

Tartu Ülikool
Peremedit siini ja rahvatervishoiu instituut

HPV KODUTEST EMAKAKAELAVÄHI SÕELUURINGUS
MITTEOSALENUD NAISTELE: RANDOMISEERITUD
TEOSTATAVUSUURING

Magistritöö rahvatervishoius

Reeli Hallik

Juhendajad: Piret Veerus, MD, PhD, Tervise Arengu instituut,
epidemioloogia ja biostatistika osakond, vanemteadur

Kaire Innos, MD, PhD, Tervise Arengu Instituut,
epidemioloogia ja biostatistika osakond, juhataja

Tartu 2021

Magistritöö tehti Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudis. Uurimistööd on finantseerinud Sotsiaalministeerium ja Eesti Teadusagentuur (PRG722).

Tartu Ülikooli rahvatervishoiu magistritööde kaitsmiskomisjon otsustas 18.05.2021 lubada väitekirja terviseteaduse magistrikraadi kaitsmisele.

Retsensent: Lee Padrik, MD, SA Tartu Ülikooli Kliinikumi naistekliinik, arst-õppejõud

Kaitsmine: 01.06.2021

Sisukord

Kasutatud lühendid	5
Lühikokkuvõte.....	6
1. Sissejuhatus	8
2. Kirjanduse ülevaade	10
2.1 Emakakaelavähi epidemioloogiline ülevaade.....	10
2.2 Sõeluuring.....	10
2.2.1 Emakakaela rakumuutuste diagnostika meetodid	12
2.3 HPV kodutestimine	15
2.3.1 Kodutesti tundlikkus ja spetsiifilisus.....	16
2.3.2 Kodutesti pakkumise viisid	16
2.3.3 Proovivõtuvahendid	18
2.3.4 Kodutesti kasutajakogemus.....	19
2.4 Kokkuvõte kirjandusest	20
3. Eesmärgid.....	22
4. Materjal ja metoodika.....	23
4.1 Andmestik ja valimi moodustamine	23
4.1.1 Infovahetus ja väljaarvamised	27
4.2 Laborimetoodika	27
4.3 Tulemusnäitajad ja andmekoosseis.....	28
4.4 Andmeanalüüs	29
5. Tulemused	30
5.1 Valimi kirjeldus	30
5.2 Uuringus osalemine	30
5.3 Uuringus osalemise seosed uuringurühma ning sotsiaaldemograafiliste ja -majanduslike teguritega	33
5.4 Kodutesti tellimuste esitamine	35
5.5 Kodutesti kasutajakogemuse hindamine küsimustiku põhjal	35
5.6 HPV kodutesti analüüsides vastused	37
6. Arutelu.....	38
7. Järeldused	44
8. Kasutatud kirjandus	45
Summary.....	50
Tänuavaldus.....	53

<i>Curriculum vitae</i>	54
Lisad.....	55
Lisa 1. HPV-põhise sõeluuringu rakendamine Euroopas ja programmide omadused	55
Lisa 2. Valitud randomiseeritud uuringuid Euroopa riikides	56
Lisa 3. Proovivõtuvahend Qvintip.....	57
Lisa 4. Proovivõtuvahend Evalyn Brush.....	58
Lisa 5. HPV kodutestimise uuringu kutse postiga	59
Lisa 6. HPV kodutestimise uuringu infoleht	60
Lisa 7. HPV kodutestimise uuringu e-kutse	61
Lisa 8. HPV kodutestimise uuringu küsimustik.....	62
Lisa 9. Proovivõtuvahendi Qvintip kasutusjuhend.....	63
Lisa 10. Proovivõtuvahendi Evalyn Brush kasutusjuhend.....	65

Kasutatud lühendid

ASC-US	<i>atypical squamous cells of undetermined significance</i> ; kindlaks määramata tähendusega atüüpilised lameepiteeli rakud
CC	<i>conventional cytology</i> ; konventsionaalne tsütoloogia
CI	<i>confidence interval</i> ; usaldusvahemik
CIN	<i>cervical intraepithelial neoplasia</i> ; emakakaela intraepiteliaalne düsplaasia
CIN 2+	<i>cervical intraepithelial neoplasia grade 2+</i> ; mõõdukas düsplaasia või sellest raskema astme muutused
CIN 3+	<i>cervical intraepithelial neoplasia grade 3+</i> ; raske düsplaasia või sellest raskema astme muutused
C53–55	diagnoosikoodid RHK-10 järgi: emakakaela-, emakakeha-, emakavähk
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i> ; desoksüribonukleiinhape
D6	diagnoosikood RHK-10 järgi: emakakaelakartsinoom <i>in situ</i>
HC2	Hybrid Capture 2; signaali amplifikatsioonil põhinev HPV DNA uuring
HPV	<i>human papillomavirus</i> ; inimese papilloomiviirus
hrHPV	<i>high risk human papillomavirus</i> ; kõrge riskiga inimese papilloomiviirus
LBC	<i>liquid-based cytology</i> ; vedelikupõhine günekotsütoloogiline uuring
LSIL	<i>low-grade squamous intraepithelial lesion</i> ; madala astme lamerakuline intraepiteliaalne lesioon
NAT	<i>nuclein acid technology</i> , nukleiinhappe määramisel põhinev analüüsimeetod
opt-in	meetod, mille korral nõusolek antakse jaatava tegevusega
opt-out	meetod, mille korral nõusolek tühistatakse eitava tegevusega
<i>p</i> -väärtus	statistilist olulisust väljendav väärtus
Pap-test	Papanicolaou test; konventsionaalne günekotsütoloogiline uuring
PCR	<i>polymerase chain reaction</i> ; polümeraasi ahelreaktsioon
RHK-10	rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni 10. versioon
RNA	<i>ribonucleic acid</i> ; ribonukleiinhape
RP	<i>relative participation</i> ; suhteline osalus
RR	<i>relative risk</i> ; suhteline risk
SA	<i>signal amplification</i> ; signaali amplifikatsioon
SD	<i>standard deviation</i> ; standardhälve
VR	vähiregister
VSR	vähi sõeluuringute register

Lühikokkuvõte

Emakakaelavähi sõeluuringut on Eestis korraldatud 15 aastat, kuid see ei ole osutunud efektiivseks ning emakakaelavähki haigestumus on jätkuvalt suur. Üheks sõeluuringu ebaefektiivsuse põhjuseks on madal hõlmatus sihtrühmas. Mitmetes riikides on innovaatilise lahendusena kasutusel HPV kodutest, mis on osutunud sõeluuringu osalusmäära suurendamisel tõhusamaks kui korduskutsete saatmine.

Käesolevas magistritöös hinnati HPV kodutesti teostatavust Eestis emakakaelavähi sõeluuringus pikka aega (vähemalt seitse aastat) mitteosalenud naiste hulgas. Töö alaeesmärgid olid: 1) analüüsida, kui suur osa sõeluuringus pikka aega mitteosalenud naisi on nõus kodutesti tegema; 2) hinnata, kas osalusmäära mõjutab kodutesti pakkumise viis või proovivõtuvahend; 3) võrrelda erinevate proovivõtuvahendite kasutajakogemust; 4) kontrollida uuringus osalemise seoseid erinevate teguritega.

Randomiseeritud sekkumisuuring viidi läbi 25.08.2020–31.03.2021. Uuringu üldvalimi moodustasid aastatel 1958–1983 sündinud naised, kes Eesti Haigekassa andmetel ei teinud aastatel 2013–2019 ühtegi Pap-testi. Haigekassa andmed lingiti vähiregistri, vähi sõeluuringute registri ja rahvastikuregistriga. Andmekogude linkimise ja välistamiskriteeriumite rakendamise järel oli üldvalimis kokku 41 587 naist, kelle hulgast valiti juhuvalimina 12 000 naist, kes randomiseeriti kolme võrdse suurusega rühma. Uuringurühmad erinesid proovivõtuvahendi või kodutesti pakkumise viisi poolest. Uuringus kasutati proovivõtuvahendeid Qvintip ja Evalyn Brush ning kodutesti pakuti kahel eri viisil: saadeti postiga kodusele aadressile või pakuti kodutesti tellimise võimalust.

Töö peamised tulemusnäitajad on uuringus osalemine ja kodutesti kasutajakogemus. Uuritavate kirjeldamisel ja kodutesti kasutajakogemuse hindamisel kasutati sagedustabeleid. Arvutati uuringus osalejate keskmine vanus koos standardhällbega (*standard deviation, SD*). Rühmadevaheliste erinevuste statistilise olulisuse hindamiseks eri tunnuste lõikes kasutati χ^2 -testi statistilise usaldusnivooga $p < 0,05$. Seoseid uuringus osalemise ja erinevate tunnuste vahel hinnati robustse Poissoni regressiooniga (*Poisson regressioon with a robust error variance*). Arvutati kohandamata ja kohandatud suhteline risk (*relative risk, RR*) ja 95% usaldusvahemik (*confidence interval, CI*). Kohandatud mudelisse kaasati kohandamata analüüsis statistiliselt olulist seost näidanud tunnused.

Uuringu tulemused näitasid, et HPV kodutestimine on Eestis teostatav. Uuringus osalejate keskmine vanus oli $51,0 \pm 7,5$ aastat. Üldine osalusmäär oli 17%. Osalusmäär sõltus oluliselt sellest, kas kodutest saadeti koju või pakuti tellimisvõimalust. Postitusrühmas osales 27% ja tellimisvõimalusega rühmades 11%. Osalusmäär ei sõltunud proovivõtuvahendist.

Kohandatud mudelis oli uuringus osalemise suhteline risk võrreldes postitusrühmaga proovivõtuvahendi Qvintip tellimise rühmas 0,39 (95% CI 0,35–0,43) ja Evalyn Brush tellimise rühmas 0,42 (95% CI 0,38–0,47). Kohandamata regressioonianalüüsis oli uuringus osalemine seotud uuringurühma, vanuse, piirkonna, rahvuse, emakeele, kodakondsuse ja haridustasemega. Osalemine ei olnud seotud ravikindlustuse katkemisega uuritava perioodil. Kohandatud regressioonianalüüsi mudeli järgi oli uuringus osalemine olulisel määral seotud uuringurühma, piirkonna, haridustaseme ja kodakondsusega. Võrreldes Tallinnaga oli mujal Harjumaal elavate naiste uuringus osalemise tõenäosus 23% suurem. Võrreldes Eesti kodakondsusega naistega oli muu riigi kodakondsetel tõenäosus uuringus osaleda 26% väiksem ja määratlemata kodakondsusega naistel 44% väiksem. Võrreldes kõrgharidusega naistega oli alus- ja põhiharidusega naistel 32% väiksem tõenäosus uuringus osaleda.

Analüüsimiseks mitteametlikke proove oli uuringus 0,2%. Positiivsete testide osakaal oli 10,1%.

Kasutajakogemuse analüüs näitas, et kodutestimine võeti sihtrühmas hästi vastu. Osalejatest 98% hindas kodutestimist lihtsaks, 71% vastajatest pidas oluliseks, et seda saab teha sobival ajal ja kohas ning 88% uuringus osalejatest kinnitas, et eelistab kodutestimist sõeluuringumeetodina tulevikus.

Magistritöö tulemused näitasid, et HPV kodutestimine on Eestis teostatav, võeti sõeluuringus pikka aega mitteosalenud naiste poolt hästi vastu ja meetodil on potentsiaali tõsta sõeluuringu osalusmäära. Teostatavusuuringu tulemused loovad aluse kodutestimise piloteerimiseks emakakaelavähi organiseeritud sõeluuringu raames, mis võimaldab hinnata meetodi tõhusust sõeluuringu sihtrühmas ja annab sisendi kulutõhususe hindamiseks.

1. Sissejuhatus

Emakakaelavähk on välditav haigus (1), kuid kogu maailmas on see jätkuvalt neljas kõige sagedamini diagnoositud pahaloomuline kasvaja naistel ning samuti neljandal kohal vähisurma põhjustajana (2, 3). Viimastel aastakümnetel on paljudes arenenud riikides organiseeritud sõeluuringuprogrammid¹ aidanud oluliselt kaasa emakakaelavähi haigestumuse ja suremuse vähendamisele (1, 4, 5). Ennetustöö tulemuslikkus saavutatakse eeskätt kõrge hõlmatusega² sihtrahvastiku hulgas kogu programmi vältel (6). Sõeluuringu efektiivsus sõltub hõlmatus tasemest, emakakaela rakumuutuste tuvastamise korral edasisest jälgimisest, lisauuringutel osalemisest ja ravijärgimisest (7). Sõeluuringu efektiivsuse tagamiseks on tähtis saavutada vähemalt 70% hõlmatus sihtrühmas (8), ja kõrge osalusmäär³ suurema emakakaelavähi riskiga rahvastikurühmades (9).

Emakakaelavähi peamine riskitegur on kõrge riskiga inimese papilloomiviiruse (*high risk human papillomavirus*, hrHPV) püsiv infektsioon. Tegemist on seksuaalsel teel leviva viirusnakkusega. Enamikel juhtudel viirus taandub iseenesest, kuid väike osa (10–30%) jääb püsima (10), mille tagajärjel tekkinud emakakaela rakkude patoloogilised muutused võivad vajaliku sekkumiseta areneda vähiks (1). Kõrgema astme emakakaela patoloogiliste rakumuutuste väljakujunemine toimub keskmiselt 5–10 aastat pärast madala astme muutuste tekkimist (11). Organiseeritud sõeluuringuprogrammiga riikides diagnoositakse üle poolte emakakaelavähi juhtudest naistel, kes ei ole kontrollis käinud või ei ole järginud soovituslikku kontrolli-intervalli (12–14). Võrreldes regulaarselt sõeluuringus osalejatega on soovituslikku kontrolli sagedust mittejärginud naistel 2,5 korda suurem risk emakakaelavähi väljakujunemiseks (12). Sõeluuringus osalemise otsust mõjutavad tegurid võivad olla seotud programmi kõikide etappidega (9). Mõju võivad avaldada puudulikud teadmised haigusest ja selle riskiteguritest, günekoloogilise kontrolliga seotud füüsilised takistused või psühholoogilistest piirangud (15), samuti programmi korraldusest tulenevad põhjused (7). Sõeluuringus mitteosalemise põhjuste väljaselgitamine ning lahenduste väljatöötamine aitab parandada emakakaelavähi sõeluuringu tõhusust.

Aastakümneid on emakakaelavähi ennetustöö aluseks olnud Pap-testil (Papanicolaou test) põhinev skriining. Olenemata sõeluuringuprogrammi käivitamisest ei ole siiski mitmetes riikides saavutatud soovitud tulemusi emakakaelavähi ennetustöös. Peamiseks probleemiks on

¹ Organiseeritud sõeluuring – sihtrühma kuuluvate inimeste uurimine fikseeritud ajaintervalliga (8).

² Sõeluuringuga hõlmatus – sihtrühma kuuluvate inimeste osakaal, kes osalevad sõeluuringus soovitatud ajavahemike järel (1).

³ Sõeluuringu osalusmäär – teostatud sõeluuringute tegelik arv antud ajaperioodil (1).

madal hõlmatus. (12) Inimese papilloomiviiruse põhise (*human papillomavirus*, HPV) testimisvõimaluse lisandumine on avanud uued võimalused sõeluuringu efektiivsuse parandamiseks (9). Võrreldes Pap-testil põhineva sõeluuringuga on HPV-põhine skriining hinnatud 60–70% tõhusamaks invasiivsete emakakaelavähi juhtude ennetamisel (16). Vaktsineerimise ja HPV-põhise sõeluuringuga on võimalik ära hoida suurem osa emakakaelavähist tingitud surmasid (3). HPV-testi lisandumine emakakaelavähi diagnostilise meetodina võimaldab naistele pakkuda ka kodutestimist, mis aitab ületada tavapärase kliinikus tehtava günekoloogilise läbivaatusega seotud võimalikke takistusi (9). Kodutestimine võib suurendada sõeluuringu osalusmäära raskemini kättesaadavates rahvastikurühmades. Meetodi edukus sõltub võimalustest konkreetses piirkonnas ning sellest, kui hästi võtab sihtrühm kodutestimise vastu. (17)

Käesoleva magistritöö tulemused võimaldavad hinnata, kas kodutestimine on Eestis teostatav, kui suur hulk pikka aega sõeluuringus mitteosalenud naistest on nõus kodutesti tegema, võrrelda erinevate proovivõtuvahendite kasutajakogemust ja hinnata kodutesti tegemise seoseid erinevate sotsiaaldemograafiliste ja -majanduslike teguritega.

HPV kodutestimise uuringu läbiviimine oli võimalik tänu koostööle Eesti Haigekassaga, kes tagas uuringus osalejatele, sh ka ravikindlustamata naistele, kõik vajalikud lisa-uuringud ja ravi.

2. Kirjanduse ülevaade

2.1 Emakakaelavähi epidemioloogiline ülevaade

2018. aastal diagnoositi maailmas ligikaudu 570 000 emakakaelavähi esmasjuhtu, mis on 6,6% kõikidest uutest vähijuhtudest. Surmajuhtumeid oli kokku üle 311 000, moodustades 7,5% kõikidest vähisurmadest. (2) Hinnanguline uute haigusjuhtude arv Euroopas 2020. a oli 58 000, maailma rahvastikule standarditud haigestumuskordajaga 10,5/100000. Rootsis ja Soomes oli haigestumuskordaja vastavalt 10,4/100 000 ja 5,2/100 000. 2020. aastal suri emakakaelavähi tõttu Euroopas üle 25 000 naise, maailmarahvastikule standarditud suremuskordaja 3,8/100000; Rootsis ja Soomes oli suremuskordaja vastavalt 1,8/100 000 ja 1,1/100 000. (18) Aastatel 2014–2018 haigestus Eestis emakakaelavähki aastas keskmiselt 150 (19) ning suri 60 naist (20). Viimastel andmetel oli standarditud haigestumuskordaja Eestis 18,5/100 000 ja suremuskordaja 4,3/100 000, ja nende näitajatega on Eesti Euroopas esimeste hulgas (18). Rumeenias, kus haigestumuskordaja on 22,6/100 000 (18) ja suremus on EL-is kõige kõrgem (21), on olukord veelgi tõsisem. 2014. a oli Euroopa Liidu riikides emakakaelavähi vanusele standarditud keskmine viie aasta suhteline elulemus⁴ 63%, olles kõrgem Taanis 70% ja madalam Lätis 54% (22). Eestis oli perioodil 2012–2016 emakakaelavähi viie aasta suhteline elulemus 67% (23).

Mitmetes Kesk- ja Ida-Euroopa riikides on sõeluuringuga hõlmatus madal, emakakaelavähi haigestumus ei ole vähenenud, viie aasta elulemus on madal ning suremus kõrge (22). Maailmas on naiste keskmine vanus emakakaelavähi diagnoosi saamise hetkel 53 eluaastat (3). Haigestumuse kasvutrendi on täheldatud nooremate naiste hulgas (24).

2.2 Sõeluuring

Emakakaelavähki on võimalik ennetada vaktsineerimise ja sõeluuringuga. Sõeluuringu eesmärk on haiguse või selle riskitegurite võimalikult varajane avastamine, vajalike ennetavate sekkumiste rakendamine ning seeläbi haigestumuse ja suremuse vähendamine (16, 25). Sõeluuring on suunatud tervetele naistele, et avastada haigus enne kui see hakkab kaebusi põhjustama (26). Peamine kasu tuleneb sellest, et ravi on efektiivsem kui haigus avastatakse varasemas faasis (25). Sõeluuring peab olema vastuvõetav nii patsientidele kui teenusepakkujatele ning võimaldama tuvastada patoloogilised muutused, mida saab meditsiinilise sekkumise abil kõrvaldada (27). Sõeluuringust saadav kasu tuleb saavutada minimaalsete kahjudega. Tähtis on hoida ära võimalikud negatiivsed tagajärjed nagu valepositiivsete vastuste suure osa-

⁴ Elulemus – vähitõrje efektiivsuse mõõdik. Viie aasta elulemus – kumulatiivne tõenäosus, et vähipatsiendid on elus vähemalt viis aastat pärast diagnoosi saamist, kui teised surmapõhjused on välistatud (22).

kaalu tõttu tekkinud ebavajalikud lisauuringud ning kaasnev psühholoogiline stress ja ärevus. (25) Kasude ja kahjude vahelise parema tasakaalu saavutamise aluseks on täpne sihtrühma määratlemine ja tervishoiuressursside liigse kasutamise vältimine madalama riskiga rahvastikurühmades. Seda on kergem saavutada organiseeritud mitte oportunistliku sõeluuringuga⁵. (7)

Organiseeritud sõeluuringute ellu kutsumine eelmisel sajandil on vähendanud oluliselt emakakaelavähi esinemissagedust ning suremust Põhja-Ameerikas ja mitmetes Euroopa riikides (28). Saksamaal on sõeluuringu rakendamisest (1971. a) alates emakakaelavähi suremus vähenenud 75% (21). Kõrgema arengutasemega riikides, kus on toimiv sõeluuringuprogramm, on vähenenud küll emakakaelavähist tingitud haiguskoormus (29), kuid siiski on emakakaelavähk mitmetes nendes riikides alla 40aastaste naiste levinumate vähipaikmete hulgas. Haigestumuse edasise kasvu peatumine peale 40. eluaastat võib tuleneda sõeluuringuga ennetatud vähijuhtudest. (3) Euroopa Liidu riikides on viimase kümnendi jooksul sõeluuringus osalevate 20–69 aastaste naiste keskmine osakaal jõudnud 61%ni. Mitmetes riikides on osakaal langenud, ja vastav näitaja on riigiti erinev, olles kõrgem Rootsis ja madalam Lätis ja Rumeenias (22).

Sõeluuringu esmasuuringut⁶ soovitakse muuta järjest efektiivsemaks. Mitmed riigid on üle läinud või üle minemas Pap-testil põhinevalt sõeluuringult HPV-põhisele skriinimisele, mida peetakse efektiivsemaks ja kulutõhusamaks (16, 30). Lisas 1 on toodud andmed Euroopa riikide sõeluuringuprogrammide kohta, kus on üle mindud või planeeritakse üleminekut HPV-põhisele skriiningule. Võrreldes Pap-testiga tagab HPV-põhine skriining tõhusama kaitse invasiivse emakakaela kartsinoomi väljakujunemise eest (16). HPV-põhise testimise eeliseks on pikema kontrolli-intervalli rakendamise võimalus hrHPV negatiivse tulemuse korral (10). Viieaastane sõeluuringuintervall HPV-põhise testimise korral tagab efektiivsuse paremini kui kolmeaastane intervall Pap-testiga. HPV-test iga viie aasta järel võrreldes sagedamini tehtava Pap-testiga võib vähendada mittevajalike kolposkoopiate⁷ hulka ning osutada kulutõhusamaks. (16) Üle 30aastaste naiste skriinimisel on kliiniliselt valideeritud HPV-test efektiivsem kui Pap-test (31). HPV-põhise testimise korral saab alternatiivse sõeluuringumeetodina kasutada kodutestimist, mis loob täiendava võimaluse jõuda ka nende naisteni, kes erinevatel põhjustel sõeluuringus ei osale (32, 33).

Eestis on emakakaelavähi riiklikult organiseeritud rahvastikupõhist sõeluuringut korraldatud alates 2006. aastast ja enne seda kolm aastat projektipõhiselt. Kuni 2020. aastani oli sõeluuringu esmasuuringuks Pap-test iga viie aasta järel ning sihtrühma kuulusid ravi-

⁵ Oportunistlik sõeluuring – sihtrühma kuuluvate haigussümptomiteta isikute võimaluspõhine uurimine (26).

