kõrge vaktsineerimishõlmatusel puhul ei kujune see tõenäoliselt vaktsiini tõhusust vähendavaks probleemiks (FitzSimons et al. 2013; Yimnoi et al. 2016). 2010. a avaldatud meta-analüüsi tulemuste kohaselt esines 5-20aastase perioodi jooksul läbimurdeinfektsioone kokku 0,7% (95% CI 0,5-1%) vaktsineeritutest (Poorolajal et al. 2010). Suhteliselt kõige rohkem läbimurdeinfektsioone on täheldatud Gambia 24-aastase jälgimisperioodiga uuringus, kus vaktsiini tõhusus kaitsmaks läbimurdeinfektsiooni eest oli 85,4% (95% CI 82,7–87,7%) ja tõhusus kaitsmaks kroonilise infektsiooni eest oli 95,1 (95% CI 91,5–97,1) (Mendy et al. 2013). Siiski, enamik kroonilise infektsiooniga isikuid Gambia uuringus olid tõenäoliselt nakatunud juba enne vaktsineerimist perinataalperioodis.

Rekombinantne B-hepatiidi vaktsiin võeti kasutusele 1984. aastal ning kui esialgu soovitati vaktsiini tõhususdoose iga 5-10 a möödudes, siis 2000. aastal jõuti konsensussele, et põhiskeemi järgi vaktsineeritud inimesed üldjuhul B-hepatiidi vaktsiini tõhususdoose ei vaja (ECGHBI 2000). 2010. a avaldatud meta-analüüsis, mis hõlmas 34 kohorti 9356 uuritava, järeldati, et vaktsineerimise järgne immuunsuse kestus valdaval enamikul immuunokompetentsetel isikutel on vähemalt 20 aastat (Poorolajal et al. 2010).

Ka viimase 5 aasta jooksul avaldatud uurimistulemused on jätkuvalt olnud kooskõlas hüpoteesiga, et B-hepatiidi vaktsiini järgne immuunsus on väga pikaajaline, seda ka siis, kui immuniseerimisega on alustatud vastsündinueas. Uuringud vaktsinatsioonijärgse immuunsuse püsimise kohta nendel inimestel, kelle immuniseerimisega on alustatud vastsündinuperioodis, on läbi viidud peamiselt B-hepatiidi kõrge endeemilisusega piirkondades, näiteks Alaskal (jälgimisperiood 30 aastat), Gambias (jälgimisperiood 24 aastat), Malaisias (jälgimisperiood 23 aastat), Tais (jälgimisperiood 20 aastat), Iraanis (jälgimisperiood 20 aastat), Vaikse ookeani saarel Pataul (jälgimisperiood 15 aastat), Bulgaarias (jälgimisperiood 5-15 a) (Poovorawan et al. 2010; Chaves et al. 2012; Hudu et al. 2013; Mendy et al. 2013; Teoharov et al. 2013; Bagheri-Jamebozorgi et al. 2014; Saffar et al. 2014; Bruce et al. 2016). Immuunsuse püsimist on näidanud ka Ameerika Ühendriikides B-hepatiidi madala endeemilisusega piirkonnas läbi viidud uuring, mis hõlmas alates vastsündinueast immuniseeritud jälgimisperioodiga 15-19 aastat (Middleman et al. 2014).

Vaktsineerimisel tekkinud antikehade (antiHBs) tiiter aja jooksul langeb (Schonberger et al. 2013).

Nende hulgas, kellel antikehade tase on aja jooksul langenud madalamaks kui 10 IU/ml, ei tõuse kuni 30% uuritavatest antikehade tiiter üle selle taseme ka vaktsiini tõhustusdoosi manustamise järgselt (Schonberger et al. 2013; Bagheri-Jamebozorgi et al. 2014). Selle kliiniline tähendus jääb ebaselgeks, sest läbimurdeinfektsioone esineb endiselt väga vähe. 2013. a avaldatud 46 uuringu meta-analüüsis leiti, et madal antiHBs tiiter peale vaktsiini tõhustusdoosi manustamist on seotud esmasest immuniseerimisest möödunud pikema ajaga, kuid ei ole seotud sellega, kas esmane immuniseerimine toimus vastsündinueas või > 1 kuu vanuses, samuti ei ole seotud sellega, kas kasutati plasmast toodetud vaktsiini või rekombinantset vaktsiini (Dhillon 2010). Rohkem kui 4000 üliõpilase hulgas läbi viidud uuring näitas, et immuunmälu püsimise läviväärtuseks täiskasvanutel võib olla antiHBs tiiter ≥ 2 IU/ml (Chiara et al. 2013).

Arvestades seda, et meil on rasedad meditsiiniliselt väga hästi jälgitud, sh sõeltestitud B-hepatiidi suhtes, ning et üldelanikonna hulgas on viimase viie aasta jooksul B-hepatiiti haigestumus olnud püsivalt väga madalal tasemel, on võimalik ka Eestis kasutusele võtta imikute vaktsineerimine B-hepatiidi vastu heksavaktsiiniga, mis võimaldaks oluliselt vähendada imikueas tehtavaid vaktsiinisüsteid. Sellisel juhul tuleb välja töötada juhised B-hepatiidi vaktsiini manustamiseks nendele vastsündinutele, kes sünnivad B-hepatiidi viirusega nakatunud emadelt või emadelt, keda raseduse ajal B-hepatiidi osas sõeltestitud ei ole.

Kokkuvõte ja ettepanekud:

5. Senine laste B-hepatiidi vastane immuniseerimine riikliku immuniseerimiskava raames Eestis on olnud tõhus.
6. Suures osas Euroopa Liidu riikides on kasutusel heksavaktsiin (DTPa-IPV-Hib-HBV), mis võimaldab vähendada imikutele tehtavate vaktsiinistete arvu.
7. Soovitame Eestis plaaniliseks B-hepatiidi vastaseks immuniseerimiseks kasutusele võtta heksavaktsiin, et vähendada imikutele tehtavate vaktsiinistete arvu. Seega lükkub esimene HBV vaktsiinidoos esimestelt elupäevadelt 3ndale elukuule. Heksavaktsiin on sama tõhus ja ohutu kui B-hepatiidi vaktsiin ja DTPa-IPV-Hib liitvaktsiin eraldi manustatuna.
8. Heksavaktsiini kasutamist on võimalik sobitada praeguse immuniseerimiskavaga, sel juhul tuleks teda manustada kokku 4 doosi (esmane immuniseerimine vanuses 3; 4,5; 6 kuud ja tõhustusdoos vanuses 2 aastat).
9. Eestis on rasedad meditsiiniliselt hästi jälgitud ja sünnitusel on peaaegu kõigi nende HBsAg staatus teada. Ei ole aga arvuliselt teada, kui suur osakaal rasedatest on HbsAg positiivsed ning neid andmeid on vaja hakata sihipäraselt koguma.
10. Heksavaktsiiniga vaktsineerimist ei alustata vastsündinueas, nagu on võimalik B-hepatiidi monovaktsiini puhul. Seetõttu tuleb heksavaktsiini kasutuselevõtuks välja töötada juhised B-hepatiidi vaktsiini manustamiseks nendele vastsündinutele, kes sünnivad B-hepatiidi viirusega nakatunud emadelt või raseduse ajal sõeltestimata emadelt.

Kirjandus

ACIP (1991) Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). MMWR Recomm Rep 40 (RR-13):1-25

- Bagheri-Jamebozorgi M, Keshavarz J, Nemati M, Mohammadi-Hossainabad S, Rezayati MT, Nejad-Ghaderi M, Jamalizadeh A, Shokri F, Jafarzadeh A (2014) The persistence of anti-HBs antibody and anamnestic response 20 years after primary vaccination with recombinant hepatitis B vaccine at infancy. *Hum Vaccin Immunother* 10 (12):3731-3736. doi:10.4161/hv.34393
- Baldo V, Bonanni P, Castro M, Gabutti G, Franco E, Marchetti F, Prato R, Vitale F (2014) Combined hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type B vaccine; Infanrix hexa: twelve years of experience in Italy. *Hum Vaccin Immunother* 10 (1):129-137. doi:10.4161/hv.26269
- Banatvala J, Van Damme P, Oehen S (2000) Lifelong protection against hepatitis B: the role of vaccine immunogenicity in immune memory. *Vaccine* 19 (7-8):877-885
- Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, Gravelle CR, Ebert JW, Maynard JE (1981) Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. *Lancet* 1 (8219):550-551
- Bruce MG, Bruden D, Hurlburt D, Zanis C, Thompson G, Rea L, Toomey M, Townshend-Bulson L, Rudolph K, Bulkow L, Spradling PR, Baum R, Hennessy T, McMahon BJ (2016) Antibody Levels and Protection After Hepatitis B Vaccine: Results of a 30-Year Follow-up Study and Response to a Booster Dose. *J Infect Dis*. doi:10.1093/infdis/jiv748
- Chaves SS, Fischer G, Groeger J, Patel PR, Thompson ND, Teshale EH, Stevenson K, Yano VM, Armstrong GL, Samandari T, Kamili S, Drobeniuc J, Hu DJ (2012) Persistence of long-term immunity to hepatitis B among adolescents immunized at birth. *Vaccine* 30 (9):1644-1649. doi:10.1016/j.vaccine.2011.12.106
- Chiara F, Bartolucci GB, Cattai M, Piazza A, Nicolli A, Buja A, Trevisan A (2013) Hepatitis B vaccination of adolescents: significance of non-protective antibodies. *Vaccine* 32 (1):62-68. doi:10.1016/j.vaccine.2013.10.074
- Dhillon S (2010) DTPa-HBV-IPV/Hib Vaccine (Infanrix hexa): A Review of its Use as Primary and Booster Vaccination. *Drugs* 70 (8):1021-1058. doi:10.2165/11204830-000000000-00000
- ECDC (2010) European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance and prevention of hepatitis B and C in Europe. Stockholm: ECDC
http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/101012_TER_HepBandC_survey.pdf
- ECGHBI (2000) European Consensus Group on Hepatitis B Immunity: Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? . *Lancet* 355 (9203):561-565
- EMA (2005) Questions and answers on the suspension of Hexavac. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500017700.pdf.
- EMA (2005a) Scientific conclusions and grounds for the suspension of the marketing authorisation of Hexavac presented by the EMA. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/000298/WC500074684.pdf.
- Esposito S, Tagliabue C, Bosis S, Ierardi V, Gambino M, Principi N (2014) Hexavalent vaccines for immunization in paediatric age. *Clin Microbiol Infect* 20 Suppl 5:76-85. doi:10.1111/1469-0691.12444
- Favero MS, Bond WW, Petersen NJ, Berquist KR, Maynard JE (1974) Detection methods for study of the stability of hepatitis B antigen on surfaces. *J Infect Dis* 129 (2):210-212
- FitzSimons D, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P (2013) Hepatitis B vaccination: a completed schedule enough to control HBV lifelong? Milan, Italy, 17-18 November 2011. *Vaccine* 31 (4):584-590. doi:10.1016/j.vaccine.2012.10.101
- Folkhälsomyndigheten (2014) Vaccinationsstatistik från barnavårdscentralerna 2014, gällande barn födda 2011 <http://www.folkhalsomyndigheten.se/documents/smittskyddsjukdomar/vaccinationer/vaccinationsstatistik-barnhalsovarden2014-riket.pdf>.
- Heron L, Selnikova O, Moiseieva A, Van Damme P, van der Wielen M, Levie K, Hoet B, Stoffel M (2007) Immunogenicity, reactogenicity and safety of two-dose versus three-dose (standard care) hepatitis B immunisation of healthy adolescents aged 11-15 years: a randomised controlled trial. *Vaccine* 25 (15):2817-2822. doi:10.1016/j.vaccine.2006.12.021

- Houweling H, Spaendonck MC, Paulussen T, Verweij M, Ruitenberg EJ (2011) Preparing for the next public debate: universal vaccination against hepatitis B. *Vaccine* 29 (48):8960-8964. doi:10.1016/j.vaccine.2011.09.042
- Hudu SA, Malik YA, Niazlin MT, Harmal NS, Adnan A, Alshrari AS, Sekawi Z (2013) Antibody and immune memory persistence post infant hepatitis B vaccination. *Patient Prefer Adherence* 7:981-986. doi:10.2147/PPA.S49776
- Jorgensen P, Poethko-Muller C, Hellenbrand W, Jilg W, Thierfelder W, Meyer C, an der Heiden M, Schlaud M, Radun D (2010) Low hepatitis B immunogenicity of a hexavalent vaccine widely used in Germany: results of the German Health Survey for Children and Adolescents, 2003-2006. *Epidemiol Infect* 138 (11):1621-1629. doi:10.1017/S0950268810000543
- Marshall GS, Adams GL, Leonardi ML, Petrecz M, Flores SA, Ngai AL, Xu J, Liu G, Stek JE, Foglia G, Lee AW (2015) Immunogenicity, Safety, and Tolerability of a Hexavalent Vaccine in Infants. *Pediatrics* 136 (2):e323-332. doi:10.1542/peds.2014-4102
- Mendy M, Peterson I, Hossin S, Peto T, Jobarteh ML, Jeng-Barry A, Sidibeh M, Jatta A, Moore SE, Hall AJ, Whittle H (2013) Observational study of vaccine efficacy 24 years after the start of hepatitis B vaccination in two Gambian villages: no need for a booster dose. *PLoS One* 8 (3):e58029. doi:10.1371/journal.pone.0058029
- Middleman AB, Baker CJ, Kozinetz CA, Kamili S, Nguyen C, Hu DJ, Spradling PR (2014) Duration of protection after infant hepatitis B vaccination series. *Pediatrics* 133 (6):e1500-1507. doi:10.1542/peds.2013-2940
- Paat G, Uuskula A, Tefanova V, Tallo T, Priimagi L, Ahi K (2009) The trends and risk factors for hepatitis B occurrence in Estonia. *Cent Eur J Public Health* 17 (2):108-111
- Poorolajal J, Mahmoodi M, Majdzadeh R, Nasser-Moghaddam S, Haghdoost A, Fotouhi A (2010) Long-term protection provided by hepatitis B vaccine and need for booster dose: a meta-analysis. *Vaccine* 28 (3):623-631. doi:10.1016/j.vaccine.2009.10.068
- Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, Bock HL, Leyssen M, Jacquet JM (2010) Persistence of antibodies and immune memory to hepatitis B vaccine 20 years after infant vaccination in Thailand. *Vaccine* 28 (3):730-736. doi:10.1016/j.vaccine.2009.10.074
- Saffar H, Saffar MJ, Ajami A, Khalilian AR, Shams-Esfandabad K, Mirabi AM (2014) Long-term T-cell-mediated immunologic memory to hepatitis B vaccine in young adults following neonatal vaccination. *Hepat Mon* 14 (9):e22223. doi:10.5812/hepatmon.22223
- Schonberger K, Riedel C, Ruckinger S, Mansmann U, Jilg W, Kries RV (2013) Determinants of Long-term protection after hepatitis B vaccination in infancy: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 32 (4):307-313. doi:10.1097/INF.0b013e31827bd1b0
- Shizuma T, Hasegawa K, Ishikawa K, Naritomi T, Iizuka A, Kanai N, Ogawa M, Torii N, Joh R, Hayashi N (2003) Molecular analysis of antigenicity and immunogenicity of a vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *J Gastroenterol* 38 (3):244-253. doi:10.1007/s005350300043
- Teoharov P, Kevorkyan A, Petrova N, Baltadzhiev I, Van Damme P (2013) Immune memory and immune response in children from Bulgaria 5-15 years after primary hepatitis B vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 32 (1):51-53. doi:10.1097/INF.0b013e31826f354e
- Van Damme PVHK, Michielsen P, Franken S, Shouval D (2009) Chronic hepatitis and other liver disease. In: Detels R, Beaglehole R, Lansang A, Gulliford M, editors *Oxford Textbook of Public Health*, 5th edition: Oxford University Press
- WHO (2009) Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 84 (40):405-419
- Yimnoi P, Posuwan N, Wanlapakorn N, Tangkijvanich P, Theamboonlers A, Vongpunsawad S, Poovorawan Y (2016) A molecular epidemiological study of the hepatitis B virus in Thailand after 22 years of universal immunization. *J Med Virol* 88 (4):664-673. doi:10.1002/jmv.24368

DIFTEERIA

Haiguse olemus: Difteeria tekitajaks on *Corynebacterium diphtheriae*, mida ajalooliselt iseloomustas kõrge haigestumus ja suremus. Aastatel 1921-1924 oli Kanadas difteeria 2-14

aasta vanustel lastel peamiseks surmapõhjuseks (MacCregor 2005). Euroopa riikides on tänu edukatele vaktsinatsiooniprogrammidele difteeria peaaegu likvideeritud, kuid üksikuid endeemilisi koldeid esineb veel Brasiilias, Nigeerias, Indias, Indoneesias ja Filipiinidel (MacCregor 2005). Haigust põhjustavad vaid need *C. diphtheriae* tüved, mis produtseerivad eksotoksiini, seetõttu on epidemioloogiliselt oluline jälgida toksigeensete tüvede kandlust. Nii näiteks täheldati Eestis juba 1980ndate aastate alul toksigeensete difteeriatüvede kandluse sagenemist, millele järgnes difteeriasse haigestumise tõus 1990ndatel aastatel (Jogiste et al. 2000). Samuti on näidatud, et epideemia korral esineb *C. diphtheriae* kandlust 3-5% elanikkonnast, sealjuures epideemiavälistel perioodidel asümptoomseid bakterikandjaid peaaegu ei esine (MacCregor 2005).

