

Jorma Paavonen, Pekka Nieminen ja Antti Mäkitie

Hyötyisivätkö myös aikuiset HPV-rokotteesta?

Kansallisen HPV-rokotusohjelman ensisijaisena kohderyhmänä ovat 10–12-vuotiaat koululaiset. Terveystenhuollon ammattilaiset joutuvat käytännön kliinisessä työssään kohtaamaan kuitenkin jatkuvasti aikuisia, joita ei ole rokotettu mutta jotka haluavat tietää HPV-rokotuksella saavutettavasta terveyshyödyistä. Näyttöön perustuvaa suositusta aikuisten HPV-rokotuksesta ei toistaiseksi ole. Tarkastelemme tässä katsauksessamme aikuisten HPV-rokottamista nimenomaan yksilötasolla. Mahdollisena kohderyhmänä voisivat olla potilaat, joilta hoidetaan kohdunkaulasyövän esiaste, koska rokotus estää uutta infektiota ja esiasteen uusiutumista. Myös henkilöt, joita ei ole rokotettu kouluikäisenä kansallisessa HPV-rokotusohjelmassa voisivat muodostaa tietyissä valikoiduissa tapauksissa kohderyhmän. HIV-positiivisille aikuisille tätä suositellaan myös.

Ihmisen papilloomaviruksen (human papillomavirus, HPV) genotyypejä tunnetaan yli 200, joista nelisenkymmentä voi esiintyä sukuelinten alueella ja aiheuttaa kohdunkaulan ja anogenitaalialueen infektiota, jotka pitkittyessään voivat edetä kohdunkaulan, ulkosynnyttimien, vaginan, peniksen tai peräaukon syöviksi. Myös osa suunielusyövistä on papilloomaviruksen aiheuttamia. HPV-tyypit jaetaan suuren ja pienen riskin HPV-tyyppisiin. Tärkeimmät suuren riskin HPV-tyypit ovat 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58. Pienen riskin HPV-tyypit 6 ja 11 aiheuttavat kondyloomia ja kurkunpään papilloomia. HPV-rokote ehkäisee tehokkaasti HPV:n aiheuttamaa tautitaakkaa. Koska HPV-rokotteet ovat ehkäiseviä, kansallisen rokotusohjelman ensisijainen kohderyhmä ovat nuoret koululaiset. Rokotteen tehosta on kertynyt näyttöä myös iäkkäämpänä rokotettujen osalta (1,2).

Vasta-ainemuodostus

HPV-infektio alkaa, kun virus pääsee epiteelin tyvisoluihin kohdunkaulakanavan vaurioherkällä muuntumisalueella tai epiteelin haavau-

masta tai mikroleesiosta. Produktiivisessa HPV-infektiossa HPV:n infektoimat solut erilaistuvat kohti epiteelin pintaa, jolloin HPV-partikkeleita eli virioneja vapautuu infektoimaan uusia soluja. Suuren riskin HPV-tyypit aiheuttavat persistoivan ei-produktiivisen infektion, johon ei liity HPV-virionituotantoa. HPV-DNA voi integroitua kohdesolun DNA:han, mikä johtaa hallitsemattomaan solujakautumiseen tyvisolukerroksessa sekä premalignin muutoksen ja syövän syntymiseen. Vahvoissa esiastemuutoksissa ei enää tapahdu HPV-virionituotantoa, jolloin myös tarttuvuus vähenee tai poistuu (3).

Luonnollisen HPV-infektion jälkeiset vasta-aineet eivät riitä suojaamaan uudelta tai uusiutuvasta HPV-infektiolta. Miehillä luonnollisen HPV-infektion synnyttämät vasta-ainepitoisuudet ovat pienempiä kuin naisilla. Näyttöä HPV-rokotteen hyvästä immunogeenisuudesta on kertynyt myös iäkkäämpien osalta jo satunnaistetuista tehotutkimuksista alkaen (1,2). Aikaisemmin rokottamattomilla 25-vuotiailla naisilla sekä bivalenttisen että yhdeksänvalenttisen HPV-rokotteen indusoimien vasta-ainepitoisuuksien rokotteen sisältämiä HPV-tyyppiä

kohtaan on raportoitu olevan merkittävästi (10–100 kertaa) suurempia verrattuna luonnollisen HPV-infektion indusoimiin pitoisuuksiin (4). Neutraloivien vasta-aineiden erittyminen limakalvolle rokotuksen myötä on tärkeää iästä riippumatta, koska ne estävät HPV:n tarttumista limakalvon mikrolesioihin (5), vaikkei rokotamisella olekaan terapeuttista vaikutusta jo syntyneeseen infektiin tai solumuutokseen.