⁶ Emasuuring – sõeluuringu raames tehtav esmane uuring patoloogiliste muutuste avastamiseks (8).

⁷ Kolposkoopia – günekoloogiline uuring kolposkoobiaga, mille eesmärgiks on tuvastada kahtlased lesioonid (8).

kindlustatud naised vanuses 30–55. Kuigi Eestis on emakakaelavähi sõeluuringut korraldatud 15 aastat, ei ole see osutunud efektiivseks ning haigestumus on jätkuvalt suur (26, 34). Väikest esmasjuhtude langust on näha alles viimastel aastatel (19). Sõeluuringu ebaefektiivsuse üheks põhjuseks on madal hõlmatus sihtrühmas. 2019. aastal oli organiseeritud emakakaelavähi sõeluuringuga hõlmatus sihtrühmas 46,1% (35). 2021. aastal täiustati Eesti sõeluuringuprogrammi ning toimus üleminek Pap-testilt HPV NAT (*nuclein acid technology*) esmasuuringule. Laienes ka sihtrühm, mille tulemusel kutsutakse sõeluuringusse ravikindlustatud ja ravikindlustamata naisi vanuses 30–65 iga viie aasta järel. HrHPV positiivse vastuse korral ei ole vaja täiendavalt minna arsti või ämmaemanda visiidile Pap-testi tegema, vaid vedelikupõhine tsütoloogia (*liquid-based cytology*, LBC) võetakse samast katsutist. (8)

Emakakaelavähi sõeluuringu alast teadlikkust, mitteosalemise põhjusi ja osalust mõjutavaid tegureid Eestis on uuritud kolmes Tartu Ülikooli magistritöös. 2011. aastal viidi läbi küsitlusuuring eesmärgiga selgitada välja sõeluuringus mitteosalemise põhjuseid, hinnata teadlikkust emakakaelavähi riskiteguritest ja sõeluuringust. Peamise sõeluuringus mitteosalemise põhjusena toodi välja hiljutist kontrolli naistearsti juures, lisaks ka hirmu proovi andmise eest, pikki ooteaegu, ebasobivaid vastuvõtuaegu ning kliiniku asukohaga seotud logistilisi probleeme. (36) 2012. aasta magistritöö põhines inimese papilloomiviiruse levimusuuringu andmetel ning käsitles naiste teadlikkust emakakaelavähi ennetavatest meetmetest ning seoseid sotsiaaldemograafiliste ja tervisekäitumuslike teguritega. Töö tulemused näitasid, et 68% naistest on sõeluuringust teadlikud ning sõeluuringu alane teadlikkus on seotud vanusega. Sõeluuringut pidas enesele vajalikuks 81% naistest. (37) 2019. aastal viidi läbi registripõhine uuring, eesmärgiga analüüsida sõeluuringus osalemisega seotud sotsiaaldemograafilisi, -majanduslikke ning korraldusega seotud tegureid. Uuringu tulemused näitasid, et sõeluuringus osalemine on seotud vanuse, hariduse, elukoha, emakeele ja perekonnaseisuga. Samuti selgus, et suurem osalusmäär saavutati aastal, kui saadeti rohkem korduskutseid. Sõeluuringus osalemise šanss oli suurem, kui kutsed saadeti aasta esimese kolme kuu jooksul. (38)

2.2.1 Emakakaela rakumuutuste diagnostika meetodid

Alatest 1941. aastast on emakakaelavähi diagnostilise meetodina kasutatud konventsionaalset günekotsütoloogilist uuringut ehk Pap-testi (39). Pap-test on rakulise materjali proov, mis võetakse günekoloogilise uuringu käigus emakakaela transformatsiooni tsoonist (27). Hinnang Pap-testi tulemusele on alati subjektiivne, kuna selle kvaliteet sõltub laborispetsialistide väljaõppest ja kogemusest (7). Kuigi Pap-testi kasutuselevõtt eelmisel sajandil on aidanud oluliselt vähendada emakakaelavähist tingitud haiguskoormust, siis on probleemseks osutunud

testi tundlikkuse varieeruvus (40, 41). Pap-testi kõrge tundlikkuse tagamiseks on vajalik tõhus kvaliteedikontroll (7).

Elmise sajandi 90ndatel aastatel lisandus uue diagnostilise meetodina vedelikupõhine günekotsütoloogiline uuring (LBC). Ülemineku uuele meetodile tingis vajadus parema kvaliteediga testi järele. Võrreldes konventsionaalse günekotsütoloogilise uuringuga ise loomustab LBCd kõrgem tundlikkus ja spetsiifilisus. (40)

HPV-põhiseid testimismetoodikaid hakati välja töötama pärast seda, kui leidis kinnitust emakakaelavähi tugev põhjuslik seos hrHPV püsiva infektsiooniga (42). HPV-põhised analüüsimeetodid baseeruvad inimese papilloomiviiruse desoksüribonukleiinhappe (*deoxyribonucleic acid*; DNA) või ribonukleiinhappe (*ribonucleic acid*; RNA) tuvastamisel (31). Kvalitatiivsed meetodid tuvastavad HPV DNA või selle puudumise, kvantitatiivsed meetodid võimaldavad hinnata HPV peremeesgenoomi integreerumise astet. Need testid erinevad DNA töötlemismetodi, vajaliku proovimaterjali koguse ning analüüsi keerukuse poolest. HPV viiruse genotüüpe on palju, kuid ainult väike hulk neist on seotud emakakaela intraepiteliaalse düsplaasia (*cervical intraepithelial neoplasia*; CIN) ja vähiga. Seetõttu eelistatakse hrHPV alatüüpe tuvastavaid teste. (27) Sõeluuringutes kasutatakse hrHPV DNA testi eraldiseisva esmasuuringuna või mitmiktestina koos günekotsütoloogilise uuringuga (31).

Võrreldes konventsionaalse ja vedelikupõhise günekotsütoloogilise uuringuga on HPV-testi kõrgema tundlikkusega emakakaela intraepiteliaalsete düsplaasiatega (CIN 2 ja CIN 3 taseme muutustega) ja vähi tuvastamisel, täpsem ning väikesema varieeruvusega (31, 32, 42). Tabelis 1 on toodud emakakaela vähieelsete muutuste diagnostiliste meetodite kliiniline tundlikkus ja spetsiifilisus ning tabelis 2 hrHPV diagnostiliste meetodite ja günekotsütoloogiliste uuringute suhtelise tundlikkuse ja spetsiifilisuse võrdlus. Alates 2015. aastast soovitatakse Euroopa juhendmaterjalides sõeluuringu esmasuuringuna kasutada Pap-testi asemel HPV-põhist testimist, ja seda eeskätt üle 30aastaste naiste skriinimisel (7).

Emakakaelavähi diagnostikaks mõeldud HPV molekulaarseid teste on saadaval üle 200 (43), kuid vaid vähesed on kliiniliselt valideeritud (44). Sõeluuringu raames kasutatavad HPV määramise laboratoorsed meetodid peavad vastama Meijer'i (45) või VALGENT'i (46) kriteeriumitele (26). Antud kriteeriumitele vastavad kliiniliselt valideeritud HPV-testid on: Hybrid Capture 2 (HC2), Abbot RealTime hrHPV test, GP5+/6+ PCR-EIA, PapilloCheck HPV Screening test, BD Oncoclarity HPV assay, HPV-Risk assay, APTIMA (46), Cobas 4800 HPV test (47), Alinity m HR HPV Assay (44).

Tabel 1. Emakakaela vähieelsete muutuste diagnostiliste meetodite kliiniline tundlikkus ja spetsiifilisus (42)

Meetod	Haiguse lävend	Kaasatud uuringud (n)	Tundlikkus (%) (95% CI)	Spetsiifilisus (%) (95% CI)
CC (ASCUS+)	CIN 2+	16	65,87 (54,94–75,33)	96,28 (94,72–97,39)
LBC (ASCUS+)	CIN 2+	15	75,51 (66,57–82,68)	91,85 (88,43–94,32)
CC (LSIL+)	CIN 2+	9	62,84 (46,79–76,50)	97,73 (96,09–98,70)
LBC (LSIL+)	CIN 2+	10	70,33 (59,73–79,11)	96,20 (94,57–97,36)
HC2 (1pg/mL)	CIN 2+	25	92,60 (89,45–95,30)	89,30 (87,03–91,20)
PCR (> 12 tüüpi)	CIN 2+	6	95,13 (89,50–97,84)	91,89 (83,79–96,13)
CC (ASCUS+)	CIN 3+	9	70,27 (57,87–80,30)	96,67 (94,56–98,00)
LBC (ASCUS+)	CIN 3+	13	75,97 (64,72–84,49)	91,19 (87,21–94,01)
CC (LSIL+)	CIN 3+	5	74,43 (67,81–80,10)	96,86 (94,87–98,10)
LBC (LSIL+)	CIN 3+	5	71,91 (51,68–86,00)	96,05 (93,53–97,60)
HC2 (1pg/mL)	CIN 3+	19	96,50 (94,00–97,90)	89,20 (86,70–91,30)
PCR (> 12 tüüpi)	CIN 3+	4	93,57 (69,90–98,91)	86,49 (68,16–95,04)

Lühendid: ASCUS – *atypical squamous cells of undetermined significance*, kindlaks määramata tähendusega atüüpilised lameepiteeli rakud; CC – *conventional cytology*, konventsionaalse tsütoloogia; CIN 2+ – *cervical intraepithelial neoplasia grade 2+*, emakakaela mõõdukas düsplaasia või sellest raskema astme muutused; CIN 3+ – *cervical intraepithelial neoplasia grade 3+*, emakakaela raske düsplaasia või sellest raskema astme muutused; HC2 – Hybrid Capture 2, signaali amplifikatsioonil põhinev analüüsimeetod; LBC – *liquid-based cytology*, vedelikupõhine tsütoloogia; LSIL – *low-grade squamous intraepithelial lesion*, madala astme lamerakuline intraepiteliaalne lesioon; PCR – *polymerase chain reaction*, polümeraasi ahelreaktsioonil põhinev analüüsimeetod.

Tabel 2. HrHPV diagnostiliste meetodite ja günekotsütoloogiliste uuringute suhtelise tundlikkuse ja spetsiifilisuse võrdlus (42)

Võrdlusalused testid	Haiguse lävend	Kaasatud uuringud (n)	Suhteline tundlikkus (95% CI)	Suhteline spetsiifilisus (95% CI)
HC2 vs CC (ASCUS+)	CIN 2+	9	1,52 (1,24–1,86)	0,94 (0,92–0,96)
HC2 vs CC (ASCUS+)	CIN 3+	6	1,46 (1,12–1,91)	0,95 (0,93–0,90)
PCR (> 12 tüüpi) vs CC (ASCUS+)	CIN 2+	3	1,37 (0,58–3,21)	0,95 (0,76–1,19)
HC2 vs CC (LSIL+)	CIN 2+	6	1,28 (1,15–1,41)	0,91 (0,87–0,95)
HC2 vs CC (LSIL+)	CIN 3+	5	1,22 (1,12–1,32)	0,91 (0,87–0,95)
HC2 vs LBC (ASCUS+)	CIN 2+	10	1,18 (1,10–1,26)	0,96 (0,95–0,97)
HC2 vs LBC (ASCUS+)	CIN 3+	8	1,17 (1,05–1,30)	0,96 (0,95–0,98)
PCR (> 12 tüüpi) vs LBC (ASCUS+)	CIN 2+	3	1,53 (0,53–4,44)	0,90 (0,89–0,92)
PCR (> 12 tüüpi) vs LBC (ASCUS+)	CIN 3+	3	1,47 (0,64–3,35)	0,94 (0,80–1,09)
HC2 vs LBC (LSIL+)	CIN 2+	8	1,35 (1,19–1,53)	0,92 (0,89–0,95)
HC2 vs LBC (LSIL+)	CIN 3+	4	1,30 (0,86–1,96)	0,92 (0,80–1,00)

Lühendid: ASCUS – *atypical squamous cells of undetermined significance*, kindlaks määramata tähendusega atüüpilised lameepiteeli rakud; CC – *conventional cytology*, konventsionaalse tsütoloogia; CIN 2+ – *cervical intraepithelial neoplasia grade 2+*, emakakaela mõõdukas düsplaasia või sellest raskema astme muutused; CIN 3+ – *cervical intraepithelial neoplasia grade 3+*, emakakaela raske düsplaasia või sellest raskema astme muutused; HC2 – Hybrid Capture 2, signaali amplifikatsioonil põhinev analüüsimeetod; LBC – *liquid-based cytology*, vedelikupõhine tsütoloogia; LSIL – *low-grade squamous intraepithelial lesion*, madala astme lamerakuline intraepiteliaalne lesioon; PCR – *polymerase chain reaction*, polümeraasi ahelreaktsioonil põhinev analüüsimeetod.

2.3 HPV kodutestimine

HPV-põhise sõeluuringu korral on võimalik kasutada kodutestimise meetodit. Kodutestimisel saab iga naine ise võtta proovi privaatselt ja sobival ajal ning saata selle posti teel laborisse analüüsimisele. (48) Kodutestimine on alternatiivne testimisvõimalus eeskätt nendele naistele, kes ei saa või ei soovi teatud põhjustel sõeltesti kliinikus anda (9). Hollandi kodutestimise uuringu tulemused näitasid, et võrreldes viimasel sõeluuringul osalenud naistega, oli viimasel sõeluuringul mitteosalenud naistel suurenenud risk $\geq$ CIN 2 taseme muutuste ($RR = 2,0$; 95% CI 1,27–3,28) ning $\geq$ CIN 3 taseme muutuste ($RR = 2,28$; 95% CI 1,31–3,96) väljakujunemiseks (49). Kodutestimine võib aidata tõsta sõeluuringu osalusmäära ning jõuda raskemini kättesaadavate rahvastikurühmadeni (50).

Kodutestimise korral toimub skriining kliiniku asemel kodus, kuid täiendavat kliinikus testimist vajavad hrHPV positiivse tulemusega naised. Kodutesti hrHPV positiivse vastuse korral on vajalik günekotsütoloogilise uuringu tegemine kliinikus. HrHPV testiga CIN 2+ taseme muutuste tuvastamine sõltub sellest, kas proovis sisaldub emakakaela epiteelirakke, kuna CIN 2+ taseme muutused on piiratud emakakaela rakkudega. Seega proovivõtu puhul on määrav, kui sügavalt tupest see võetakse, kas proovivõtuvahend puudutab emakakaela ning mitu korda pööratakse proovivõtuvahendit enne selle eemaldamist. (51) Kliinikus tehtava günekoloogilise kontrolli käigus võetakse rakuproov emakakaela epiteelilt. Kodutesti proov võib sisaldada nii tupe kui emakakaela epiteeli rakke. Proovi rakuline koostis võib sõltuda kasutatavast proovivõtuvahendist ning proovi võtmise oskusest. Võrreldes emakakaelalt võetud prooviga tuvastatakse hrHPVd vaginaalsest proovist võrdse või suurema sagedusega. (52) HrHPV positiivsete vastuste osakaal on varasemates uuringutes näidanud suurt varieeruvust. Arbyn *et al* (2018) meta-analüüsi andmetel oli hrHPV positiivsete tulemuste keskmine osakaal 11,1% (vahemikus 6,0–29,4%). (33)

Kodutestimise rakendamiseks skriiningmeetodina on vajalik organiseeritud sõeluuringuprogramm (7). Meetodi edukuse tagab toimiv korraldus kutsete saatmisest kuni hrHPV positiivsete naiste edasise käsitluseni (53). Enne kodutestimise riiklikusse või regionaalsesse sõeluuringuprogrammi integreerimist on vajalik meetodi piloteerimine, mis võimaldab hinnata teostatavust konkreetses piirkonnas, hrHPV positiivsete vastuste osakaalu, kuluefektiivsust ning korraldusega seotud võimalikke probleemkohti (7, 33). Mitmed riigid on HPV kodutestimise juba kasutusele võtnud või plaanitakse meetodi rakendamist organiseeritud sõeluuringu raames (54). 2021. aastal võeti kodutestimine sõeluuringu meetodina kasutusele Inglismaal (55) ning 2017. a. Hollandis (56). Austraalia sõeluuringu programmi raames on alatest 2017. a. võimalik kodutesti teha tervishoiutöötaja juhendamisel (57). Soomes läbi viidud uuringute

tulemusel on seal kodutestimine hinnatud usaldusväärseks sõeluuringu meetodiks ning planeeritakse meetodi järk-järgulist rakendamist piirkondades, kus sõeluuringuga hõlmatus jääb alla 80% (58). Norras (59), Taanis (60), Šveitsis (61), Sloveenias (62) ja mitmetes teistes riikides on alustatud uuringutega, mis võimaldavad hinnata kodutestimise meetodi teostatavust organiseeritud sõeluuringu raames. Mitmel pool maailmas on alustatud kodutestimise uurin-gutega, mille sihtrühmaks on raskemini kättesaadavad rahvastikurühmad (54).

2.3.1 Kodutesti tundlikkus ja spetsiifilisus

Arbyn *et al* (2018) meta-analüüsi tulemused näitasid, et HPV kodutesti ja kliinikus tehtud HPV-testi tundlikkus polümeraasil ahelreaktsioonil (PCR) põhineva hrHPV analüüsiga on CIN 2+ ja CIN 3+ taseme muutuste tuvastamisel võrdne, CIN 2+ välistamisel oli kodutesti spetsiifilisus mõnevõrra madalam. Signaali amplifikatsioonil (*signal amplification*, SA) põhinevad hrHPV analüüsid näitasid kodutesti puhul madalamat tundlikkust ja spetsiifilisust (vt tabel 3). (33)

Tabel 3. HrHPV kodutesti tundlikkus ja spetsiifilisus võrreldes kliinikus tehtud testidega (33)

Meetod	Haiguse lävend	Kaasatud uuringud (n)	Tundlikkus (%) (95% CI)	Spetsiifilisus (%) (95% CI)
SA	CIN 2+	23	0,85 (0,80–0,89)	0,96 (0,93–0,98)
	CIN 3+	9	0,86 (0,76–0,98)	0,97 (0,95–0,99)
PCR	CIN 2+	17	0,99 (0,97–1,02)	0,98 (0,97–0,99)
	CIN 3+	8	0,99 (0,96–1,02)	0,98 (0,97–0,99)

Lühendid: CIN 2+ – *cervical intraepithelial neoplasia grade 2+*, emakakaela mõõdukas düsplaasia või sellest raskema astme muutused; CIN 3+ – *cervical intraepithelial neoplasia grade 3+*, emakakaela raske düsplaasia või sellest raskema astme muutused; PCR – *polymerase chain reaction*, polümeraasi ahelreaktsioonil põhinev analüüsimeetod; SA – *signal amplification*, signaali amplifikatsioonil põhinev analüüsimeetod.

Kuna kodutesti ja kliinikust tehtud HPV testide tundlikkus ja spetsiifilisus on sarnane, siis HPV kodutestide analüüsimise meetodikate valideerimise lähtealuseks on, et see peab vastama rahvusvahelistele nõuetele, mis on esitatud kliinikus tehtud testi hrHPV laboratoorse analüüsi meetodikale (63).

2.3.2 Kodutesti pakkumise viisid

Kodutesti pakkumisel kasutatakse peamiselt kahte lähenemist: *opt-out* meetod, kus kodutest saadetakse postiga kodusele aadressile ja *opt-in* meetod, kus naistele pakutakse kodutesti tellimise või apteeki järele minemise võimalust. Uuringutes on meetodite tõhusus olnud varieeruv, mis võib tuleneda kodutestimist mõjutavatest piirkondlikest või sõeluuringu-programmi eripäradest. (64) Puudub piisav tõenduslik alus, milline meetod on suurema mõjuga ja kulutõhusam. Seega on tähtis hinnata erinevate meetodite tõhusust piirkondlikult. *Opt-in*

meetodi kasutamisel on mitmetes uuringutes osalusmäär olnud sarnane tavapärase sõeluuringu korduskutse saatmisega, mis mõlemal juhul on madalam kui *opt-out* meetodiga (5, 33, 62, 64). *Opt-out* meetod võib olla kallim kasutamata jäänud proovivõtukomplektide tõttu. *Opt-in* meetodi kasutamisel on proovivõtukomplektide kadu väiksem. (5, 62, 65) Tranberg *et al* (2018) täheldasid, et 180 päeva peale kodutesti komplekti tellimist jõudis neist analüüsimisele 66% (5). Majanduslikus ja keskkonnamõju vaates on *opt-in* meetod eelistatum (33, 66).

HPV kodutestimise võimaluse pakkumine nii *opt-out* kui *opt-in* meetodil suurendab sõeluuringuga hõlmatust sihtrühmas (5, 62). Mitmetes randomiseeritud uuringutes on hinnatud postiga saadetud kodutestide mõju osalusmäärale sõeluuringu kutsele mittereageerinud naiste hulgas ning tulemused näitavad, et sõeluuringukutsele mittereageerinud või sõeluuringus regulaarselt mitteosalenud naiste hulgas on sõeluuringuga hõlmatuse suurendamisel HPV kodutestimine tõhusam meetod kui tavapäraste korduskutsete saatmine (5, 33, 53, 65–68). Arbyn *et al* (2018) meta-analüüsi tulemused näitasid, et võrreldes korduskutsete saatmisega on kodutesti postiga saatmisel osalusmäär oluliselt suurem (*relative participation*, $RP = 2,33$; 95% CI 1,86–2,91). Tellimisvõimaluse pakkumise korral ei leitud statistiliselt olulist erinevust ($RP = 1,22$; 95% CI 0,93–1,61). (33) Lisas 2 on toodud ülevaade erinevates riikides läbi viidud randomiseeritud uuringutest, kus kodutesti pakkumisel *opt-out* meetodiga on osalusmäär olnud vahemikus 21,6–39,0% ja *opt-in* meetodi korral 12–34%.

Kodutestimisel osalemise huvi võib sõltuda sellest, millises faasis kodutestimise võimalust pakutakse. Soome kogemus näitas, et kodutesti pakkumine pärast esmast kutset suurendas osalust mõnevõrra rohkem kui esimese korduskutse saatmine. Samas kodutestimise pakkumine pärast esimest korduskutset suurendas osalusmäära 4–8%. (9) *Opt-in* meetodiga on võimalik saavutada suurem osalusmäär pakkudes samaaegselt kliinikus testimise võimalust. Sloveenia uuringu tulemused näitasid, et valiku pakkumise korral oli *opt-in* rühmas osalusmäär 34%. (62) Tellimisvõimaluse pakkumisel on suuremat osalusmäära näidanud mitmed uuringud, kus kodutesti tellimuste osakaal uuringusse kutsutud naiste hulgas oli vahemikus 32–57% ning uuringutes osales 20–39% kutsutud naistest (48, 69, 70). Itaalia uuringus täheldati *opt-in* meetodi kasutamisel kodutesti kättesaamisel apteegist suurt piirkondliku varieeruvust, mida seostati apteekide ja tervishoiuasutuste paiknemistiheduse erinevustega (66).