Epidemioloogiline olukord Euroopas. Sarnaselt Ameerika Ühendriikidele likvideeriti difteeria Euroopast pärast vaktsinatsiooniprogrammide rakendamist 1940ndatel aastatel (MacCregor 2005). Vaatamata sporaadiliste, peamiselt imporditud juhtude esinemisele on haigestumus siiani püsinud ülimaldala ja difteeriat peetakse väga harvaks haiguseks. 2010. aastal teavitasid 193st maailma riigist 137 (71%), et nad on difteeriavabad ning 16 riigis esines alla 10 juhu aastas (Zakikhany and Efstratiou 2012). Viimane suurem epideemia raporteeriti endise Nõukogude Liidu aladelt 1990ndatel aastatel. Haigestumise kõrgpunktiks oli 1995. aasta, mil ainuüksi Vene Föderatsioonis registreeriti 50 425 haigusjuhtu (Dittmann et al. 2000). Kokku haigestus selle epideemia käigus enam kui 150 000 inimest ning suremus kõikus sõltuvalt piirkonnast 3%-st kuni 23%-ni (Vitek and Wharton 1998). Kuigi difteeriasse haigestumist esines kogu endise Nõukogude Liidu territooriumil, oli haigestumine kõrgeim St. Peterburis ja Lätis, vastavalt 4,5 ja 3,9/100 000 elaniku kohta (MacCregor 2005). Erinevalt difteeriast 20. sajandi algul Euroopas, kus peamiselt haigestusid lapsed, oli Venemaa epideemiale iseloomulik valdavalt täiskasvanute haigestumine, kes moodustasid enam kui 60% haigestunutest (Vitek and Wharton 1998). Epideemia puhkemise peamisteks põhjusteks loetakse madalat immuunsustaset ning seda just täiskasvanute hulgas, vähest laste immuniseerimisega hõlmatust ja ebaefektiivset vaktsinatsioonipoliitikat epideemia algul (Overturf 2003). Difteeriaepideemia likvideeriti 1997. aastaks tänu massilisele immuniseerimisele ning haigusjuhtude varasele avastamisele (MacCregor 2005).

Paljudes maailma riikides läbi viidud seroepidemioloogilised uuringud on näidanud head immuunsustaset laste ja noorukite hulgas (75-99%), samas kui täiskasvanute hulgas on immuunsus oluliselt madalam (40-80% vanuses >40 aasta) (Zakikhany and Efstratiou 2012).

Epidemioloogiline olukord Eestis. 1990ndatel aastatel ilmusid sarnaselt teistele endise Nõukogude Liidu vabariikidele ka Eestis pärast rohkem kui 30 aastast vaheaega haigestumised difteeriasse. Kokku haigestus 1991. kuni 1996. aastal 61 inimest, kelledest suri 5 (8%). Haigestumise taasilmumise peamiseks põhjuseks peetakse elanikkonna madalat hõlmatust vaktsinatsioonidega; 1980ndate aastate lõpus oli vaid 70% üheaastastest lastest saanud 3 doosi difteeriavaktsiini, madal oli ka täiskasvanute hõlmatust. Õnneks ei kujunenud Eesti difteeria epideemia kunagi nii laiaulatuslikuks kui naaberriikides, seda just tänu õigeaegselt rakendatud epideemiameetmetele (Jogiste et al. 2000). Alates 1996. aastast pole Eestis registreeritud ühtegi haigusjuhtu. Seroepidemioloogilisi uuringuid lähiajaloo korraldatud ei ole.

Immuniseerimine: Difteeriavastaseks vaktsineerimiseks kasutatakse formaliiniga inaktiveeritud toksiini ehk difteeria toksoidi. Vaatamata sellele, et vaktsiin sisaldab vaid nõrgestatud difteeria toksiini ning teoreetiliselt oleks ta võimeline ennetama küll toksiini poolt põhjustatud kahjustusi, kuid mitte likvideerima haigustekitaja tsirkulatsiooni, on vaktsiin osutunud efektiivseks ka haigustekitaja kandluse likvideerimisel. Kaitsvaks antitoksiliste antikehade kontsentratsiooniks loetakse 0,1–0,001 IU/ml. Viimase difteeriapuhangu ajal näidati, et 90% kliinilistest juhtudest oli antikehade tiiter alla 0,01 IU/ml, kusjuures 92%

asümptoomsetest kandjatest omasid antikehade tiitrit üle 0,1 IU/ml (Millian et al. 1967). Kahjuks ei püsi antitoksiliste antikehade tiiter pärast immuniseerimist eluaegselt, vaid nagu eelpool mainitud, langeb aja jooksul. Kui varem soovitasid paljud riigid, sh ka Eesti, difteeriavastast immuniseerimist korrata iga 10 aasta järel (näiteks vanuses 15, 25, 35 jne aastat või 20, 30, 40 jne. aastat) siis praeguseks on enamus riike sellest soovitusel loobunud vältimaks elanikkonna hüperimmuniseerimist. Liiatigi pole iga 10-aastase soovitusel vaktsinatsiooniprogrammides osalus kunagi väga kõrge olnud. Pigem soovitakse teha üks vaktsinatsioonist täiskasvanueas, mille tegemise vanus sõltub antud riigi seroimmunoloogilisest olukorrast. Elanikkonna immuunsuse tagamiseks piisab, kui 90% lastest ja 75% täiskasvanutest on immuniseeritud.

Saadaval on eraldi lastele (< 7 aasta) ja täiskasvanutele (> 7 aasta) mõeldud vaktsiinid. Nad erinevad teineteisest difteeria toksoidi hulga poolest. Lastele mõeldud vaktsiinides sisaldub 7-25 Lf (*limit flocculation*) ja täiskasvanute omas maksimaalset 2 Lf difteeria toksoidi. Erinevast toksoidi sisaldusest lähtuvalt ei ole täiskasvanute vaktsiin võimeline lastel vajalikku antikehade teket indutseerima ning laste vaktsiin on täiskasvanutele liiga reaktogeenne. Täiskasvanutele manustatakse difteeria toksoidi tavaliselt kombineerituna teetanuse toksoidiga ning laste immuniseerimisel kuulub ta difteeria-teetanus-läkaköha kombineeritud vaktsiini koosseisu. Enamuses Euroopa riikides on laste hulgas difteeriavastase vaktsineerimise tase >90%.

Kokkuvõte ja soovitused:

1. Difteeria on äärmiselt harv haigus nii Eestis kui kogu Euroopas, kuid haigustekitaja pole maailmast likvideeritud.
2. Elanikkonna immuunsustaseme säilitamiseks on vajalik vaktsineerimisi jätkata.
3. Laste difteeriavastase immuniseerimise kalendrisse me muutusi teha ei soovita.
4. Täiskasvanute immuniseerimissoovitustes võiks üle minna vajaduselt immuniseerida iga 10 aasta järel vaid ühekordsele immuniseerimisele täiskasvanueas. Eelnevalt on vajalik läbi viia seroepidemioloogiline uuring eriti täiskasvanute hulgas, et kindlaks teha optimaalseim immuniseerimisvanus.
5. Vajalik on ka pidev difteeria tüvede ja nende toksigeensuse hindamise seire.

Kirjandus

- Dittmann S, Wharton M, Vitek C, Ciotti M, Galazka A, Guichard S, Hardy I, Kartoglu U, Koyama S, Kreysler J, Martin B, Mercer D, Ronne T, Roure C, Steinglass R, Strebel P, Sutter R, Trostle M (2000) Successful control of epidemic diphtheria in the states of the Former Union of Soviet Socialist Republics: lessons learned. *J Infect Dis* 181 Suppl 1:S10-22. doi:10.1086/315534
- Jogiste A, Ching P, Trei T, Kreysler J (2000) Diphtheria in Estonia, 1991-1996. *J Infect Dis* 181 Suppl 1:S65-68. doi:10.1086/315541
- MacGregor R (2005) *Corynebacterium Diphtheria*. In *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Ed by Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. 6th edition, Elsevier Inc.2457-2465
- Millian SJ, Cherubin CE, Sherwin R, Fuerst HT (1967) A serologic survey of tetanus and diphtheria immunity in New York City. *Arch Environ Health* 15 (6):776-781
- Overturf GD (2003) *Corynebacterium diphtheria*. In *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. Ed by Long SS, Pickering LK, Prober GK 2nd edition.771-776

Zakikhany K, Efstratiou A (2012) Diphtheria in Europe: current problems and new challenges. *Future Microbiol* 7 (5):595-607. doi:10.2217/fmb.12.24
Vitek CR, Wharton M (1998) Diphtheria in the former Soviet Union: reemergence of a pandemic disease. *Emerg Infect Dis* 4 (4):539-550. doi:10.3201/eid0404.980404

INIMESE PAPILLOOMIVIIRUS (HPV)

Haiguse olemus: Inimese papilloomiviirus (ingl. k. *human papilloma virus* ehk HPV) on papilloomaviiruste hulka kuuluv DNA viirus. Kirjeldatud on üle 100 HPV genotüübi, milledest umbes 40 on võimelised kahjustama limaskesti, jagunedes omakorda kõrge (kokku 18 genotüüpi) ja madala onkogeense riskiga (kokku 12 genotüüpi) viirusteks. HPV põhjustavad peamiselt kahjustusi anorektaalses piirkonnas, kuid haaratud võib olla ka suuõõs. Enam kui 99% kõigist emakakaelavähkidest on põhjustanud HPVd. Emakakaelavähki põhjustavatest genotüüpidest on sagedasim HPV-16 (põhjustab 50–60% vähijuhtudest), millele järgneb HPV-18 (10–12%), HPV-31 ja HPV-45 (kumbki 4–5%). Seega on umbes 70% emakakaelavähkidest ning kõrge astme lamerakulistest intraepiteliaalsetest vähieelsetest seisunditest (CIN 2 ja CIN3) seotud HPV tüüpidega 16 ja 18. Enam kui 90% anogenitaalse piirkonna tüügastest ning respiratoorse trakti papilloomidest on põhjustanud HPV-6 ja HPV-11 poolt.

HPV levib peamiselt sugulisel teel, ent tõenäoliselt on ka teisi nakatumise teid. Mitmed uuringud on näidanud, et onkogeense HPV infektsiooni sagedus enne suguelu algust on 5–10% ning seksuaalselt aktiivsetel naistel tõuseb see 30%-ni (Harper 2009). Eestis läbiviidud uuringutes leidsid Uusküla *et al.* HPV DNA-d vaginaalses sekreedis 6,3% naistest, kes polnud kunagi seksuaalvahekorras olnud (Uusküla *et al.* 2010). Viiruse kandlus kaob tavaliselt 1–2 aasta jooksul pärast nakatumist. Antikehade osa viirusest vabanemisel on siiani ebaselge; uuringud on näidanud, et ainult 40%-l HPV-16 nakatunutest on leitud HPV-16 vastaseid antikehi (Carter *et al.* 2000). Samuti pole praeguseks ükski antikehade määramise test kliinilises praktikas kasutamiseks valideeritud, seega ei saa erinevate testide väärtusi ka omavahel võrrelda. HPV-ga nakatumisest kuni emakakela vähi tekkeni kulub vähemalt 20 aastat kui mitte enam.

Epidemioloogiline olukord Euroopa riikides: Naiste pahaloomulistest kasvajatest on esinemissageduselt emakakaelavähk viiendal kohal; aastal 2012 registreeriti EU riikides umbes 58 300 juhtu, suri 24 400 (Ferlay *et al.* 2013). Haigestumuse näitajad kõiguvad Euroopa riikides suurtes piirides – standardiseeritud haigestumuskordaja ulatub veidi üle 4,2/100 000 naise kohta aastas Šveitsis kuni 34,9/100 000 Rumeenias. 5 aasta elulemus on reeglina kõrgem Põhja Euroopa riikides ja madalam endises Ida-Euroopas (Bulgaaria, Poola, aga ka Iirimaa ja Šotimaa). Euroopa riikide keskmine 5 aasta eluaastatele kohandatud elulemus aastatel 2005–2007 oli 65,4% (Sant *et al.* 2015). Euroopas on aastatel 1999 kuni 2007 elulemus üldiselt oluliselt tõusnud.

Emakakaela vähiga võrreldes on HPV poolt põhjustatud teised kasvajad oluliselt harvemad. Nii on vulva ja anaalpiirkonna kasvajad umbes 5 korda harvemad ning tupe ja peenise pahaloomulised kasvajad umbes 10 korda harvemad kui emakakaelavähk (Centers for Disease and Prevention 2012).

Epidemioloogiline olukord Eestis: Eesti vähiregistri andmetel oli emakakaelavähi standarditud haigestumuskordaja aastatel 1994 kuni 2013 16,1/100 000 naise kohta, mis on kõrgem kui Euroopa keskmine näitaja (13,4) (Sant *et al.* 2015). Emakakaelavähi keskmine haigestumus omas tõusutrendi – aastatel 1998 kuni 2008 muutus aastane näitaja 14,9-lt 20,4-

le (Nygård and Orumaa 2016) vastupidiselt arenenud riikidele, kus tänu laiaulatuslike sõeluuringuprogrammide rakendamisele ja ravimeetmete paranemisele on täheldatud haiguse ja suremuse tunduvalt vähenemist (Arbyn et al. 2007; Arbyn et al. 2009; van der Aa et al. 2008). Haigestumise olulist tõusu on täheldatud just vanusegrupis 40 kuni 49 aastat ja mitte teistes vanusrühmades. Pärast 2008. aastat haigestumuse tõusu trendi täheldatud pole. Mis põhjused on sellise haigestumise tõusu taga, ei ole sealjuures täpselt teada. Ekspertide arvates mängivad selles oma osa HPV viiruste sageduse tõus, kättesaadavam diagnostika ja riskifaktorite sagedasem esinemine. Ka on Eestis Lääne Euroopa riikidega võrreldes suhteliselt kõrge onkogeensete HPV viiruste DNA kandlus – 21% (Uuskula et al. 2010).

Immuniseerimine: Praeguseks on Euroopa Liidus registreeritud ja turule jõudnud kolm HPV-infektsiooni ja ka emakakaela vähi profülaktikaks mõeldud vaktsiini (Tabel 1). Kõik vaktsiinid koosnevad HPV genotüüpispetsiifilistest L1 proteiinidest moodustunud mitteinfektsioosetest, rekombinantsetest viirusetaolistest osakestest (ingl *virus like particle* ehk VLP) ja sisaldavad immuunsuse tõhustamiseks adjuvante.

Table 1. HPV profülaktilised vaktsiinid

	Gardasil (neljavalentne)	Cervarix (kahevalentne)	Gardasil 9 (üheksavalentne)
HPV tüübid	6, 11, 16 ja 18	16 ja 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, ja 58
Antigeenide kontsentratsioon, mcg	20/40/40/20	20/20	30/40/60/40/20/20/20/20/20
Adjuvant	AAHS	ASO4 Alumiinium hüdrosiid	AAHS
Näidustused (homoloogsete viiruste poolt põhjustatud)	emakakaela, häbeme ja tupe, päraku prekantseroosete kahjustuste, emakakaela ja pära kuvähi, teravate kondüloomide profülaktikaks	emakakaela, häbeme ja tupe vähieelsete kahjustuste ja emakakaelavähi profülaktika	emakakaela, häbeme, tupe ning päraku prekantseroossed kahjustuste ja vähi profülaktikaks, teravate kondüloomide profülaktikaks
Vanus	>9 aasta	>9 aasta	9 – 27 aastat
Annustamine	9-13 a. 0, 6 kuud või 0, 2, 6 kuud ≥14 a. 0, 2, 6 kuud	9-14 a. 0, 5-13 kuud ≥15 a. 0, 1, 6 kuud	0, 2, 6 kuud*

AAHS - alumiiniumhüdrosüüfosfaatsulfaat

ASO4 - 3-O-desaküül-4'-monofosforüül lipiid A

*kahedoosiline skeem on saanud positiivse hinnangu EMA poolt manustamiseks 9-14 aastastele isikutele

Kliinilistes uuringutes oli kõigi vaktsiinide efektiivsus vältimaks homoloogsete genotüüpide poolt põhjustatud prekantseroosseid seisundeid (CIN2+) protokollijärgses populatsioonis (isikud, kes enne esimest vaktsiinidoosi olid negatiivsed nii HPV DNA kui ka antikehade suhtes) üle 95%, ilma olulise erinevusega vaktsiinide vahel. Vaktsiinide efektiivsus CIN2+ vältimisel sõltumata HPV genotüübist on oluliselt madalam ja varieerub 33%-40%, sõltudes nii vaktsiinist, uuringust kui ka regioonist (Di Mario et al. 2015). Kõik eksperdid pole ka veendunud, et kahe- ja neljavalentse vaktsiini efektiivsus on emakakaela vähi vältimisel sarnane. Hiljuti avaldatud süstemaatiline ülevaade analüüsis HPV-naiivset kohorti (isikud, kellel enne vaktsineerimist HPV vaktsiini genotüüpi ei tuvastatud) ja leidis, et kui kahevalentse vaktsiini efektiivsus CIN2+ vältimisel oli 65% (95% CI 54, 74) ja CIN3+ vältimisel 93% (95% CI 77, 98) siis neljavalentse vaktsiini korral oli vastav väärtus 43% mõlema CIN tüübi korral (95% CI 23, 57 CIN2+ ja 12, 63 CIN3+). Autorid oletavad, et kahevalentne vaktsiin võib olla efektiivsem just riskaitse tõttu (Di Mario et al. 2015). Siiani pole ükski uuring erinevate vaktsiinitootjate vaktsiini efektiivsuse suhtes omavahel võrrelnud; tehtud on küll võrdlev immunogeensuse uuring. Samale järeldusele jõudsid ka Malagon T *et al.* (Malagon et al. 2012) süstemaatilises ülevaates, näidates oluliselt paremat riskaitset kahevalentse vaktsiiniga HPV 33 ja 45 genotüübi korral CIN2+ (82,3% [53,4- 94,7] vs 24,0% [-71,2 - 67,2]; p=0,02) ja (100% [41,7 - 100] vs -51,9% [-1717,8- 82,6]; p=0,04), vastavalt. *Gardasil 9* efektiivsust on võrreldud *Gardasil* efektiivsusega manustatuna 16-26 aastastele naistele. Uuringutulemused näitasid, et protokoll järgses populatsioonis oli *Gardasil 9* efektiivsus vältimaks HPV-31, 33, 45, 52 ja 58 genotüüpide poolt põhjustatud prekantseroosseid seisundeid oluliselt parem kui *Gardasil* (1 juht vs. 30 juhtu; 9vHPV efektiivsus, 96,7%; 95% CI, 80,9 to 99,8). Kuigi numbriline erinevus püsis ka kogupopulatsioonis (mITT) ja protokollijärgses populatsioonis arvestamata HPV genotüüpe, polnud see erinevus statistiliselt oluline. mITT populatsioonis arvestamata HPV genotüüpe *Gardasil 9* ja *Gradsili* efektiivsus teineteisest numbriliselt ei erinenud (Joura et al. 2015).