HPV-infektioon liittyvien syöpien epidemiologiaa

Kohdunkaulasyöpä. HPV:n aiheuttama tautitaakka on suuri (6). Maailmanlaajuisesti kohdunkaulasyöpä on yksi naisten yleisimmistä syöivistä, ja siihen kuolee vuosittain noin 340 000 naista, Euroopassakin noin 26 000. Vuonna 2021 Suomessa todettiin 212 kohdunkaulasyöpää, ja tautiin kuoli 55 naista (7). Vaikka määrä ei ole suuri, potilaita on yhä enemmän etenkin nuoremmassa ikäryhmässä, joissa esiintyvyys lähentelee jo tilannetta ennen organisoidun joukkotarkastustoiminnan alkua 1960-luvulla. Syöpärekisterin mukaan kohdunkaulasyöpää todettiin eniten 50–59-vuotiailla ennen joukkotarkastusten aloittamista ja nykyisin 30–39-vuotiailla (7).

Kohdunkaulasyövän esiasteita hoidetaan Suomessa vuosittain kolmisen tuhatta (8). HPV:n tautitaakkaa lisäävät muut genitaalialueen syövät (vulva-, vagina-, anus- ja penisyöpä) sekä etenkin suunielusyöpä. Näitä muita syöpiä todetaan Suomessa vuosittain noin 500 (vulva- 120, vagina- 26, anus- 63, penis- 44 ja suunielusyöpä 248) (7). HPV:n syyosuus niissä on 31–88 %. Näille muille syöville ei ole toimivaa seulontatestiä ja organisoitua joukkotarkastusta väestötasolla.

Suunielusyöpätapaukset ovat voimakkaasti lisääntyneet viime vuosina sekä Suomessa että muualla, ja HPV aiheuttaa niistä lähes puolet (9). Suunielusyöpien HPV-positiivisuus kuitenkin vaihtelee maantieteellisesti ja on suurin Pohjois-Amerikassa. Tutkimustuloksia arvioitaessa on huomioitava, että kasvainkudoksen immunohistokemialliseen p16INK4a-värjäykseen perustuva HPV-syyosuus on menetelmän epätarkkuuden vuoksi suurempi kuin käytet-

täessä menetelmiä, jotka tunnistavat eri HPV-tyyppien DNA:n tai RNA:n (10).

HPV-rokote lapsille ja nuorille

HPV-rokotteen kehittäminen ja implementointi HPV:n aiheuttaman tautitaakan primaaripreventioon on merkittävä innovaatio ja menestystarina (11,12). Ensimmäisen polven HPV-rokotteita ovat bivalenttinen (Cervarix, HPV-tyypit 16 ja 18) ja nelivalenttinen (Gardasil, HPV-tyypit 6, 11, 16, 18) rokote (13,14). Yhdeksänvalenttinen rokote (Gardasil 9, HPV-tyypit 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) edustaa tämän ryhmän toista polvea (15). HPV-rokotteet ovat ehkäiseviä, eivät siis hoitavia. Ne on osoitettu turvallisiksi, eivätkä ne aiheuta esimerkiksi raskaushäiriöitä tai sikiövaurioita (12,16). HPV-rokottaminen on liitetty tiettyihin harvinaisiin oireyhtymiin, esimerkiksi pystyasennon provosoimaan takykardiaan (POTS), krooniseen väsymysoireyhtymään (CFS), munasarjojen toiminnan ennenaikaiseen hiipumiseen (POI) ja Guillain-Barrén oireyhtymään, mutta tutkimusnäyttöä syy-yhteydestä ei ole (12).

Rokotteen teho. Näyttö HPV-rokotteen tehosta kohdunkaulasyövän ehkäisemisessä on vahva (17–19). Tämä on linjassa sen kanssa, mitä globaalit tehotutkimukset osoittivat vuosituhannen alussa, kun päätetapahtumina olivat kohdunkaulasyövän vaikea esiaste ja muiden anogeenitaalialueen syöpien esiasteet (20–23). Organisoidun ja kattavan rokotusohjelman myötä kohdunkaulasyövän ja sen esiasteiden ilmaantuvuus väestötasolla on vähentynyt monissa maissa merkittävästi (24).

Suomessa HPV-rokotetut naiset ovat nyt tulossa joukkotarkastusikään, joten on mahdollista yksinkertaistaa seulontaohjelmaa ja vähentää seulontakertojen määrää, joskaan organisoidusta seulonnasta ei voida luopua (25,26). Suomalaisen paikkakuntasatunnaistetun tutkimuksen mukaan HPV-tyyppien 16 ja 18 esiintyvyys väheni merkittävästi kahdeksan vuotta rokottamisen jälkeen bivalenttisen HPV-rokotteen saaneiden joukossa, vaikka nämä HPV-tyypit eivät hävinneetkään kokonaan. Kyseisellä rokotteella oli ristisuoja vaikutus genotyypeille HPV31 ja

HPV45. Lisäksi monien muiden suuren riskin HPV-tyyppien (52 ja 66) suhteellinen esiintyvyys lisääntyi (27).