Kaasaegsete tehnoloogiliste lahenduste kasutuselevõtt organiseeritud sõeluuringu-programmis võimaldab mugavat ja lihtsat ligipääsu kodutestimise teenusele, vähendades samal ajal korraldusega seotud töökoormust tervishoiuasutustes (48). Sõeluuringu raames võib *opt-in* meetod olla emakakaela kõrgema taseme vähieelsete muutuste avastamisel sama efektiivne kui *opt-out* meetod, kuid kulutõhusam (62). Hinnanguliselt võib kodutestimine alternatiivse meetodina suurendada sõeluuringuga hõlmatust 2–5% (5, 66, 68). Hollandi uuringu tulemuste

põhjal leiti, et kodutestimise meetodi kasutamisel võib sõeluuringus osalus suurendada 5,2% (49). Vaatamata kodutestimisel osalemise aktiivsuse varieeruvusele erinevates uuringutes suurendab meetod osalusmäära sõltumata kodutestimise proovivõtuvahendi tüübist (68). Siiski tasuks proovivõtuvahendist tuleneva mõju puudumise üldistamisesse suhtuda teatava ettevaatusega, kuna enamasti on uuringutes kasutatud üht proovivõtuvahendit. Erinevaid proovivõtuvahendeid võrdlevaid uuringuid on vähe (63).

2.3.3 Proovivõtuvahendid

HPV-põhine emakakaelavähi diagnostika on loonud aluse erinevat tüüpi vaginaalsete enesetestimisvahendite väljatöötamiseks. Kodutestimisel kasutatavate proovivõtuvahendite tüübid on: harjakesega (*brush*), kuivtampoon (*swab*) ja vedelikupõhine (*lavage*). (68) Disain varieerub lihtsamast proovivõtuvahendist spetsiaalselt kodutestimiseks väljatöötatud keerukamate lahendusteni. Kodutestimise proovivõtumeetodid ja proovi transportimine peavad olema lihtsad, turvalised ning võimalikult madalate kuludega. (71) Kodutestimise maksimaalse efektiivsuse saavutamiseks peab proovivõtuvahend olema eeskätt kasutajasõbralik (72) ja visuaalselt ei tohi see olla hirmutav (71). Näiteks Hollandi uuringus, kus kasutati eridisainiga proovivõtuvahendit Evalyn Brush, meeldis uuringus osalejatele selle roosa värv (73).

Proovi transportimise lahendusi on erinevaid. Proove on võimalik saata kuivas või vedelas olekus. Vedelikupõhiste vahenditega kaasneb lekkeoht, nende käsitsemine on keerulisem ning transport võib olla kallim. (71) Kuivatranspordi tehnoloogiate puhul on vaja tagada DNA stabiliseerimine, temperatuurikõikumiste ja niiskuse taluvus, vastupidavus ristsaastumise suhtes ning tuleb välistada nakkusoht. Kuivtranspordi puhul on saatmiskulud tõenäoliselt madalamad. (51)

Saksamaa uuringus võrreldi proovivõtuvahendeid Evalyn Brush ja Qvintip ning tulemused kinnitasid, et hrHPV tuvastamine PCR-analüüsiga on mõlema proovivõtuvahendi puhul sarnaselt täpne ning võrreldav kliinikust tehtud testidega (74). Proovivõtuvahendi tüübist tulenev mõju hrHPV analüüsi kliinilisele tundlikkusele ja spetsiifilisusele ei ole leidnud kinnitust (vt tabel 4) (33). Kliiniline kvaliteet sõltub eeskätt hrHPV määramise laboratoorsest meetodist (75).

Tabel 4. HrHPV kodutesti tundlikkus ja spetsiifilisus võrreldes kliinikus tehtud testiga proovivõtuvahendi tüübi järgi (33)

Proovivõtuvahendi tüüp	Kaasatud uuringud (n)	Suhteline tundlikkus (95% CI)	Suhteline spetsiifilisus (95% CI)
HrHPV test (SA)			
Harjake (<i>brush</i>)	13	0,84 (0,78–0,90)	0,93 (0,91–0,96)
Kuivtampoon (<i>swab</i>)	7	0,85 (0,78–0,91)	0,93 (0,90–0,95)
Vedelikupõhine (<i>lavage</i>)	2	0,84 (0,69–1,04)	0,74 (0,55–0,98)
HrHPV test (PCR)			
Harjake (<i>brush</i>)	12	0,98 (0,95–1,02)	0,95 (0,91–0,99)
Kuivtampoon (<i>swab</i>)	4	0,98 (0,93–1,03)	0,93 (0,89–0,98)
Vedelikupõhine (<i>lavage</i>)	4	0,95 (0,87–1,04)	1,09 (0,91–1,30)

Lühendid: PCR – *polymerase chain reaction*, polümeraasi ahelreaktsioonil põhinev analüüsimeetod; SA – *signal amplification*, signaali amplifikatsioonil põhinev analüüsimeetod.

2.3.4 Kodutesti kasutajakogemus

Mitmetes riikides on viidud läbi kodutestimise uuringuid sõeluuringus regulaarselt mitteosalenud naiste seas ning põhjalikult hinnatud selle meetodi vastuvõetavust võrreldes kliinikus testimisega. Sõeluuringus mitteosalemise põhjustena on varem kirjeldatud günekoloogilise kontrolliga seotud ebamugavust, hirmu ja probleeme sobiva aja leidmisega (76, 77) ning varasemat ebameeldivat kogemust (77). Suur osa kodutestimise uuringutes osalevatest naistest eelistab kodutestimist kliinikus testimisele (17, 72, 76, 78–81). Hollandi uuringus leiti, et võrreldes soovitusliku sagedusega kontrollis mittekäinud naistega reageerisid kodutestimisele paremini naised, kes mitte kunagi ei olnud kontrollis käinud (53). Kodutestimise aktsepteerimine on eriti tähtis raskemini kättesaadavate sihtrühmade puhul (81). Meetodi vastuvõetavust võivad mõjutada proovivõtuvahendi tajutav turvalisus, käsitlemise lihtsus ja kasutusmugavus ning proovivõtjuhiste arusaadavus. On seisukohti, et proovivõtuvahendi sarnasus tuttavate vahenditega (nt tampoon) võib seostuda turvalisusega ning võetakse seetõttu paremini vastu. Eridisainiga proovivõtuvahendid võivad olla eelistatud põhjusel, et need on välja töötatud kindlal eesmärgil ning peetakse seetõttu usaldusväärsemaks. (71) Kodutesti kasutajakogemust on võimalik muuta paremaks pöörates tähelepanu teguritele, mis põhjustavad ebakindlust (50).

Kliinikus testimist on hinnatud ebamugavamaks, kuid samas peetakse tervishoiutöötaja võetud proovi usaldusväärsemaks (17). Norra uuringus hindas 84% osalejatest tervishoiutöötaja võetud proovi usaldusväärsemaks (81) ja Hollandi uuringus tõid 86% kliinikus testimist eelistanud naistest põhjusena välja tervishoiutöötaja tehtud testi suurema usaldusväärsuse (73). Kodutestimise aktsepteerimise mõõdikutena on uuringutes kasutatud naiste hinnangut valu, mugavuse, piinlikkuse, ärevuse tasemele; kodutesti kasutuslihtsusele ja usaldusväärsusele (9).

Uuringute tulemused on näidanud, et kodutestimisel ei tundnud piinlikkust 95% (17), ebamugavust 70–83% (17, 72), valu 80% (72), ärevust 74% (17) osalejatest. Hollandi uuringus leiti, et 50% osalejate jaoks oli kodutestimise juures oluline, et seda saab teha sobival ajal ning 42% osalejatest märkisid, et kodutesti tegemine nõuab vähem pingutusi kui kliinikusse minek (76). Privaatsust on kodutestimise juures oluliseks pidanud 49–52% ja võimalust seda ise teha 56–58% osalejatest (80, 82). Itaalia uuringus pidas kodutestimist lihtsaks 88% ja ebakindlust korrektse soorituse osas väljendas 12% osalejatest (80).

Kodutesti proovivõtuvahendeid on võrreldud vähestes uuringutes. Hollandi uuringus, kus kasutati proovivõtuvahendid Delphi Screener ja Evalyn Brush, oli osalusmäär rühmades vastavalt 32% ja 35%. Kasutusmugavus oli mõlema proovivõtuvahendi puhul sarnaselt kõrge (97% vs 98%) ning proovivõtuvahendid hinnati heaks või väga heaks. Kasutuslihtsus hinnati mõõdukalt heaks või väga heaks vastavalt 75% ja 84% vastajate poolt. Mõlemas rühmas väljendas 20% vastajatest ebakindlust proovivõtu korrektsuse osas. (72) Norra uuringus, kus kasutati samuti proovivõtuvahendeid Evalyn Brush ja Delphi Screener, hinnati mõlema vahendi kasutamine lihtsaks ja mugavaks ning kodutestimine ei põhjustanud ärevust ega piinlikkust suuremale osale vastajatest. Proovivõtuvahendist tulenev mõju osalusmäärale ei leidnud kinnitust. (59) Saksamaa uuringus võrreldi proovivõtuvahendeid Evalyn Brush ja Qvintip ning mõlemad proovivõtuvahendid võeti hästi vastu. Kasutusmugavus hinnati sarnaselt heaks, kuid Qvintip'i kasutamist peeti mõnevõrra lihtsamaks. (74) Norra uuringus, kus võrreldi proovivõtuvahendeid FLOQSwab (*flocked swab*) ja Evalyn Brush, võeti mõlemad proovivõtuvahendid hästi vastu, kuid Evalyn Brush'i kasutamine hinnati lihtsamaks ja mugavamaks (81).

Itaalia uuringu tulemused näitasid, et kodutestimise võimaluse pakkumine suurendab osalusmäära eriti nooremate naiste hulgas (66). On tõendeid, et nooremad naised suhtuvad kliinikus testimisse negatiivsemalt kui vanemad naised (17), ja haritumad naised suhtuvad kodutestimisse positiivsemalt (81). Norra uuring näitas, et alla 40aastased naised hindasid kodutestimist heaks alternatiivseks meetodiks sagedamini kui üle 40aastased (92% vs 80%) (81). Mitmetes varasemates uuringutes ei ole siiski leidnud kinnitust kodutestimisel osalemise seos vanusega (49, 53, 81).

2.4 Kokkuvõte kirjandusest

Emakakaelavähk põhjustab maailmas jätkuvalt suurt haiguskoormust, kuigi tegemist on haigusega, mida on võimalik vältida vähieelsete muutuste varajase avastamise ja õigeaegse raviga. Sõeluuring on mitmetes riikides aidanud kaasa emakakaelavähi haigestumuse ja suremuse vähendamisele. Siiski on riike, kus olenemata organiseeritud sõeluuringuprogram-

mist rakendamisest ei ole saavutatud soovitud efektiivsust, kuna programmi hõlmatus ja/või kvaliteet on madal. Ka Eestis ei ole sõeluuring osutunud tulemuslikuks. Vaid viimastel aastatel on haigestumus mõnevõrra vähenenud.

Mitmetes riikides, sh Eestis alates 2021. aastast, on emakakaelavähi sõeluuringu esmasuuringuna võetud Pap-testi asemel kasutusele HPV NAT test. Võrreldes konventsionaalse ja vedelikupõhise günekotsütoloogilise uuringuga on HPV-test kõrgema tundlikkuse ning väiksema varieeruvusega ning hinnatud tõhusamaks meetodiks esmase sõeltestina. HPV-põhise testimise korral on võimalik kasutada ka kodutestimise meetodit, mis võib olla vastuvõetavam naistele, kes erinevatel põhjustel ei soovi kliinikus kontrollis käia. Kodutesti eelisteks on privaatsus ja võimalus teha seda sobival ajal. Kodutesti ja kliinikus tervishoiutöötaja tehtud HPV-testi kliiniline tundlikkus on hinnatud võrdseks. Kuigi kodutestimise mõju varieerub, sõltudes piirkondlikest eripäradest ja pakkumise viisist, on meetod mitmetes riikides osutunud sõeluuringu osalusmäära tõstmisel tõhusamaks kui tavapärane korduskutsete saatmine. Erinevate riikide kogemus on näidanud, et kodutestimine on naiste poolt hästi vastu võetud ning hinnatud lihtsaks ja mugavaks testimismeetodiks, mida valdav enamus eelistab ka sõeluuringumeetodina tulevikus. Kodutestimine on integreeritud organiseeritud sõeluuringu-programmi Inglismaal, Hollandis ja Austraalias, ning mitmel pool on alustatud teostatavus-uuringutega.

Kuna Eestis on emakakaelavähi sõeluuringuga hõlmatus madal ja emakakaelavähi haigestumus püsib suur, siis käesoleva töö tulemused võimaldavad hinnata kodutestimise kui alternatiivse sõeluuringumeetodi teostatavust, meetodi vastuvõetavust ning siinset rakendamise potentsiaali.

3. Eesmärgid

Magistritöö põhieesmärk oli hinnata HPV kodutesti teostatavust Eestis emakakaelavähi sõeluuringus pikka aega mitteosalenud naiste hulgas.

Töö alaeesmärgid olid:

- 1) analüüsida, kui suur osa sõeluuringus pikka aega mitteosalenud naisi on nõus kodutesti tegema;
- 2) hinnata, kas osalusmäära mõjutab kodutesti pakkumise viis või proovivõtuvahend;
- 3) võrrelda erinevate proovivõtuvahendite kasutajakogemust;
- 4) kontrollida uuringus osalemise seoseid erinevate sotsiaaldemograafiliste ja -majanduslike teguritega.

4. Materjal ja metoodika

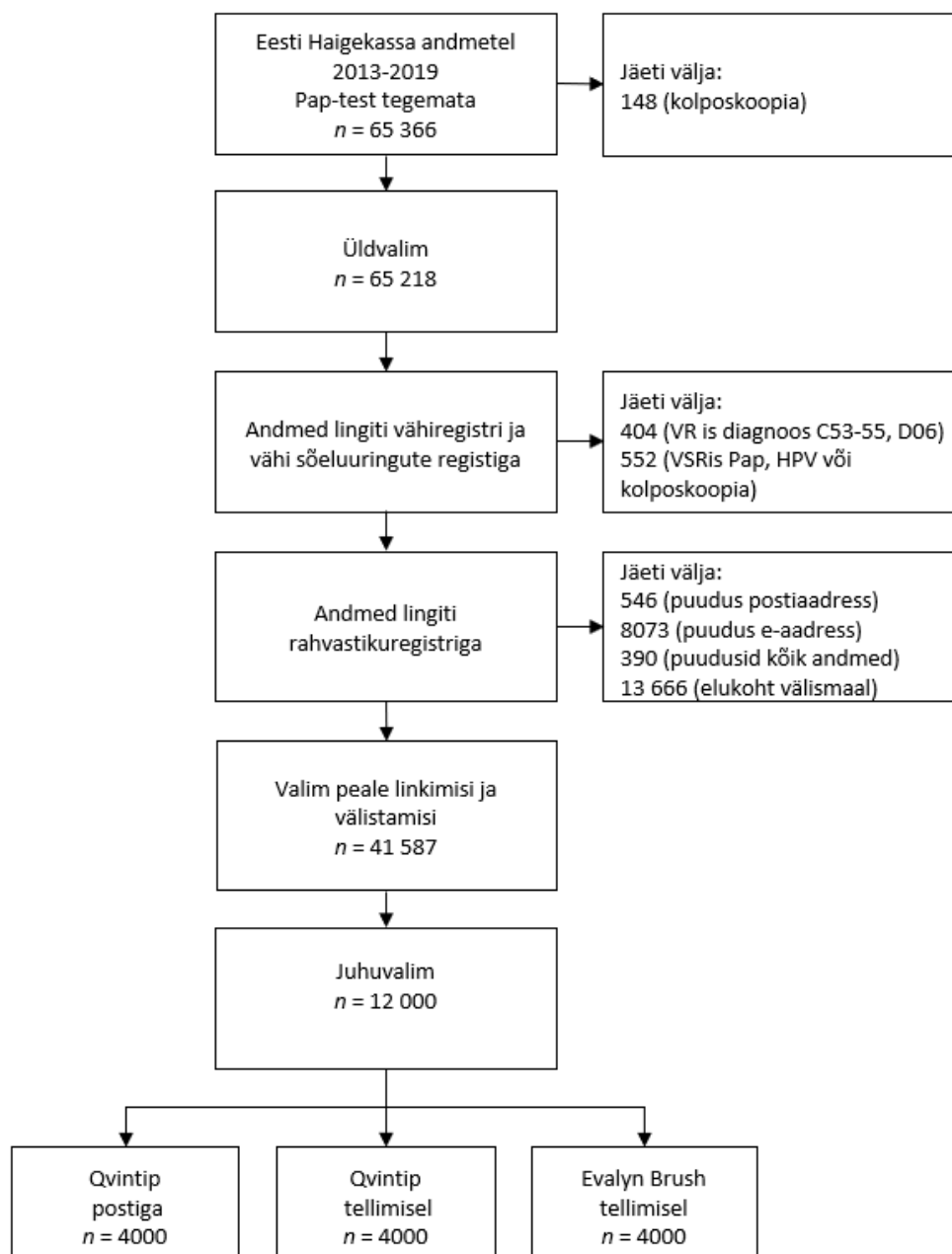
Uuringukavand on randomiseeritud sekkumisuuring. Uuringus defineeriti sõeluuringus mitte-osalejatena kõik naised, kes ei olnud Pap-testi teinud organiseeritud ega oportunistliku sõeluuringu raames. Sõeluuringus pikka aega mitteosalemine defineeriti kui Pap-testi mitte-tegemine vähemalt viimase seitsme aasta jooksul. Seitsme aasta pikkune periood valiti, kuna selles ajavahemikus on naised vähemalt ühe korra kuulunud sõeluuringu sihtrühma. Et uuring toimus 2020. aastal, siis oli uuringu üldvalimi moodustamise kriteerium Pap-testiga seotud arvete puudumine Eesti Haigekassa raviarvete andmebaasis aastatel 2013–2019.

Uuringu läbiviimisel järgiti andmekaitset ja isikuandmete kasutust reguleerivat seadusandlust ning teadustöö hea tava põhimõtteid. Uuringu korraldas Tervise Arengu Instituut koostöös Eesti Haigekassa, Tartu Ülikooli Kliinikumi ühendlabori, Sotsiaalministeeriumi ja tervishoiuasutustega üle Eesti. Uuringukavandi kooskõlastas Tervise Arengu Instituudi inimuuringute eetikakomitee, otsus nr 286 (20.04.2020).

4.1 Andmestik ja valimi moodustamine

Uuringu üldvalimi moodustasid aastatel 1958–1983 sündinud naised, kes Eesti Haigekassa andmetel ei teinud aastatel 2013–2019 ühtegi Pap-testi. Vanusevahemiku defineerimisel lähtuti uuringuperioodil kehtinud sõeluuringu sihtrühma vanusest (30–55 aastat), millele lisati seitse aastat. Uuringusse kaasati seega naised vanuses 37–62 aastat. Haigekassast saadi uuritavate naiste isikukoodid ja ravikindlustuse andmed aastate 2013–2020 kohta. Haigekassa jättis andmestikust välja naised, kellel oli uuringuperioodil teostatud kolposkoopia. Järgmises etapis lingiti andmed isikukoodi alusel vähi sõeluuringute registriga ning välistati juhud, kellel uuringu perioodil oli tehtud HPV-test ja/või kolposkoopia. Edasi lingiti andmed isikukoodi alusel vähiregistriga, kust saadi andmed naiste kohta, kellel oli diagnoositud emakavähk (rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni, RHK-10 koodid C53–55, D6). Need isikud jäeti uuringust välja. Järelejäänud isikute andmed lingiti isikukoodi alusel rahvastikuregistriga ning küsiti järgmised tunnused: perekonna- ja eesnimi, elustaatus (elus, surnud või teadmata), elukoha aadress, e-posti aadress, haridus, rahvus, emakeel, kodakondsus. Välja arvati surnud ja emigreerunud isikud ning need, kellel puudus rahvastikuregistris elukoha ja e-posti aadress. Lõplikku valimisse arvati juhusliku valiku alusel 12 000 naist, kes randomiseeriti kolme rühma (vt joonis 1). Valimi suurus ($n = 12\,000$) sõltus uuringu eelarvest ning võimaldas saavutada 90% võimsuse statistilise olulisuse tasemel 0,05 rühmade vahelise 4% erinevusega. Ühtlasi eeldati, et ühes rühmas on maksimaalne osalus 30%. Uuringu üldvalimis genereeriti ühtlasest

jaotusest juhuslikud arvud, millest võeti juhuvalim 12 000 ning randomiseeriti kolme rühma. Randomiseerimine viidi läbi statistikaprogrammiga Stata 14.2.



Joonis 1. Valimi moodustamise voodiagramm.

Uuringus kasutati erinevaid proovivõtuvahendeid ja postitamise viise. Eesmärk oli valida kaks eri tüüpi vahendit (harjake ja tampoon). Proovivõtuvahendite valimisel arvestati vahendi usaldusväärsust seni avaldatud uuringute põhjal, logistilisi eeldusi (mahtuvus tavapostkasti) ja tootjate tarnevõimekust 2020. aasta suvel. Postiga saatmiseks valiti proovivõtuvahend Qvintip® (Aprox AB, Uppsala, Rootsi) (vt lisa 3) ja teiseks tellitavaks vahendiks Evalyn® Brush (Rovers Medical Devices B.V, Oss, Holland) (vt lisa 4). Qvintip'i valiku aluseks oli

tarnekindlus. Evalyn Brush on eridisainiga proovivõtuvahend, mida Eestis kasutab kodutesti pakkumisel ka SYNLAB Eesti OÜ. Erinevate proovivõtuvahendite kasutamine võimaldab võrrelda proovivõtuvahendist tulenevat mõju kasutajakogemusele.

Kolmes uuringurühmas koguti andmeid järgmiselt:

1. Qvintip postiga (n = 4000). Kodutest saadeti tavapostiga elukoha aadressile.
2. Qvintip tellimisel (n = 4000). Pakuti kodutesti tellimise võimalust.
3. Evalyn Brush tellimisel (n = 4000). Pakuti kodutesti tellimise võimalust.

Uuringu kutseid saadeti 2020. aasta augustist kuni oktoobrini. Qvintip postiga rühmas saadeti kutsed nelja partiina (4 x 1000), Qvintip tellimisel ja Evalyn Brush tellimisel rühmades mõlemas kaheksa partiina (8 x 500).

Rühmas Qvintip postiga saadeti rahvastikuregistri järgsele elukoha aadressile tava-postiga järgmised materjalid:

- nimeline kutse (vt lisa 5) ja infoleht (vt lisa 6) (eesti- ja venekeelne või eesti- ja ingliskeelne);
- proovivõtuvahend Qvintip (vt lisa 3) ja minigrip-kilepakendisse pakendatud uuringukoodiga märgistatud proovi tagastuskonteiner;
- küsimustik (vt lisa 8);
- proovivõtjuhend (vt lisa 9);
- SmartPOSTi märgistusega SA Tartu Ülikooli Kliinikumi ühendlaborile adresseeritud eelmakstud tagastusümbrik.