Nii kahe- kui ka neljavalentse vaktsiiniga on täheldatud riskaitset vaktsiinis mittesisalduvate genotüüpide suhtes (Brown et al. 2009; Harper et al. 2006; Paavonen et al. 2009; Wheeler et al. 2012). Kahevalentne vaktsiin pakub riskaitset HPV31 vastu, kusjuures neljavalentne vaktsiin seda ei tee. Kahe- ja neljavalentse vaktsiini poolt indutseeritud antikehade tiiter vaktsiinis mittesisalduvatele genotüüpidele (31, 33, 45) on sarnane. Kahevalentse vaktsiini poolt esilekutsutud antikehade tiiter 16 ja 18 HPV genotüübi suhtes on kõrgem kui neljavalentse vaktsiini. Samas pole aga selge, kas ja missugune on kõrge antikehade tiitri kliiniline tähtsus prekantseroosete seisundite ja vähi vältimisel (Handler et al. 2015a). Uuringud on näidanud, et kahevalentse vaktsiiniga on CD4+ tsütokiinide vastus parem kui neljavalentse vaktsiiniga, kuid ka selle kliiniline tähtsus pole selge (Herrin et al. 2014).

HPV-ga nakatamisest kuni vähi tekkeni kulub keskmiselt 20 aastat. Praeguseks pole ühtki vaktsiiniuuringute gruppi veel nii kaua jälgitud. Esimesi pikaajalisi tulemusi, mis peaksid ka näitama missugune on vaktsiinide tegelik roll emakakaela vähi vältimisel, on oodata kõige varem 2020. aastal, mil esimesest Soomes läbi viidud uuringust möödub 20 aastat. Siiski peab märkima, et Soomes oli emakakaela vähki haigestumus juba enne vaktsineerimist madal, mida tuleb tulemuste interpreteerimisel arvestada. CDC andmetel kestab nii kahe- kui ka neljavalentse vaktsiini efektiivsus vähemalt 10 aastat ja praeguseks pole andmeid tõhustusdoosi vajadusest (Handler et al. 2015a). Sama on näidatud ka antikehade püsivuse kohta – pärast esialgset kiiret antikehade tiitri langust 24 kuu jooksul püsib edasine tase muutumatuna vähemalt 9 kuni 108 kuud ja seda kõigi *Gardasil* olevate genotüüpide suhtes (Nygard et al. 2015).

Vaktsiinide **immunogeensus** sõltub vanusest. *Gardasil* uuringud näitasid, et antikehade kontsentratsioon on kõige kõrgem 9-12 aastastel lastel ja kõige madalam 16-26 aastastel

naistel. Antikehade tiiter *Gardasil* ja *Gardasil 9* vaktsiinis oli sarnane (Vesikari et al. 2015; Joura et al. 2015). Kuigi pole päris selge, mis on kõrge antikehade tiitri kliiniline tähendus, arvavad eksperdid, et vaktsiinide efektiivsus alla 15 aastastel, kellel efektiivsuse uuringuid pole võimalik teha, on sarnane 16-26 aastaste isikutega. Costa Ricas läbi viidud uuring näitas, et HPV 16/18 poolt põhjustatud persisteeruva infektsiooni ja/või CIN 2+ vältimise efektiivsus oli 57/1000 naise kohta juhul, kui immuniseeriti seksuaalse aktiivsuse esimesel aastal võrreldes 17/1000 naise kohta, kui immuniseeriti enne suguelu algust.

Enamus eksperte soovib vaktsineerimist alustada enne aktiivse suguelu algust. Andmed Eesti noorukite suguelu alguse kohta pärinevad 1999 aastal läbi viidud KISS uuringust (Part et al. 2011) ja 2001/2002 läbi viidud küsitlusest. Nende andmete alusel on 15-aastastest Eesti tüdrukutest 15,8% ja poistest 20,1% olnud sugulises vahekorras. Selle näitaja suhtes on Eesti sarnane Lätiga, kuid näitaja on oluliselt madalam kui Soomes, Venemaal või Ameerika Ühendriikides

(http://www.who.int/immunization/hpv/target/young_peoples_health_in_context_who_2011_2012.pdf). Samade uuringute alusel on keskmine vanus esimese seksuaalvahekorra ajal tüdrukutel 14,3 ja poistel 14,1 aastat. Sealjuures vaid 9/1048 uuritavast olid olnud seksuaalvahekorras vanuses 10-12 aastat. Sellest lähtuvalt pole Eestis ilmselt otstarbekas soovitada vaktsineerimist enne 12 eluaastat. Lisaks eelpooltoodule on tõenäoline, et kui vaktsineerimine toimub hilisemas vanuses, siis kestab immuunsus ka ajal, mil risk nakatumiseks HPV-ga on suurim (21- 25+ aastastel). Siiski on praegusel ajal veel liiga vähe andmeid erinevate vaktsinatsiooniprogrammide tegelikust efektiivsusest.

Praeguseks on HPV vaktsiini saanud enam kui 80 miljonit isikut üle maailma ja vaktsiini ohutust on jälgitud kliinilistes uuringutes üle 10 aasta. Kõigi vaktsiinide **taluvus** kliinilistes uuringutes oli hea. Lokaalseid kõrvalnähte, nagu süstekoha valulikkus, punetus või turse, esines vaktsineeritud platseeborühmaga võrreldes sagedamini (vastavalt 86% ja 77% *Gardasil* i ning 94% ja 88% *Cervarix* i korral), kuid süsteemseid nähte (peamiselt peavalu, väsimust ja seedetrakti sümptomeid) oli võrdselt. Võrreldes *Gardasili* ja *Gardasil 9* vaktsiini ilmnes, et lokaalseid kõrvalnähte oli enam *Gardasil 9* vaktsineeritud grupis (Joura et al. 2015). Enamik kõrvalnähtudest on siiski kerged või keskmise tugevusega ning ravita mööduvad (Koutsky and Harper 2006). Vaktsiinide ohutust jälgitakse pidevalt nii aktiivse kui ka passivse teavitussüsteemi kaudu. Olemas on ka raseduse registrid ja programmid kaasasündinud anomaaliate ja abortide jälgimiseks juhul kui HPV vaktsiini on manustatud raseduse ajal. Praeguseks pole teavet, et HPV vaktsiin mõjutaks raseduse kulgu või loodet ebasoodsalt (Vichnin et al. 2015).

Gardasili kasutamise järgselt on kirjeldatud mõningaid raskeid, tõenäoliselt autoimmuunsusega seotud kõrvalnähte nagu näiteks Guillain-Barré sündroom (GBS). EMA poolt läbi viidud uuringu andmetel on GBS sagedus 1-2 juhtu/ 100,000 vaktsineeritu kohta, mis on suurem kui tavapopulatsioonis (personaalne kommunikatsioon Ravimiametist). Autoimmuunsete sündroomide ja HPV vaktsiinide vaheline põhjuslik seos vajab edasisi uuringuid. 2013. aastal peatati Jaapanis HPV vaktsiini riiklik programm kõrvalnähtude kartuses. EMA viis läbi detailse uuringu hindamiseks kas komplekse regionaalse valu sündroom (*complex regional pain syndrome* - CRPS) ja posturaalne ortostaatiline (*postural orthostatic tachycardia syndrome* - POTS) on seotud HPV vaktsiinidega. EMA töögrupp ja kutsutud eksperdid mingit seost vaktsiini ja nende sündroomide vahel ei leidnud. EMA järeldas, et HPV vaktsiinid on ohutud (www.ema.europa.org).

Paljudes maailma riikides soovitatakse vaktsineerimist HPV infektsiooni vastu vältimaks ennekõike haigestumist, aga ka suremust emakaelavähi tagajärjel. Soovitused on riigiti erinevad. Enamus Euroopa riike (v.a. Austria) soovib vaktsineerida vaid tüdrukuid. Nii CDC kui ka ECDC peavad poiste vaktsineerimist praegusel hetkel mitte kulutõhusaks.

Kasutatakse valdavalt neljavalentset vaktsiini (Gardasiili) ja seda ennekõike seetõttu, et see väldib lisaks emakakaelavähile ka oma olemuselt healoomulisi kondüloome.

Vaktsiiniprogrammid on riigiti erinevad. Lääne Euroopas prevaleeruvad koolipõhised programmid, kus vaktsineerimist viivad läbi koolitervishoiu spetsialistid ja programmid on riiklikult sponsoreeritud. Ida- ja Kesk Euroopa programmid põhinevad ambulatoorse meditsiiniga tegelevatel spetsialistidel ja tasustamine toimub kas täielikult või osaliselt patsientide poolt. Mõnedes riikides on vaktsinatsiooniprogrammi alustamisel soovitatud ka nn. *catch-up* programme 15-26 aastastele naistele enne suguelu alustamist (Handler et al. 2015b). Praegu on erinevate programmide efektiivsust veel vara hinnata, kuid oletada võib, et koolipõhised programmid saavutavad suurema hõlmatusena kui ambulatoorsel praksisel põhinevad programmid.

Kulutõhusus: Baasstsenaariumi tingimustel oleks täiendkulu tõhususe määr (ICER) tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist kahevalentse vaktsiini kasutamisel 14 164 eurot, neljavalentse vaktsiini kasutamisel 14 229 eurot ja üheksavalentse vaktsiini kasutamisel 11 794 eurot lisanduva QALY kohta. Kui eeldada 2-annuselise vaktsineerimise asemel 3-annuselise vaktsineerimist, muutuks vaktsineerimine kallimaks ja ühtlasi ICER suuremaks (ehk vaktsineerimine vähem kulutõhusaks) – vastavalt 21 868, 21 962 ja 18 303 eurot QALY kohta. Tundlikkuse analüüsi tõenäoliste stsenaariumite kohaselt jääks ICER kahevalentse vaktsiini kasutamisel vahemikku 2893 – 21 868 eurot, neljavalentse vaktsiini kasutamisel 5652 – 21 962 eurot ja üheksavalentse vaktsiini kasutamisel 4652 – 18 303 eurot lisanduva QALY kohta. Enim mõjutab täiendkulu tõhususe väärtust diskonteerimismäär, vaktsineerimisskeem, vähist paranenute elukvaliteedi hinnang ja vaktsiini ühe annuse hind. Kokkuvõttes oleks kolme vaktsiini täiendkulu tõhususe määrad samas suurusjärgus ja erinevad tundlikkuse analüüsi variandid ei erista ühte vaktsiini teisest.

Kokkuvõte ja soovitused

Kõik turustatavad HPV vaktsiinid on väga efektiivsed prekantseroosete seisundite vältimisel, kui neid manustada enne suguelu algust. Eriti hea on efektiivsus homologsete HPV genotüüpide suhtes (vaktsiinides olevad genotüübid, mis põhjustavad >90% emakakaela vähkidest). Esineb ka ristkaitset. HPV vaktsiinide efektiivsus juba HPV-ga kokkupuutunud või HPV vaktsiinis mitteolevate genotüüpidega nakatunud on keskmine või isegi madal. Üksiki HPV vaktsiin ei oma toimet juba tekkinud HPV infektsiooni ravis.

HPV vaktsiinide efektiivsus emakakaela vähi vältimisel selgub kõige varem 2020. aastal kui esimestel vaktsinatsiooniprogrammides osalenutel möödub vaktsineerimisest 20 aastat.

Praeguste seisukohtade kohaselt ei asenda vaktsineerimine emakakaelavähi skriiningprogrammi ja võib anda vaid lisaefekti. Kuigi on teada, et HPV vaktsiinide kasutamine võib vähendada emakakaela skriiningu sagedust, pole praegu veel piisavalt andmeid, et skriiningprogrammide strateegiat muuta. Skriiningprogrammide välja töötamine ei kuulu immuniseerimiskava koostajate ekspertiisi hulka. Ülaltoodust lähtuvalt soovitame:

1. Lülitada HPV vaktsiin riiklikult finantseeritavate vaktsiinide hulka ja soovitada vaktsineerimist kas vahetult enne suguelu algust või esimese aasta jooksul suguelu algusest. Eestis võiks olla soovitatavaks populatsiooniks 12-14 aastased tüdrukud.

2. Eelistada kooliprogrammidel põhinevat vaktsineerimist, kuna see tagab tõenäoliselt kõige parema hõlmatuse. Eestis on siiani kooli vaktsineerimisprogrammid hästi toiminud.
3. Soovitada vaktsiinina kas *Cervarixi* või *Gardasil 9*, kuna *Gardasil 9* katab rohkem HPV genotüüpe ja *Cervarixil* on ristkaitse vaktsiinis mittesisalduvate genotüüpide suhtes. Soovitada 2 doosilist vaktsineerimisskeemi, mis on piisavalt efektiivne, mugavam vaktsineeritavale ja ilmselt ka odavam.
4. Mitte soovitada riiklikult rahastatavat *catch-up* programmi ja poiste vaktsineerimist. Küll võivad need mõlemad omada mõningast efekti HPV infektsiooni vältimisel, mistõttu tuleks igati toetada elanikkonna enda initsiatiivi nimetatud vaktsiinide kasutamisel.
5. Paralleelselt vaktsineerimisega tõhustada ja parandada veelgi emakakaelavähi skriiningprogrammide läbiviimist ja toimimist.
6. Jätkata HPV poolt põhjustatud vähkide registreerimist ja püüda välja selgitada ajaliste muutuste põhjuseid. Hästifunktsioneeriv register on eriti oluline pärast immuniseerimisprogrammi rakendamist.
7. Immuniseerimisprogrammi efektiivsuse hindamiseks viia sisse seireprogramm jälgimaks prekantseroosete seisundite ning günekoloogiliste vahelesekkumiste esinemissagedust populatsiooni tasemel.