Rokotusohjelma Suomessa. Suomessa bivalenttinen HPV-rokote otettiin kansalliseen rokotusohjelmaan vuonna 2013 kohderyhmänä 10–12-vuotiaat tytöt. Poikien rokottaminen alkoi vuonna 2020. Rokottaminen tapahtuu kouluissa maksuttomasti kansallisen rokotusohjelman puitteissa. Ne, jotka eivät saa rokotetta rokotusohjelman puitteissa, voivat ostaa sen apteekista.

Rokote tehoaa parhaiten, kun se annetaan nuorille, jolloin suuri osa ei vielä ole altistunut rokotteeseen sisältämille HPV-tyypeille. Huomatakoon, että serologisten tutkimusten mukaan lapsistakin osa on altistunut HPV:lle jo varhaislapsuudessa (28). Esimerkiksi 1–3-vuotiaista vain vajaat 60 % oli täysin seronegatiivisia limakalvoilla tavattaville HPV-tyypeille.

Suomalaistutkimuksen mukaan odottavan äidin HPV-vasta-aineet siirtyvät vastasyntyneelle lapselle, mutta häviävät ensimmäisen elinvuoden aikana. Saksalaistutkimuksessa todettiin, että 53 % lapsista oli HPV6/11/16/18/45-seropositiivisia, vaikka lasten äidit olivat syntymähetkellä seronegatiivisia, mikä kertoo lasten omien HPV-vasta-aineiden synnystä varhaisen HPV-infektion seurauksena (29). Nämä kaksi tutkimusta ovat vertailukelpoisia, koska seeruminäytteet on tutkittu samassa laboratoriossa.

Juveniili kurkunpään papillooma (juveniile onset recurrent respiratory papillomatosis, JORRP) on harvinainen mutta vaikea ja invalidisoina HPV-tyyppien 6 ja 11 aiheuttama tauti, joka tarttuu alatiesynnytyksessä. Sekä Australiassa että Yhdysvalloissa taudin ilmaantuvuus on vähentynyt voimakkaasti HPV-rokotusohjelman myötä. Yhdelläkään nelivalenttisen HPV-rokotteeseen saaneiden äitien lapsista ei todettu kurkunpään papilloomaa, kun taas rokottamattomien äitien lasten joukossa ilmaantuvuus pysyi muuttumattomana (30,31).

Rokotuskattavuus. Suuri rokotuskattavuus parantaa sukupuolineutraalin HPV-rokotusohjelman vaikuttavuutta laumasuojan vuoksi. Vähintään yhden HPV-rokoteannoksen on Suomessa saanut noin 80 % tytöistä ja noin 70 %

Ydinasiat

- ▶ Yksilötasolla myös aikuisen HPV-rokottamista voidaan harkita sen tarjoamien terveyshyötyjen takia ja koska uuden tartunnan vaara on olemassa.
- ▶ Rokottaminen ei vaadi edeltävää HPV-testausta eikä aiheuta mahdollisesti jo syntyneen solumuutoksen pahenemista.
- ▶ Aikuisen HPV-rokottaminen voi vähentää HPV:n tartuttamista, koska neutraalivat vasta-aineet vähentävät HPV:n erittymistä.

pojista. HPV-rokotuskattavuus on merkittävästi suurempi muissa Pohjoismaissa verrattuna Suomeen (32). Esimerkiksi Ruotsissa rokotuskattavuus on tyttöjen osalta 92 % ja poikien osalta 88 % (33).

Rokotuskattavuudessa on myös merkittäviä alueellisia eroja. Esimerkiksi vuonna 2009 syntyneiden tyttöjen rokotuskattavuus oli Pohjois-Savossa 88 % ja Pohjanmaalla noin 70 % (32,34). Poikien rokotuskattavuus on parempi (65–70 %) kuin ennalta odotettiin.

Suureen suomalaisen paikkakuntasatunnaisuuteen perustuva matemaattinen mallintaminen osoitti, että sukupuolineutraali HPV-rokotusstrategia vaatii vähintään 75 %:n rokotuskattavuuden, jotta väestötasolla saavutetaan riittävä laumasuoja häätämään onkogeenniset HPV-tyypit 20–30 vuodessa (35).

Monissa maissa kansalliseen rokotusohjelmaan kuuluu täydennysrokottaminen 26 vuoden ikään saakka (esimerkiksi Australia, Yhdysvallat, Yhdistynyt kuningaskunta, Norja) tai riskiryhmien rokottaminen ainakin 26 vuoden ikään saakka (36). Ruotsissa tarjotaan HPV-rokote naisille ensimmäisen kohdunkaulasyövän seulonnan yhteydessä. Suuri rokotuskattavuus kansallisessa rokotusohjelmassa ja rokottaminen ensimmäisen kohdunkaulasyövän seulonnan yhteydessä 23–26 vuoden iässä on strategia, jolla Ruotsi pyrkii eliminoimaan kohdunkaulasyövän muutamassa vuodessa (37).