Rühmades Qvintip tellimisel ja Evalyn Brush tellimisel saadeti e-posti aadressil nimeline e-kutse (vt lisa 2) koos infolehega (vt lisa 6) (eesti, vene ja inglise keeles), kus oli toodud teave uuringu kohta ja proovivõtuvahendi tellimise veebilink, mille kaudu said uuringus osalejad tellida kodutesti komplekti. Kodutesti oli soovi korral võimalik tellida ka e-kirja või telefoni teel. Uuringurühmad Qvintip tellimisel ja Evalyn Brush tellimisel erinesid vaid nendes rühmades saadetud proovivõtuvahendi poolest. Kodutesti tellimise hetkel ei teadnud nendes rühmadesse arvatud naised, millisesse uuringurühma nad kuuluvad ja milline kodutestimise proovivõtuvahend neile on määratud. Peale tellimuse tegemist saadeti uuringumaterjalid uuringus osaleja valitud SmartPOSTi pakiautomaati. Rühmades Qvintip tellimisel ja Evalyn Brush tellimisel saadeti järgmised materjalid:

- uuringu infoleht (vt lisa 6) (eesti-, vene- või ingliskeelne) ;
- proovivõtuvahend Qvintip (vt lisa 3) ja minigrip-kilepakendisse pakendatud uuringukoodiga märgistatud proovi tagastuskonteiner või uuringukoodiga märgis-

tatud minigrip-kilepakendisse pakendatud proovivõtuvahend Evalyn Brush (vt lisa 4);

- küsimustik (vt lisa 8);
- proovivõtjuhend (vt lisad 9 ja 10);
- SmartPOSTi märgistusega SA Tartu Ülikooli Kliinikumi ühendlaborile adresseeritud eelmakstud tagastusümbrik.

Uuringukutses oli märgitud, et proovi ja/või küsimustiku tagastamisega antakse nõusolek uuringus osalemiseks ja isikuandmete töötlemiseks (informeeritud nõusolek). Nõusolekust oli võimalik igal hetkel loobuda, teavitades uuringu korraldajat sellest telefoni teel või e-kirjaga.

Kolme nädala möödudes peale uuringukutse saatmist postitati Qvintip postiga rühmas meeldetuletuskiri nendele naistele, kelle kodutesti proov ja/või küsimustik ei olnud selleks hetkeks laborisse jõudnud. Rühmades Qvintip tellimisel ja Evalyn Brush tellimisel saadeti nimeline e-meeldetuletuskiri nendele, kes selleks hetkeks ei olnud vormistanud kodutesti tellimust. Hiljem saadeti täiendav meeldetuletus kodutesti tellijatele, kelle proov ja/või küsimustik ei olnud laborisse jõudnud tellimuse tegemise kuule järgneva kolme nädala jooksul. Meeldetuletusi ei saadetud nendele naistele, kes e-kirja või telefoni teel olid teatanud mitteosalemisest.

Uuringu materjalide hulka kuulus küsimustik (vt lisa 8), millega küsiti osalejatelt kodutestimise juhistest arusaamise, kasutusmugavuse, valu, piinlikkuse, ärevuse tajumise kohta, samuti kodutesti positiivsetele külgede ning sõeluuringumeetodi eelistuse kohta tulevikus. Küsimustikus paluti uuringus osalejalt märkida, kas hrHPV positiivse vastuse korral soovitakse teavitust telefoni, e-kirja teel või tähtitud postiga. Uuringus osalejaid informeeriti, et analüüsi tulemusest teavitatakse personaalselt vaid hrHPV positiivse vastuse korral. Kõikidel osalejatel oli analüüsi tulemust võimalik vaadata patsiendiportaalist (www.digilugu.ee) ja soovi korral küsida uuringu korraldajalt. HPV kodutesti positiivse vastuse saanud naistega võttis ühendust uuringu koordinaator (magistritöö autor) vastavalt küsimustikus märgitud eelistatud meetodil. Osalejaid teavitati analüüsi positiivsest vastusest ja informeeriti Pap-testi tegemise vajadusest. Edastati naistearstide/ämmaemandate kontaktid, kelle vastuvõtule oli uuringu raames võimalik pöörduda. Vastavad eelkokkulepped olid sõlmitud 20 tervishoiuasutusega üle Eesti.

Uuringus osalemine oli kõikidele uuringusse kutsutud naistele tasuta. Tagatud olid kõik uuringumaterjalid, analüüsid, vajalikud lisauuringud ja ravi. Vastavalt haigekassaga sõlmitud kokkuleppele olid kõik vajalikud lisauuringud ja ravi tagatud ka ravikindlustamata naistele.

4.1.1 Infovahetus ja väljaarvamised

Esmase uuringukutse saatmise järel arvati edasisest infovahetusest arvati välja 392 naist (3,3%). 259 juhul (2,2%) teatati mitteosalemisest, uuringurühmades vastavalt 107 (2,7%), 82 (2,1%) ja 70 (1,8%). Uuringus mitteosalemise peamiste põhjustena toodi välja: ei ela Eestis ($n = 73$) või ei viibi hetkel Eestis ($n = 28$), hüsterektoomia ehk emaka eemaldamine ($n = 33$), hiljutine kontroll ($n = 25$) või osales 2020. a sõeluuringus ($n = 6$), füüsiline või vaimne puue/erivajadus ($n = 18$), tervislikud põhjused (vähidiagnoos, keemiaravi, halvatus, hiljutine operatsioon) ($n = 11$). Täiendavate põhjustena toodi välja rasedus, sünnitamine, seksuaalvahekorra puudumine, proovi võtmist takistav liigne kehakaal, eelistus arsti juures käia, uuringusse kutsutud inimese surm, pakile järele minemisega seotud logistilised probleemid (pakiautomaat kaugel), laste kõrvalt ei ole aega, ei soovi osaleda tavameditsiiniga seotud uuringutes, religioossed põhjused, ei ela antud aadressil, e-kiri oli saadetud vale inimese aadressile. 133 juhul (3,3%) tagastas Omniva postitusrühmas saadetud uuringumaterjalid. Postitagastuste põhjused olid: ei mahu postkasti ($n = 52$) või postkast täis ($n = 6$), aadress vigane või ei ela antud aadressil ($n = 33$), postkast puudub ($n = 26$), tagastatud hoiutähtaja möödumisel ($n = 10$), loobunud või postkastist välja tõstetud ($n = 4$), puudub ligipääs postkastile ($n = 2$).

Uuringukutse saatmise järgselt võttis korraldajaga ühendust 56 naist, kellele oli varem tehtud kas osaline või täielik hüsterektoomia. Nendele naistele soovitati kodutestimise uuringus osaleda. Hüsterektoomiast teatanud naistest 17 osales uuringus saates kodutesti proovi ja küsimustiku ning kuuel juhul tagastati ainult küsimustik.

Esmase uuringukutse järel saadeti kokku 10 950 meeldetuletust (91,3%): postitusrühmas 3526 (88,2%) ja tellimisvõimalusega rühmades 7424 (92,8%). Enne meeldetuletuse saatmist oli postitusrühmas saatnud proovi ja/või küsimustiku 384 naist (35,2% osalejatest); tellimisvõimalusega rühmades oli tehtud 458 tellimust (41,6% kõikidest tellimustest). Tellimuse järgseid meeldetuletusi saadeti Qvintip tellimisel rühmas 135 (26,5%) ja Evalyn Brush tellimisel rühmas 183 (30,1%). Kodutesti tellimuse tegemise järel jäeti pakiautomaadist välja võtmata 23 kodutesti komplekti. 14 juhul saadeti materjalid uuesti, seitsmel juhul ei õnnestunud uuringus osalejaga kontakti saada ning kahel juhul loobuti osalemisest. Teistkordselt saadetud pakk jäi pakiautomaadist välja võtmata kolmel korral.

4.2 Laborimetoodika

Laboriteenuse osutaja leiti hanke käigus. HPV kodutesti proove analüüsiti emakakaelavähi sõeluuringuks valideeritud, kõrge riski HPV-d määrava testiga, Alinity *m* hrHPV Assay (Alinity; Abbott Molecular, Des Plaines, IL, USA). Alinity *m* hrHPV Assay määrab 14 kõrge

riski HPV genotüüpi, eristades genotüübid HPV 16, 18, 45 ning teiste osas tuvastab kõrge riski HPV genotüüpide olemasolul (35, 39, 51, 56, 59, 66, 68 ja 31, 33, 52, 58) nende esinemise. (44) Esmasel analüüsimisel mitteadekvaatseks osutunud proovid Alinity m hrHPV Assay testiga, analüüsiti täiendavalt üle emakakaelavähi sõeluuringuks valideeritud Cobas® 4800 HPV testiga (Roche Molecular Diagnostics, Pleasanton, CA). Cobas® 4800 HPV test määrab 14 kõrge riski HPV genotüüpi, eristades genotüübid HPV 16, 18 ning teiste osas tuvastab kõrge riski HPV genotüüpide olemasolul (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) nende esinemise. (47) Kahe erineva testiga saadud mitteadekvaatse analüüsi tulemusega naistele pakuti kordustesti tegemise võimalust.

4.3 Tulemusnäitajad ja andmekoosseis

Magistritöö peamised tulemusnäitajad on HPV kodutestimise **uuringu osalemine** ja **kodutesti kasutajakogemus**. Uuringu osalemise defineerimise aluseks oli kodutesti proovi, täidetud küsimustiku või mõlema jõudmine uuringu korraldajateni. Kodutesti kasutajakogemuse hinnang põhines küsimustikul (vt lisa 8) ja kasutajakogemuse määratlemise aluseks võeti küsimustikud, kus oli vastatud vähemalt ühele esitatud küsimusele või väitele.

Sõltumatud tunnused

Uuringurühm oli peamiseks sõltumatuks tunnuseks. Kasutatava proovivõtuvahendi ja kodutesti pakkumise viisi alusel moodustati kolm rühma.

Sotsiaaldemograafilised ja -majanduslikud tegurid jaotati järgmiselt:

Vanuserühmad 37–43, 44–50, 51–56, 57–62 moodustati 2020. a lõpu seisuga.

Rahvus kolme rühma: eestlased, mitte-eestlased ja teadmata rahvusega. Mitte-eestlaste hulgas oli 53 rahvuse esindajaid sh kõige rohkem venelasi.

Kodakondsus kolme rühma: Eesti, muu riigi ja määratlemata kodakondsus. Muu riigi kodakondsusega rühmas olid esindatud 51 riigi kodakondsusega naised.

Emakeel kolme rühma: eesti, muu ja teadmata emakeelega.

Piirkondade grupeerimisel lähtuti Statistikaameti NUTS 3 taseme jaotusest, mille alusel moodustati rühmad: Põhja-Eesti (Harju maakond), Lääne-Eesti (Hiiumaa, Lääne, Pärnu ja Saare maakond), Kesk-Eesti (Järva, Lääne-Viru ja Rapla maakond), Kirde-Eesti (Ida-Viru maakond), Lõuna-Eesti (Jõgeva, Tartu, Põlva, Viljandi, Valga ja Võru maakond). Eraldi rühmana toodi Põhja-Eestist välja Tallinn ja Lõuna-Eestist Tartu.

Haridustaseme grupeerimisel lähtuti kõrgemast lõpetatud haridustasemest ja moodustati viis rühma: kõrgharidus (doktor või sellega võrdsustatud haridus, magister või sellega võrdsustatud haridus, bakalaureus, rakendus- ja kutsekõrghariduse diplomiõpe); keskeriharidus (keskeri- ja

tehnikumiharidus keskhariduse baasil, kutsekeskharidus sh keskeri- või tehnikumiharidus põhihariduse baasil, kutsekeskharidus või kutseõpe keskhariduse baasil); keskharidus; alus- ja põhiharidus (kutseharidus põhihariduse baasil, põhiharidus põhikooli 1.–6. klass, põhiharidus põhikooli 7.–9. klass, alusharidus või alghariduseta); teadmata haridustase.

Ravikindlustuse katkemise alusel jaotati osalejad kahte rühma: naised, kellel perioodil 01.01.2013–30.04.2020 oli vähemalt üks ≥ 6 kuu pikkune ravikindlustuse katkemise periood ning teise rühma need, kelle ravikindlustus ei olnud katkenud või katkemise perioodi pikkus oli alla kuue kuu.

4.4 Andmeanalüüs

Magistritöösse kaasati uuringu andmed seisuga 15. veebruar 2021. Uuritavate kirjeldamisel ja kodutesti kasutajakogemuse hindamisel kasutati sagedustabeleid. Kohandamata osalusmäär arvutati uuringus osalejate arvu ja uuringurühma suuruse jagatisena. Kohandatud osalusmäära arvutamisel arvati nimetajast välja mitteosalemisest teatajad ning postitusrühma puhul ka postitagastused. Rühmade erinevuste statistilise olulisuse hindamiseks erinevate tunnuste lõikes kasutati χ^2 -testi statistilise usaldusnivooga $p < 0,05$. Arvutati uuringus osalejate keskmine vanus koos standardhällbega (*standard deviation, SD*) ning kodutesti proovi ja/või küsimustiku laborisse jõudmisele kulunud keskmine päevade arv rühmades.

Seoseid uuringus osalemise ja erinevate tunnuste vahel hinnati robustse Poissoni regressioonimudeliga (*Poisson regression with a robust error variance*). Antud meetodit otsustati kasutada, et vältida seoste võimalikku ülehindamist logistilise regressiooniga, kui uuritav tunnus ei ole harv (83, 84). Analüüsis oli sõltuvaks tunnuseks uuringus osalemine. Kirjeldavateks tunnusteks olid uuringurühm, vanus, piirkond, rahvus, kodakondsus, emakeel, haridus, ravikindlustuse katkemine. Arvutati kohandamata ja kohandatud suhteline risk (*relative risk, RR*) ja 95% usaldusvahemik (*confidence interval, CI*). Kohandatud mudelisse kaasati kohandamata analüüsis statistiliselt olulist seost näidanud tunnused, v.a emakeel ja rahvus. Et emakeel, rahvus ja kodakondsus on omavahel seotud, siis valiti kohandatud mudelisse neist ainult kodakondsus, et vältida võimalikku kollineaarsust. Andmeanalüüs tehti statistikaprogrammiga Stata 14.2 (STATA Corp, College Station, TX).

5. Tulemused

5.1 Valimi kirjeldus

Uuringu valimis oli kokku 12 000 naist, kes jagunesid võrdsete suurustega uuringurühmadesse. Enim oli valimis naisi kõige vanemas vanuserühmas (31,6%) ja kõige vähem vanuses 37–43 eluaastat (20,2%). Üle kolmandiku valimist olid Tallinna elanikud. 67,5% valimisse arvatud naistest olid eestlased ning ligikaudu 85% Eesti kodakodakondsed. Kõige enam oli keskharidusega naisi (27,3%). Andmed haridustaseme kohata puudusid 11,4%-l. Vähemalt üks ≥ 6 kuu pikkune ravikindlustuse katkemine uuritava perioodil esines 13,9% naistest (vt tabel 5).

5.2 Uuringus osalemine

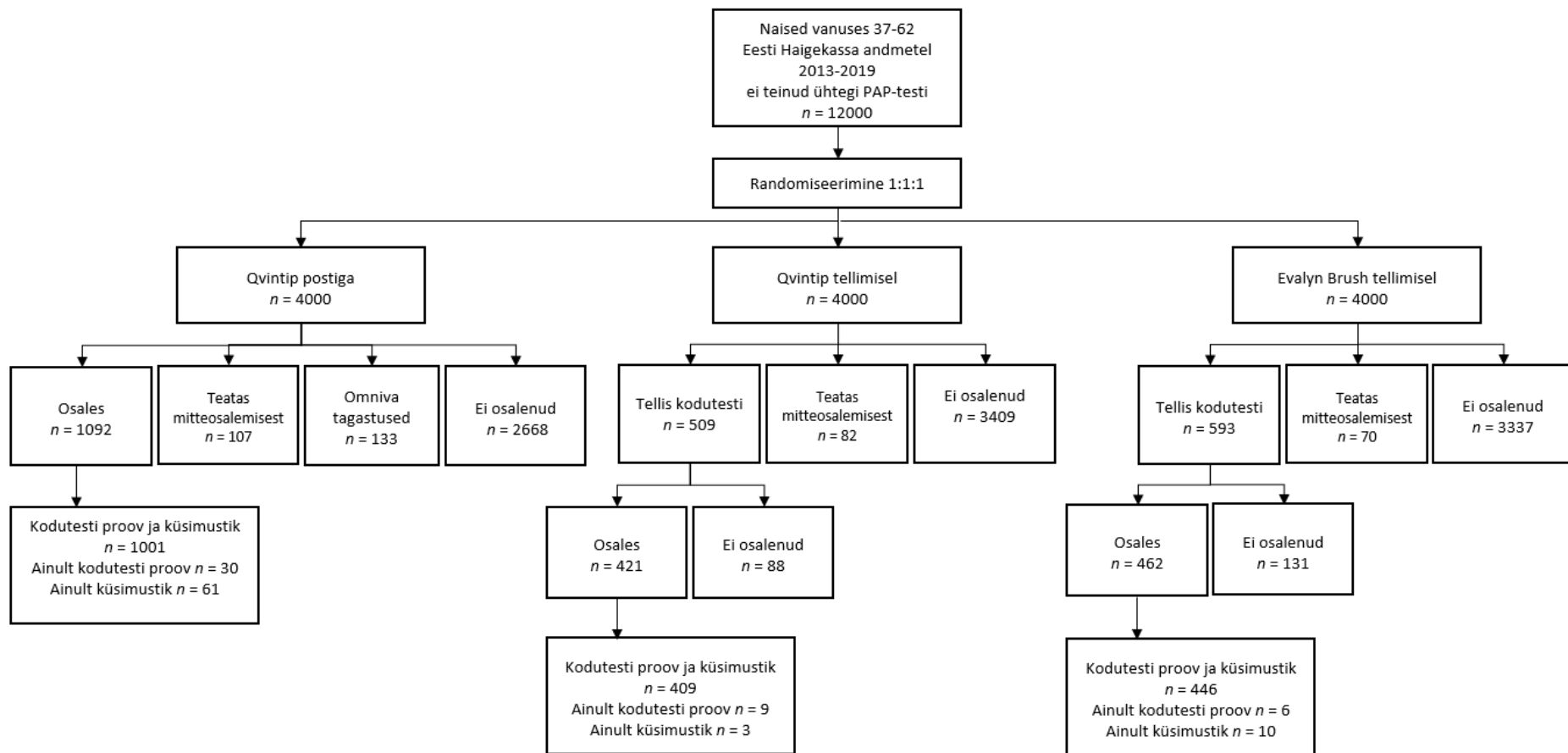
Joonisel 2 on toodud voodiagramm uuringu osaluse kohta. Kokku osales kodutestimise uuringus 1975 naist, mis on 16,5% valimist (kohandatud osalusmäär 17,0%). Qvintip postiga rühmas osales 1092 naist (27,3%), kohandatud osalusmäär 29,0% ja tellimisrühmades kokku oli osalejaid 883 (11,0%), kohandatud osalusmäär 11,3%. Kõige enam osales uuringus naisi vanuserühmas 44–50 eluaastat (18,2%). Piirkondade lõikes oli suurim osalusmäär Harjumaal (19,5%) ning madalaim Ida-Virumaal (13%). Enim oli osalejad Eesti kodakondsuse hulgas (17,4%) ja kõige vähem määratlemata kodakondsusega naiste hulgas (8,9%). Uuringu osalusaktiivsus oli suurim kõrgharidusega naiste seas (18,8%) ja see vähenes haridustasemega. Teiste tunnuste kohta on andmed toodud tabelis 5.

Kodutesti proovi koos täidetud küsimustikuga saatsid Qvintip postiga rühmas 1001 (91,7%), Qvintip tellimisel rühmas 409 (97,2%) ja Evalyn Brush tellimisel rühmas 446 (96,5%) osalejat. Kokku saadeti analüüsimisele 1903 kodutesti proovi (96,3% osalejatest), sh kahel juhul tehti kordusproov.

Uuringus osalejate keskmine vanus oli $51,0 \pm 7,5$ aastat. Postitusrühmas oli osalejate keskmine vanus $52,0 \pm 7,3$ ja tellimisvõimalusega rühmades vastavalt Qvintip'i tellimise rühmas $49,3 \pm 7,8$ ja Evalyn Brush'i tellimise rühmas $50,3 \pm 7,4$ aastat. Uuringu kutse saatmisest proovi ja/või küsimustiku laborisse jõudmise keskmine päevade arv oli postitusrühmas 24 ja tellimisvõimalusega rühmades 32 päeva.

Tabel 5. HPV kodutestimise uuringus osalejad ja mitteosalejad uuringurühma, sotsiaaldemograafiliste ja -majanduslike tunnuste järgi

Tunnus	Kokku	Osaes	Ei osalenud	p-väärtus
	n (% veerg)	n (% rida)	n (% rida)	
Uuringurühm				
Qvintip postiga	4000 (33,3)	1092 (27,3)	2908 (72,7)	< 0,001
Qvintip tellimisel	4000 (33,3)	421 (10,5)	3579 (89,5)	
Evalyn Brush tellimisel	4000 (33,3)	462 (11,6)	3538 (88,4)	
Vanuserühm				
37–43	2420 (20,2)	384 (15,9)	2036 (84,1)	0,011
44–50	3105 (25,9)	565 (18,2)	2540 (81,8)	
51–56	2682 (22,3)	405 (15,1)	2277 (84,9)	
57–62	3793 (31,6)	621 (16,4)	3172 (83,6)	
Piirkond				
Tallinn	4268 (35,5)	666 (15,6)	3602 (84,4)	0,004
Harjumaa	1557 (13,0)	304 (19,5)	1253 (80,5)	
Lääne-Eesti	1140 (9,5)	177 (15,5)	963 (84,5)	
Kesk-Eesti	1063 (8,9)	190 (17,9)	873 (82,1)	
Ida-Virumaa	1238 (10,3)	161 (13,0)	1077 (87,0)	
Lõuna-Eesti	1881 (15,7)	313 (16,6)	1568 (83,4)	
Tartu	853 (7,1)	164 (19,2)	689 (80,8)	
Rahvus				
Eestlane	8102 (67,5)	1543 (19,0)	6559 (81,0)	< 0,001
Mitte-eestlane	3593 (30,0)	380 (10,6)	3213 (89,4)	
Teadmata	305 (2,5)	52 (17,1)	253 (82,9)	
Kodakondsus				
Eesti	10 135 (84,5)	1768 (17,4)	8367 (82,6)	< 0,001
Muu riigi	1040 (8,6)	134 (12,9)	906 (87,1)	
Määratlemata	825 (6,9)	73 (8,9)	752 (91,1)	
Emakeel				
Eesti	7469 (62,2)	1424 (19,1)	6045 (80,9)	< 0,001
Muu keel	3468 (28,9)	365 (10,5)	3103 (89,5)	
Teadmata	1063 (8,9)	186 (17,5)	877 (82,5)	
Haridus				
Kõrgharidus	3099 (25,8)	581 (18,8)	2518 (81,2)	< 0,001
Keskeriharidus	3129 (26,1)	508 (16,2)	2621 (83,8)	
Keskharidus	3274 (27,3)	489 (14,9)	2785 (86,1)	
Alus-, põhiharidus	1124 (9,4)	147 (13,1)	977 (86,9)	
Teadmata	1374 (11,4)	250 (18,2)	1124 (81,8)	
Ravikindlustuse katkemine				
Ei	10 336 (86,1)	1696 (16,4)	8649 (83,6)	0,715
Jah	1664 (13,9)	279 (16,8)	1385 (83,2)	
Kokku	12 000 (100,0)	1975 (16,5)	10 025 (83,5)	



Joonis 2. HPV kodutestimise uuringu osaluse voodiagramm.