Kirjandus

- Arbyn M, Autier P, Ferlay J (2007) Burden of cervical cancer in the 27 member states of the European Union: estimates for 2004. *Ann Oncol* 18 (8):1423-1425. doi:10.1093/annonc/mdm377
- Arbyn M, Raifu AO, Weiderpass E, Bray F, Anttila A (2009) Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union. *Eur J Cancer* 45 (15):2640-2648. doi:10.1016/j.ejca.2009.07.018
- Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, Tay EH, Garcia P, Ault KA, Garland SM, Leodolter S, Olsson SE, Tang GW, Ferris DG, Paavonen J, Steben M, Bosch FX, Dillner J, Joura EA, Kurman RJ, Majewski S, Munoz N, Myers ER, Villa LL, Taddeo FJ, Roberts C, Tadesse A, Bryan J, Lupinacci LC, Giacoletti KE, Sings HL, James M, Hesley TM, Barr E (2009) The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 199 (7):926-935. doi:10.1086/597307
- Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N, Galloway DA (2000) Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis* 181 (6):1911-1919. doi:10.1086/315498
- Centers for Disease C, Prevention (2012) Human papillomavirus-associated cancers - United States, 2004-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:258-261
- Di Mario S, Basevi V, Lopalco PL, Balduzzi S, D'Amico R, Magrini N (2015) Are the Two Human Papillomavirus Vaccines Really Similar? A Systematic Review of Available Evidence: Efficacy of the Two Vaccines against HPV. *J Immunol Res* 2015:435141. doi:10.1155/2015/435141
- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F (2013) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 49 (6):1374-1403. doi:10.1016/j.ejca.2012.12.027

- Handler MZ, Handler NS, Majewski S, Schwartz RA (2015a) Human papillomavirus vaccine trials and tribulations: Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 73 (5):743-756; quiz 757-748. doi:10.1016/j.jaad.2015.05.040
- Handler NS, Handler MZ, Majewski S, Schwartz RA (2015b) Human papillomavirus vaccine trials and tribulations: Vaccine efficacy. *J Am Acad Dermatol* 73 (5):759-767; quiz 767-758. doi:10.1016/j.jaad.2015.05.041
- Harper DM (2009) Currently approved prophylactic HPV vaccines. *Expert Rev Vaccines* 8 (12):1663-1679. doi:10.1586/erv.09.123
- Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, Jenkins D, Schuind A, Costa Clemens SA, Dubin G, group HPVVS (2006) Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 367 (9518):1247-1255. doi:10.1016/S0140-6736(06)68439-0
- Herrin DM, Coates EE, Costner PJ, Kemp TJ, Nason MC, Saharia KK, Pan Y, Sarwar UN, Holman L, Yamshchikov G, Koup RA, Pang YY, Seder RA, Schiller JT, Graham BS, Pinto LA, Ledgerwood JE (2014) Comparison of adaptive and innate immune responses induced by licensed vaccines for Human Papillomavirus. *Hum Vaccin Immunother* 10 (12):3446-3454. doi:10.4161/hv.34408
- Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, Moreira ED, Jr., Ngan Y, Petersen LK, Lazcano-Ponce E, Pitisuttithum P, Restrepo JA, Stuart G, Woelber L, Yang YC, Cuzick J, Garland SM, Huh W, Kjaer SK, Bautista OM, Chan IS, Chen J, Gesser R, Moeller E, Ritter M, Vuocolo S, Luxembourg A, Broad Spectrum HPVVS (2015) A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 372 (8):711-723. doi:10.1056/NEJMoa1405044
- Koutsky LA, Harper DM (2006) Chapter 13: Current findings from prophylactic HPV vaccine trials. *Vaccine* 24 Suppl 3:S3/114-121. doi:10.1016/j.vaccine.2006.06.014
- Malagon T, Drolet M, Boily MC, Franco EL, Jit M, Brisson J, Brisson M (2012) Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 12 (10):781-789. doi:10.1016/S1473-3099(12)70187-1
- Nygård M, Orumaa M (2016) Oluliselt suurenenud haigestumus emakakaelavähki Eestis perioodil 1998–2008. *Eesti Arst* 95 (1):20-27
- Nygaard M, Saah A, Munk C, Tryggvadottir L, Enerly E, Hortlund M, Sigurdardottir LG, Vuocolo S, Kjaer SK, Dillner J (2015) Evaluation of the Long-Term Anti-Human Papillomavirus 6 (HPV6), 11, 16, and 18 Immune Responses Generated by the Quadrivalent HPV Vaccine. *Clin Vaccine Immunol* 22 (8):943-948. doi:10.1128/CVI.00133-15
- Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, Kitchener H, Castellsague X, Teixeira JC, Skinner SR, Hedrick J, Jaisamrarn U, Limson G, Garland S, Szarewski A, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, Bosch FX, Jenkins D, Hardt K, Zahaf T, Descamps D, Struyf F, Lehtinen M, Dubin G, Group HPS (2009) Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 374 (9686):301-314. doi:10.1016/S0140-6736(09)61248-4
- Part K, Rahu K, Rahu M, Karro H (2011) Gender differences in factors associated with sexual intercourse among Estonian adolescents. *Scand J Public Health* 39 (4):389-395. doi:10.1177/1403494810395820
- Sant M, Lopez MDC, Agresti R, Pérez MJS, Holleczeck B, Bielska-Lasota M, Dimitrova N, Innos K, Katalinic A, Langseth H, Larrañaga N, Rossi S, Siesling S, Minicozzi P

- (2015) Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999–2007: Results of the EUROCARE-5 study. *European Journal of Cancer* 51 (15):2191–2205. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.022>
- Uuskula A, Kals M, Kosenkranius L, McNutt LA, DeHovitz JJ (2010) Population-based type-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in Estonia. *BMC Infect Dis* 10:63. doi:10.1186/1471-2334-10-63
- van der Aa MA, Pukkala E, Coebergh JW, Anttila A, Siesling S (2008) Mass screening programmes and trends in cervical cancer in Finland and the Netherlands. *Int J Cancer* 122 (8):1854-1858. doi:10.1002/ijc.23276
- Vesikari T, Brodzski N, van Damme P, Diez-Domingo J, Icardi G, Petersen LK, Tran C, Thomas S, Luxembourg A, Baudin M (2015) A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil(R) in 9-15-Year-Old Girls. *Pediatr Infect Dis J* 34 (9):992-998. doi:10.1097/INF.0000000000000773
- Wheeler CM, Castellsague X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Chow SN, Apter D, Kitchener H, Teixeira JC, Skinner SR, Jaisamrarn U, Limson G, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, Bosch FX, Harper DM, Huh W, Hardt K, Zahaf T, Descamps D, Struyf F, Dubin G, Lehtinen M, Group HPS (2012) Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 13 (1):100-110. doi:10.1016/S1470-2045(11)70287-X
- Vichnin M, Bonanni P, Klein NP, Garland SM, Block SL, Kjaer SK, Sings HL, Perez G, Haupt RM, Saah AJ, Lievano F, Velicer C, Drury R, Kuter BJ (2015) An Overview of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety: 2006 to 2015. *Pediatr Infect Dis J* 34 (9):983-991. doi:10.1097/INF.0000000000000793

MENINGOKOKILINE INFEKTSIOON

Haiguse olemus: Meningokokiline meningiit ja sepsis on raske või üliraske kuluga haigused, millesse haigestumus on piirkonniti väga erinev, ulatudes 0,5-1000 juhuni 100 000 inimese kohta aastas. Reeglina on haigestumus kõrge arengumaades (Aafrika) ja suhteliselt madal arenenud maailmas. Haiguse tekitaja *Neisseria meningitidis* e. meningokokk on Gram-negatiivne bakter, mille polüsahhariidse kihnu antigeense koostise järgi eristatakse 12 serogruppi, neist kuus (A,B,C,W-135, X ja Y) on peamised invasiivse infektsiooni tekitajad. Infektsioon levib piisknakkuse teel ning infektsiooni allikateks on kas terve koloniseeritud inimene või nakatunu. Meningokokiga on koloniseeritud umbes 10% tervetest inimestest (Caugant and Maiden 2009) ning kolonisatsioon võib dramaatiliselt suurenda teatud tingimustes ja vanuses, tipnedes ülikoolilinnakutes elavate noorukitega või sõjaväeteenistuses viibivate noorsõduritega. Kui kolonisatsioon on suhteliselt sage, siis haigestumine on harv, kuid haiguse kulg võib olla väga kiire, põhjustades surma vähem kui 24 t jooksul (Stephens et al. 2007). Haigestumuse määr on suurim väikelastel, teismelistel ja noortel täiskasvanutel. Invasiivne meningokokiline infektsioon kujuneb välja vahetult pärast kolonisatsiooni teket ja seda soodustab antimikroobsete bakteritsiidsete antikehade puudumine. Olulist tähtsust omavad ka immuunsüsteemi defektid. Haiguse peamisteks kliinilisteks vormideks on meningiit, sepsis ja meningiit koos sepsisega. Fulminantse meningokokksepsise kulg on tavaliselt tormiline ja suremus võib kaasajal ulatuda kuni 40%-ni.

Epidemioloogiline olukord Euroopas: Vastavalt haigestumuse määrale jagunevad riigid kas madala (< 2 juhtu 100 000 elaniku kohta) või mõõduka (2-10 juhtu 100 000 elaniku kohta) haigestumusega riikideks. Madalat haigestumust raporteeritakse Saksamaal, Prantsusmaal, Soomes, Austrias, Rootsis, Eestis ja mitmetes teistes riikides. Mõõduka haigestumusega riikides ulatus haigestumus enne immuniseerimise algust Iirimaal 14,3, Ühendkuningriikides 5,4 ja Hollandis 3,6 juhuni 100 000 inimese kohta aastas.

Maailma eri piirkondades levivad erinevad serogrupid. Nii domineerivad Euroopas peamiselt B ja C, Põhja- ja Lõuna-Ameerikas B, C ning vähemal määral W135 ja Y serogrupid, Aafrikas „meningiitidivöö“ piirkonnas A, W135, C ja X ning Venemaal A ja C serogrupid (Jafri et al. 2013).

Mitmetes mõõduka haigestumusega riikides on C-serogrupi vastane vaktsiin laste immuniseerimiskalendris. Ühendkuningriikides, kus vaktsineerimisega alustati 1999. aastal, vähenes haigestumus 97%. Surmajuhtude arv C-serogrupi poolt põhjustatud haigusesse vähenes 78 juhult 1998. aastal 1 juhuni 2009. aastal. Kanadas vähenes haigestumus 5 aastat peale vaktsineerimise alustamist 65% (Kinlin et al. 2009). Samasugust haigestumuse langust on vaktsineerimise alustamise järgselt raporteerinud ka Austraalia, Holland, Hispaania ja Kreeka (Cano et al. 2004; de Greeff et al. 2006; Kafetzis et al. 2007; Patel 2007).

Vaktsiinis mittesisalduvate serogruppide osas pole haigestumuse langust märgata, küll on alates 2000ndatest aastatest suurenenud B-serogrupi poolt põhjustatud haigusjuhtude arv, moodustades 60-72% kõikidest juhtudest (<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/invasive-bacterial-diseases-surveillance>). Riigiti on B-serogrupi osakaal infektsiooni tekitajana erinev, põhjustades 2006. a. Lätis ja Islandil 100% kõikidest haigusjuhtudest, Sloveenias ainult 38%. Aastatel 2008-2011 moodustasid <5 aastased lapsed ligi 50% kõikidest haigestunutest. Suremus B-serogrupi poolt põhjustatud haigustesse oli 7,4%, mis on teiste serogruppidega võrreldes madalaim. Aastatel 2000-2011 oli enamuses Euroopa riikides haigestumus B-serogrupi poolt põhjustatud haigustesse <1 juhtu 100 000 inimese kohta aastas (Sridhar et al. 2015).

Lisaks B- ja C serogrupile on viimastel aastatel Euroopas suurenenud haigestumus W-serogrupi poolt põhjustatud infektsiooni. Nii oli Ühendkuningriigis aastatel 2013-2014 15% invasiivsest meningokokkinfektsioonist põhjustatud W-serogrupi poolt (Ladhani et al. 2015). 2015. a. sügisel alustati seetõttu ka teismeliste vaktsineerimist ACWY-serogruppe sisaldava vaktsiiniga (Ladhani et al. 2016).

Epidemioloogiline olukord Eestis: Pärast mõningast haigestumise kasvu 1980ndatel aastatel (kuni 8 juhtu/100 000 elaniku kohta) on Eestis invasiivse meningokokilise infektsiooni sagedus püsinud viimase 10 aasta jooksul madal - <1 juhtu 100 000 inimese kohta aastas (www.terviseamet.ee). Aastatel 2010-2014 isoleeritud meningokokitüvedest moodustas B-serogrupp 40%, teised serogrupid esinesid üksikjuhtudena (http://www.terviseamet.ee/fileadmin/dok/Nakkushaigused/statistika/2014/Epid_ulevaade_2014.pdf). Retrospektiivse uuringu andmetel diagnoositi Eestis aastatel 1998-2012 meningokokilist meningiiti kokku 39 lapsel, kellest 2 last surid (Tamm 2013).

Meningokoki vaktsiinid ja nende kasutamise praktikad: Alates 1980ndatest aastatest on kasutusel A, C, W ja Y-135 serogruppide vastased polüsahhariidsed ja konjugeeritud vaktsiinid, mille peamiseks antigeeniks on kihnu polüsahhariid(id).

Polüsahhariidsed vaktsiinid

Globaalselt on kasutusel mitmed erinevate serotüüpidega kombineeritud polüsahhariidsed vaktsiinid nagu kahevalentsed (A, C), kolmevalentsed (A, C, W) ja neljavalentsed (A, C, Y, W) vaktsiinid. Esimesed polüsahhariidvaktsiinid võeti kasutusele juba 1960ndatel aastatel ja nende pikk kasutamiskogemus on näidanud, et tegemist on immunogeensete ja ohutute vaktsiinidega (Gotschlich et al. 1969), mis on väga efektiivsed riskigruppi kuuluvatel täiskasvanutel, eriti sõjaväelastel, haigestunute kontaktsetel ja puhangu tingimustes puhangu üle kontrolli saavutamisel (Gold and Artenstein 1971; Biselli et al. 1993; Greenwood et al. 1978). Polüsahhariidvaktsiine kasutatakse siiani rutiinseks immuniseerimiseks Hiinas ja Egiptuses.

Kuna polüsahhariidvaktsiinid kutsuvad esile T-rakkudest sõltumatu immuunvastuse, siis on nad ebaefektiivsed <2 aastastel lastel, kaitse on suhteliselt lühiajaline (3-5 aastat) ja tõhustusdooside järgselt on immunoloogiline vastus tagasihoidlik, samuti ei vähenda nad limaskestade kolonisatsiooni.

Konjugeeritud vaktsiinid

Meningokoki konjugeeritud vaktsiinid võeti kasutusel 1999. aastal, kui C-serogrupi vastane vaktsiin lisati Ühendkuningriikides laste immuniseerimiskalendrisse.

Alates sellest ajast on erinevad konjugeeritud C-serogrupi vastased vaktsiinid, neljavalentsed vaktsiinid (A, C, Y, W) ja monovalentne MenA vaktsiin litsentseeritud kasutamiseks paljudes riikides. Nendel vaktsiinidel on kihnu polüsahhariid immunogeensuse parandamise eesmärgil konjugeeritud difteeria või teetanuse toksoidiga, mis kutsub esile T-rakkudest sõltuva immuunvastuse ka <2 aasta vanustel lastel ja immuunmälu tõhustusdoosi järgselt.

Nagu ülal mainitud, on C-serogrupi vastased immuniseerimisprogrammid osutunud väga edukateks ning kõigis riikides, kus vaktsiinid on riiklikes immuniseerimiskalendrites, on haigestumus oluliselt vähenenud. Vaktsiinide efektiivsus sõltub konkreetsest vaktsiinist ja kasutatavast vaksineerimis-skeemist, kuid on suurem vanematel lastel ja noorukitel. Meningokoki vaktsiinide efektiivsus väheneb aastatega, nii loetakse esimesel eluaastal vaksineeritud lastel neljandaks eluaastaks vaktsiini efektiivsuseks vaid 31% (Trotter et al. 2004; Ramsay et al. 2001; Bose et al. 2003). Vaksineerimisprogrammide efektiivsuse teiseks mõõduks on karjaimmuunsus. Aastatel 1998-2009 vähenes Ühendkuningriigis C-serogrupi poolt põhjustatud haigestumus >25 aastaste seas 96% ja haigestumus <3 kuuste seas 92% (Campbell et al. 2010; Gorringer and van Alphen 2009).

2005. a. võeti USAs kasutusele esimene neljavalentne vaktsiin (Menactra) ning 2010 ja 2012 a. litsentseeriti veel kaks neljavalentset vaktsiini (Menveo ja Nemenrix). Tegemist on ohutute ja efektiivsete vaktsiinidega, mida on FDA poolt soovitatud kasutada vanuses 2-54 aastat. 2010. a. võeti Aafrikas kasutusele A-serogrupi vastane konjugeeritud vaktsiin (MenAfriVac), mida rakendati esmakordselt massilistes vaktsiinikampaaniates 1-29-aastaste vaksineerimisel Burkina Fasos, Malis ja Nigeerias.

Kui kõiki konjugeeritud vaktsiine on meningokokilise haigestumise vähendamisel saatnud edu, siis B-serotüübi vastase vaktsiini väljatöötamine oli pikka aega ebaedukas. Selle põhjuseks on B-serogrupi kihnu polüsahhariidi vähene immuunogeensus ja mikroobi kihnuvaluste valkude antigeenide suur muutlikkus (Serruto et al. 2012). Esimesed vaktsiinid, milles kasutati antigeenina välismembraani vesiikleid (OMV), olid välja töötatud spetsiifiliste puhangut tekitanud tüvede vastu, mida kasutati Kuubas, Norras ja Uus-Meremaal (Sierra et al. 1991; Bjune et al. 1991; Wong et al. 2007).

Tänu pöördvaktsinoloogia (*reverse vaccinology*) rakendamisele uute vaktsiinide väljatöötamisel registreeriti 2013. a. esmakordselt B-serogrupi vastane vaktsiin Bexsero, mis sisaldab kõrge immunogeensusega pinna-antigeene (fHbp, NadA ja NHBA) koos välismembraani vesiikliga (OMV). Rohkem kui 8700 imikut, last ja täiskasvanut said 14 kliinilises uuringus vähemalt 1 doosi Bexserot. Uuringud näitasid, et vaktsiini võib kasutada alates 2 kuu vanusest ning tohib manustada koos teiste kalendrivaaktsiinidega. Praeguseks on vaktsiini kõikidele vanusegruppidele manustatud üle 1 miljoni doosi ja uuringud on kinnitanud vaktsiini head ohutusprofiili.

Rohkem kui 17 000 doosi Bexserot manustati üliõpilastele 2013. a. Princetoni ülikoolis aset leidnud puhangu ajal. >90% üliõpilastest vaktsineeriti 2 doosiga ning peale vaktsineerimiskampaania algust ei raporteeritud ühtegi uut haigusjuhtu (Oviedo-Orta et al. 2015). Alates 2015. a. sügisest on Bexsero lisatud Ühendkuningriigis laste riiklikusse immuniseerimiskalendrisse.

2014. a. litsentseeriti USAs FDA poolt teine B-serogrupi vastane vaktsiin Trumemba kasutamiseks vanuses 10-25 aastat. Tänapäevase seisuga pole vaktsiin Euroopas kasutamiseks litsentseeritud.

Uurimisjärgus on viievaleentne (ABCWY) meningokoki vastane vaktsiin (Marshall et al. 2013).

Kokkuvõte ja soovitused:

Meningokokiline infektsioon on harvaesinev, kuid raske kuluga infektsioonhaigus, mis võib põhjustada puhanguid ja mis sõltuvalt kliinilisest vormist lõppeda haige surmaga. Nii nagu paljudes Euroopa riikides, nii ka Eestis on haigus viimastel kümnenditel olnud harv ning põhjustatud peamiselt B-serogrupi poolt, kuid üksikjuhtudena on haigustekitajana isoleeritud peaaegu kõiki peamisi serotüüpe. Haiguse profülaktikas on olemas efektiivsed ja ohutud vaktsiinid.