Jo pari vuotta sitten Ilkka Kalliala ym. esit-

TAULUKKO 1. Yhdysvaltojen HPV-rokotussuositus (Center for Disease Control and Prevention) (57).

Ikäryhmä	Suositus
11–12-vuotiaat (mahdollista rokottaa jo yhdeksänvuotiaana)	Kansallinen rokotusohjelma (2 annosta)
13–26-vuotiaat	Aikaisemmin rokottamattomien henkilöiden ns. täydennysrokottaminen (3 annosta)
27–45-vuotiaat	Aikaisemmin rokottamattomien henkilöiden rokottaminen jaetun päätöksen- teen (shared clinical decision making) perusteella (3 annosta)

tivät Aikakauskirjan pääkirjoituksessa kysymyksen aikuisille annettavan HPV-rokotuksen ajankohdasta ja totesivat, että tutkimusnäyttö ei puolla yli 25-vuotiaiden naisten rokottamista väestötasolla (38). Kuinka asiaa tulisi tarkastella yksilötasolla?

Aikuisten HPV-rokottaminen

Nykyisissä HPV-rokotussuosituksissamme ei oteta kantaa aikuisten rokottamiseen (38). Suhtautuminen aikuisten naisten ja miesten HPV-rokottamiseen kuitenkin muuttuu. Esimerkiksi Yhdysvalloissa ja Kanadassa HPV-rokotussuositus jatkuu 45 vuoden ikään saakka. **TAULUKOSSA 1** esitetään yhteenveto Yhdysvaltain CDC:n HPV-rokotussuosituksesta. Huomattakoon, että rokotetta suositellaan yksilötasolla myös aikaisemmin rokottamattomille 27–45-vuotiaille jaetun päätöksenteon perusteella (shared clinical decision making), koska rokote suojaa uusilta HPV-infektioilta ja koska HPV-altistusta tapahtuu myös vanhemmalla iällä (39–41). Erityisen riskiryhmän muodostavat HIV-positiiviset aikuiset, joille tulisi suositella HPV-rokotusta ainakin 27 vuoden ikään saakka ja jopa iästä riippumatta. Rokottamista tulisi suositella heti, kun HIV-diagnoosi on tehty (42).

HPV:lle jo altistuneiden aikuisten rokottamisesta ei ole osoitettu terveyshaittoja (3,43). Vaikka HPV-rokote ei ole terapeuttinen, sen ei myöskään ole todettu aiheuttavan mahdollisesti jo ilmaantuneiden HPV:n aiheuttamien solumuutosten pahenemista (44). Vallitsevien suositusten mukaan aikuisen HPV-rokottaminen ei edellytä edeltävää HPV-testausta, koska ”testaa ja rokota”-strategia voi johtaa turhaan tutkimus- ja hoitokierteeseen, josta on enemmän haittaa kuin hyötyä (25). Tämä koskee eri-

tyisesti alle 30-vuotiaita, joilla HPV-infektion spontaani paranemistaipumus on suuri.

HPV:lle altistuneiden osuus väestössä lisääntyy iän myötä, jolloin vastaavasti ehkäisevän rokotteen teho HPV16/18-liitännäistä tautitaakkaa vastaan vähenee. Tämä pätee jo aikaisemmin altistuneisiin, mutta rokote suojaa silti muiden HPV-tyyppien aiheuttamilta infektioilta (1). Yhdelle tai useammalle suuren riskin HPV-tyypille oli 21–25-vuotiaiden ikäryhmässä altistunut keskimäärin 20 %, mutta yksilölliset erot voivat olla suuria (1). Yhdeksänvalenttisen HPV-rokotteen immunogeenisuus vanhemmassa ikäryhmässä (27–45-vuotiaat) oli yhtä hyvä kuin nuoremmassa ikäryhmässä (16–26-vuotiaat) (2). Kolmannen vaiheen tehotutkimuksissa todettiin, että sekä bi- että nelivalenttisen HPV-rokotteen teho vaikeita kohdunkaulasyövän esiasteita vastaan oli 25–45-vuotiaiden aikaisemmin HPV:lle altistumattomien naisten osalta yhtä hyvä kuin nuorempienkin (45,46).

Aikuisen rokottamisen yksi tärkeä tavoite on estää viruksen tarttuminen toisesta anatomisesta kohdasta muun muassa vaurioherkälle kohdunkaulakanavan muuntumisalueelle eli niin sanotun autoinokulaation estäminen (3,5).