5.3 Uuringus osalemise seosed uuringurühma ning sotsiaaldemograafiliste ja -majanduslike teguritega

Tabelis 6 on toodud regressioonianalüüsi tulemused. Kohandamata analüüsis olid kõik vaadeldud tegurid, v.a ravikindlustuse katkemine, seotud uuringus osalemisega. Kohandamata mudeliga võrreldes muutus kohandatud mudelis statistiliselt mitteoluliseks seos vanusega. Kui kohandamata analüüsis oli Tartus elavatel naistel oluliselt suurem ja Ida-Virumaal elavatel naistel oluliselt väiksem tõenäosus osaleda, siis kohandamisel teistele tunnustele ei jäänud seos püsima. Kohandatud mudelis oli uuringus osalemine statistiliselt oluliselt seotud uuringurühma, piirkonna, kodakondsuse ja haridustasemega. Võrreldes Qvintip postiga rühmaga oli Qvintip tellimisel rühmas 61% väiksem tõenäosus uuringus osaleda ($RR = 0,39$; 95% CI 0,35–0,43) ja Evalyn Brush tellimisel rühmas 58% väiksem tõenäosus uuringus osaleda ($RR = 0,42$; 95% CI 0,38–0,47). Piirkondade lõikes oli võrreldes Tallinnaga mujal Harjumaal elavatel naistel 23% suurem tõenäosus uuringus osaleda. Võrreldes Eesti kodakondsusega naistega oli muu riigi kodakondsetel 26% väiksem ja määratlemata kodakondsusega naistel 44% väiksem tõenäosus uuringus osaleda. Võrreldes kõrgharidusega naistega oli madalama haridustasemega naistel väiksem tõenäosus uuringus osaleda, vähenedes koos haridustasemega.

Tabel 6. HPV kodutestimise uuringus osalemise suhteline risk (*RR*) ja usaldusvahemik (95% *CI*)

Tunnus	Kohandamata mudel	Kohandatud mudel*
	<i>RR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>RR</i> (95% <i>CI</i>)
Uuringurühm		
Qvintip postiga	1	1
Qvintip tellimisel	0,39 (0,35–0,43)	0,39 (0,35–0,43)
Evalyn Brush tellimisel	0,42 (0,38–0,47)	0,42 (0,38–0,47)
Vanuserühm		
37–43	1	1
44–50	1,15 (1,02–1,29)	1,08 (0,96–1,22)
51–56	0,95 (0,84–1,08)	0,90 (0,79–1,02)
57–62	1,03 (0,92–1,16)	0,98 (0,87–1,10)
Piirkond		
Tallinn	1	1
Harjumaa	1,25 (1,11–1,41)	1,23 (1,09–1,38)
Lääne-Eesti	0,99 (0,85–1,16)	0,97 (0,84–1,13)
Kesk-Eesti	1,15 (0,99–1,33)	1,13 (0,98–1,31)
Ida-Virumaa	0,83 (0,71–0,98)	0,95 (0,81–1,11)
Lõuna-Eesti	1,07 (0,94–1,21)	1,07 (0,95–1,21)
Tartu	1,23 (1,06–1,44)	1,16 (1,00–1,35)
Rahvus		
Eestlane	1	-
Mitte-eestlane	0,56 (0,50–0,62)	-
Teadmata	0,90 (0,70–1,15)	-
Kodakondsus		
Eesti	1	1
Muu riigi	0,74 (0,63–0,87)	0,74 (0,63–0,87)
Määratlemata	0,51 (0,41–0,63)	0,56 (0,45–0,70)
Emakeel		
Eesti	1	-
Muu keel	0,55 (0,50–0,61)	-
Teadmata	0,92 (0,80–1,05)	-
Haridus		
Kõrgharidus	1	1
Keskeriharidus	0,87 (0,78–0,96)	0,89 (0,80–0,99)
Keskharidus	0,80 (0,71–0,89)	0,81 (0,72–0,90)
Alus-, põhiharidus	0,70 (0,59–0,82)	0,68 (0,58–0,81)
Teadmata	0,97 (0,85–1,11)	0,96 (0,84–1,09)
Ravikindlustuse katkemine		
Ei	1	-
Jah	1,02 (0,91–1,14)	-

Statistiliselt olulised seosekordajad on toodud paksus kirjas.

*Kohandatud tunnustele uuringurühm, vanuserühm, piirkond, kodakondsus, haridus.

5.4 Kodutesti tellimuste esitamine

Kodutesti tellimusi tehti kokku 1102 (13,8%), millest 1053 (95,6%) esitati veebikeskkonnas, 28 (2,5%) telefoni teel ja 21 (1,9%) e-kirjaga. Esitatud tellimustest 509 (46,2%) tehti proovivõtuvahendi Qvintip tellimise ja 593 (53,8%) Evalyn Brush tellimise rühmas.

Kodutesti tellijate keskmine vanus oli $49,3 \pm 7,6$ aastat. Tellimuste tegemisel olid aktiivsemad nooremad naised ning tellijate osakaal oli suurim vanuserühmas 37–43 (18,4%). Tellimisaktiivsus langes vanuse kasvades olles madalaim (10,2%) kõige vanemas vanuserühmas. Samas testi tellinute hulgas saatsid proovi laborisse vastupidi pigem vanemad naised, kelle hulgas oli osalusmäär kõrgem.

Piirkondade võrdluses oli kodutesti tellimuste osakaal suurim Tartu elanike hulgas (17,9%) ning kõige väiksem Ida-Virumaal (7,7%). Võrreldes eestlastega oli muust rahvusest inimeste hulgas kodutesti tellijate osakaal väiksem, vastavalt 17,1% ja 6,5%. Enim tellimusi tegid kõrgharidusega naised (18,8%). 20,4% kõikidest esitatud tellimustest tehti e-kutse saatmise või sellele järgnenud päeva jooksul. Esimese seitsme päeva jooksul tehtud tellimuste osakaal oli 39,2% ning kolme nädala jooksul enne meeldetuletuse saatmist 41,6% kõikidest tellimustest.

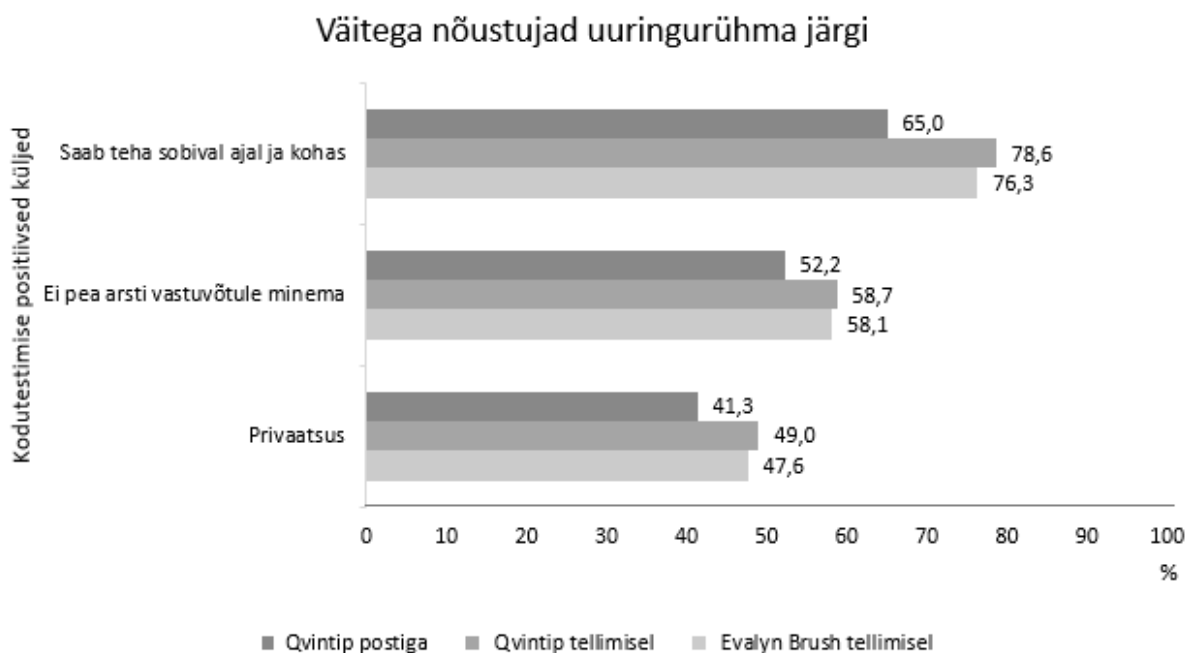
20% tellitud kodutestidest jäid kasutamata, kuna proovi ei saadetud laborisse analüüsimisele. Proovivõtuvahendi Qvintip tellimise rühmas jäi kasutamata 17,3% ja Evalyn Brush'i tellimise rühmas 22,1% tellitud kodutestidest.

5.5 Kodutesti kasutajakogemuse hindamine küsimustiku põhjal

Küsimustiku, kus oli vastatud vähemalt ühele küsimusele/väitele, tagastasid 1929 uuringus osalejat, kellest 1856 (97,6%) saatsid ka kodutesti proovi. Kodutestimise positiivsete aspektidena pidas 70,6% vastajaid oluliseks, et kodutesti saab teha sobival ajal ja kohas. Vastusevariandi „ei pea arsti vastuvõtule minema“ märkis ära 55,0% ning privaatsust pidas oluliseks 44,5% küsimustiku täitjatest. Postitusrühmas oli vastajate osakaal mõnevõrra madalam kui tellimisvõimalusega rühmades (vt joonis 3).

Kodutestimise positiivsete aspektidena toodi täiendavalt välja, et see meetod on kiire, mugav, lihtne, hoiab aega kokku, tasuta; ise tehes ei ole nii ebameeldiv, ei ole valus, võimalik teha turvalises keskkonnas; ei pea arstijärjekorras ootama ning ei pea muretsema arsti juurde minemisega seotud logistika pärast; võimalik teha ka liikumispuude korral; pandeemia tõttu eelistatakse kodutestimist.

99,4% küsimustiku täitjatest nõustusid väidetega, et kodutesti proovivõtuhiseid olid selged, proovivõtuvahendit oli lihtne kasutada (98,4%) ja proovi võtta kerge (96,4%). 96,2% vastajatest ei kogenud valu ning 98,1% ei tundnud piinlikkust. 87% vastajatest tundis end proovi võttes kindlalt ning 88,2% ei tundnud hirmu ega ärevust. Sõeluuringu meetodina eelistab kodutesti 87,9% vastajatest. Uuringurühmade võrdluses olid tulemused sarnased (vt tabel 7).



Joonis 3. Kodutestimise positiivsed küljed. Vastusevarianti oluliseks pidanud vastajate osakaal küsimustike täitjate hulgas uuringurühma järgi.

Tabel 7. Kodutesti kasutajakogemuse hinnang. Väitega nõustujate arv (*n*) ja osakaal (%) uuringurühma järgi

Väide (vastajad kokku)	Kokku <i>n</i> (%)	Qvintip postiga <i>n</i> (%)	Qvintip tellimisel <i>n</i> (%)	Evalyn Brush tellimisel <i>n</i> (%)	<i>p</i>-väärtus
Proovivõtmise juhend oli selge ja arusaadav (1774)	1763 (99,4)	934 (99,4)	395 (100,0)	434 (98,7)	0,314
Proovivõtuvahendit oli lihtne kasutada (1770)	1742 (98,4)	915 (97,7)	395 (99,8)	432 (98,1)	0,098
Proovi võtmine oli kerge (1767)	1704 (96,4)	900 (96,1)	381 (96,7)	423 (97,0)	0,654
Ma tundsin end proovi võttes kindlalt (1759)	1530 (87,0)	814 (87,3)	338 (86,2)	378 (86,9)	0,116
Proovi võtmine ei olnud valus (1755)	1689 (96,2)	892 (96,0)	376 (95,7)	421 (97,2)	0,615
Ma ei tundnud proovi võttes piinlikkust/häbi (1765)	1731 (98,1)	912 (97,5)	390 (98,7)	429 (98,6)	0,267
Ma ei tundud proovi võttes hirmu/ärevust (1764)	1556 (88,2)	828 (88,7)	346 (87,8)	382 (87,6)	0,897
Pean HPV testi tegemist vajalikuks (1770)	1694 (95,7)	886 (94,6)	384 (97,0)	424 (97,0)	0,132
Tulevikus eelistan emakakaelavähi sõeluuringu-meetodina kodutesti (1769)	1555 (87,9)	818 (87,2)	354 (89,4)	383 (88,1)	0,301

5.6 HPV kodutesti analüüside vastused

Laborisse analüüsimisele saadeti kokku 1903 HPV kodutesti proovi. Kolm proovi (0,2%) osutus analüüsimiseks mitteametlikult (vastus: rakuline materjal puudub). Kaks osalejat tegid kordustesti ning ühel juhul ei saadetud kordusproovi. HrHPV positiivseid teste oli uuringus kokku 191 (10,1%).

6. Arutelu

Magistritöös uuriti HPV kodutestimise teostatavust emakakaelavähi sõeluuringus mitte-osalenud naiste hulgas, sealhulgas uuringus osalemist, kodutesti kasutajakogemust ja uuringus osalemise seoseid erinevate teguritega.

Randomiseeritud sekkumisuuringu tulemused näitasid, et HPV kodutestimine on Eestis teostatav. Osalusmäär sõltus oluliselt sellest, kas kodutest saadeti koju või pakuti tellimisvõimalust, kuid ei sõltunud proovivõtuvahendist. Uuringus osalemine oli olulisel määral seotud elukoha, kodakondsuse ja haridustasemega. Uuringus osalejad pidasid kodutesti aktsepteeritavaks ja mugavaks ning valdav enamus soovib meetodit edaspidi kasutada.

HPV kodutestimise uuringus osalemine. Uuringu üldine osalusmäär oli 17%. Postitusrühmas oli osalusmäär 27% ning tellimisvõimalusega rühmades 11%. Võrreldes Arbyn *et al* (2018) meta-analüüsi (33) tulemustega, kus kodutesti postiga saatmisel oli keskmine osalusmäär 24,8% (10,2–39,0%) ja tellimisvõimaluse pakkumisel 17,7% (12,3–23,9%), näitasid Eesti teostatavusuuringu tulemused postitusrühmas keskmisest kõrgemat ja tellimisvõimaluse pakkumisel keskmisest madalamat tulemust. Et sõeluuringus mitteosalenud naistele kodutesti postiga kodusele aadressile saatmine on osalusmäära suurendamisel kõige tõhusam meetod, on leidnud kinnitust mitmetes varasemates uuringutes (5, 33, 62, 66). Kodutesti tellimisvõimaluse pakkumisel on mõju osalusele olnud varieeruv ja mitmetes uuringutes hinnatud tavapärase sõeluuringu korduskutse saatmisega sarnaseks (5, 33, 64). Uuringud, kus kodutesti tellimisvõimalust on pakutud valikuna koos kliinikus testi tegemise võimalusega, on näidanud paremaid tulemusi (69, 70). Ka Eestis võib kodutestimise tellimisvõimaluse pakkumine koos kliinikus testi tegemise valikuga olla osalusmäära tõstmisel tõhusam kui eraldiseisva tellimisvõimaluse pakkumise korral. Antud uuringu raames puudus võimalus võrrelda erinevate kodutesti pakkumise viiside tõhusust tavapärase korduskutse saatmise suhtes. Tuginedes varasemate uuringute tulemustele on kodutestimine siiski hinnatud tõhusamaks meetodiks sõeluuringu osalemismäära suurendamisel kui tavapärane korduskutsete saatmine (33).

Uuringu e-kutsete saatmiseks kasutati postituskeskkonda Smaily. Tuginedes saatmisstatistikale jäi ligikaudu 50% saadetud e-kutseid avamata. Kuna e-kirjade kohale jõudmist takistavaid võimalikke tegureid ei saanud lõpuni välistada, on tõenäoline, et suur hulk saadetud kutsetest ei jõudnud aadressaadini või sattusid rämpsposti hulka ja jäid seetõttu tähelepanuta, mistõttu osalusmäär nendes rühmades võib olla alahinnatud. E-kirjade tõhusama kohaletoimetamise tagamise korral on kodutesti tellimisvõimaluse pakkumisel potentsiaali saavutada paremaid tulemusi kui uuringu osalusmäär seda hetkel peegeldab. Tellimisvõimaluse pakku-

misel on tähtis kasutajasõbralik tellimiskeskond, mille loomisel on arvestatud erinevate siht-rühmade oskusi ja vajadusi. Antud uuringus telliti enamik koduteste veebikeskkonna kaudu, kuid tellimusi esitati ka telefoni ja e-kirja teel. Erinevate tellimisviiside vajadust ja aktiivset kasutust on näidanud mitmed uuringud (5, 48). Kodutesti tellimuste tegijad olid nooremad kui uuringus osalejad keskmiselt. Kodutesti tellijate ja vanuse seost on näidanud Taani uuringu (48) tulemused, kus veebikeskkonnas tellimuse esitajad olid nooremad kui telefoni teel ja tava-postiga tellijad. Siin võib üheks põhjuseks olla nooremate ja vanemaealiste digioskuste erinevus. Seega on vajalik alternatiivsete tellimiskanalite pakkumine nende jaoks, kellel ei ole võimalik või kes ei eelista internetipõhiseid lahendusi kasutada. Teisalt, arvestades nuti-telefonide üha laialdasemat kasutust on kasulik mõelda ka asjakohase mobiilirakenduse väljatöötamisele, mis täiendava võimalusena oleks kindlasti paljudele atraktiivne lahendus. Kodutesti tellinute hulgas ilmnis uuringus osalemisel vastupidine vanuseline seos. Suurem osalusmäär oli kõige vanemas vanuserühmas ning see vähenes vanusega. Nooremad naised kasutasid agaramalt kodutesti tellimise võimalust. See näitab osalemise kavatsust, mis aga ei realiseeru samal määral kui vanemates vanuserühmades. Uuringus osalemise seos vanusega muutus kohandatud analüüsis siiski statistiliselt ebaoluliseks. Vastava seose puudumist on näidanud mitmed varasemad uuringud (69, 70).

Kodutestimisel osalemise aktiivsus oli kõige suurem kõrgharidusega naiste hulgas ning vähenes haridustasemega. See leid oli ootuspärane ja kooskõlas varasemate uuringutega (81, 82). Haritumad inimesed on üldjuhul ettevõtlikumad ja aktiivsemad. Haridustase võib mõjutada inimeste üldist terviseteadlikkust ja -käitumist (85).

Piirkondlikud ja kodakondsusest tulenevad erinevused. Huvitav tulemus ilmes piirkondade võrdluses, kus Harjumaal elanike hulgas oli uuringus osalemine aktiivsem kui Tallinnas. Kohandamata analüüs näitas väiksemat osalust Ida-Virumaal ning suuremat Tartus ja Harjumaal. Ka pärast kohandamist oli võrreldes Tallinnaga Harjumaal elavate naiste hulgas 23% suurem tõenäosus uuringus osaleda. Võimalike selgitustena võib välja tuua, et kuna Tallinnaga külgnevates valdades elab suurema sissetulekuga keskklass, on tõenäoline, et selle piirkonna naised huvituvad rohkem oma tervisest või võtavad paremini vastu uudsed lahendused. Kohandamata analüüsis täheldatud väiksem osalus Ida-Virumaa naiste seas muutus ebaoluliseks peale kohandamist teistele tunnustele, sh kodakondsusele ja haridusele. Nii kohandatud kui kohandamata analüüs näitas kodutestimisel osalemise seost kodakondsusega. Antud töö raames otsustati kohandatud mudelisse kaasata kodakondsus, kuna võrreldes rahvusega avaldus rühmade vaheline erinevus selgemini. Võrreldes Eesti kodakondsetega oli osalus madalam muu riigi ja määratlemata kodakondsusega naiste hulgas. Itaalia uuringus (80) leiti,

et võrreldes maapiirkondadega oli kodutestimisel osalemine aktiivsem linnades, ning kodutestimisse suhtumise erinevus võib olla seotud kultuurilise tasuta ja sellest tulenevate käitumuslike erinevustega. Ameerika Ühendriikides tehtud uuringus (82) pidasid etnilisse vähemusse kuuluvad naised kodutestimist aktsepteeritavaks, kuid suurem osa eelistas kliinikus testimist, ja seda eriti madalama haridustasemega naiste hulgas. Etnilisse vähemusse kuuluvate naiste negatiivsemat suhtumist kodutestimisse on näidanud ka Ühendkuningriigi (17) ja Hollandi (53) uuringute tulemused. Seega etniline päritolu ja sellest tulenevalt kultuuri- ja keeleruum, milles elatakse, võib mõjutada tervist puudutavaid valikuid ja eelistusi. Eestis on kõrge rahvusvähemusse kuuluvate inimeste osakaal, mis on piirkonniti erinev. 2018. a seisuga on eestlaste osakaal Tallinnas 52,3%, mujal Harjumaal 78,2% ja Ida-Virumaal 23,5% (86). Rahvuse ja kodakondsuse mõju kodutestimisse suhtumisele ja sõeluuringumeetodi eelistustele tuleks täiendavalt analüüsida.

Kasutamata jäänud materjalid. Postitusrühmas jäi kasutamata üle 70% ning tellimisvõimalusega rühmades 20% proovivõtuvahenditest. Postitusrühmas saadeti välja 3,7 ning tellimisvõimalusega rühmades 1,3 kodutesti komplekti ühe analüüsimisele saabunud proovi kohta. Tagastamata jäänud tellitud kodutestide kadu tellimisvõimalusega rühmades erines 5%, soosides proovivõtuvahendit Qvintip, kus laborisse saadetud proovide osakaal tellitud kodutestidest oli suurem kui Evalyn Brush'i tellimise rühmas. Uuringus ei leitud proovivõtuvahenditest tulenevat statistiliselt olulist mõju osalusele ja kasutajakogemusele ning antud leid ei toeta eridisainiga kallima proovivõtuvahendi Evalyn Brush kasutamise eelist. Saksamaa uuringus, kus samade proovivõtuvahendite kasutusmugavus hinnati sarnaselt heaks, peeti Qvintip'i kasutamist mõnevõrra lihtsamaks (74).

Kasutamata jäänud tellitud kodutestide kadu on raporteeritud mitmetes uuringutes, kus see varieerub 11–33% vahel (5, 48, 69, 70). Kuigi suurim osalusmäär saavutati kodutesti postiga saatmisel, siis selle meetodiga kaasneb suur materjali kulu ja märkimisväärne hulk kasutamata jäänud proovivõtuvahendeid. Seega keskkonnamõju vaatest on parem strateegia kodutestimise tellimisvõimaluse pakkumine, mille puhul on materjalide kadu väiksem. Antud uuringus oli kasutusel lihtsam ja soodsam proovivõtuvahend Qvintip ning spetsiaalselt kodutestimiseks väljatöötatud Evalyn Brush. Nende proovivõtuvahendite hinnaerinevus on ligikaudu kuuekordne. Eridisainita, kodutestimiseks mõeldud proovivõtuvahendite tootmisega kaasneb väiksem ressursikulu ning sellest tulenevalt on hind soodsam. Lihtsamate lahenduste puhul on tõenäoliselt ka pakend väiksem ja tagasihoidlikum, mis omakorda võib tähendada soodsamaid saatmiskulusid. Kindlasti on tähtis sõnum ka proovivõtuvahendite tootjatele, et kodutestimiseks mõeldud proovivõtuvahendite ja samuti pakendite väljatöötamisel oleks

vajalik hinnata keskkonnasõbralike ja biolagunevate materjalide kasutamise võimalusi. Ressursikulu ja seeläbi keskkonnamõju on võimalik veelgi vähendada, pakkudes kodutestimisest loobujatele võimalust kasutamata komplekt tagastada. Kodutestimisega kaasnev keskkonnamõju ei ole varasemates uuringutes põhjalikku käsitlust leidnud, kuid kindlasti on see teema, millele tuleks pöörata suuremat tähelepanu sekkumise planeerimisel.