Soovitused:

1. Antud epidemioloogilises situatsioonis, kus haigestumus Eestis on rohkem kui 10 aasta jooksul olnud madal, ei soovita me meningokoki vaktsiinide lisamist laste riiklikusse immuniseerimiskalendrisse.

2. Vajalik on jätkuv riskirühmade vaktsineerimine. Riskirühma kuuluvad

- asplenia ja põrna düsfunktsiooniga patsiendid
- komplemendi (C3-C9) ja properdiini puudulikkusega patsiendid
- kurtuse tõttu ajutüve piirkonna implantaadi retsiipiendid
- ohustatud piirkondadesse (eelkõige Kesk-Aafrika nn. meningiidivöö piirkonda) reisivad isikud

Riskirühmadesse kuuluvatele haigetele peaks vaktsiin olema kompenseeritud sarnaselt ravimitele, kuna vaktsineerimine kuulub olulise osana nende haiguste raviskeemi.

3. Vajalik on jätkuv infektsiooni seire koos haigustekitajate serotüpeerimisega.

4. Meningokoki vaktsiinid võiksid olla saadaval apteegivõrgus, et soovijad neid oma kuludega muretseda saaks.

Kirjandus:

- Biselli R, Fattorossi A, Matricardi PM, Nisini R, Stroffolini T, D'Amelio R (1993) Dramatic reduction of meningococcal meningitis among military recruits in Italy after introduction of specific vaccination. *Vaccine* 11 (5):578-581
- Bjune G, Hoiby EA, Gronnesby JK, Arnesen O, Fredriksen JH, Halstensen A, Holten E, Lindbak AK, Nokleby H, Rosenqvist E, et al. (1991) Effect of outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway. *Lancet* 338 (8775):1093-1096
- Bose A, Coen P, Tully J, Viner R, Booy R (2003) Effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine in teenagers in England. *Lancet* 361 (9358):675-676. doi:10.1016/S0140-6736(03)12563-9
- Campbell H, Andrews N, Borrow R, Trotter C, Miller E (2010) Updated postlicensure surveillance of the meningococcal C conjugate vaccine in England and Wales: effectiveness, validation of serological correlates of protection, and modeling predictions of the duration of herd immunity. *Clin Vaccine Immunol* 17 (5):840-847. doi:10.1128/COI.00529-09
- Cano R, Larrauri A, Mateo S, Alcalá B, Salcedo C, Vazquez JA (2004) Impact of the meningococcal C conjugate vaccine in Spain: an epidemiological and microbiological decision. *Euro Surveill* 9 (7):11-15
- Caugant DA, Maiden MC (2009) Meningococcal carriage and disease--population biology and evolution. *Vaccine* 27 Suppl 2:B64-70. doi:10.1016/j.vaccine.2009.04.061
- de Greeff SC, de Melker HE, Spanjaard L, Schouls LM, van Derende A (2006) Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup C conjugate vaccine in the Netherlands. *Pediatr Infect Dis J* 25 (1):79-80
- Gold R, Artenstein MS (1971) Meningococcal infections. 2. Field trial of group C meningococcal polysaccharide vaccine in 1969-70. *Bull World Health Organ* 45 (3):279-282
- Gorringe AR, van Alphen L (2009) 16th International Pathogenic Neisseria Conference: recent progress towards effective meningococcal disease vaccines. *Hum Vaccin* 5 (2):53-56
- Gotschlich EC, Goldschneider I, Artenstein MS (1969) Human immunity to the meningococcus. IV. Immunogenicity of group A and group C meningococcal polysaccharides in human volunteers. *J Exp Med* 129 (6):1367-1384
- Greenwood BM, Hassan-King M, Whittle HC (1978) Prevention of secondary cases of meningococcal disease in household contacts by vaccination. *Br Med J* 1 (6123):1317-1319
- Jafri RZ, Ali A, Messonnier NE, Tevi-Benissan C, Durrheim D, Eskola J, Fermon F, Klugman KP, Ramsay M, Sow S, Zhujun S, Bhutta ZA, Abramson J (2013) Global epidemiology of invasive meningococcal disease. *Popul Health Metr* 11 (1):17. doi:10.1186/1478-7954-11-17
- Kafetzis DA, Stamboulidis KN, Tzanakaki G, Kourea Kremastinou J, Skevaki CL, Konstantopoulos A, Tsolia M (2007) Meningococcal group C disease in Greece during 1993-2006: the impact of an unofficial single-dose vaccination scheme adopted by most paediatricians. *Clin Microbiol Infect* 13 (5):550-552. doi:10.1111/j.1469-0691.2007.01704.x
- Kinlin LM, Jamieson F, Brown EM, Brown S, Rawte P, Dolman S, Drews SJ, Fisman DN (2009) Rapid identification of herd effects with the introduction of serogroup C meningococcal conjugate vaccine in Ontario, Canada, 2000-2006. *Vaccine* 27 (11):1735-1740. doi:10.1016/j.vaccine.2009.01.026

- Ladhani SN, Beebeejaun K, Lucidarme J, Campbell H, Gray S, Kaczmarski E, Ramsay ME, Borrow R (2015) Increase in endemic *Neisseria meningitidis* capsular group W sequence type 11 complex associated with severe invasive disease in England and Wales. *Clin Infect Dis* 60 (4):578-585. doi:10.1093/cid/ciu881
- Ladhani SN, Ramsay M, Borrow R, Riordan A, Watson JM, Pollard AJ (2016) Enter B and W: two new meningococcal vaccine programmes launched. *Arch Dis Child* 101 (1):91-95. doi:10.1136/archdischild-2015-308928
- Marshall HS, Richmond PC, Nissen MD, Wouters A, Baber J, Jiang Q, Anderson AS, Jones TR, Harris SL, Jansen KU, Perez JL (2013) A phase 2 open-label safety and immunogenicity study of a meningococcal B bivalent rLP2086 vaccine in healthy adults. *Vaccine* 31 (12):1569-1575. doi:10.1016/j.vaccine.2013.01.021
- Oviedo-Orta E, Ahmed S, Rappuoli R, Black S (2015) Prevention and control of meningococcal outbreaks: The emerging role of serogroup B meningococcal vaccines. *Vaccine* 33 (31):3628-3635. doi:10.1016/j.vaccine.2015.06.046
- Patel MS (2007) Australia's century of meningococcal disease: development and the changing ecology of an accidental pathogen. *Med J Aust* 186 (3):136-141
- Ramsay ME, Andrews N, Kaczmarski EB, Miller E (2001) Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet* 357 (9251):195-196. doi:10.1016/S0140-6736(00)03594-7
- Serruto D, Bottomley MJ, Ram S, Giuliani MM, Rappuoli R (2012) The new multicomponent vaccine against meningococcal serogroup B, 4CMenB: immunological, functional and structural characterization of the antigens. *Vaccine* 30 Suppl 2:B87-97. doi:10.1016/j.vaccine.2012.01.033
- Sierra GV, Campa HC, Varcacel NM, Garcia IL, Izquierdo PL, Sotolongo PF, Casanueva GV, Rico CO, Rodriguez CR, Terry MH (1991) Vaccine against group B *Neisseria meningitidis*: protection trial and mass vaccination results in Cuba. *NIPH Ann* 14 (2):195-207; discussion 208-110
- Sridhar S, Greenwood B, Head C, Plotkin SA, Safadi MA, Saha S, Taha MK, Tomori O, Gessner BD (2015) Global incidence of serogroup B invasive meningococcal disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 15 (11):1334-1346. doi:10.1016/S1473-3099(15)00217-0
- Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P (2007) Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 369 (9580):2196-2210. doi:10.1016/S0140-6736(07)61016-2
- Tamm E (2013) Epidemiology of bacterial meningitis after routine vaccination with H. influenzae serotype B (HiB) conjugate vaccine in Estonia. Oral Presentation, Baltic Pediatric Conference, Pärnu.
- Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME (2004) Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 364 (9431):365-367. doi:10.1016/S0140-6736(04)16725-1
- Wong S, Lennon D, Jackson C, Stewart J, Reid S, Crengle S, Tilman S, Aaberge I, O'Hallahan J, Oster P, Mulholland K, Martin D (2007) New zealand epidemic strain meningococcal B outer membrane vesicle vaccine in children aged 16-24 months. *Pediatr Infect Dis J* 26 (4):345-350. doi:10.1097/01.inf.0000258697.05341.2c

PNEUMOKOKILINE INFEKTSIOON

Haiguse olemus: *S.pneumoniae* ehk pneumokokk on üks peamisi bakteriaalse infektsiooni tekitajaid nii täiskasvanu- kui lapseas. Mikroobi reservuaariks ja inimeselt inimesele ülekande peamiseks allikaks on ninaneel. Mikroobi oluliseks virulentsusfaktoriks on

polüsahhariidkihn, mille antigeense koostise järgi eristatakse >90 serotüüpi ja 46 serogruppi. Teatud serotüübid domineerivad erinevates vanusegruppides, geograafilises keskkonnas ja ajaperioodil. Mõned serotüübid on suurema invasiivsusega ja esinevad sagedamini erinevate kliiniliste haigusvormide puhul (kopsupõletik, keskkõrvapõletik). Osa serotüüpe koloniseerib sagedamini, teisi aga leitakse koloniseerivate tüvede seas harva. Pneumokokknakkuse tagajärjel kujuneb välja invasiivne või mitteinvasiivne infektsioon. Invasiivseks infektsiooniks loetakse haigestumist, mille puhul tekitaja isoleeritakse steriilsetest kehavedelikest (nt. veri, liikvor) ning mille sagedasemateks kliinilisteks avaldusteks on bakterieemia, sepsis ja/või meningiit. Periorbitaalset tselluliiti, endo- ja perikardiiti, peritoniiti, artriiti, osteomüeliiti ja pehmete kudede infektsiooni esineb harva. Haigestumus invasiivsesse infektsiooni on kõige sagedasem <2 aastaste ja >65-aastaste vanusegruppides ning riskigruppides, kuhu kuuluvad krooniliste haigustega, immuundefitsiitsusega ja aspleeniaga patsiendid, HIV positiivsed ja sisekõrva implantaadiga isikud. Enne pneumokoki konjugeeritud vaktsiini (PCV) kasutusele võttu põhjustasid 6-11 sagedasemat serotüüpi >70% kogu lapsea invasiivsest infektsioonist (Johnson et al. 2010). Mitteinvasiivne infektsioon piirdub ainult limaskestade haaratusega ning selle sagedasemateks kliinilisteks avaldusteks on äge keskkõrvapõletik, põskkoopapõletik ja kopsupõletik. Enamasti piirdub pneumokokkinfektsiooni haigestumine üksikjuhtudega, puhanguid esineb harva.

Pneumokokkinfektsiooni valikravimiks on traditsiooniliselt olnud penitsilliin. Viimase 30 aasta jooksul on paljudes riikides pneumokokid muutunud penitsilliinresistentseteks (25-50% Hispaanias, Prantsusmaal, 10-25% Portugalis, Soomes ja Türgis, 1-5% Suurbritannias, Norras ja Rootsis) ning on suurenenud ka resistentsus tsefalosporiinide suhtes (36% Slovakkias), mis komplitseerib oluliselt invasiivse infektsiooni ravi (Reinert 2009). Eestis on pneumokokid siiani säilitanud hea tundlikkuse penitsilliini suhtes. EARSS andmetel oli 2014. a. isoleeritud 72-st invasiivsest tüvest 4,2% olid penitsilliini suhtes mittetundlikud (EARSS Annual Report 2014 <http://www.rivm.nl/earss/>).

Epidemioloogiline olukord maailmas enne PCV7 kasutuselevõttu: Enne pneumokoki vastase vaktsineerimise algust oli Euroopas võrreldes Ameerika Ühendriikidega keskmine iga-aastane haigestumus invasiivsesse pneumokokkilisse infektsiooni (IPI) oluliselt väiksem, vastavalt 44,4 ja 160 juhtu 100 000 <2 aastase lapse kohta aastas (Isaacman et al. 2010). Andmed IPI haigestumuse kohta Euroopas on riigiti erinevad. Selle põhjusteks on eelkõige erinevused pneumokoki seiresüsteemis (aktiivne ja/või passiivne seire), verekülvide võtmise praktikas ja muud faktorid.

Iga-aastane IPI haigestumus <2 aastastel lastel ((Isaacman et al. 2010).

Tabel 3. Haigestumus pneumokokkilisse infektsiooni enne immuniseerimiste alustamist

Riik	Haigestumus	Aasta
Austria	14,5	2001-2003
Belgia	104,4	2002-2003
Saksamaa	16,0	1997-1998
Norra	50,0	2000-2005
Ühendkuningriigid	37,8	1980-1999
Soome	45,3	1985-1989

Kõige levinumateks serotüüpideks IPI korral Euroopas olid serotüübid 14, 6B, 19F ja 23F (Isaacman et al. 2010).

Andmed otiiti haigestumuse kohta Euroopas on riigiti samuti erinevad. Nii oli Tšehhis ja Slovakkias haigestumus 12 520 episoodi 100 000 inimese kohta aastas, mis on väiksem kui Šveitsis, kus haigestumus oli 2500 ja 18 000 episoodi vastavalt 100 000 <2 aastaste ja 2-5-aastase lapse kohta. Soomes läbi viidud uurimuses (*FinOM study*) näitas, et aastas diagnoositakse <2 aastastel lastel kuni 40 000 pneumokoki poolt põhjustatud kõrvapõletiku episoodi. Kõige sagedasemad pneumokoki serotüübid, mis isoleeriti otiitide korral, olid 3, 6, 14, 19 ja 23F (Rodgers et al. 2009). Heiskanen-Kosma poolt läbi viidud uurimus näitas, et pneumokokilisse kopsupõletikku haigestumus <5 aasta vanustel lastel oli 8,6 juhtu 1000 lapse kohta ehk 2500 juhtu aastas (Heiskanen-Kosma et al. 1998).

Epidemioloogiline olukord Eestis: Eestis puudub ülevaade kogu IPI haigestumus kohta lastel, kuid on olemas andmed pneumokokilisse meningiiti haigestumuse kohta. Aastatel 1998-2012 läbi viidud retrospektiivse uuringu andmetel diagnoositi pneumokokilist meningiiti 41 alla 15 aasta vanusel lapsel. Suri 5 last, kellest 2 olid <2 aasta vanused (Tamm 2013). Haigestumus pneumokokilisse meningiiti <1 ja <2-aastastel lastel oli antud ajaperioodil vastavalt 5,7 ja 2,9 juhtu 100 000 lapse kohta aastas, mis on võrreldes Euroopa keskmisega oluliselt madalam. Eestis aastatel 2007–2008 läbi viidud meningiidi prospektiivse uuringu andmetel diagnoositi pneumokokilist meningiiti 29 patsiendil, kellest 6 olid lapsed, 2 last olid <1 aasta vanused (Lill 2011). Aastatel 2004-2012 peamiselt täiskasvanutelt kogutud ja serotüüpiseeritud 129-st pneumokoki invasiivsest tüvest olid kõige sagedamini esinevad serotüübid 22F, 14, 3, 19F ja 23F (Tamm E, publitseerimata andmed).

Andmed IPI kohta Eestis on saadaval Terviseameti koduleheküljel. 2013. ja 2014. aastal registreeriti Eesti elanikonna seas vastavalt 110 ja 66 IPI juhtu, mis teeb haigestumuseks 8,3 ja 5,0 juhtu/100 000 inimese kohta aastas

(http://www.terviseamet.ee/fileadmin/dok/Nakkushaigused/statistika/2014/Epid_ulevaade_2014.pdf). 25%-l isoleeritud tüvedest oli tegemist 3. serotüübiga, teistest serotüüpiseeritud tüvedest olid sagedasemad 14, 23F ja 7F. Kuigi Eestis on haigestumuse näitaja IPI sarnane Euroopa keskmisega, mis 2010. a. andmete põhjal oli 4,3 juhtu/100 000 inimese kohta aastas, ei peegelda see tõenäoliselt siiski tegelikku olukorda, sest näiteks Soomes ja Rootsis raporteeritud haigestumus oli vastavalt 17 ja 16 juhtu/100 000 inimese kohta (<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/invasive-pneumococcal-disease-surveillance-2010.pdf>). Eestis on maakonniti haigestumus erinev, olles 2014. a. Pärnumaal 27,8 juhtu ja Läänemaal 8,2 juhtu/100 000 inimese kohta, mille põhjuseks võivad olla nii erinevused verekülvide võtmise praktikas kui raporteerimise puudulikkus (http://www.terviseamet.ee/fileadmin/dok/Nakkushaigused/statistika/2014/Epid_ulevaade_2014.pdf).

Pneumokoki vaktsiinid ja nende kasutamise praktikad: Praeguseks on kasutusel üks polüsahhariidne (Pneumo23) ja kaks konjugeeritud (Prevenar13 ja Synflorix) vaktsiini.