Muita tilanteita, joissa aikuisten HPV-rokottamista voidaan harkita

Haluamme nostaa esiin muitakin klinisiä tilanteita, joissa etulinjassa työskentelevien terveydenhuollon ammattilaisten olisi hyvä muistaa HPV-rokottaminen. Korostamme, että nämä suositukset ovat alustavia eivätkä vielä perustu vahvaan tieteelliseen näyttöön.

Aikuisen rokottaminen saattaa vähentää HPV-tartunnan edelleen tartuttamisen vaaraa, koska vasta-aineet neutraloivat infektiivisiä

TAULUKKO 2. Yhteenvedo tilanteista, joissa klinikko voi yksilötasolla harkita aikuisen HPV-rokottamista.

Kliininen tilanne	HPV-rokotuksen tavoite	Päätelmä
Sähkösilmmukakonisatio/CIN II–III	Uuden tartunnan ja taudin uusiutumisen estäminen	RCT tarpeen, alustavat havainnot puoltavat Merkittävä tavoite yksilötasolla
Laaja-alainen VIN II–III	Uuden tartunnan ja taudin uusiutumisen estäminen	RCT tarpeen, alustavat havainnot puoltavat Merkittävä tavoite yksilötasolla
25–45-vuotias nainen (esimerkiksi uusi parisuhde)	Tartunnan estäminen	RCT puoltaa Merkittävä tavoite yksilötasolla
Ei rokotettu kansallisessa rokotusohjelmassa	Tartunnalta suojaaminen	Terveyshyöty todennäköinen
HIV-positiivinen aikuinen	Tartunnalta suojaaminen	Yleinen suositus

CIN = kohdunkaulan epiteelinsisäinen neoplasia; VIN = vulvan epiteelinsisäinen neoplasia; RCT = satunnaistettu kontrolloitu tutkimus

viruspartikkeleita, jolloin myös jo altistuneen henkilön viruksen tartuttavuus voi estyä tai vähentyä (5,47). Tällä voi olla merkitystä etenkin tilanteissa, joissa on kyseessä esimerkiksi uusi parisuhde.

Alustavien tutkimustulosten mukaan kohdunkaulasyövän esiasteiden hoidon jälkeinen HPV-rokotus estää merkittävästi, jopa yli 80 %, hoidetun kohdunkaulasyövän esiasteen uusiutumisista (48,49). Rokote estää taudin uusiutumista estämällä uutta HPV-infektiota. Tämä on tärkeä havainto, koska syövän esiasteen kirurgiseen hoitoon eli sähkösilmmukakonisaatioon liittyy komplikaatioita (verenvuoto, infektio, arpeutuminen) ja erityisesti toistuvat hoidot lisäävät merkittävästi ennenaikaisen synnytyksen vaaraa (50). Meta-analyyysien mukaan tarvitaan kuitenkin suurempia satunnaistettuja tutkimuksia ennen kuin HPV-rokottamista voidaan systemaattisesti suositella kaikille potilaille kohdunkaulasyövän esiasteiden hoidon yhteydessä tai heti sen jälkeen (48,49). Sellaisia tutkimuksia on jo käynnissä, joten pian saadaan vastaus kysymykseen, voidaanko HPV-rokotus liittää esiastehoitoihin. Ruotsissa suositellaan jo HPV-rokotusta kohdunkaulasyövän vaikean esiasteen sähkösilmmukakonisaation jälkeen (51).

HPV-infektion estäminen ja siten taudin uusiutumisvaaran vähentäminen rokotuksella on tärkeä tavoite myös ulkosynnyttinten vaikeiden esiasteiden (vulvan epiteelinsisäinen neoplasia, VIN II–III) osalta, koska näiden muutosten

hoito on ongelmallista, traumatisoivaa ja paraneminen hidasta. VIN II–III:n uusiutumisen riski on suuri eikä seulontatestiä ole, joten potilaille tehdään usein toistuvia kajoavia tutkimuksia (kolposkopiabiopsiat) ja hoitoja, joihin liittyy komplikaatioita kuten haavatulehduksia, kiputiloja ja kudosten arpeutumista.

Suunielusyövän osalta tilanne on erilainen. Seulonnat eivät ole mielekkäitä, koska syövän kliinisiä esiasteita ei todeta, ja tämän syövän lisääntyvä ilmaantuminen koskettaa juuri niitä ikäluokkia, jotka eivät ole saaneet HPV-rokotetta rokotusohjelmassa.

Viime vuonna päivitettyssä Käypä hoito-suosituksessa nostetaan esille HIV-positiiviset aikuiset ja todetaan, että HPV-rokotus on turvallinen ja saa aikaan toivotun immuunivasteen myös HIV-positiivisille naisille ja miehille. HPV-rokotusta suositellaankin kaikille 13–27-vuotiaille HIV-positiivisille (42). Peräaukko- ja kohdunkaulasyöpien ilmaantuvuus on HIV-positiivisten joukossa huomattavasti suurempi kuin muussa väestössä (42,52). Miesten kanssa seksiä harrastavilla miehillä on myös suurentunut riski saada HPV-infektio, peräaukkosyöpä sekä hoidon jälkeen uusiutuvia esiastemuutoksia. Nelivalenttinen HPV-rokote vähensi heidän joukossaan peräaukon kondyloomien ja syövän esiasteiden uusiutumia (53,54).