Kodutesti kasutajakogemus. Kodutestimine võeti sõeluuringus mitteamaluseks naiste poolt hästi vastu. Kodutestimist peeti lihtsaks, juhiseid arusaadavaks ning kodutesti kasutamisega ei kaasnenud valu, häbitunnet ja ebamugavust. 88% uuringus osalenud naistest eelistab kodutestimist edaspidise sõeluuringumeetodina. Need tulemused on kooskõlas varasemate uuringutega. 2017. a süstemaatilise ülevaate ja meta-analüüsi tulemuste kohaselt peab 97% kodutesti teinud naistest meetodit vastuvõetavaks ja 87% eelistab kodutestimise meetodit tulevikus. Mitmete riikide kogemus kinnitab, et naised on valmis kasutama kodutestimise meetodit ja kodutestimise uuringutes osalejatest suur osa eelistab seda kliinikus testimisele (17, 51, 73, 76, 78–80).

Kodutestimise juures peeti oluliseks, et seda on võimalik teha ise privaatset sobival ajal ja kohas ning ei ole vaja arsti juurde minna. Samas eelised on välja toodud varasemates uuringutes (76, 80). Sellest võib järeldada, et kodutestimise meetodi puhul peetakse oluliseks võimalust ise sobivat aega planeerida ja kodutestimist on lihtsam korraldada kui kliinikusse testimisele minekut. Privaatset pidas oluliseks märkimisväärne hulk küsimustiku täitjatest, mis võib olla tingitud günekoloogilise kontrolliga seotud võimalikest füüsilistest või emotsionaalsetest barjääridest, mida kodutestimisel selliselt ei tunnetata. Erinevatest proovivõtuvahenditest tulenevat mõju kasutajakogemusele uuringus ei leitud, nii Quintip'i kui Evalyn Brush'i kasutajad pidasid kodutestimist samaselt mugavaks. Siiski esines ka mõningast ebakindlust kodutesti õige soorituse ja testi usaldusväärsuse osas. See oli ootuspärane, kuna ilmselt suurema osa uuringus osalejate jaoks võis olla tegemist esmakordse kodutestimise kogemusega. Kodutestimisega seotud ebakindlust on näidanud ka varasemad uuringud (17, 51, 78, 80). 2017. a süstemaatilise ülevaate ja meta-analüüsi tulemused näitasid, et ebakindlust on kodutestimise negatiivse aspektina mainitud kõige sagedamini (50).

Kodutesti proovi saatjatest 96,2% täitsid küsimustiku, mis on esinduslik osa vastajatest ning võimaldab üldistada tulemusi kodutesti tegijatele antud uuringus. Suhteliselt väike osa naistest (3,8%) ei soovinud kodutesti teha ning saatis ainult küsimustiku. See võib olla seotud eelistusega käia tavapärasest kontrollis kliinikus või tuleneda ebakindlusest kodutesti soorituse ja usaldusväärsuse suhtes, mida väljendasid mitmed küsimustiku täitjad. Kuigi kodutestimisse

suhtuti üldjuhul väga positiivselt, siis oli ka üksikuid olukordi, kus uuringusse kutsutud naised väljendasid pahameelt privaatsuse ja inimväärikuse rikkumise tõttu.

Teostatavusuuringu käigus õpitu. Uuringu käigus ilmnas korralduslikke probleeme. Kodutesti proovi tasuta saatmiseks oli uuringus võimalik kasutada SmartPOSTi teenust. SmartPOST valiti partneriks, kuna nende pakiautomaadid asuvad ühtlase temperatuuriga siseruumides. Et antud teenusepakkuja pakiautomaatide katvus ei ole kõikjal ühtlaselt hea, siis teatud piirkondades oli raskusi kodutesti proovi saatmisega. Seetõttu kaasnes teatav piirkondlik ebavõrdsus, mis võis avaldada mõju ka osalusmäärale. Mitmed naised teatasid osalemisest loobumisest, kuna lähim pakiautomaat asus kodust mitmekümne kilomeetri kaugusel. Teatud perioodil oli probleemiks ka pakiautomaatide ülekoormus, mis oli põhjustatud üldisest suurenenud saadetiste mahust. Mitmed uuringus osalejad tõid tagasisidena välja, et kodutestimine on väga hea meetod, kuid vajalik oleks kaasata erinevaid postiteenuse pakkujaid. Postiteenuse kättesaadavusega seotud piirkondlikku ebavõrdsust tuleb arvestada kodutestimise meetodi pakkumisel tulevikus.

Kodutesti proovi postitamisega seoses ilmnas, et saatmise juhised ei olnud piisavalt selged. Oli juhtumeid, kus eelmärgistatud SmartPOSTi ümbrikus proov saadeti Omniva tavaposti või Omniva pakiautomaadi kaudu. Lisaks maksid paljud uuringus osalejad ise oma proovi saatmiskulud, kuigi neile oli tagatud tasuta saatmise võimalus. Seega on tähtis, et saatmise juhised oleksid nähtavad ja üheselt mõistetavad.

Veel üks postiteenust puudutav teema oli seotud Omniva tavapostiga, mida kasutati postitusrühma uuringumaterjalide saatmisel. Maksikiri uuringumaterjalidega oli standardmõõtudes, kuid üle kolmandiku tagasitulnud saadetist puhul oli põhjuseks, et ei mahu postkasti. Võimalik, et on piirkondi, kus on kasutusel väiksemat mõõtu postkastid, kuhu standardmõõtudes saadetised ei mahu. Itaalia uuringus (80) toodi maapiirkondade madalama osalusmäära ühe selgitusena välja postkastide kuju või asukohaga seotud põhjused.

Kuna uuringu periood oli ajaliselt piiratud, siis osalejatele olid antud juhised saata proov hiljemalt kolme nädala jooksul peale uuringumaterjalide kättesaamist. Mitmed osalejad märkisid, et kodutesti proovi saatmise periood võiks olla pikem ning saatmise hiliseim tähtaeg kuupäevaliselt välja toodud.

Töö puudused. Uuringu tulemuste põhjal tehtud järeldusi saab üldistada pikka aega emakakaelavähi sõeluuringus mitteosalenud naistele. Uuringu tulemusi ei saa üldistada kogu emakakaelavähi sõeluuringu sihtrühmale Eestis. Ühe nõrkusena võib välja tuua, et kuna Eesti Haigekassas ei kajastu andmed erameditsiinasutustes tehtud Pap-testide kohta, siis võis valimisse sattuda ka regulaarses kontrollis käivaid naisi. Et uuringuga alustati 2020. a augusti lõpus,

siis sattus uuringu valimisse ka naisi, kes olid 2020. aasta emakakaelavähi sõeluuringus osalenud. Lisaks on oluline välja tuua, et pole teada, kui paljud tavakirjade ja e-kirjadega saadetud uuringukutsed ei jõudnud adressaadini. Suur hulk naisi teavitasid korraldajat ka välisriigis elamisest. Samuti on keeruline hinnata, mil määral ja mis suunas võis uuringus osalemist mõjutada SARS-CoV-2 pandeemia. Sellest lähtuvalt tuleks ka uuringu osalusprotsenti suhtuda teatavate mööndustega.

Töö tugevuseks oli esinduslik valim ja randomiseeritud uuringukavand, mis vähendab segavate tegurite mõju. Kuni 2021. aastani oli emakakaelavähi sõeluuringus võimalik osaleda vaid ravikindlustatud naistel. Tänu koostööle Eesti Haigekassaga, anti kodutestimise uuringuga ka ravikindlustamata naistele võimalus oma tervist kontrollida ja vajadusel ravi saada. Analüüsiks mitteadekvaatseid koduteste tuvastati uuringus vähe, mis näitab, et meetod sobib hrHPV analüüsiks (33). Kõikide hrHPV positiivsete naistega võeti personaalselt ühendust ning neile pakuti võimalust suunduda lisauuringutele sobivasse tervishoiuasutusse. Tegemist on esmakordse uuringuga Eestis, mis võimaldab hinnata kodutesti teostatavust, meetodi aktsepteerimist ja kodutesti kasutajakogemust sõeluuringus mitteosalenud naiste hulgas. Uuring loob eeldused kodutesti edasiseks piloteerimiseks emakakaelavähi sõeluuringus.

Kokkuvõtteks. Mitmed varasemad uuringud on kinnitanud kodutestimise positiivset mõju osalusmäärale sõeluuringus mitteosalenud naiste hulgas. HPV kodutest alternatiivse meetodina võib aidata ületada barjääre, mis võivad takistada naisi tavapärasest kliinikust testimisel osalemast. Kodutestimine on Eestis teostatav ning võeti uuringu sihtrühmas hästi vastu. Kodutestimise meetodit peetakse mugavaks, lihtsaks ning vähem ajakulukaks. Erineva sotsiaalse taustaga naised väljendasid valmisolekut antud meetodit ka tulevikus kasutada. Vaatamata üksikutele korraldusega seotud väljakutsetele hindasid paljud kodutestimise uuringus osalejad korraldust väga heaks. Täiendavalt oleks vajalik analüüsida kodakondsuse ja rahvuse mõju kodutestimisse suhtumisel ja sõeluuringumeetodi eelistusele ning töötada välja tulemuslik lähenemisviis. Postiteenuse kättesaadavusega seotud piirkondlikku ebavõrdsust on tähtis arvestada kodutestimise pakkumisel tulevikus. Kodutestimise meetodiga kaasneva ebakindluse vähendamiseks on vajalik täiendav selgitustöö ja teadlikkuse tõstmine. Kuna uuringu tulemused ei ole üldistatavad kogu emakakaelavähi sõeluuringu sihtrühmale Eestis, siis on vajalik testida kodutestimist organiseeritud sõeluuringuprogrammi raames ning hinnata meetodi kulutõhusust.

7. Järeldused

Töö tulemustel põhinevad järgmised järeldused:

1. HPV kodutestimine on Eestis teostatav ja võib alternatiivse meetodina suurendada emakakaelavähi sõeluuringuga hõlmatust esmajoonel sõeluuringus mitteosalenud naiste hulgas.
2. Kodutestimisega nõustus ligikaudu viiendik uuringusse kutsutud naistest.
3. Uuringu osalusmäära mõjutas kodutesti pakkumise viis. Postiga saatmise korral oli osalusmäär 27% ja tellimisvõimaluse pakkumisel 11%. Pärast kohandamist teistele tunnustele oli tellimisvõimaluse saanud naiste seas osalemise tõenäosus 60% väiksem kui neil, kes said proovivõtuvahendi postiga koju.
4. Proovivõtuvahendi tüüp ei mõjutanud osalusmäära.
5. Erinevate proovivõtuvahendite kasutajakogemuse osas ei leitud erinevusi. Uuringus osalejad võtsid hästi vastu mõlemad uuringus kasutatud proovivõtuvahendid, kodutestimine hinnati lihtsaks ja mugavaks. Valdav enamus soovib kodutestimist kasutada ka tulevikus.
6. Kodutestimisel osalemine oli seotud elukoha, kodakondsuse ja haridustasemega.

Tuginedes teostatavusuuringu tulemustele tuleb kaaluda kodutestimise võimaluse pakkumist sõeluuringuprogrammis. Selleks on vajalik viia läbi kodutestimise piloteerimine emakakaelavähi sõeluuringu raames, mis võimaldab hinnata kodutestimise mõju osalusmäärale ja anda sisendi kodutestimise meetodi kulutõhususe hindamiseks. Pilootuuringu raames on plaanis:

- hinnata tavaposti kasutamise võimalusi kodutesti pakkumisel;
- võrrelda erinevaid kodutesti pakkumise lahendusi (proovivõtuvahendi posti teel saatmine ja tellimine);
- kaasata perearstid emakakaelavähi sõeluuringu nõustamise protsessi;
- pöörata tähelepanu kodutestimise meetodiga seotud keskkonnamõju vähendamisele;
- täiendavalt analüüsida elukohast, kodakondsusest ja haridustasemest tulenevat mõju kodutestimisse suhtumisel;
- jälgida hrHPV positiivsete naiste teekonda tervishoiusüsteemi sisenemisel ja vajalikel lisauuringutel osalemist.

Pilootuuring on plaanis läbi viia koostöös haigekassa ja vähi sõeluuringute registriga 2021 II poolaastal. Kavandatud pilootuuring tehakse kooskõlas riikliku sõeluuringu juhendiga.

8. Kasutatud kirjandus

1. WHO. Comprehensive cervical cancer control. A guide to essential practice. Second edition. Geneva: WHO; 2014.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424.
3. Weiderpass E, Ferlay Ir J, Bray F, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Heal* 2019;8:191–203.
4. Vaccarella S, Franceschi S, Engholm G, et al. 50 years of screening in the Nordic countries: Quantifying the effects on cervical cancer incidence. *Br J Cancer* 2014;111:965–9.
5. Tranberg M, Bech BH, Blaakær J, et al. Preventing cervical cancer using HPV self-sampling: Direct mailing of test-kits increases screening participation more than timely opt-in procedures - a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2018;18:1–11.
6. Koopmanschap MA, van Oortmarssen, van Agt HMA, et al. Cervical-cancer screening: Attendance and cost-effectiveness. *Int J Cancer* 1990;45:410–5.
7. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015. (DOI: 10.2875/93363). [10.03.2021]
8. Emakakaelavähi sõeluuring. Tegevusjuhend. Eesti Haigekassa 2020.
9. Virtanen A. Improving attendance to cervical cancer screening. Effects of HPV-testing on self-taken samples in the Finnish cervical cancer screening programme [dissertation]. Helsinki: University of Helsinki; 2015. (<https://syoparekisteri.fi/assets/files/2017/05/Improving-attendance-to-cervical-cancer-screening.pdf>). [17.03.2021]
10. Joseph ET, Bentley J, Blake J, et al. Introduction of molecular HPV testing as the primary technology in cervical cancer screening: Acting on evidence to change the current paradigm. Evidence Review and Report. 2015. (<http://healthydebate.ca/wp-content/uploads/2016/04/Report-on-HPV-primary-screening.pdf>). [31.03.2021]
11. Schiffman MH. Recent progress in defining the epidemiology of human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst*. 1992;84:394–8.
12. Andrae B, Kemetli L, Sparén P, et al. Screening-preventable cervical cancer risks: Evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:622–9.
13. Winer RL, Lin J, Tiro JA, et al. Effect of mailed human papillomavirus test kits vs usual care reminders on cervical cancer screening uptake, precancer detection, and treatment: A randomized clinical trial. *JAMA Netw open* 2019;2:1914729.
14. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin*. 2012;62:147–72.
15. Marlow L, McBride E, Varnes L, et al. Barriers to cervical screening among older women from hard-to-reach groups: a qualitative study in England. *BMC Women's Health* 2019;19:38.
16. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: Follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014;383:524–32.
17. Waller J, McCaffery K, Forrest, S et al. Acceptability of unsupervised HPV self-sampling using written instructions. *J Med Screen*. 2006;13:208–213.
18. GLOBOCAN 2018. Estimated number of new cases in 2020, cervix uteri, females, all ages. International Agency for Research on Cancer. (<https://gco.iarc.fr/today/home>). [06.03.2021]
19. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. PK10: Pahaloomu-liste kasvajate esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi. [25.03.2021]

20. Statistikaamet. RV56: Surnud surmapõhjuse, soo ja vanuserühma järgi. [25.03.2021]
21. Todor RD, Bratucu G, Moga MA, et al. Challenges in the prevention of cervical cancer in Romania. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:1–14.
22. Health at a Glance: Europe 2018. State of Health in the EU Cycle. Paris: OECD Publishing; 2015. (https://doi.org/10.1787/health_glance_eur-2018-en). [26.03.2021]
23. Vähielulemus Eestis 2012–2016. Tallinn: Tervise arengu Instituut; 2019. (https://tai.ee/images/Vähielulemus_Eestis_2012-2016.pdf). [04.03.2021]
24. Bray F, Loos AH, McCarron P, et al. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: Changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:677–86.
25. Wardle J, Pope R. The psychological costs of screening for cancer. *J Psychosom Res*. 1992;36:609–24.
26. Laisaar KT, Võrno T, Raud T, jt. Inimese papilloomiviiruse (HPV) DNA-testi ja emakakaela tsütoloogilise uuringu (Pap-testi) võrdlus emakakaelavähi sõeluuringu esmastestina. Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH31. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2018. (https://rahvatervis.ut.ee/bitstream/1/7205/6/TTH31_HPVPAP_soeluuring.pdf). [11.03.2021]
27. Screening for cervical cancer. Systematic evidence review. Chapel Hill: University of North Carolina; 2002. (<https://www.ahrq.gov/downloads/pub/prevent/pdfser/cervcancer.pdf>). [25.03.2021]
28. Day NE. Screening for cancer of the cervix. *J Epidemiol Community Health* 1989;43:103–6.
29. Arbyn M, Castellsagué X, de Sanjosé S, et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol* 2011;22:2675–86.
30. Canfell K, Kim JJ, Brisson M, et al. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet* 2020;395:591–603.
31. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012;30(Suppl 5):F88–99.
32. Maver PJ, Poljak M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans. *Clin Microbiol and Infect* 2019;26:579–83.
33. Arbyn M, Smith SB, Temin S, et al. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: Updated meta-analyses. *BMJ*. 2018;363:k4823.
34. Ojamaa K, Innos K, Baburin A, et al. Trends in cervical cancer incidence and survival in Estonia from 1995 to 2014. *BMC Cancer* 2018;18:1075.
35. Tervise Arengu Instituut. Vähi sõeluuringute register. VSR12: Emakakaelavähi sõeluuringu sihtrühma hõlmatus PAP-testi uuringuga vanuse järgi. [27.02.2021]
36. Kivistik A. Eesti naiste teadlikkus emakakaelavähi sõeluuringust, riskifaktoritest ja võimalikud mitteosalemise põhjused sõeluuringus [magistritöö]. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2011.
37. Rosenthal E. Naiste teadlikkus emakakaelavähki ennetavatest meetmetest Eestis [magistritöö]. Tartu: Tartu Ülikool tervishoiu instituut; 2012.
38. Koreinik L. Emakakaelavähi sõeluuringus osalemist mõjutavad tegurid Eestis [magistritöö]. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2019.
39. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1941;42:193–206.
40. Gibb RK, Martens MG. The impact of liquid-based cytology in decreasing the incidence of cervical cancer. *Rev Obstet Gynecol* 2011;4(Suppl 1):S2–11.
41. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: A systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132:810–9.

42. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;8:CD008587. (DOI: 10.1002/14651858.CD008587.pub2). [18.03.2021]
43. Poljak M, Oštrbenk Valenčak A, Gimeplj Domjanič G, et al. Commercially available molecular tests for human papillomaviruses: global overview. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:1144–50.
44. Oštrbenk Valenčak A, Šterbenc A, Seme K, et al. Alinity m HR HPV assay fulfills criteria for human papillomavirus test requirements in cervical cancer screening settings. *J Clin Microbiol* 2020;58:e01120-19.
45. Meijer CJLM, Berkhof J, Castle PE, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009;124:516–20.
46. Arbyn M, Snijders PJF, Meijer CJLM, et al. Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? *Clin Microbiol Infect* 2015;21:817–26.
47. Heideman DAM, Hesselink AT, Berkhof J, et al. Clinical Validation of the cobas 4800 HPV test for cervical screening purposes. *J Clin Microbiol* 2011;49:3983–5.
48. Lam JUH, Rebolj M, Møller Ejegod D, et al. Human papillomavirus self-sampling for screening nonattenders: Opt-in pilot implementation with electronic communication platforms. *Int J Cancer*. 2017;140:2212–9.
49. Gök M, Heideman DAM, Van Kemenade FJ, et al. HPV testing on self-collected cervicovaginal lavage specimens as screening method for women who do not attend cervical screening: Cohort study. *BMJ* 2010;340:c1040.
50. Nelson EJ, Maynard BR, Loux T, et al. The acceptability of self-sampled screening for HPV DNA: A systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2017;93:56–61.
51. Gravitt PE, Belinson JL, Salmeron J, et al. Looking ahead: A case for human papillomavirus testing of self-sampled vaginal specimens as a cervical cancer screening strategy. *International Journal of Cancer* 2011;129:517–27.
52. Castle PE, Rodriguez AC, Porras C, et al. A comparison of cervical and vaginal human papillomavirus. *Sex Transm Dis* 2007;34:849–55.
53. Gök M, Heideman DAM, Van Kemenade FJ, et al. Offering self-sampling for human papillomavirus testing to non-attendees of the cervical screening programme: Characteristics of the responders. *Eur J Cancer* 2012;48:1799–808.
54. Gupta S, Palmer C, Bik EM, et al. Self-sampling for human papillomavirus testing: increased cervical cancer screening participation and incorporation in international screening programs. *Front Public Heal* 2018;6:1–12.
55. NHS gives women Human Papillomavirus Virus (HPV) home testing kits to cut cancer deaths. NHS England. (<https://www.england.nhs.uk/2021/02/nhs-gives-women-hpv-home-testing-kits-to-cut-cancer-deaths/>). [13.04.2021]
56. National monitoring of the cervical cancer screening programme in the Netherlands 2019. National Institute for Public Health and the Environment. (<https://www.rivm.nl/documenten/national-monitoring-of-cervical-cancer-screening-programme-in-netherlands-2019>). [06.03.2021]
57. Smith M, Lew J Bin, Simms K, et al. Impact of HPV sample self-collection for underscreened women in the renewed cervical screening program. *Med J Aust* 2016;204(5):194.e1–9.
58. Virtanen A, Anttila A, Luostarinen T, et al. Improving cervical cancer screening attendance in Finland. *Int J Cancer* 2015;136:E677–84.
59. Enerly E, Bonde J, Schee K, et al. Self-sampling for human papillomavirus testing among non-attenders increases attendance to the norwegian cervical cancer screening programme. *PLoS One* 2016;11:1–14.