Tabel 4. Pneumokoki vaktsiinid

	Pneumo23	Prevenar 13	Synflorix
Serotüübid	1, 2, 3, 4, 5,6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F,23F, 33F	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, 7F, 6A, 3, 19A	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, 7F
Antigeenide kontsentratsioon	25 mcg	2.2 mcg 6B: 4.4 mcg	4,18C, 19F: 3 mcg, teised serotüübid: 1 mcg
Adjuvant	Ei sisalda	Alumiiniumfosfaat	Alumiiniumfosfaat

Kandjavalik	Ei sisalda	CRM197 (inaktiveeritud difteeria toksiin)	<i>H. influenzae</i> D proteiin v.a. Teetanuse toksoid:18C Difteeria toksoid:19F
Näidustused	Vaktsiinis sisalduvate serotüüpide poolt põhjustatud pneumokokk-infektsioonide, eriti pneumoonia profülaktikaks riskigrupi kuuluvatel isikutel.	<i>S. pneumoniae</i> poolt põhjustatud invasiivse infektsiooni, kopsupõletiku ja ägeda keskkõrvapõletiku profülaktika. Täiskasvanute ja eakate <i>S. pneumoniae</i> poolt põhjustatud invasiivse infektsiooni ja kopsupõletiku profülaktika.	<i>S. pneumoniae</i> poolt põhjustatud invasiivse infektsiooni, kopsupõletiku ja ägeda keskkõrvapõletiku profülaktika.
Vanus	>2 aastat	6 n – 17 aastat >18 aastat	6 n – 5 aastat
Manustamisskeem	Esmane vaktsineerimine: 1 doos Revaktsineerimine: 1 doos	2 või 3 doosi esimesel eluaastal, revaktsineerimine 12-15 kuu vanuses >18 a. 1 doos	2 või 3 doosi esimesel eluaastal, revaktsineerimine 12-15 kuu vanuses

Polüsahhariidne vaktsiin

Alates 1983. aastast on kasutusel **23-valentne pneumokoki polüsahhariidne vaktsiin (PPV23)**, mis sisaldab 23 pneumokoki kihnu polüsahhariidi, mis moodustavad umbes 90% kõikidest IPI põhjustavatest serotüüpidest (Robbins et al. 1983; Butler et al. 1993). Kuna vaktsiin indutseerib ainult B-rakulise immuunvastuse, ei ole see efektiivne alla 2 aasta vanustele lastele. Nii USA-s kui Euroopas soovitatakse vaktsineerida eelkõige riskigruppe, kelle moodustavad >65 aasta vanused isikud, >2 aasta vanused krooniliste haigustega ja aspleeniaga patsiendid, immuunkomprimeeritud, HIV positiivsed, hooldekodude residendid ja sisekõrva implantaadiga isikud. Kuna riskigrupi kuuluvad ka suitsetajad, siis tuleks ka nemad lisada IPI riskigrupi ja vaktsineerida. Riskigruppidele soovitav kombineeritud vaktsineerimisskeem näeb ette vaktsineerida esmaselt konjugeeritud vaktsiinidega ja seejärel 23-valentse vaktsiiniga.

Konjugeeritudvaktsiin: PCV7

Esimene pneumokoki konjugeeritud vaktsiin PCV7 (*Prevenar*), mis sisaldas 7 serotüüpi ja oli immunogeenne <2aasta vanustel lastel, litsenseeriti USA-s 2000. ja Euroopa Liidus 2001. aastal. Enne vaktsiini kasutusele võtmist oli vastavalt 90% ja 60% IPI-st USA-s ja Euroopas põhjustatud 7 vaktsiinis sisalduva serotüübi poolt. Vaktsineerida soovitati kõiki <24 kuu vanuseid ning 24-59 kuu vanuseid riskirühma kuuluvaid lapsi. Praeguseks ei ole PCV7 enam kasutusel.

Riikides, kus PCV7 lülitati immuniseerimiskalendrisse, oli haigestumuse vähenemine invasiivsesse pneumokokkilisse infektsiooni märkimisväärne. Vähenes üldine haigestumus, aga peamiselt siiski vaktsiinis sisalduvate serotüüpide poolt põhjustatud haigestumus <5-aastaste laste seas (Roche et al. 2006; Kellner et al. 2005; Dubos et al. 2007; Ruckinger et al. 2009; Vestheim et al. 2008; Perez-Trallero et al. 2009). Lisaks invasiivsele infektsioonile vähendas

vaktsineerimine ka haigestumust mitteinvasiivsesse infektsiooni (Grijalva et al. 2007; Patrzalek et al. 2010; Zhou et al. 2008). Üheks oluliseks vaktsiini efektiks oli kolonisatsiooni vähenemine vaktsiinis sisalduvate pneumokoki serotüüpidega, mis on peamiseks eelduseks infektsiooni leviku piiramisel elanikkonna seas (Kyaw et al. 2006; O'Brien et al. 2007; Grivea et al. 2008).

PCV7 demonsteeris ka head kaudset efekti (karjaefekt) mittevaktsineeritud elanikkonna seas. 14 arenenud riigi andmed näitasid järjepidevat ja olulist vaktsiiniserotüüpide poolt põhjustatud invasiivse infektsiooni ja kolonisatsiooni vähenemist mittevaktsineeritute seas vaktsineerimisprogrammi alustamise järgselt (Davis et al. 2013).

Serogruppide asendusfenomen

Vaatamata PCV7 heale efektiivsusele kirjeldatakse viimastel aastatel üha rohkem vaktsiinis mittesisalduvate serotüüpide esilekerkimist invasiivse infektsiooni tekitajana (nn. asendusfenomen ehk ingl. k. *replacement phenomenon*). Aastatel 2005-2008 põhjustas serotüüp 19A Ameerika Ühendriikides kaheksa lastehaigla andmete põhjal 46% kogu PCV7 mittesisalduvate serotüüpide poolt põhjustatud invasiivsest infektsioonist (Kaplan et al. 2010). Tulemused PCV7 efektiivsuse kohta pneumokokilise meningiidi profülaktikas näitasid 64% haigestumuse vähenemist <2 aastaste ja 54% langust >65 aastaste vanuserühmas. Samas suurenes haigestumus PCV7-s mittesisalduvate serotüüpide (19A, 22F ja 35B) poolt põhjustatud meningiiti (Hsu et al. 2009). Euroopas oli olukord mõnevõrra heterogeensem. Sarnaselt Ameerika Ühendriikidega oli serotüüp 19A näidanud tõusutendentsi ka mitmetes Euroopa riikides. Aastatel 2001-2005 põhjustas serotüüp 19A Hispaanias 22% kogu invasiivsest infektsioonist <5 aastastel lastel. 27% empüemiga kulgenud pneumokokilise kopsupõletikust lastel Prantsusmaal oli samuti põhjustatud 19A poolt (Barricarte et al. 2007; Bekri et al. 2007). Riikides, kus PCV7 oli aastaid olnud laste immuniseerimiskalendris, olid domineerivate serotüüpidega lisaks 19A-le esile kerkinud 1,7F, 6A, 6C, 3 ja 5 (Weil-Olivier et al. 2012). Kuna uute serotüüpide esilekerkimine vähendas oluliselt PCV7-ga saavutatud vaktsiinid efektiivsust, võeti kasutusele rohkema serotüüpide sisaldusega polüsahhariidsed konjugeeritud vaktsiinid.

Uued konjugeeritud vaktsiinid: PCV13 ja PCV10

Tänaseks on Euroopa Liidus litsenseeritud 2 uut pneumokoki konjugeeritud vaktsiini ning aastatel 2009-2011 oli enamuse riike läinud üle nende vaktsiinide kasutamisele (Tabel 2). Pneumokokilise infektsiooni profülaktikas on kasutusel PCV13 (*Prevenal3*), mis sisaldab lisaks eelnevale 7 serotüübile veel 6 serotüüpi, ja PCV10 (*Synflorix*), mis sisaldab lisaks 3 serotüüpi ning kus konjugaadina on kasutatud *H. influenzae* D proteiini. Synflorix, mis sai müügiloo Euroopas 2009. aastal, ei olnud 2015. aasta seisuga USAs litsentseeritud.

Peale uute vaktsiinide kasutuselevõttu on jätkunud haigestumuse langus vaktsiiniserotüüpide poolt põhjustatud invasiivsesse infektsiooni. Ameerika Ühendriikides Moore jt poolt avaldatud modelleeritud uuringus leiti, et PCV13 kasutuselevõtt võrreldes PCV7 kasutamisega vähendas IPI haigestumust <5-aastaste laste seas 64%; võttes arvesse haigustekitajana ainult 6 uut serotüüpi oli haigestumuse langus 93%. Leiti, et elanikkonna seas hoiti esimese 3 aasta jooksul peale PCV13 kasutuselevõttu oletatavalt ära üle 30 000 IPI haigusjuhu ja 3000 surmajahu (97% nendest täiskasvanutel) (Moore et al. 2015).

Olarte jt poolt hinnati PCV13 mõju pneumokokilise meningiiti haigestumisele Ameerika Ühendriikide 8 lastehaiglas <18 aastat vanustel lastel ajaperioodil 2007-2009 ja 2011-2013

(Olarde et al. 2015). Kuigi PCV 13 sisalduvate serotüüpide poolt põhjustatud haigusjuhtude arv vähenes, siis meningiitide koguarv jäi samaks. Aastatel 2011-2013 moodustasid vaktsiinis mittedisalduvad serotüübid kõigist haigusjuhtudest 73%. Oluliselt ei esinenud ka pneumokokkmeningiiti suremuse langust.

Taanis raporteeriti PCV13 kasutusele võtmise järgselt isegi loodetust suuremat kasu. Kogu elanikkonna ja <2 aastaste laste seas vähenes IPI haigestumus vastavalt 21% ja 71%. Üldine suremus vähenes 28%. Suremuse vähenemist täheldati kõigis vanusegruppides, kuid peamiselt vähenes suremus mittevaktsineeritute seas. <5 aastaste seas oli suremus väga madal, 0-2 juhtu aastas (0%-2%). Kuigi võrreledes vaktsineerimiseelse ajaga oli trend pigem languse suunas, ei olnud see erinevus statistiliselt oluline (Harboe et al. 2014).

Ajaperioodil 2001-2012 vähenes Prantsusmaal PCV7 ja PCV13 kasutamise järgselt IPI haigestumus <5 aasta vanustel lastel, kuid haigestumus vanemates vanusegruppides ja täiskasvanute seas ei vähenenud (Lepoutre et al. 2015).

PCV10-ga läbi viidud uuringud nii Soomes kui Kanadas on näidanud vaktsiiniserotüüpide poolt põhjustatud invasiivse infektsiooni vähenemist (Palmu et al. 2013; Lim et al. 2013). Aasta peale PCV10 lisamist riiklikku immuniseerimiskalendrisse Brasiilias vähenes laste kopsupõletiku tõttu hospitaliseerimine (Afonso et al. 2013). Samuti on PCV10 näidanud head efekti vaktsiiniserotüüpide poolt põhjustatud kolonistatsiooni vähenemisel (Hammitt et al. 2014).

Peale uute vaktsiinide kasutuselevõttu on serotüübid 24F, 22F, 8, 15A ning 19A ja 3 esile kerkinud riikides, kus kalendrivaktsiinideks on vastavalt PCV 13 või PCV10. Siiski pole asendusfenomen võrreldav sellega, mida põhjustasid PCV7 kasutuselevõtu järgselt serotüübid 19A ja 7F (Flasche et al. 2015a; Steens et al. 2015).

Vaktsiinide manustamise skeemid

Pneumokoki vaktsiinid on lülitatud immuniseerimiskavasse enamuses Euroopa riikides aga ka doonorite abil paljudes arengumaades. Kui esimene konjugeeritud pneumokoki vaktsiin PCV7 litsenseeriti Ameerika Ühendriikides kasutamiseks skeemiga 3+1, kus esmaselt vaktsineeriti kolme doosiga 2, 4 ja 6 kuu vanuses ja revaktsineeriti 12-15 kuu vanuses, siis üha enam on viimaste aastate jooksul kogunenud tõendeid alternatiivsete vaktsineerimisskeemide (2+1 ja 3+0) kasutamise kohta (Whitney et al. 2014). 3+0 skeem, mille puhul revaktsineerimist ei kasutata ja esmane vaktsineerimine algab enamasti 6 nädala vanuselt, sobib arengumaadele, kus haigestumus ja suremus esimesel eluaastal on kõrged ning hilisem vaktsineerimisega hõlmatus on madal. 2+1 skeem ei ole madalama immunogeensuse ja efektiivsusega võrreldes 3+1 skeemiga ning sellist skeemi kasutavad enamuse Põhjamaid, Ühendkuningriigid ja paljud Lõuna-Ameerika riigid. Nii Maailma Tervishoiuorganisatsioon (WHO) kui Euroopa Ravimamet (EMA) on lubanud paindlikkust vaktsiinide sobitamisel olemasolevasse riiklikku immuniseerimiskalendrisse ja andnud oma heakskiidu alternatiivsetele vaktsineerimisskeemidele

(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001104/human_med_001220.jsp&mid=WC0b01ac058001d124;

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000973/human_med_001071.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).

Riskigruppide vaktsineerimisskeem on mõnevõrra erinev tervete laste vaktsineerimisskeemist ning need soovitusel on kättesaadavad Terviseameti koduleheküljel

(http://www.terviseamet.ee/fileadmin/dok/Nakkushaigused/immunoprof/Lisa_2_vaktsiinid_ja_sihtr_uehmad.pdf).

Vaktsiinide immunogeensus ja ohutus

Mõlema vaktsiini litsenseerimine baseerus samaväärsuse (*non-inferiority*) uuringutel, mis kasutasid lõpptulemina neutraliseerivate antikehade taset (WHO poolt määratud serotüübi spetsiifiliste IgG antikehade kontsentratsioon $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$). Need uuringud näitasid sarnast immunogeensusu profiili nagu oli PCV7-l nii vaktsiinis varem sisaldunud kui uute serotüüpide vastu. Vaktsiinide immunogeensusust ja ohutust ei mõjuta nende manustamine koos monovalentsete või liitvaktsiinidega, mis sisaldavad difteeria, teetanuse, läkaköha, B-hepatiidi, poliomüeliidi, HiB, leetrite, punetiste, mumpsu, tuulerõugete, meningokoki C serogrupi ja rotaviiruse antigeenseid komponente.

PCV7 kasutamiskogemus on näidanud, et tegemist on hea ohutusprofiiliga vaktsiiniga (Wise et al. 2004; Destefano et al. 2008). Paljud uuringud on demonstreerinud, et PCV10 ja PCV13 manustamisel imikutele ja väikelastele on vaktsiinide ohutus sarnane PCV7 ohutusega (Bernal et al. 2009; Chevallier et al. 2009; Nunes and Madhi 2011; Grimprel et al. 2011). Uuringus, kus koos rutiinsete vaktsiinidega vaktsineeriti 4429 last ka PCV13-ga, raporteeriti 10% lastest lokaalseid reaktsioone, palavikku, ärritavust, isutust, vähenenud või suurenenud unevajadust. Viie randomiseeritud ja kontrollitud uuringu analüüs, mis hõlmas 4004 last, järeldas, et PCV10 ja PCV7 ohutus ja reaktogeensus on sarnased (Bernal et al. 2009).

Arenenud riikides, kus PCV on kasutusel olnud juba 15 aastat ning mille tulemusena on vaktsiini serotüüpidest põhjustatud kolonisatsioon ja IPI praktiliselt likvideeritud, on ühe võimaliku tulevikustrateegiana välja käidud idee, et vaktsiini doose on võimalik vähendada, kasutades 1+1 skeemi (Flasche et al. 2015b).

Kulutõhusus: Vaktsiini PCV10 kasutamisel Eestis on võit sünnikohordi kohta 32 kvaliteetset eluaastat (QALY) ja PCV13 kasutamisel 34 kvaliteetset eluaastat. Ühe lisanduva kvaliteetse eluaasta (ICER) maksumuseks kujuneb PCV10 kasutamisel 51 722 eurot ja PCV13 kasutamisel 61 515 eurot.

Kokkuvõttes saab teaduskirjanduse ja koostatud analüüside alusel kinnitada, et erinevused vaktsiinide PCV10 ja PCV13 efektiivsuse, kulutõhususe ja eelarvemõjude hinnangutes ei ole sedavõrd olulised, et selle alusel ühte vaktsiini teisele eelistada.

Kokkuvõte ja soovitused

15 aastat tagasi esmakordselt kasutusele võetud esimene konjugeeritud vaktsiin (PCV7) on vähendanud oluliselt haigestumust vaktsiinis sisalduvate serotüüpide poolt põhjustatud invasiivsesse infektsiooni peamiselt <5 aastaste vanusegrupis. Teistes vanusegruppides ja vaktsiinis mittesisalduvate serogruppide suhtes on haigestumuse vähenemine olnud mõõdukas.

Oluliselt väiksem on olnud vaktsiini efektiivsus mitteinvasiivse infektsiooni profülaktikas. Vaktsineerimise tagajärjel on mittevaktsineeritute haigestumus vähenenud, kuid see efekt ei ole olnud riigiti järjepidev. Suurema serotüüpide sisaldusega pneumokokkvaktsiinid on jätkuvalt näidanud head efektiivsust vaktsiinis sisalduvate serotüüpide poolt põhjustatud pneumokokilise infektsiooni profülaktikas, kuid ei ole pakkunud riskaitset vaktsiinis mittesisalduvate serotüüpide suhtes.

Sellest lähtuvalt tuleks

- kaaluda võimalust lisada pneumokoki konjugeeritud vaktsiin riiklikult finantseeritavate vaktsiinide hulka;
- soovitada 2+1 vaksineerimisskkeemi: 1 doos 3 kuu ja 2 doosi koos 6 kuu vanuses ning revaksineerimine 12 kuu vanuses;
- enne vaktsiini riiklikusse kalendrisse lisamist viia võimalusel läbi kolonistaiooniuuring lasteaijalaste seas saamaks ülevaate ringlevate pneumokokkide serotüüpide jaotumisest ja antibiootikumtundlikkusest;
- tõhustada IPI seiresüsteemi. Süsteemne, hea kvaliteediga aktiivne seiresüsteem, mis põhineb nii laboratoorsel kui haiguspõhisel raporteerimisel on vajalik eelkõige selleks, et monitoorida haigestumust, levivate serotüüpide jaotumust ja pneumokoki antibiootikumtundlikkust ning hinnata muutusi, mis leiavad aset peale pneumokoki vastase vaksineerimise rakendumist.