Aikuisten HPV-rokottamiseen liittyy vielä useita avoimia kysymyksiä. Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen mukaan HPV-peräisen syö-

TAULUKKO 3. Yleisiä näkemyksiä aikuisten HPV-rokottamisen puolesta ja sitä vastaan.

Puolesta
HPV-rokote on turvallinen.
Aikuisen HPV-rokottaminen ei vaadi HPV-testausta.
HPV-rokote ei pahenna jo syntynyttä HPV:n aiheuttamaa soluvauriota.
Hyötyä voi olla sekä HPV:lle altistuneille että sille altistumattomille henkilöille uusien HPV-infektioiden estämisessä.
HPV-rokote näyttää estävän uuden HPV-infektion ja siten kohdunkaulasyövän esiasteen uusiutumista esiasteen hoidon jälkeen.
Vastaan
Aikuisen HPV-rokotus ei kuulu kansalliseen rokotosohjelmaan eikä ole Kela-korvattava.
Rokotussuositus on kolme pistosta kaikille 15-vuotiaille ja sitä vanhemmille (9–14-vuotiaille kaksi annosta).
HPV-rokote ei ole hoitava, joten se ei tehoa olemassa olevaan solumuutokseen.
Aikuisen HPV-rokottaminen voi johtaa turhaan HPV-testaukseen, mikä voi johtaa seurantakierteeseen ja lisätä ahdistusta.
Tutkimustulokset HPV-rokotuksen tehosta esiasteen uusiutumisen estossa hoidon jälkeen ovat alustavia.

vän riski näyttäisi olevan suurentunut niillä, joiden puolisoiilla on ollut HPV-positiivinen syöpä (55). Näytön aste tästä on kuitenkin vielä pieni, ja tarvitaan lisää tutkimusta. Samoin on toistaiseksi epäselvää, mikä on rokotuksen teho HPV-peräisen suunielusyövän hoidon jälkeen. Tämä kysymys on kiinnostava muun muassa siksi, että näillä potilailla on suurentunut riski saada toinen syöpä lähengitysteihinsä (56).

JORMA PAAVONEN, senioriprofessori, synnytysten ja naistentautien erikoislääkäri
Lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

PEKKA NIEMINEN, dosentti, synnytysten ja naistentautien erikoislääkäri
Lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

ANTTI MÄKITIE, professori, ylilääkäri
Helsingin yliopisto ja HUS, Pää- ja kaulakeskus, korva-, nenä- ja kurkkutaudit, ONCOSYS-tutkimusohjelma, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

Lopuksi

HPV-infektioiden esiintyvyys väestössä lisääntyy iän myötä HPV-altistuneisuuden lisääntymisen takia, mutta HPV-rokotteen teho ei silti häviä. Kliinisessä vastaanottotyössä tulee eteen tilanteita, joissa aikuisen HPV-rokottamista voidaan harkita yksilötasolla (**TAULUKKO 2**). Jaettu päätöksenteko edellyttää HPV-rokotuksen hyötyjen ja haittojen arvioimista (**TAULUKKO 3**). Rokotteella saadaan aikaan hyvä suoja niitä HPV-tyyppejä vastaan, joille altistumista ei vielä ole tapahtunut. HPV-diagnostiikka on kuitenkin viime aikoina kehittynyt ja automatisoitunut, ja HPV-testausta tarvitaan sekä rokotosohjelman tehon arvioimisessa väestötasolla että rokotosohjelman seurauksena tapahtuvan rokotteeseen kuulumattomien muiden suuren riskin HPV-tyyppien suhteellisen osuuden suurenemisen takia.

Käynnissä olevat tutkimukset vastaavat kysymykseen, voidaanko HPV-rokotus liittää osaksi esiasteen hoitoprosessia. Suomalaisten, ruotsalaisten ja brittiläisten tutkijoiden satunnaistetun kontrolloidun NOVEL-tutkimuksen tuloksia saadaan jo tämän vuoden aikana. Muita kohderyhmiä ovat henkilöt, jotka eivät ole ottaneet HPV-rokotetta kansallisen rokotosohjelman puitteissa sekä HIV-positiiviset henkilöt. Korostamme, että HPV-rokotuksesta huolimatta on tärkeää osallistua organisoituun kohdunkaulasyövän seulontaohjelmaan. ■