60. Tranberg M, Bech BH, Blaakær J, et al. Study protocol of the CHOICE trial: A three-armed, randomized, controlled trial of home-based HPV self-sampling for non-participants in an organized cervical cancer screening program. *BMC Cancer* 2016;16:1–7.
61. Viviano M, Catarino R, Jeannot E, et al. Self-sampling to improve cervical cancer screening coverage in Switzerland: A randomised controlled trial. *Br J Cancer* 2017;116:1382–8.
62. Ivanus U, Jerman T, Fokter AR, et al. Randomised trial of HPV self-sampling among non-attenders in the Slovenian cervical screening programme ZORA: Comparing three different screening approaches. *Radiol Oncol* 2018;52:399–412.
63. Arbyn M, Peeters E, Benoy I, et al. VALHUDES: A protocol for validation of human papillomavirus assays and collection devices for HPV testing on self-samples and urine samples. *J Clin Virol* 2018;107:52–6.
64. Verdoodt F, Jentschke M, Hillemanns P, et al. Reaching women who do not participate in the regular cervical cancer screening programme by offering self-sampling kits: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 2015;51:2375–85.
65. Broberg G, Gyrd-Hansen D, Miao Jonasson J, et al. Increasing participation in cervical cancer screening: Offering a HPV self-test to long-term non-attendees as part of RACOMIP, a Swedish randomized controlled trial. *Int J Cancer* 2014;134:2223–30.
66. Giorgi Rossi P, Fortunato C, Barbarino P, et al. Self-sampling to increase participation in cervical cancer screening: An RCT comparing home mailing, distribution in pharmacies, and recall letter. *Br J Cancer* 2015;112:667–75.
67. Virtanen A, Nieminen P, Luostarinen T, et al. Self-sample HPV tests as an intervention for nonattendees of cervical cancer screening in finland: A randomized trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:1960–9.
68. Haguenoer K, Sengchanh S, Gaudy-Graffin C, et al. Vaginal self-sampling is a cost-effective way to increase participation in a cervical cancer screening programme: a randomised trial. *Br J Cancer* 2014;111:2187–96.
69. Stenvall H, Wikström I, Wilander E. High prevalence of oncogenic human papilloma virus in women not attending organized cytological screening. *Acta Derm Venereol* 2007;87:243–5.
70. Sanner K, Wikström I, Strand A, et al. Self-sampling of the vaginal fluid at home combined with high-risk HPV testing. *Br J Cancer* 2009;101:871–4.
71. New and emerging self-sampling technologies for human papillomavirus (HPV) testing. Birmingham: The NIHR Horizon Scanning Centre, University of Birmingham; 2014. (<http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/New-and-emerging-technologies-for-self-sampling-for-cervical-cancer-screening-HPV-REVIEW>). [18.03.2021]
72. Bosgraaf RP, Verhoef VMJ, Massuger LFAG, et al. Comparative performance of novel self-sampling methods in detecting high-risk human papillomavirus in 30,130 women not attending cervical screening. *Int J Cancer* 2015 Feb 15;136:646–55.
73. Van Baars R, Bosgraaf RP, Ter Harmsel BWA, et al. Dry storage and transport of a cervicovaginal self-sample by use of the Evalyn Brush, providing reliable human papillomavirus detection combined with comfort for women. *J Clin Microbiol* 2012;50:3937–43.
74. Jentschke M, Chen K, Arbyn M, et al. Direct comparison of two vaginal self-sampling devices for the detection of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2016;82:46–50.
75. Hawkes D, Keung MHT, Huang Y, et al. Self-collection for cervical screening programs: From research to reality. *Cancers* 2020;12:1–14.
76. Bosgraaf RP, Ketelaars PJW, Verhoef VMJ, et al. Reasons for non-attendance to cervical screening and preferences for HPV self-sampling in Dutch women. *Prev Med* 2014;64:108–13.
77. Waller J, Bartoszek M, Marlow L, et al. Barriers to cervical cancer screening attendance in England: a population-based survey. *2009 J Med Screen* 2009;16:199–204.

78. Sultana F, Mullins R, English DR, et al. Women's experience with home-based self-sampling for human papillomavirus testing. *BMC Cancer* 2015;15:1–10.
79. Wikström I, Lindell M, Sanner K, et al. Self-sampling and HPV testing or ordinary Pap-smear in women not regularly attending screening: a randomised study. *Br J Cancer* 2011;105:337–9.
80. Giorgi Rossi P, Marsili LM, Camilloni L, et al. The effect of self-sampled HPV testing on participation to cervical cancer screening in Italy: A randomised controlled trial (ISRCTN96071600). *Br J Cancer* 2011;104:248–54.
81. Leinonen MK, Schee K, Jonassen CM, et al. Safety and acceptability of human papillomavirus testing of self-collected specimens: A methodologic study of the impact of collection devices and HPV assays on sensitivity for cervical cancer and high-grade lesions. *J Clin Virol* 2018;99–100:22–30.
82. Anhang R, Nelson JA, Telerant R, et al. Acceptability of self-collection of specimens for HPV DNA testing in an urban population. *J Women's Heal* 2005;14:721–8.
83. Zou G. A modified Poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol* 2004;159:702–6.
84. Chen W, Qian L, Shi J, et al. Comparing performance between log-binomial and robust Poisson regression models for estimating risk ratios under model misspecification. *BMC Med Res Methodol* 2018;18:63.
85. Egerter S, Braveman P, Sadegh-Nobari T, et al. Exploring the social determinants of health: issue brief no. 5. Education and health. San Francisco: Robert Wood Johnson Foundation; 2011.
86. Statistikaamet. RV0222U: Rahvastik soo, rahvuse ja maakonna järgi, 1. jaanuar. Haldusjaotus seisuga 01.01.2018. [25.03.2021]
87. Basu P, Ponti A, Anttila A, et al. Status of implementation and organization of cancer screening in the European Union member states. Summary results from the second European screening report. *Int J Cancer* 2018;142:44–56.
88. Chrysostomou AC, Stylianou DC, Constantinidou A, et al. Cervical cancer screening programs in Europe: The transition towards HPV vaccination and population-based HPV testing. *Viruses* 2018;10:729.
89. Turkey cancer control programme. Ankara: Turkey Public Health Institution Cancer Control Department; 2016. (https://www.iccp-portal.org/system/files/plans/Turkiye_Kanser_Kontrol_Program_English.pdf). [14.04.2021]
90. Gultekin M, Karaca MZ, Kucukyildiz I, et al. Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. *Cancer Ther Prev Int J Cancer* 2018;142:1952–8.
91. Nordscreen. Cancer screening fact sheet: Denmark–Cervix–2017. (<https://nordscreen.org/wp-content/uploads/2017/08/cervix-fact-sheet-denmark-2017.pdf>). [14.04.2021]
92. Fogelberg S, Clements MS, Pedersen K, et al. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with primary HPV testing for unvaccinated women in Sweden. *PLoS One* 2020;15:e0239611.
93. Cervical cancer screening. Syöpärekisteri. (<https://cancerregistry.fi/screening/cervical-cancer-screening/>). [17.03.2021]
94. Cytological changes in the cervix, vagina and vulva. Cervical cancer screening guidelines. The Finnish Medical Society Duodecim. (<https://www.kaypahoito.fi/en/ccs00018>). [14.04.2021]
95. Hamers FF, Duport N, Beltzer N. Population-based organized cervical cancer screening pilot program in France. *Eur J Cancer Prev* 2018;27:486–92.
96. Bujan Rivera J, Klug SJ. Cervical cancer screening in Germany. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2018;61:1528–35.

HPV self-sampling for cervical cancer screening nonattenders in Estonia: a randomized feasibility study

Reeli Hallik

Summary

Population-based organized cervical cancer screening was implemented in Estonia in 2006. Although the screening programme has been in place for 15 years, it has not been effective as cervical cancer incidence remains high. A small decline in incidence has only been observed in recent years. Low screening coverage is one of the main reasons why the screening programme has not served its purpose. The transition to primary HPV screening took place in 2021, and the target population was redefined. Now all women aged 30 to 65, regardless of their health insurance status, are invited to cervical cancer screening every five years. In many countries, HPV self-sampling has been shown to be more effective in increasing screening uptake than sending reminder letters.

The main aim of this master's thesis was to investigate the feasibility of HPV self-sampling in Estonia among long-term cervical cancer screening nonattenders. The objectives of this study were 1) to examine how many women agreed to participate in the study, 2) to assess whether the response rate was affected by HPV test kit dissemination method or by self-sampling device, 3) to compare the user experience of different sampling devices, 4) to examine the associations between participation and different sociodemographic and socioeconomic factors. This is the first study in Estonia addressing the feasibility of HPV self-sampling, the acceptance, and the user experience of this method.

HPV self-sampling study was designed as a randomized intervention study and conducted from August 2020 to March 2021. Women born between 1958–1983 who had not had a Pap smear in 2013–2019 were included in the study population. Data were obtained from the Estonian Health Insurance Fund. Data linkages were performed with the Estonian Cancer Registry, the Estonian Cancer Screening Registry, and the Estonian Population Register using unique personal identifiers. After excluding women who had been diagnosed with uterine or cervical cancer, had undergone an HPV test or colposcopy or did not have a valid postal and e-mail address, 41 587 women remained in the study population. A random sample of 12 000 women was drawn and randomly allocated to three equally sized study groups of 4000 women: one opt-out group (sampling device sent to home address by regular mail) and two opt-in groups

(invitation sent by e-mail to order a self-sampler from a website). All women in the opt-out group received a Qvintip sampling device. The two opt-in groups received either Qvintip or Evalyn Brush (the women did not know the type of device at the time of ordering). The package sent to all women included a paid return envelope and questionnaire asking about user experience.

The main outcomes were the participation rate and the evaluation of user experience. The mean age of study participants ($\pm$ standard deviation, SD) was calculated. Differences between groups were explored using the chi-square test. Poisson regression with a robust error variance was used to estimate the effect of study group and other covariates on participation rate. Unadjusted and adjusted relative risks (RR) were calculated with 95% confidence intervals (CI). The factors with statistical significance level of $p < 0.05$ in univariate analysis, were included in multivariate analysis.

The mean age of participants was 51.0 ± 7.5 years. The overall participation rate in HPV self-sampling study was 17%. There was a significant difference in participation rates between opt-out group ($n = 1092$, 27%) and opt-in groups ($n = 883$, 11%). Adjusted RRs for opt-in groups were 0.39 (95% CI 0.35–0.42) for Qvintip group and 0.42 (95% CI 0.38–0.47) for Evalyn Brush group. Out of 8000 women in opt-in groups, 1102 (13.8%) ordered the self-sampling kit and 870 (78.9%) returned the self-collected sample for analysis. There was no significant difference in participation rate between opt-in groups who received different sampling device.

In addition to study group, overall participation in univariate analysis was significantly associated with age, region, nationality, citizenship, native language, the level of education, and it was not associated with interruptions in health insurance in the study period. After adjustment in multivariate analysis, the participation was significantly associated with study group, region, citizenship, and the level of education. Women living elsewhere in Harju county were 23% more likely to participate in the study than women living in the capital city, Tallinn. Compared to Estonian citizens, foreign citizens were 26% less likely, and women with undetermined citizenship were 44% less likely, to participate. Women with primary or basic education were 32% less likely to participate than women with higher education. In total, three samples (0.2%) were inadequate for hrHPV testing in this study. The hrHPV positivity rate was 10.1%.

The assessment of the user experience showed that self-sampling was well accepted by women participating in the study: 98% agreed that self-sampling was easy, 71% considered important that testing can be performed at a suitable time and place and 88% confirmed that

they prefer self-sampling as a screening method in the future. The user experience did not differ between the study groups.

In conclusion, the thesis demonstrates the feasibility of HPV self-sampling in Estonia. The participation rate was significantly associated with HPV test kit dissemination method and was not associated with the self-sampling device. The method was well accepted and holds potential to improve cervical cancer screening uptake. The results of this study form the basis for piloting HPV self-sampling in the framework of organized cervical cancer screening, which will allow to evaluate the effectiveness of this method within cervical cancer screening target population and provide input for cost-effectiveness analysis.

Tänuavaldus

Soovin tänada:

- kõiki uuringus osalenud naisi olulise panuse eest uuringu õnnestumisel;
- Eesti Haigekassat meeldiva koostöö eest;
- juhendajaid Kaire Innost ja Piret Veerust väärtuslike nõuannete, igakülgse abi ja innustuse eest magistritöö juhendamisel;
- uuringusse kaasatud ämmaemandaid ja naistearste üle Eesti meeldiva koostöö eest;
- kolleege Tervise Arengu Instituudist, kes olid nõu ja jõuga abiks uuringu erinevates etappides. Madleen Orumaad ja Oskar Nõmmi abi eest Stata küsimustes;
- Tartu Ülikooli Kliinikumi ühendlaborit meeldiva koostöö eest ja Kai Jõersi abi eest laborimetoodika kirjutamisel;
- Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi õppejõude ja töötajaid suurepärase õpikeskkonna loomise ja sisuka õppeaja eest;
- magistriõppe rühmakaaslasi vahva ja toetava seltskonna eest;
- perele toetuse, kannatlikkuse ja mõistva suhtumise eest õpingute ajal.

Curriculum vitae

Ees- ja perekonnanimi: Reeli Hallik
Sünniaeg: 09.07.1978
E-post: reeli.hallik@tai.ee

Hariduskäik:

2019– ...	Tartu Ülikool, magistriõpe (rahvatervishoid)
2013–2019	Tallinna Tervishoiu Kõrgkool, rakenduskõrgharidus (optomeetria)
2008–2011	Eesti Maaülikool, BSc (loodusturism)
1993–1996	C. R. Jakobsoni Gümnaasium, keskharidus

Keelteoskus:

eesti	emakeel
inglise	B2
saksa	B1
hispaania	A2
soome	A2
vene	A2

Töökogemus:

01/2020 – ...	Tervise Arengu Instituut	
	epidemioloogia ja biostatistika osakond	analüütik
08/2018 – 12/2019	Optika OÜ	optometrist

10.05.2021

Lisad

Lisa 1. HPV-põhise sõeluuringu rakendamine Euroopas ja programmide omadused

Riik	Sõeluuring alates	HPV-põhise sõeluuringu rakendamise hetkeseis	Programmi korraldus	Sihtrühm (vanus)	Esmasuuring	Kontrolli-intervall (aasta); sihtrühm (vanus)	Kodutestimine sõeluuringu meetodina
Holland (32, 56, 87, 88)	1970	Rakendatud 2017	riiklik	30–39 40–60/65	HPV	5 10	Alates 2017
Türgi (89, 90)	2004	Rakendatud 2014	riiklik	30–65	HPV	5	
Taani (32, 87, 88, 91)	2006	Rakendatud 2017	riiklik	23–59 60–64	LBC HPV	3 5	
Rootsi (32, 87, 88, 92)	1967	Rakendatud 2017	regionaalne	23–29 30–64	CC; HPV	3; 23–50 7; 51–64	
Soome (32, 87, 88, 93, 94)	1963	Rakendamine pooleli	regionaalne	25/30–34 35–60/65	CC CC ja/või HPV	5	
Itaalia (32, 87, 88)	1989	Rakendamine pooleli	regionaalne	25–30/35 30/35–64	CC HPV	3 5	
Hispaania (32, 88)	1992	Rakendamine pooleli	regionaalne	25–30 31–65	CC CC ja/või HPV	3 5	
Prantsusmaa (88, 95)	1991 2018*	Rakendamine pooleli	regionaalne	25–64 30–64	CC või LBC HPV	3 5	
Ühendkuningriik (32, 55, 87, 88)	1988	Rakendamine pooleli	riiklik	25–64	HPV	3; 25–49 5; 50–64	Inglismaal alates 2021
Norra (32, 88)	1995	Rakendamine planeeritud	riiklik	25–33 34–69	CC või LBC HPV	3 5	
Belgia (32, 87, 88)	2013	Rakendamine planeeritud	riiklik	25–29 30–64	CC HPV	3 5	
Saksamaa (32, 87, 88, 96)	1971 2018*	Rakendamine planeeritud	riiklik	20–34 35–60	CC CC ja HPV	Igal aastal 3	

*üleminek riiklikult organiseeritud rahvastikupõhisele sõeluuringule

Lisa 2. Valitud randomiseeritud uuringuid Euroopa riikides

Autor, riik	Uuringusse kaasamise kriteerium	Kodutestimine					Tulemusnäitaja	Kontrollrühm		
		Siht-rühm	Rühma suurus (n)	Meetod	Osalus-määr	Proovivõtvahend(id)		Tavapärane lähenemine	Rühma suurus (n)	Osalus-määr
Tranberg <i>et al</i> (2018), Taani (5)	Pap-test tegemata > 3 a/ > 5 a 1 korduskutse	30–64	3265* 3264*	1)opt-out 2)opt-in	38,0% 30,9%	Evalyn Brush	RR = 1,51 RR = 1,23	2. korduskutse	3262	25,2%
Ivanus <i>et al</i> (2018), Sloveenia (62)	Pap-test tegemata > 4 a	30–64	1)14400* 2)9556*	1)opt-out 2)opt-in	37,7% 34,0%	1)Qvintip, HerSwab, Delphi Screener 2)Qvintip	RR = 2,0 RR = 1,8	1. korduskutse	2600	18,4%
Enerly <i>et al</i> (2016), Norra (59)	Pap- või HPV-test /histoloogia vastus puudub > 12 kuud peale 1. korduskutset	25–69	800*	opt-out	33,4%	Evalyn Brush Delphi Screener	RR = 1,44	2. korduskutse	2593	23,2%
Broberg <i>et al</i> (2014), Rootsi (65)	Pap-test tegemata kahel viimasel skriiningul	30–62	800	opt-out	24,5%	Qvintip	RR = 2,3	1. korduskutse	4000	10,6%
Rossi <i>et al</i> (2015), Itaalia (66)	Pap- või HPV-test tegemata > 1–5 kuud peale kutset	30–64	4516* 4513*	1)opt-out 2)opt-in (apteegist)	21,6% 12,0%	Delphi Screener	RP = 2,0 RP = 1,01	1. korduskutse	5012	11,9%
Haguenoer <i>et al</i> (2014), Prantsusmaa (68)	Pap-test tegemata > 3 a	30–65	1999*	opt-out	22,5%	Flocked swab	OR = 2,20	1. korduskutse	2000	11,7%
Wikström <i>et al</i> (2011), Rootsi (79)	Pap-test tegemata > 6 a	39–60	2000	opt-out	39,0%	Qvintip	OR = 5,42	1. korduskutse	2060	9%
Virtanen <i>et al</i> (2011), Soome (67)	Pap- või HPV-test tegemata > 5 a	30–60	2397*	opt-out	31,5%	Delphi Screener	RR = 1,21	1. korduskutse	6302	25,9%

*samaegselt pakuti kliinikus testimise võimalust

Lisa 3. Proovivõtuvahend Qvintip®



Lisa 4. Proovivõtuvahend Evalyn® Brush



Lisa 5. HPV kodutestimise uuringu kutse postiga



Teadusuuring „HPV kodutest emakakaelavähi sõeluuringus mitteosalenud naistele“

Lugupeetud

KUTSUME TEID OSALEMA INIMESE PAPILLOOMIVIIRUSE (HPV) KODUTESTIMISE UURINGUS, ET HINNATA TEIE EMAKAKAELAVÄHI RISKI.

Emakakaelavähk on tõsine haigus, mida on võimalik ennetada!

Käesoleva teadusuuringu raames pakume Teile võimalust teha tasuta kodutest inimese papilloomiviiruse (HPV) määramiseks. HPV on emakakaelavähi peamine põhjustaja. Täpsema info HPV ja käesoleva teadusuuringu kohta leiate pöördelt.

Uuringu tulemusena saate teada, kas Teil esineb emakakaela HPV nakkus. Kui Teil leitakse HPV nakkus, siis on tarvis teha täiendavaid uuringuid, millest teavitame Teid personaalselt. **Kõigi täiendavate uuringute ja/või vajamineva ravi kulud katab Eesti Haigekassa, ka siis, kui Teil puudub hetkel ravikindlustus!**

Uuringus osalemine on vabatahtlik. HPV kodutesti proovi ja/või küsimustiku saatmisega annate oma nõusoleku uuringus osalemiseks ja isikuandmete töötlemiseks. Nõusolekust on võimalik igal hetkel loobuda, teavitades uuringu korraldajat e-kirja või telefoni teel.

Kui Te nõustute uuringus osalema, siis palume Teil toimida järgnevalt:

Teile saadetud pakist leiate HPV kodutesti proovivõtuvahendi koos juhendi, küsimustiku ning tagastusümbrikuga.

PROOVI VÕTMINE

- Palun võtke proov esimesel võimalusel **kolme nädala** jooksul alates paki saamisest.
- Proovi võtmisel järgige kodutesti tegemise juhendit, mille saate koos proovivõtuvahendiga.
- Juhendit järgides on proovi võtmine lihtne ja valututu.
- NB! Palun ärge võtke proovi menstruatsiooni ajal! Proovi ei tohi võtta, kui olete rase!

PÄRAST PROOVI VÕTMIST

- Palun täitke küsimustik pärast proovi võtmist.
- Küsimustikus palume Teil kindlasti märkida, kuidas soovite saada juhiseid täiendavate uuringute tegemiseks, kui Teile HPV testi tulemus on positiivne.
- Postitage proov ja küsimustik esimesel võimalusel SmartPOSTi pakiautomaati vastava märgistusega tagastusümbrikus.

Palume Teil täita küsimustiku ka siis, kui Te ei soovi teha HPV kodutesti.

Teie osalemine uuringus annab Teile olulist teavet oma tervise kohta ja aitab ennetada emakakaelavähki. Ühtlasi aitate emakakaelavähi sõeluuringu programmi paremaks muuta.

Terviseprobleemide tekkimisel palun pöörduge arsti poole.

Lisainfo: www.tai.ee/hpv; kirjutage hvpkodutest@tai.ee, saatke tekstsõnum või helistage telefonil 58 601 131 esmaspäevast kolmapäevani kella 10:00–12:00.

Please contact the study organiser if you would like to receive study material in English.

ENG

Teid tänades

Dr. Piret Veerus,
Tervise Arengu Instituudi vanemteadur, naistearst

Uuringut korraldab Tervise Arengu Instituut koostöös Eesti Haigekassa, Sotsiaalministeeriumi ja tervishoiuasutustega

Lisa 6. HPV kodutestimise uuringu infoleht



Teadusuuring „HPV kodutest emakakaelavähi sõeluuringus mitteosalenud naistele“

Täiendav info uuringu kohta

Igal aastal haigestub Eestis emakakaelavähki umbes 150 naist. Haiguse peamiseks tekitajaks on inimese papilloomiviirus (HPV), mis levib puutekontakti kaudu, sealhulgas seksuaalsel teel. Papilloomiviiruse tüüpe on üle saja, kuid emakakaelavähki tekitab neist vaid osa. Kui naine nakatub kõrge riskiga HPV alatüüpidega, võivad emakakaela rakkudes tekkida muutused ning vajaliku sekkumiseta areneda vähieelne seisund. Emakakaelavähk võib välja kujuneda 10-15 aasta jooksul. Paljudel HPV viirusega nakatunud inimestel puuduvad haigusnähud ja/või kaebused ning tavaliselt ei tekita rakumuutused emakakaelal ega vähieelne seisund muutusi enesetundes.

HPV kodutesti abil hinnatakse kõrge riskiga HPV alatüüpide esinemist emakakaela rakkudes. See on uudne ja efektiivne emakakaelavähi riski hindamise meetod, mis võimaldab igal naisel võtta proovi privaatset ja mugavalt talle sobival ajal ja kohas. Paljudes Euroopa riikides on kodutest juba emakakaelavähi sõeluuringus kasutusel.

Käesoleva uuringu eesmärk on hinnata HPV kodutesti teostatavust Eestis emakakaelavähi sõeluuringus mitteosalenud naiste seas. Teadusuuringus analüüsime HPV ja sellest tingitud emakakaela rakuliste muutuste esinemissagedust, naiste hinnanguid kodutestimisele ja proovivõtuvahendile ning uuringusse kutsutud naiste osalemist sõeluuringus. Uuringu tulemuste põhjal saame hinnata, kas Eestis on võimalik kodutesti edaspidi kasutada tavapärase sõeluuringu osana, pakkudes naistele võimaluse tervishoiuasutusse pöördumise asemel proov ise kodus võtta.

Uuringus kutsutakse osalema 12 000 naist üle Eesti. Teie e-posti/koduse aadressi saime rahvastikuregistrist.

Kahe nädala möödudes peale proovi saatmist on kõigil uuringus osalejatel võimalik oma testitulemust vaadata digiloost (www.digilugu.ee), kui logite sisse kasutades ID-kaarti või mobiil-IDd. Samuti on Teil võimalik testitulemuse teada saamiseks meile helistada või meiega e-kirja teel ühendust võtta.

Me võtame ühendust ainult nende uuritavatega, kelle proovist leitakse kõrge riskiga HPV alatüübid (positiivne testitulemus) ja anname täpsed juhised, kuhu pöörduda täiendavate uuringute tegemiseks. Kui Teie testitulemus on negatiivne, siis me Teiega ise ühendust ei võta. Negatiivne testitulemus tähendab, et hetkel Teil kõrge vähiskõrge HPV alatüüpe ei leidu. Sel juhul palun jätkake tavapärasest sõeluuringus osalemist.