Kirjandus:

- Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, Escalante JJ, Alencar AP, Domingues CM, Morais-Neto OL, Toscano CM, Andrade AL (2013) Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children, Brazil. *Emerg Infect Dis* 19 (4):589-597. doi:10.3201/eid1904.121198
- Barricarte A, Castilla J, Gil-Setas A, Torroba L, Navarro-Alonso JA, Irisarri F, Arriazu M (2007) Effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine: a population-based case-control study. *Clin Infect Dis* 44 (11):1436-1441. doi:10.1086/516779
- Bekri H, Cohen R, Varon E, Madhi F, Gire R, Guillot F, Delacourt C (2007) [Streptococcus pneumoniae serotypes involved in children with pleural empyemas in France]. *Arch Pediatr* 14 (3):239-243. doi:10.1016/j.arcped.2006.12.010
- Bermal N, Szenborn L, Chrobot A, Alberto E, Lommel P, Gatchalian S, Dieussaert I, Schuerman L (2009) The 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) coadministered with DTPw-HBV/Hib and poliovirus vaccines: assessment of immunogenicity. *Pediatr Infect Dis J* 28 (4 Suppl):S89-96. doi:10.1097/INF.0b013e318199f901
- Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR (1993) Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA* 270 (15):1826-1831
- Chevallier B, Vesikari T, Brzostek J, Knuf M, Bermal N, Aristegui J, Borys D, Cleerhout J, Lommel P, Schuerman L (2009) Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with routine childhood vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 28 (4 Suppl):S109-118. doi:10.1097/INF.0b013e318199f62d
- Davis SM, Deloria-Knoll M, Kassa HT, O'Brien KL (2013) Impact of pneumococcal conjugate vaccines on nasopharyngeal carriage and invasive disease among unvaccinated people: review of evidence on indirect effects. *Vaccine* 32 (1):133-145. doi:10.1016/j.vaccine.2013.05.005
- Destefano F, Pfeifer D, Nohynek H (2008) Safety profile of pneumococcal conjugate vaccines: systematic review of pre- and post-licensure data. *Bull World Health Organ* 86 (5):373-380

- Dubos F, Marechal I, Husson MO, Courouble C, Aurel M, Martinot A, Hospital Network for Evaluating the Management of Common Childhood D (2007) Decline in pneumococcal meningitis after the introduction of the heptavalent-pneumococcal conjugate vaccine in northern France. *Arch Dis Child* 92 (11):1009-1012. doi:10.1136/adc.2007.119891
- Flasche S, Le Polain de Waroux O, O'Brien KL, Edmunds WJ (2015a) The serotype distribution among healthy carriers before vaccination is essential for predicting the impact of pneumococcal conjugate vaccine on invasive disease. *PLoS Comput Biol* 11 (4):e1004173. doi:10.1371/journal.pcbi.1004173
- Flasche S, Van Hoek AJ, Goldblatt D, Edmunds WJ, O'Brien KL, Scott JA, Miller E (2015b) The Potential for Reducing the Number of Pneumococcal Conjugate Vaccine Doses While Sustaining Herd Immunity in High-Income Countries. *PLoS Med* 12 (6):e1001839. doi:10.1371/journal.pmed.1001839
- Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR (2007) Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet* 369 (9568):1179-1186. doi:10.1016/S0140-6736(07)60564-9
- Grimprel E, Laudat F, Patterson S, Baker SA, Sidhu MS, Gruber WC, Emini EA, Scott DA (2011) Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) when given as a toddler dose to children immunized with PCV7 as infants. *Vaccine* 29 (52):9675-9683. doi:10.1016/j.vaccine.2011.10.012
- Grivea IN, Panagiotou M, Tsantouli AG, Syrogiannopoulos GA (2008) Impact of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* among day-care center attendees in central Greece. *Pediatr Infect Dis J* 27 (6):519-525. doi:10.1097/INF.0b013e318168d28a
- Hammitt LL, Ojal J, Bashraheil M, Morpeth SC, Karani A, Habib A, Borys D, Goldblatt D, Scott JA (2014) Immunogenicity, impact on carriage and reactogenicity of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine in Kenyan children aged 1-4 years: a randomized controlled trial. *PLoS One* 9 (1):e85459. doi:10.1371/journal.pone.0085459
- Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, Benfield T, Molbak K, Slotved HC, Suppli CH, Konradsen HB, Valentiner-Branth P (2014) Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. *Clin Infect Dis* 59 (8):1066-1073. doi:10.1093/cid/ciu524
- Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, Kurki S, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Sten M, Tarkiainen A, Ronnberg PR, Kleemola M, Makela PH, Leinonen M (1998) Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 17 (11):986-991
- Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, Beall BW, Bennett NM, Craig AS, Farley MM, Jorgensen JH, Lexau CA, Petit S, Reingold A, Schaffner W, Thomas A, Whitney CG, Harrison LH (2009) Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med* 360 (3):244-256. doi:10.1056/NEJMoa0800836
- Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR (2010) Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis* 14 (3):e197-209. doi:10.1016/j.ijid.2009.05.010
- Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS, Stoszek SK, Freimanis Hance L, Reithinger R, Muenz LR, O'Brien KL (2010) Systematic evaluation of serotypes causing invasive

- pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS Med* 7 (10). doi:10.1371/journal.pmed.1000348
- Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, Stovall SH, Bradley JS, Tan TQ, Hoffman JA, Givner LB, Mason EO, Jr. (2010) Serotype 19A Is the most common serotype causing invasive pneumococcal infections in children. *Pediatrics* 125 (3):429-436. doi:10.1542/peds.2008-1702
- Kellner JD, Church DL, MacDonald J, Tyrrell GJ, Scheifele D (2005) Progress in the prevention of pneumococcal infection. *CMAJ* 173 (10):1149-1151. doi:10.1503/cmaj.051150
- Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, Thomas AR, Harrison LH, Bennett NM, Farley MM, Facklam RR, Jorgensen JH, Besser J, Zell ER, Schuchat A, Whitney CG, Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program N (2006) Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 354 (14):1455-1463. doi:10.1056/NEJMoa051642
- Lepoutre A, Varon E, Georges S, Dorleans F, Janoir C, Gutmann L, Levy-Bruhl D, Microbiologists of E, Networks ORP (2015) Impact of the pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in France, 2001-2012. *Vaccine* 33 (2):359-366. doi:10.1016/j.vaccine.2014.11.011
- Lill M (2011) Poster presentation: 15th Congress of the European-Federation-of-Neurological-Societies (EFNS) Location: Budapest, HUNGARY, SEP 10-13.
- Lim GH, Wormsbecker AE, McGeer A, Pillai DR, Gubbay JB, Rudnick W, Low DE, Green K, Crowcroft NS, Deeks SL (2013) Have changing pneumococcal vaccination programmes impacted disease in Ontario? *Vaccine* 31 (24):2680-2685. doi:10.1016/j.vaccine.2013.04.007
- Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Lexau C, Bennett NM, Petit S, Zansky SM, Harrison LH, Reingold A, Miller L, Scherzinger K, Thomas A, Farley MM, Zell ER, Taylor TH, Jr., Pondo T, Rodgers L, McGee L, Beall B, Jorgensen JH, Whitney CG (2015) Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis* 15 (3):301-309. doi:10.1016/S1473-3099(14)71081-3
- Nunes MC, Madhi SA (2011) Review on the immunogenicity and safety of PCV-13 in infants and toddlers. *Expert Rev Vaccines* 10 (7):951-980. doi:10.1586/erv.11.76
- O'Brien KL, Millar EV, Zell ER, Bronsdon M, Weatherholtz R, Reid R, Becenti J, Kvamme S, Whitney CG, Santosham M (2007) Effect of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization among immunized and unimmunized children in a community-randomized trial. *J Infect Dis* 196 (8):1211-1220. doi:10.1086/521833
- Olarte L, Barson WJ, Barson RM, Lin PL, Romero JR, Tan TQ, Givner LB, Bradley JS, Hoffman JA, Hulten KG, Mason EO, Kaplan SL (2015) Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Pneumococcal Meningitis in US Children. *Clin Infect Dis* 61 (5):767-775. doi:10.1093/cid/civ368
- Palmu AA, Jokinen J, Borys D, Nieminen H, Ruokokoski E, Siira L, Puumalainen T, Lommel P, Hezareh M, Moreira M, Schuerman L, Kilpi TM (2013) Effectiveness of the ten-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet* 381 (9862):214-222. doi:10.1016/S0140-6736(12)61854-6
- Patzalek M, Albrecht P, Sobczynski M (2010) Significant decline in pneumonia admission rate after the introduction of routine 2+1 dose schedule heptavalent pneumococcal

- conjugate vaccine (PCV7) in children under 5 years of age in Kielce, Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 29 (7):787-792. doi:10.1007/s10096-010-0928-9
- Perez-Trallero E, Marimon JM, Ercibengoa M, Vicente D, Perez-Yarza EG (2009) Invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in children and older adults in the north of Spain before and after the introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 28 (7):731-738. doi:10.1007/s10096-008-0693-1
- Reinert RR (2009) The antimicrobial resistance profile of *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 15 Suppl 3:7-11. doi:10.1111/j.1469-0691.2009.02724.x
- Robbins JB, Austrian R, Lee CJ, Rastogi SC, Schiffman G, Henrichsen J, Makela PH, Broome CV, Facklam RR, Tiesjema RH, et al. (1983) Considerations for formulating the second-generation pneumococcal capsular polysaccharide vaccine with emphasis on the cross-reactive types within groups. *J Infect Dis* 148 (6):1136-1159
- Roche PW, Krause VL, Bartlett M, Coleman D, Cook H, Davis C, Fielding JE, Holland R, Giele C, Gilmour R, Kampen R, Brown M, Gilbert L, Hogg G, Murphy D, Pneumococcal Working Party of the Communicable Diseases Network A (2006) Invasive pneumococcal disease in Australia, 2004. *Commun Dis Intell Q Rep* 30 (1):80-92
- Rodgers GL, Arguedas A, Cohen R, Dagan R (2009) Global serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates causing otitis media in children: potential implications for pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine* 27 (29):3802-3810. doi:10.1016/j.vaccine.2009.04.021
- Ruckinger S, van der Linden M, Reinert RR, von Kries R, Burckhardt F, Siedler A (2009) Reduction in the incidence of invasive pneumococcal disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Germany. *Vaccine* 27 (31):4136-4141. doi:10.1016/j.vaccine.2009.04.057
- Steens A, Caugant DA, Aaberge IS, Vestrheim DF (2015) Decreased Carriage and Genetic Shifts in the *Streptococcus pneumoniae* Population After Changing the Seven-valent to the Thirteen-valent Pneumococcal Vaccine in Norway. *Pediatr Infect Dis J* 34 (8):875-883. doi:10.1097/INF.0000000000000751
- Zhou F, Shefer A, Kong Y, Nuorti JP (2008) Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young children in the United States, 1997-2004. *Pediatrics* 121 (2):253-260. doi:10.1542/peds.2007-0619
- Tamm E (2013) Epidemiology of bacterial meningitis after routine vaccination with *H. influenzae* serotype B (HiB) conjugate vaccine in Estonia. Oral Presentation, Baltic Pediatric Conference, Pärnu. .
- Weil-Olivier C, van der Linden M, de Schutter I, Dagan R, Mantovani L (2012) Prevention of pneumococcal diseases in the post-seven valent vaccine era: a European perspective. *BMC Infect Dis* 12:207. doi:10.1186/1471-2334-12-207
- Vestrheim DF, Lovoll O, Aaberge IS, Caugant DA, Hoiby EA, Bakke H, Bergsaker MR (2008) Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway. *Vaccine* 26 (26):3277-3281. doi:10.1016/j.vaccine.2008.03.087
- Whitney CG, Goldblatt D, O'Brien KL (2014) Dosing schedules for pneumococcal conjugate vaccine: considerations for policy makers. *Pediatr Infect Dis J* 33 Suppl 2:S172-181. doi:10.1097/INF.0000000000000076
- Wise RP, Iskander J, Pratt RD, Campbell S, Ball R, Pless RP, Braun MM (2004) Postlicensure safety surveillance for 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 292 (14):1702-1710. doi:10.1001/jama.292.14.1702

Kaalutlused võimalike immuniseerimiskava ümberkorralduste osas

Immuniseerimiskavade koostamisel võetakse lisaks teadusandmetele arvesse meie rahvatervise prioriteete ja epidemioloogilist olukorda Eestis, vaksineerimise vastavust riigieelarve rahalistele võimalustele, realiseeritavust korralduslikus mõttes, võrdlust teiste ennetusmeetmetega ja aktsepteeritavust elanikkonna poolt.

Viimase 8 aasta jooksul on Eesti riiklikus immuniseerimiskavas aset leidnud mitmed muutused.

2008. aastal:

- täisrakulise läkaköha vaktsiini asemel võeti kasutusele atsellulaarne läkaköha vaktsiin;
- poliomüeliidi elusvaktsiini asemel võeti kasutusele poliomüeliidi inaktiveeritud vaktsiin;
- difteeria, teetanuse, läkaköha, *H. influenzae* infektsiooni ja poliomüeliidi vastaseks immuniseerimiseks võetakse kasutusele viisikvaktsiin, millega välditi liigseid süsteid.
- immuniseerimiskavasse lisati läkaköha vaktsiini tõhustusdoos 6-7 aastastele lastele;
- difteeria- ja teetanusevaktsiini 6. annust, mida varem manustati 12 aasta vanuses, hakati manustama 15-16 aasta vanuses;
- B-viirushepatiidi vastane teismeliste kohordi immuniseerimine nihutati 13 aasta vanuselt 12 aasta vanusele;
- immuniseerimiskavasse lisati täiskasvanute regulaarne immuniseerimine difteeria ja teetanuse vastu iga 10 aasta järel alates vanusest 25-26 aastat.

2012. aastal:

- võeti kasutusele difteeria, teetanuse, läkaköha vaktsiin (dTap) noorukite revaksineerimiseks 15-17. eluaastal (difteeria ja teetanuse vaktsiini asemel).

Alates 1. juulist 2014. a:

- alustati imikute vaksineerimist rotaviirusnakkuse vastu, sh aastatel 2014-2015 oli kasutusel 3-dosilise manustamisskeemiga ning alates 2016. a 2-dosilise manustamisskeemiga rotaviirusvaktsiin.

Alates 2015. a ei vaksineerita enam plaaniliselt teismelisi B-hepatiidi vastu, sest 12-aastaseks saavad noorukid on juba imikueas B-hepatiidi vastu vaksineeritud.

Riigid koostavad oma immuniseerimiskavasid autonoomselt, need on kujunenud välja aastakümnete jooksul ning kooskõlas vastavate riikide laste ennetavate tervisekontrollide ajakavadega, seetõttu on vaksineerimise ajakavades riigiti mõningaid erinevusi. Riikide immuniseerimiskavad on leitavad vastavatelt WHO ja ECDC veebilehtedelt (1, 2). Nii on Euroopa Liidu riikides kasutusel üksjagu erinevaid ajakavasid difteeria, teetanuse ja läkaköha (DTP) vastaseks vaksineerimiseks. Maailma Terviseorganisatsiooni poolseks soovitusteks on viia nende haiguste vastane esmane immuniseerimine läbi kolme DTP-vaktsiinidoosiga ning esimene tõhustusdoos manustada 1-6 aasta vanuses (3). Samuti on ECDC poolt 2009. a koostatud juhises on kokku võetud teadusandmed DTP vaktsiinide kasutamise kohta immuniseerimiskavades (4).

Eestis on laste immuniseerimine kindlates vanustes nii meditsiiniline kui ka sotsiaalne norm ning senine immuniseerimiskava olnud väga tõhus vastavate nakkushaiguste ennetamisel. Seetõttu tuleb hoolega kaaluda, kas ja milliseid muudatusi on immuniseerimiskavasse vajalik sisse viia.

Võimalike muudatuste eesmärgiks saab olla:

1. kaitse pakkumine väiksema arvu süstetega. Selleks võimalikuks muutuseks on heksavaktsiini DTPa-IPV-Hib-HBV kasutuselevõtt võrreldes praeguse immuniseerimiskavaga, kus manustatakse praegu pentavaktsiini DTPa-IPV-Hib ning HBV monovaktsiini;
2. kaitse pakkumine rohkemate vaktsiinivällditavate haiguste vastu, näiteks HPV-infektsiooni vastu ja invasiivse pneumokokkinfektsiooni vastu.

Samuti võib muudatusi tingida epidemioloogilise olukorra muutus ja/või teadusandmete lisandumine vaktsiinide tõhususe, ohutuse ja kaitse kestuse kohta. Üheks muudatuste võimalikuks eesmärgiks on Eesti riikliku immuniseerimiskava harmoniseerimine teiste Euroopa Liidu riikide immuniseerimiskavadega, kuid arvestades erinevates riikides kasutusel olevate immuniseerimiskavade paljusust on see lähiajal ebareaalne. Allpool on siiski toodud immuniseerimiskava variant, mis on sarnane Soomes ja Skandinaaviamaades kasutusel olevate immuniseerimiskavadega (variant II).