VASTUUTOIMITTAJA
Seppo Meri

SIDONNAISUUDET
Jorma Paavonen: Ei sidonnaisuuksia
Pekka Nieminen: Luottamustoimet (Past-President, European Federation for Colposcopy)
Antti Mäkitie: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (MSD Oy), Merck Oy

KIRJALLISUUTTA

1. Apter D, Wheeler CM, Paavonen J, ym. Efficacy of human papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer in young women: final event-driven analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. *Clin Vaccine Immunol* 2015;22:361–73.
2. Joura EA, Ullied A, Vandermeulen C, ym. Immunogenicity and safety of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women 27–45 years of age compared to women 16–26 years of age: an open-label phase 3 study. *Vaccine* 2021;39:2800–9.
3. Reuschenbach M, Doorbar J, Del Pino M, ym. Prophylactic HPV vaccines in patients with HPV-associated diseases and cancer. *Vaccine* 2023;41:6194–205.
4. Arroyo Muhr LS, Eklund C, Lagheden C, ym. Head-to-head comparison of bi- and nonavalent human papillomavirus vaccine-induced antibody responses. *J Infect Dis* 2022;226:1195–9.
5. Vorsters A, Van Damme P, Bosch FX. HPV vaccination: are we overlooking additional opportunities to control HPV infection and transmission? *Int J Infect Dis* 2019;88:110–2.
6. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer* 2017;141:664–70.
7. Syöpätalastosovellus. Syöpätapaukset 1953–2021. Helsinki: Suomen syöpärekisteri. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/>.
8. Seuloaohjelman vuosikatsaus 2023. Helsinki: Suomen syöpärekisteri 2023. https://syoparekisteri.fi/assets/files/2023/07/Kohdunkaulasyovan-seuloaohjelman-vuosikatsaus_2023.pdf.
9. Jouhi L, Halme E, Irjala H, ym. Epidemiological and treatment-related factors contribute to improved outcome of oropharyngeal squamous cell carcinoma in Finland. *Acta Oncol* 2018;57:541–51.
10. Lu Y, Clifford GM, Fairley CK, ym. Human papillomavirus and p16(INK4a) in oropharyngeal squamous cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2024;154:830–41.
11. Frazer IH. The HPV vaccine story. *ACS Pharmacol Transl Sci* 2019;2:210–2.
12. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, December 2022. *Weekly Epidemiol Rec* 2022;97:645–72. <https://who.int/publications/i/item/who-wer9750-645-672>.
13. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, ym. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928–43.
14. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, ym. 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* 2009;374:301–14.
15. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, ym. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015;372:711–23.
16. Scheller NM, Pasternak B, Molgaard-Nielsen D, ym. Quadrivalent HPV vaccination and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2017;376:1223–33.
17. Lei J, Ploner A, Elfstrom KM, ym. HPV Vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 2020;383:1340–8.
18. Lehtinen M, Lagheden C, Luostarinen T, ym. Human papillomavirus vaccine efficacy against invasive, HPV-positive cancers: population-based follow-up of a cluster-randomised trial. *BMJ Open* 2021;11:e005669.
19. Luostarinen T, Apter D, Dillner J, ym. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int J Cancer* 2018;142:2186–7.
20. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, ym. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017;390:2143–59.
21. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, ym. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012;13:89–99.
22. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, ym. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011;365:1576–85.
23. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, ym. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369:1693–702.
24. Drolet M, Benard E, Perez N, ym. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2019;394:497–509.
25. Bosch FX, Robles C, Diaz M, ym. HPV-FASTER: broadening the scope for prevention of HPV-related cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13:119–32.
26. Lehtinen M, Pimenoff VN, Nedjai B, ym. Assessing the risk of cervical neoplasia in the post-HPV vaccination era. *Int J Cancer* 2023;152:1060–8.
27. Pimenoff VN, Gray P, Louvanto K, ym. Ecological diversity profiles of non-vaccine-targeted HPV types after gender-based community vaccination efforts. *Cell Host Microbe* 2023;31:1921–9e3.
28. Loenenbach A, Pawlita M, Waterboer T, ym. Seroprevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus (HPV) types among children and adolescents in the general population in Germany. *BMC Infect Dis* 2022;22:44.
29. Syrjänen S, Waterboer T, Rintala M, ym. Maternal HPV-antibodies and seroconversion to HPV in children during the first 3 years of life. *Sci Rep* 2022;12:2227.
30. Novakovic D, Cheng ATL, Zurynski Y, ym. A Prospective study of the incidence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis after implementation of a national HPV vaccination program. *J Infect Dis* 2018;217:208–12.
31. Meites E, Stone L, Amiling R, ym. Significant declines in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis following Human Papillomavirus (HPV) vaccine introduction in the United States. *Clin Infect Dis* 2021;73:885–90.
32. Paavonen J, Mäkitie A. HPV:n aiheuttamat syövät voidaan hävittää parantamalla rokotuskattavuutta. *Duodecim* 2022;138:1764–6.
33. Smittskydd och beredskap. Vaccinationer i skolan – information till elevhälsans medicinska insats (EMI). Tukholma: Folkhälsomyndigheten 2023.
34. Infektiaudit ja rokotukset. HPV-rokotuskattavuus. Helsinki: Terveystieteen ja hyvinvoinnin laitos 2023. <https://thl.fi/fi/web/infektiaudit-ja-rokotukset/rokokteet-a-o/hpv-eli-papillomavirusrokote/hpv-rokotuskattavuus>.
35. Vanska S, Luostarinen T, Baussano I, ym. Vaccination with moderate coverage eradicates oncogenic human papillomaviruses if a gender-neutral strategy is applied. *J Infect Dis* 2020;222:948–56.
36. Martinez-Gomez X, Curran A, Campins M, ym. Multidisciplinary, evidence-based consensus guidelines for human papillomavirus (HPV) vaccination in high-risk populations, Spain, 2016. *Euro Surveill* 2019;24:1700857.
37. Dillner J, Elfstrom KM, Baussano I. Prospects for accelerated elimination of cervical cancer. *Prev Med* 2021;153:106827.
38. Kalliala I, Lehtinen M, Nieminen P. Milloin HPV-rokote aikuiselle? *Duodecim* 2021;137:217–9.
39. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Adolescent Health Care, American College of Obstetricians and Gynecologists' Immunization, Infectious Disease, and Public Health Preparedness Expert Work Group. Human papillomavirus vaccination: ACOG committee opinion, number 809. *Obstet Gynecol* 2020;136:e15–21.
40. Human papillomavirus vaccine: Canadian immunization guide. Public Health Agency of Canada. <https://canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-9-human-papillomavirus-vaccine.html#a5>.
41. Meites E, Gee J, Unger E, ym. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases: human papillomavirus. Atlanta: National Center for Immunization and Respiratory Diseases 2021. <https://cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hpv.html>.
42. Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosyntyntien solumuutokset. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2023 [päivitetty 10.8.2023]. www.kaypahoito.fi.
43. Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, ym. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind,

- randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:1154–68.
44. Haupt RM, Wheeler CM, Brown DR, ym. Impact of an HPV6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine on progression to cervical intraepithelial neoplasia in seropositive women with HPV16/18 infection. *Int J Cancer* 2011;129:2632–42.
 45. Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, ym. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet* 2014;384:2213–27.
 46. Castellsague X, Munoz N, Pitisuttithum P, ym. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24–45 years of age. *Br J Cancer* 2011;105:28–37.
 47. MacCosham A, El-Zein M, Burchell AN, ym. Protection to self and to one's sexual partner after human papillomavirus vaccination: preliminary analysis from the TRAP-HPV study. *Sex Transm Dis* 2022;49:414–22.
 48. Kechagias KS, Kalliala I, Bowden SJ, ym. Role of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV infection and recurrence of HPV related disease after local surgical treatment: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2022;378:e070135.
 49. Eriksen DO, Jensen PT, Schroll JB, ym. Human papillomavirus vaccination in women undergoing excisional treatment for cervical intraepithelial neoplasia and subsequent risk of recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2022;101:597–607.
 50. Athanasiou A, Veroniki AA, Efthimiou O, ym. Comparative effectiveness and risk of preterm birth of local treatments for cervical intraepithelial neoplasia and stage IA1 cervical cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2022;23:1097–108.
 51. Livmoderhalscancerprevention. Nationellt vårdprogram. Tukholma: Regionala cancercentrum 15.11.2022. <https://kunksaps-banken.cancercentrum.se/globalassets/vara-uppdrag/prevention-tidig-upptackt/gynekologisk-cellprovskontroll/vardprogram/nationellt-vardprogram-cervixcancerprevention.pdf>.
 52. Palefsky JM, Lee JY, Jay N, ym. Treatment of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to prevent anal cancer. *N Engl J Med* 2022;386:2273–82.
 53. Swedish KA, Factor SH, Goldstone SE. Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study. *Clin Infect Dis* 2012;54:891–8.
 54. Swedish KA, Goldstone SE. Prevention of anal condyloma with quadrivalent human papillomavirus vaccination of older men who have sex with men. *Plos One* 2014;9:e93393.
 55. Mirghani H, Sturgis EM, Auperin A, ym. Is there an increased risk of cancer among spouses of patients with an HPV-related cancer: a systematic review. *Oral Oncol* 2017;67:138–45.
 56. Milliet F, Bozec A, Schiappa R, ym. Meta-chronous second primary neoplasia in oropharyngeal cancer patients: impact of tumor HPV status. A GETTEC multicentric study. *Oral Oncol* 2021;122:105503.
 57. Markowitz LE, Unger ER. Human papillomavirus vaccination. *N Engl J Med* 2023;388:1790–8.