Järgnevalt ongi toodud riikliku immuniseerimiskava variandid, kus:

- esimeses tulbas toodud praegune immuniseerimiskava;
- teises tulbas on toodud immuniseerimiskava, milles B-hepatiidi monovaktsiini asemel on kasutusele võetud DTPa-IPV-Hib-HBV vaktsiin ehk heksavaktsiin. See võimaldab vähendada süstete arvu imikueas, mis omakorda võimaldab edaspidi vajadusel lisada immuniseerimiskavasse uusi vaktsiine (kas juba olemasolevaid või ka alles väljatöötamisfaasis olevaid vaktsiine, näiteks on üheks selliseks võimalikuks vaktsiiniks RS-viiruse vaktsiin);
- kolmandas tulbas on toodud immuniseerimiskava, kus lisaks heksavaktsiinile on immuniseerimiskavasse lisatud inimese papilloomiviiruse vaktsiin (HPV) 2-dosilise skeemi alusel;
- neljandas tulbas on toodud immuniseerimiskava, kus lisaks heksavaktsiinile ja HPV vaktsiinile on immuniseerimiskavasse lisatud ka konjugeeritud pneumokokivaktsiin (PCV) skeemi 2+1 alusel, kooskõlas ravimiomaduste kokkuvõttes lubatud intervallidega ning Eestis kehtiva laste ennetavate tervisekontrollide ajakavaga ehk vanustes 3, 6 ja 12 kuud.

Toodud on kaks immuniseerimiskavade varianti: variandis I vastavad DTP-liitvaktsiinide imikutele manustamise vanused Eestis pikka aega kasutusel olnud ajakavale. Variandi II korral on DTP-liitvaktsiinide manustamise vanused kooskõlas Skandinaavia ja Soome praktikaga, kuid see variant tähendab suuri muutusi juba pikka aega kasutusel olnud immuniseerimiste ajakavas.

Variant I

Selle variandi korral on immuniseerimiskava põhijoontes sarnane praegu Eestis kehtivale kavale.

Variandi I eelisteks on:

- immuniseerimiskava on kooskõlas Eesti kehtiva 0-18 aastaste laste ennetavate tervisekontrollide kavaga (<https://www.riigiteataja.ee/akt/13263878>, lisa 1);
- põhijoontes sarnane immuniseerimiskava on Eestis olnud kasutusel aastakümneid ning muutunud osaks sotsiaalsest normist;

- immuniseerimiskava muutused ei ole suured ja ei tekita tervishoiutöötajate igapäevapraktikas segadust ja suuri vigu;
- antud variandi juures ei ületa ühel visiidil tehtavate süstete arv kahte süsti.

Vanus	Vaktsiini nimetus ja manustamise kordsus			
	Praeguses immuniseerimiskavas	B-hepatiidi vastu vaksineeritakse heksavaktsiiniga	Heksavaktsiinile lisandub HPV	Heksavaktsiinile ja HPV-le lisandub PCV
12 tundi	HepB1	HepB (ainult riskirühm) ¹	HepB (ainult riskirühm) ¹	HepB (ainult riskirühm) ¹
1–5 päeva	BCG	BCG	BCG	BCG
1 kuu	HepB2	-	-	-
2 kuud	RV1	RV1	RV1	RV1
3 kuud	DTPa-IPV-Hib1 + RV2	DTPa-IPV-Hib-HepB1 + RV2	DTPa-IPV-Hib-HepB1 + RV2	DTPa-IPV-Hib-HepB1 + RV2 + PCV1
4,5 kuud	DTPa-IPV-Hib2 + RV3	DTPa-IPV-Hib-HepB2 + RV3 ²	DTPa-IPV-Hib-HepB2 + RV3 ²	DTPa-IPV-Hib-HepB2 + RV3 ²
6 kuud	DTPa-IPV-Hib3 + HepB3	DTPa-IPV-Hib-HepB3	DTPa-IPV-Hib-HepB3	DTPa-IPV-Hib-HepB3 + PCV2
1 aasta	MMR1	MMR1	MMR1	MMR1 + PCV3
2 aastat	DTPa-IPV-Hib4	DTPa-IPV-Hib-HepB4	DTPa-IPV-Hib-HepB4	DTPa-IPV-Hib-HepB4
6-7 aastat	DTPa-IPV5	DTPa-IPV5	DTPa-IPV5	DTPa-IPV5
12 aastat	-	-	HPV1 ja HPV2 (ainult tütarlapsed)	HPV1 ja HPV2 (ainult tütarlapsed)
13 aastat	MMR2	MMR2	MMR2	MMR2
15-17 aastat	dTpa	dTpa	dTpa	dTpa
Täiskasvanutele	dT	dT	dT	dT

¹ Riskirühma kuuluvad HbsAg-positiivsetelt emadelt või raseduse ajal B-hepatiidi osas analüüsimate emadelt sündinud lapsed

² Kui on kasutusel kolmedoosiline RV-vaktsiin

Vaktsiinisüstete koguarv vanuses 0-18 aastat	12	9	11 (tütarlastel) 9 (poisslastel)	14 (tütarlastel) 12 (poisslastel)
--	----	---	-------------------------------------	--------------------------------------

Variand II

Selle variandi korral on immuniseerimiskavas esmane immuniseerimine DTP-IPV-Hib-HBV vaktsiiniga kahe doosiga vanuses 3 ja 5 kuud ning esimene tõhustusdoos vanuses 12 kuud. Ligikaudu sarnased immuniseerimiskavad on kasutusel Soomes ja Skandinaaviamaades, omakorda nendegi riikide immuniseerimiskavades on väikeseid erinevusi: näiteks soovitatakse Soomes vaktsineerida MMR vaktsiini esimese doosiga 12-18 kuu vanuses, Norras ja Taanis 15 kuu vanuses ja Rootsis 18 kuu vanuses. Siinkohal tuleb arvestada tõsiasjaga, et suur osa tänapäeval sünnitavaid naisi ei ole ise leetrid põdenud ning nende leetrite vastane immuunsus on kujundatud vaktsiinide poolt. Vaktsineeritud naistel on leetrite vastaste antikehade tiitrid mõnevõrra madalamad kui samaealistel leetrid põdenud naistel, sellest tulenevalt võib vaktsineeritud emadelt sündinud lastel olla imikueas passiivse immuunsuse kestus lühem (5). Tulenevalt sellest ei ole mõistlik lükata Eestis MMR vaktsiini 1. doosi manustamise vanust hilisemaks kui 12 kuud.

Variandi II eeliseks on ühe võrra väiksem süstete arv võrreldes variandiga I. Omakorda, 12 kuu vanuses tehtava visiidi käigus ulatub süstete arv kolmeni, mis ei pruugi olla paljudele lapsevanematele vastuvõetav.

Variandi II puudusteks on:

- immuniseerimiskava ei ole kooskõlas Eesti kehtiva 0-18 aastaste laste ennetavate tervisekontrollide kavaga, lisandub visiit 5 kuu vanuses (<https://www.riigiteataja.ee/akt/13263878> lisa 1);
- immuniseerimiskava muutused on suured ja võivad tekitada tervishoiutöötajate igapäevapraktikas segadust ja vigu;
- see immuniseerimiskava ei ole osaks sotsiaalsest normist, lapsevanemate hulgas võib süveneda soov oma laste vaktsineerimisest keelduda ja laste vaktsineerimisega hõlmatus võib väheneda.

Vanus	Vaktsiini nimetus ja manustamise kordsus			
	Praeguses immuniseerimiskavas	B-hepatiidi vastu vaktsineeritakse heksavaktsiiniga	Heksavaktsiinile lisandub HPV	Heksavaktsiini le ja HPV-le lisandub PCV
12 tundi	HepB1	HepB (ainult riskirühm)	HepB (ainult riskirühm)	HepB (ainult riskirühm)
1–5 päeva	BCG	BCG	BCG	BCG
1 kuu	HepB2	-	-	-
2 kuud	RV1	RV1	RV1	RV1

3 kuud	DTPa-IPV-Hib1 + RV2	DTPa-IPV-Hib-HepB1 + RV2	DTPa-IPV-Hib-HepB1 + RV2	DTPa-IPV-Hib-HepB1 + RV2 + PCV1
4,5 kuud	DTPa-IPV-Hib2 + RV3	-	-	-
5 kuud	-	DTPa-IPV-Hib-HepB2 + RV3 ³	DTPa-IPV-Hib-HepB2 + RV3 ²	DTPa-IPV-Hib-HepB2 + RV3 ² + PCV2
6 kuud	DTPa-IPV-Hib 3 + HepB 3			
1 aasta	MMR1	MMR1 ja DTPa-IPV-Hib-HepB3	MMR1 ja DTPa-IPV-Hib-HepB3	MMR1 ja DTPa-IPV-Hib-HepB3 + PCV3
2 aastat	DTPa-IPV-Hib4	-	-	-
4 aastat	-	DTPa-IPV-Hib4	DTPa-IPV-Hib4	DTPa-IPV-Hib4
6-7 aastat	DTPa-IPV5	-	-	-
12 aastat	-	-	HPV1 ja HPV2 (ainult tütarlapsed)	HPV1 ja HPV2 (ainult tütarlapsed)
13 aastat	MMR2	MMR2	MMR2	MMR2
14-15 aastat	-	dTpa5	dTpa5	dTpa5
15-17 aastat	dTpa6	-	-	-
Täis- kasvanutele	dT	dT	dT	dT
Vaktsiinisüste kogu arv vanuses 0-18 aastat	12	8	10 (tütarlastel) 8 (poisslastel)	13 (tütarlastel) 11 (poisslastel)

Ettepanekud:

Eksperdid soovivad immuniseerimiskava muuta vastavalt Variandile I sõltuvalt sellest missugused vaktsiinid immuniseerimiskavasse lülitatakse.

³ Kui on kasutusel kolmedoosiline RV vaktsiin

Kirjandus

1. ECDC. Vaccine Schedule. [Available from: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>.
2. WHO, Organization WH. WHO | Immunization Country Profile: World Health Organization; 2016 [Available from: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules.
3. Summary of WHO position papers - recommendations for routine immunization. [Available from: http://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table1.pdf?ua=1.
4. Scientific panel on childhood immunisation schedule: diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) vaccination [Available from: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0911_GUI_Scientific_Panel_on_Childhood_Immunisation_DTP.pdf.
5. Allam MF. New measles vaccination schedules in the European countries? J Prev Med Hyg. 2014;55(1):33-4.

Lisa

Ülevaade B-hepatiidi vaktsiini kasutamisest 31 EL/EEA riigi immuniseerimiskavades

B-hepatiidi vaktsiini võimaldatakse kõigile imikutele 22 riigis (Andorra, Austria, Belgia, Bulgaaria, Horvaatia, Küpros, Tšehhi, Eesti, Prantsusmaa, Saksamaa, Kreeka, Iiri, Itaalia, Läti, Leedu, Luksemburg, Holland, Poola, Portugal, Rumeenia, Slovakkia, Hispaania), lisaks on suures osas nendest riikides toimunud või toimumas nn *catch-up* teismeliste immuniseerimine, kusjuures Prantsusmaa kasutab 11-15aastaste vaksineerimisel kahedoosilist skeemi (0 ja 6 kuud). Maltal alustatakse riikliku immuniseerimiskava raames B-hepatiidi vaksineerimist alates 12 kuu vanusest. Ungaris vaksineeritakse teismelisi 13 a vanuses, lisaks vaksineeritakse riskirühma imikuid. Kuues riigis (Island, Norra, Rootsi, Soome, Taani, Ühendkuningriik) vaksineeritakse B-hepatiidi vastu vaid riskirühma imikuid: neid kes on sündinud HBsAg-positiivsetelt emadelt või teadmata immuunstaatusel emadelt, Rootsis ka neid, kelle vanemad pärinevad suurema B-hepatiidi levikuga piirkondadest. Nii oli Rootsis 2014. a seisuga B-hepatiidi vastu vähemalt 3 vaktsiinidoosiga vaksineeritud 41,7% 2-aastastest lastest (Folkhälsomyndigheten 2014). Hollandis otsustati 2011. aastal riskirühmade vaksineerimiselt üle minna universaalsele imikute vaksineerimisele, kuna laialdased riskirühmadele suunatud vaksineerimisprogrammid siiski ei täitnud oma eesmärki: hoolimata nende kasutuselevõtust alates 1989. a püsis B-hepatiiti haigestumus Hollandis üsna samal tasemel (Houweling et al. 2011).

Nendes 22 riigis, kus toimub kõigi imikute plaaniline vaksineerimine B-hepatiidi vastu, kasutatakse 16 riigis (Andorra, Austria, Belgia, Bulgaaria, Küpros, Tšehhi, Prantsusmaa, Saksamaa, Iiri, Itaalia, Läti, Luksemburg, Holland, Rumeenia, Hispaania, Slovakkia) heksavaktsiini. Vaksineerimist alustatakse reeglina kas 2 või 3 kuu vanuses ning kasutatakse mõnevõrra erinevaid ajakavasid, mis sobituvad vastava maa laste profülaktilise jälgimise ajakavaga ning teiste immuniseerimiste ajakavaga (vt tabel 2), Enamikus nendes riikides on olemas juhised B-hepatiidi vaktsiini manustamiseks nendele vastsündinutele, kes kuuluvad B-hepatiidi riskirühma.

Tabel 1. Sünnitajate arv, kes pole aastatel 2010-2014 raseduse ajal jälgimisel olnud (vastavalt Eesti Meditsiinilise Sünniregistri andmetele)

Maakond	2010		2011		2012		2013		2014	
	Sünnitajad kokku	Pole raseduse ajal jälgimisel olnud (%)	Sünnitajad kokku	Pole raseduse ajal jälgimisel olnud (%)	Sünnitajad kokku	Pole raseduse ajal jälgimisel olnud (%)	Sünnitajad kokku	Pole raseduse ajal jälgimisel olnud (%)	Sünnitajad kokku	Pole raseduse ajal jälgimisel olnud (%)
Eesti	15647	83 (0,5%)	14508	61 (0,4%)	13855	46 (0,3%)	13511	52 (0,4%)	13408	46 (0,3%)
Harjumaa	7589	27 (0,4)	7094	25 (0,4%)	6712	20 (0,3%)	6593	16 (0,2%)	6701	12 (0,2%)
Hiiumaa	85	0	83	1 (1,2%)	45	0	53	1 (1,9%)	56	1 (1,8%)

Ida-Virumaa	1253	12 (1,0%)	1193	7 (0,6%)	1220	4 (0,3%)	1244	6 (0,5%)	1171	11 (0,9%)
Jõgevamaa	294	1 (0,3%)	272	2 (0,7%)	254	1 (0,4%)	249	2 (0,8%)	245	3 (1,2%)
Järva maakond	339	2 (0,6%)	317	1 (0,3%)	270	1 (0,4%)	224	2 (0,9%)	272	1 (0,4%)
Läänemaa	222	3 (1,4%)	217	1 (0,5%)	191	0	187	0	170	1 (0,6%)
Lääne-Virumaa	656	8 (1,2%)	593	5 (0,8%)	590	1 (0,2%)	597	5 (0,8%)	498	4 (0,8%)
Põlvamaa	277	1 (0,4%)	252	2 (0,8%)	248	1 (0,4%)	216	1 (0,5%)	203	1 (0,5%)
Pärnumaa	946	1 (0,1%)	870	5 (0,6%)	833	5 (0,6%)	805	1 (0,1%)	800	3 (0,4%)
Raplamaa	414	0	352	0	309	0	326	0	289	2 (0,7%)
Saaremaa	320	2 (0,6%)	304	1 (0,3%)	285	1 (0,4%)	292	0	254	1 (0,4%)
Tartumaa	2134	12 (0,6%)	1934	8 (0,4%)	1866	6 (0,3%)	1829	12 (0,7%)	1777	4 (0,2%)
Valgamaa	280	8 (2,9%)	282	0	268	3 (1,1%)	263	4 (1,5%)	258	1 (0,4%)
Viljandimaa	493	2 (0,4%)	434	3 (0,7%)	446	2 (0,4%)	378	1 (0,3%)	429	0

Tabel 2. Heksavaktsiini (DTPa-IPV-HIb-HBV) kasutamise ajakavad erinevates Euroopa riikides

Riik	Ajakava
Andorra	2, 6 kuud (1. doos vastsündinule monovaktsiinina)
Austria	3, 4, 12 kuud
Belgia	8, 12, 16 nädalat; 15 kuud
Bulgaaria	2, 3, 4 kuud (1. doos vastsündinutele monovaktsiinina)*
Hispaania	2, 6 kuud (1. doos vastsündinule monovaktsiinina)**
Holland	2, 3, 4, 11 kuud
Iiri vabariik	2, 4, 6 kuud
Itaalia	3, 5-6, 11-13 kuud
Küpros	2, 4, 11 kuud
Luxembourg	2, 3, 13 kuud
Läti	2, 4, 6, 12-15 kuud
Prantsusmaa	2, 4, 11 kuud
Rootsi	3, 5, 12 kuud (riskirühmad)
Rumeenia	2, 6 kuud (1. doos vastsündinule monovaktsiinina)

Saksamaa	2, 3, 4, 11-14 kuud
Slovakkia	2, 4, 10 kuud (1. doos vastsündinule monovaktsiinina)
Tšehhi vabariik	9, 13, 17 nädalat; 18 kuud

*kasutusel kaks varianti, kas monovaktsiiniga skeemi järgi 0, 1, 6 kuud või kombineeritud skeem heksavaktsiiniga, kus manustatakse kokku 4 doosi, nendest 1. doos monovaktsiiniga vastsündinutele ja järgmised 3 doosi heksavaktsiiniga vastavalt tabelis toodud vanustele

** ECDC andmebaasi andmetel ainult riskirühmadele, WHO andmebaasis vastavat täpsustust ei ole toodud