Pärast testitulemuse selgumist kogume andmebaasidest/terviseregistritest andmeid Teie uuringutulemuste ja tervise kohta, samuti Teie osalemise kohta sõeluuringutes järgneva viie aasta jooksul.

Kinnitame, et Teie isikuandmed on kaitstud ja neid töödeldakse vastavalt isikuandmete kaitse üldmäärusele, isikuandmete kaitse seadusele, teistele õigusaktidele ja hea teadustava põhimõtetele. Terviseandmetele on ligipääs ainult uuringu täitjatel ja volitatud isikutel laboris. Pärast andmekogumise lõppu eemaldatakse isikut tutvustada võimaldavad andmed ja edasine analüüs toimub isikustamata kujul. Uuringu kokkuvõtted ja tulemused avaldatakse üldistatud kujul. Isikuandmed hävitame lõplikult hiljemalt 31.12.2030. Proove säilitatakse laboris kolm kuud. Uuringukavandi on kooskõlastanud Tervise Arengu Instituudi Inimuuringute Eetikakomitee.

Kui Te olete sel aastal emakakaelavähi sõeluuringul käinud, palume Teil siiski selles uuringus osaleda. Kui saate sõeluuringu kutse edaspidi, siis osalege kindlasti.

Kogu uuring, samuti võimalikud täiendavad uuringud ja ravi on Teile tasuta, tagastusümbrike postikulud on tasuta.

Kui Teil esineb kaebusi (näiteks ebaregulaarne veritsus, valu, eritis), pöörduge kindlasti oma perearsti või günekoloogi poole, isegi siis, kui Te uuringus osaleda ei soovi!

Lisa 7. HPV kodutestimise uuringu e-kutse

Lugupeetud /nimi/

KUTSUME TEID OSALEMA INIMESE PAPILLOOMIVIIRUSE (HPV) KODUTESTIMISE UURINGUS, ET HINNATA TEIE EMAKAKAELAVÄHI RISKI.

Emakakaelavähk on tõsine haigus, mida on võimalik ennetada!

Käesoleva teadusuuringu raames pakume Teile võimalust teha tasuta kodutest inimese papilloomiviiruse (HPV) määramiseks. HPV on emakakaelavähi peamine põhjustaja. Täpsema info HPV ja käesoleva teadusuuringu kohta leiate altpoolt.

Uuringu tulemusena saate teada, kas Teil esineb emakakaela HPV nakkus. Kui Teil leitakse HPV nakkus, siis on tarvis teha täiendavaid uuringuid, millest teavitame Teid personaalselt. **Kõigi täiendavate uuringute ja/või vajamineva ravi kulud katab Eesti Haigekassa, ka siis, kui Teil puudub hetkel ravikindlustus!**

Uuringus osalemine on vabatahtlik. HPV kodutesti proovi ja/või küsimustiku saatmisega annate oma nõusoleku uuringus osalemiseks ja isikuandmete töötlemiseks. Nõusolekust on võimalik igal hetkel loobuda, teavitades uuringu korraldajat e-kirja või telefoni teel. HPV analüüs teostatakse Tartu Ülikooli Kliinikumi Ühendlaboris, veebipõhist proovivõtuvahendi tellimiskeskonda pakub labori koostööpartner Antegenes OÜ.

Kui Te nõustute uuringus osalema, siis palume Teil toimida järgnevalt:

HPV kodutesti proovivõtuvahendi saate endale tellida siit:

<https://antegenes.com/et/hpv/>

Labor postitab Teile küsimustiku, proovivõtuvahendi koos juhendi ja tagastusümbrikuga viie tööpäeva jooksul.

Soovi korral saate proovivõtuvahendi ja küsimustiku tellida ka telefoni või e-kirja teel, **vt lisainfo allpool.**

Proovi võtmine

- Palun võtke proov esimesel võimalusel **kolme nädala** jooksul alates paki saamisest.
- Proovi võtmisel järgige kodutesti tegemise juhendit, mille saate koos proovivõtuvahendiga.
- Juhendit järgides on proovi võtmine lihtne ja valutu.
- NB! Palun ärge võtke proovi menstruatsiooni ajal! Proovi ei tohi võtta, kui olete rase!

Pärast proovi võtmist

- Palun täitke küsimustik pärast proovi võtmist.
- Küsimustikus palume Teil kindlasti märkida, kuidas soovite saada juhiseid täiendavate uuringute tegemiseks, kui Teie HPV testi tulemus on positiivne.
- Postitage proov ja küsimustik esimesel võimalusel SmartPOSTi pakiautomaati vastava märgistusega tagastusümbrikus.

Palume Teil täita küsimustiku ka siis, kui Te ei soovi teha HPV kodutesti.

Teie osalemine uuringus annab Teile olulist teavet oma tervise kohta ja aitab ennetada emakakaelavähki. Ühtlasi aitate emakakaelavähi sõeluuringu programmi paremaks muuta.

Terviseprobleemide tekkimisel palun pöörduge arsti poole.

Täiendava info uuringu kohta leiate: www.tai.ee/hpv

Uuringuga seotud küsimuste korral kirjutage hpkodutest@tai.ee, saatke tekstisõnum või helistage telefonil 58 601 131 esmaspäevast kolmapäevani kella 10:00–12:00.

Teid tänades

Dr. Piret Veerus,

Tervise Arengu Instituudi vanemteadur, naistearst

Lisa 8. HPV kodutestimise uuringu küsimustik

1

Hea uuringus osaleja! Palume Teil vastata allolevatele küsimustele. Sobivale vastusevariandile tõmmake ring ümber või kirjutage vastus selleks etteantud reale.

Kuidas soovite saada juhiseid täiendavate uuringute tegemiseks, kui Teie HPV testi tulemus on positiivne?

☐ Telefoni teel (Teie tel nr) _____

☐ Krüpteeritud e-kirjaga (Teie e-post) _____

☐ Tähtitud kiri postiga aadressile _____

Teie vanus _____

2

Palun vastake küsimustele 1-5 sõltumata sellest, kas tegite kodutesti või mitte

- | | | | |
|--|---|----|-------------------------------|
| 1. Kas tegite HPV kodutesti? | Jah | Ei | (palun täpsustage miks) _____ |
| <hr/> | | | |
| 2. Kas olite varem kuulnud inimese papilloomiviirusest (HPV)? | Jah | Ei | Ei oska öelda |
| 3. Kas Teil on kunagi võetud proov (PAP-test) emakakaelavähi või vähieelsete muutuste avastamiseks? | Jah | Ei | Ei oska öelda |
| 4. Kas osalesite emakakaelavähi sõeluuringus, kui Teid kutsuti? | Jah | Ei | Ei oska öelda |
| 5. Kui Te mõnikord ei osalenud emakakaelavähi sõeluuringus, siis mis põhjusel? (märkige sobivad variandid) | 1 Olin hiljuti käinud naistearsti juures kontrollis
2 Hirm proovi andmise ees
3 Ei pidanud vajalikuks
4 Aeg ja/või koht ei olnud sobiv
5 Muu (täpsustage) _____ | | |

3

Järgnevale küsimustele palume vastata ainult juhul, kui tegite HPV kodutesti

- | | |
|---|--|
| 6. Millised on Teie arvates kodutestimise positiivsed küljed? (märkige sobivad variandid) | 1 Ei pea arsti vastuvõtule minema
2 Saab teha sobival ajal ja kohas
3 Privaatsus
4 Muu (täpsustage) _____ |
|---|--|

Proovivõtmise juhend oli selge/arusaadav	Nõustun	Ei nõustu	Ei oska öelda
Proovivõtuvahendit oli lihtne kasutada	Nõustun	Ei nõustu	Ei oska öelda
Proovi võtmine oli kerge	Nõustun	Ei nõustu	Ei oska öelda
Ma tundsin end proovi võttes kindlalt	Nõustun	Ei nõustu	Ei oska öelda
Proovi võtmine ei olnud valus	Nõustun	Ei nõustu	Ei oska öelda
Ma ei tundnud proovi võttes piinlikkust/häbi	Nõustun	Ei nõustu	Ei oska öelda
Ma ei tundnud proovi võttes hirmu/ärevust	Nõustun	Ei nõustu	Ei oska öelda
Pean HPV-testi tegemist vajalikuks	Nõustun	Ei nõustu	Ei oska öelda
Tulevikus eelistan emakakaelavähi sõeluuringu meetodina kodutesti tegemist	Nõustun	Ei nõustu	Ei oska öelda
Tulevikus eelistan, et emakakaelavähi sõeluuringus võtab proovi tervishoiutöötaja	Nõustun	Ei nõustu	Ei oska öelda

Teie ettepanekud kodutesti paremaks korraldamiseks _____

SUUR TÄNU VASTAMAST!

Uuringut korraldab Tervise Arengu Instituut koostöös Eesti Haigekassa, Sotsiaalministeeriumi ja tervishoiuasutustega

Lisa 9. Proovivõtuvahendi Qvintip kasutusjuhend



Juhend koduseks proovivõtuks

Инструкция по забору пробы в домашних условиях

Self-sampling instructions

Qvintip on eemaldatava otsakuga proovivõtuvahend, mille abil saate ise võtta vaginaalse proovi ja saata selle laborisse HPV (inimese papilloomiviiruse) analüüsiks.

Komplekti kuulub proovivõtuvahend koos proovi saatmise kontaineriga.

Qvintip - это устройство для самостоятельного забора образцов со съёмным наконечником, которое позволит вам самостоятельно собрать жидкость из влагалища. Затем образец отправляется в лабораторию для анализа на ВПЧ (вирус папилломы человека).

В комплект входят устройство для сбора образца Qvintip и трубка-контейнер для отправки.

Qvintip is a self-sampler with a detachable tip, that allows you to collect a vaginal fluid sample yourself and send it to laboratory for HPV (human papilloma-virus) analysis.

The kit includes a self-sampler and a sample transport tube.

TÄHELEPANU!

- ✓ Proovivõtuvahendi kasutamisel palun järgige käesolevat kasutusjuhendit.
- ✓ Palun ärge eemaldage ega painutage proovivõtuvahendi valget otsakut enne proovi võtmist.
- ✓ Ärge kasutage proovivõtuvahendit, kui selle pakend on kahjustunud või säilivusaeg möödunud.
- ✓ Ärge võtke proovi menstruatsiooni ajal.
- ✓ Ärge võtke proovi raseduse ajal või kolm kuud peale rasedust.
- ✓ Pärast seksuaalvahekorda oodake proovivõtuga 24 tundi.
- ✓ Ärge kasutage lokaalset tuperavi kaks päeva enne proovi võtmist.
- ✓ Vaginaalsete rasestumisvastaste vahendite ja libestite kasutamine ei takista uuringu tegemist.
- ✓ Proovivõtuvahend on ühekordseks kasutamiseks. Korduv kasutamine võib põhjustada nakatumise ja/või väärdiagnoosi.

ВАЖНАЯ ИНФОРМАЦИЯ!

- ✓ Следует обращаться с устройством Qvintip с осторожностью и только в соответствии с настоящей инструкцией.
- ✓ Нельзя снимать или сгибать белый наконечник до сбора образца.
- ✓ Не используйте тест, если упаковка теста была повреждена, или если истек срок годности.
- ✓ Не используйте во время менструации.
- ✓ Не используйте во время беременности или в течение трех месяцев после нее.
- ✓ После сексуального контакта до взятия пробы необходимо подождать 24 часа.
- ✓ Не используйте другие вагинальные препараты как минимум за два дня до использования теста.
- ✓ Вагинальные контрацептивы, презервативы и смазки на водной основе можно использовать, как обычно.
- ✓ Предназначен для однократного использования. Повторное использование может привести к распространению инфекции и/или к неправильной постановке диагноза.

IMPORTANT NOTES!

- ✓ Qvintip should be handled with care and only according to these instructions.
- ✓ The white tip may not be removed or bent before sampling.
- ✓ Do not use if the packaging is damaged or if the expiry date has passed.
- ✓ Do not use during menstruation.
- ✓ Do not use during pregnancy or for three months following pregnancy.
- ✓ It is advisable to refrain from intercourse for 24 hours prior to sampling.
- ✓ Do not use any local vaginal treatment for at least two days before using the self-sampler.
- ✓ Vaginal contraceptives, condoms and water-based lubricants can be used as normal.
- ✓ For single use only. Re-use can result in infection and/or incorrect diagnosis.



1

Võtke proovivõtuvahend Qvintip pakendist välja hoides sinisest käepidemest. Hoidke proovivõtuvahend sirgena ning hoiduge valge otsaku puudutamisest.

Вскройте упаковку и достаньте устройство Qvintip, придерживая его за ручку синего цвета. Держите устройство прямо. Будьте осторожны и не касайтесь белым наконечником посторонних предметов.

Open the packaging and remove Qvintip sampler by holding the blue handle. Keep the sampler straight. Be careful not to touch anything with the white tip.



2

Sisestage proovivõtuvahend ettevaatlikult tuppe, kuni tunnete, et see jõudis lõpuni (umbes 10 cm sügavusele).

a) Pöörake proovivõtuvahendit viis täispööret.

b) Hoides proovivõtuvahendit sirgena eemaldage see ettevaatlikult tupest.

Медленно вставляйте устройство во влагалище до тех пор, пока не почувствуете, что оно достигло предела (ок. 10 см).

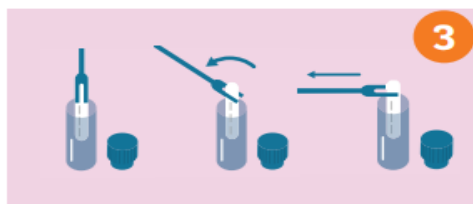
a) Проверните устройство на пять полных оборотов.

b) Удалите устройство (держите его прямо).

Slide the sampler gently into your vagina until you feel that it has reached the bottom (about 10 cm).

a) Turn the sampler five full rotations.

b) Remove the sampler (keeping it straight).

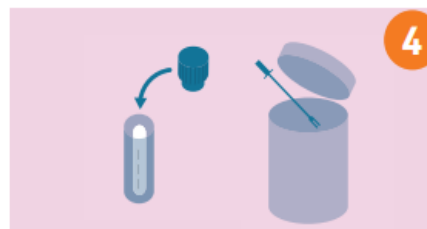


3

Hoidke proovivõtuvahendit ühes ja konteinerit teises käes ning sisestage proovivõtuvahendi valge otsak konteinerisse, nii kaugele nagu joonisel näidatud. Painutage proovivõtuvahendit, kuni sinine osa puudutab konteineri serva. Eemaldage sinine käepide nii, et valge otsak murdub lahti ning kukub konteinerisse.

Держите устройство в одной руке, а трубку-контейнер - в другой. Поместите белый наконечник устройства в трубку на такую глубину, как показано на рисунке. Сгибайте устройство, пока голубая часть не коснется трубки. Медленно оттягивайте отводите ручку от трубки, пока белый наконечник не отломится и не упадет в трубку.

Hold the sampler in one hand and the tube in the other. Place the white tip of the sampler into the tube as far down as the figure shows. Bend the sampler until the blue part touches the tube. Slowly pull the handle away from the tube so that the white tip breaks off and falls into the tube.

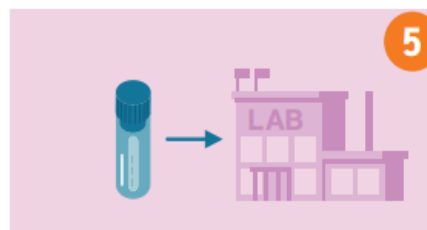


4

Sulgege konteiner korgiga. Sinise käepideme võite ära visata plastijäätmete hulka.

Наденьте на трубку колпачок. Ручку синего цвета можно утилизировать вместе с другими пластиковыми отходами.

Put the cap on the tube. Dispose the blue handle. The handle can be sorted as plastic.



5

Pange konteiner kordusvõetavas kilekotti, sulgege see ning asetage tagastusümbriksse. Sulgege ümbrik ja saatke see SmartPosti pakiautomaadi kaudu **esimesel võimalusel pärast proovi võtmist**.

Положите трубку-контейнер в прилагаемый пластиковый пакет и плотно закройте его. Затем пакет упакуйте в конверт. Закройте конверт и отправьте через почтовый автомат SmartPost **при первой же возможности после взятия пробы**.

Place the tube into the plastic bag provided and seal it. Place the sample in the return envelope to send it via SmartPost parcel terminal **at the first available opportunity after collecting the sample**.

Paki saatmiseks minge lähima SmartPost Itella pakiautomaadi juurde. Valige pakiautomaadi ekraanilt võimalus "Äriklient" > sisestage uksekood **6758383** > avage uks, pange ümbrik proovivõtukomplektiga kappi ja sulgege uks. Pakk on teele pandud.

Чтобы отправить посылку, пройдите к ближайшему почтовому автомату SmartPost Itella. Выберите на экране почтового автомата опцию «Бизнес-клиенту» > введите код двери **6758383** > откройте дверь, поместите конверт с комплектом для взятия анализа в шкаф и закройте дверь. Теперь посылка в пути.

To send the parcel, please go to your nearest SmartPost Itella parcel terminal. Select the option on the screen "Business client" > enter the door code **6758383** > open the door, place the envelope with sampling set in the cabinet and close the door. The parcel is on its way.

Lisa 10. Proovivõtuvahendi Evalyn Brush kasutusjuhend



Juhend koduseks proovivõtuks

Инструкция по забору пробы в домашних условиях

Self-sampling instructions

Proovivõtuvahend Evalyn®Brush on umbes 18 cm pikk ja koosneb läbipaistvast tiivakestega korpusest. Korpuse sees on roosa aplikaator, mille ühes otsas on roosa nupp ja teises otsas valge harjake. Korpuse harjakesega otsale saab (klõpsuga) kinnitada roosa kattekorgi. Pärast harja katva korgi eemaldamist on nupule vajutades võimalik harjake korpusest välja lükata.

Самостоятельный тест Evalyn®Brush составляет ок. 18 см. в длину и состоит из прозрачного корпуса с крылышками. Внутри корпуса располагается палочка розового цвета с поршнем розового цвета на одном конце и с белой щеточкой на другом. С той стороны, где располагается щеточка, на корпус можно надеть розовый колпачок. Сняв защитный колпачок, можно вытолкнуть белую щётку из корпуса, нажимая на розовый поршень.

The self-sampling device Evalyn®Brush is about 18 cm in length and consists of a transparent case with wings. Within the casing is a pink stick with a pink plunger at one end and a white brush at the other. At the brush ends, a pink cap can be clicked onto the case. When you take off the cap, you can push the white brush out of the case by pushing the pink plunger towards the transparent casing.

TÄHELEPANU!

- ✓ Proovivõtuvahendi Evalyn®Brush kasutamisel palun järgige käesolevat kasutusjuhendit.
- ✓ Ärge kasutage proovivõtuvahendit, kui selle pakend on kahjustunud või säilivusaeg möödunud.
- ✓ Ärge võtke proovi menstruatsiooni ajal.
- ✓ Ärge võtke proovi raseduse ajal või kolm kuud peale rasedust.
- ✓ Pärast seksuaalvahekorda oodake proovivõtuga 24 tundi.
- ✓ Ärge kasutage lokaalset tüperavi kaks päeva enne proovi võtmist.
- ✓ Vaginaalsete rasestumisvastaste vahendite, kondoomide ja libestite kasutamine ei takista uuringu tegemist.
- ✓ Proovivõtuvahend on ühekordseks kasutamiseks. Korduv kasutamine võib põhjustada nakatumise ja/või väärdiagnoosi.

ВАЖНАЯ ИНФОРМАЦИЯ!

- ✓ Следует обращаться с устройством Evalyn®Brush с осторожностью и только в соответствии с настоящей инструкцией.
- ✓ Не используйте тест, если упаковка теста была повреждена, или если истек срок годности.
- ✓ Не используйте во время менструации.
- ✓ Не используйте во время беременности или в течение трех месяцев после нее.
- ✓ После сексуального контакта до взятия пробы необходимо подождать 24 часа.
- ✓ Не используйте другие вагинальные препараты как минимум за два дня до использования Evalyn®Brush.
- ✓ Вагинальные контрацептивы, презервативы и смазки на водной основе можно использовать, как обычно.
- ✓ Предназначен для однократного использования. Повторное использование может привести к распространению инфекции и/или к неправильной постановке диагноза.

IMPORTANT NOTES!

- ✓ Evalyn®Brush should be handled with care and only according to these instructions.
- ✓ Do not use the self-sampler if the packaging is damaged or if the expiry date has passed.
- ✓ Do not use during menstruation.
- ✓ Do not use during pregnancy or for three months following pregnancy.
- ✓ It is advisable to refrain from intercourse for 24 hours prior to sampling.
- ✓ Do not use any local vaginal treatment for at least two days before using the self-sampler.
- ✓ Vaginal contraceptives, condoms and water-based lubricants can be used as normal
- ✓ For single use only. Re-use can result in infection and/or incorrect diagnosis.



Enne proovivõtuvahendi kasutamist peske hoolikalt käed.
Перед забором пробы тщательно вымойте руки.
Wash your hands before usage.



2 Võtke proovivõtuvahend Evalyn*Brush pakendist välja. Ärge pakendit ära visake, sest seda on pärast kasutamist vaja proovi laborisse saatmiseks.

Осторожно выньте из упаковки инструмент Evalyn*Brush для взятия пробы. Не выбрасывайте упаковку, т.к. она понадобится вам для отправки Evalyn*Brush в лабораторию после использования.

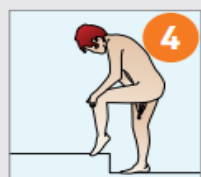
Remove the self-sampler Evalyn*Brush from the packaging. Do not throw the packaging away, as it is necessary for sending the self-sampler to the laboratory after usage.



3 Eemaldage roosa kork vajutades pöidla ja nimetissõrmega korgi külgedele. Ärge kat-
suge valgeid harjaseid. Ärge visake korki ära, sest seda on vaja proovi saatmiseks.

Удалите розовую крышку, надавив большим и указательным пальцами на края крышки. Не прикасайтесь к белым ворсинкам щётки. Не выбрасывайте розовую крышку, она необходима для возврата пробы.

Press the sides of the pink cap with your thumb and index finger to remove the pink cap from the self-sampler. Ensure that you do not touch the white fibres with your hands. Do not throw the pink cap away as it is necessary for sending the self-sampler to the laboratory after usage.



4 Proovi võtmise ajal seiske püsti, üks jalg kõverdatult ees. Võtke mugav asend, sarnaselt tampooni paigaldamisele.

Для взятия пробы встаньте, согнув одну ногу в колене и отставив ее вперед. Выберите удобное положение тела, схожее с позой для введения влагалищного тампона.

Obtain the sample whilst in a standing position. Assume a comfortable stance (e.g. as if you were about to insert a tampon).



5 Lükake ühe käega häbememokad laiali ja sisestage proovivõtuvahend teise käega tuppe, kuni tiivakesed ulatuvad välismiste häbememokkadeni.

Одной рукой раздвиньте половые губы, а другой рукой вставляйте инструмент во влагалище, пока крылышки не коснутся половых губ.

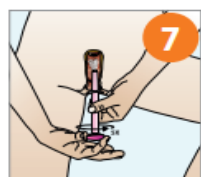
Spread your labia with one hand, and with the other, insert the self-sampler into your vagina until the wings touch your labia.



6 Hoidke ühe käega läbipaistvast korpusest ja teise käega vajutage roosat nuppu tuppe suunas. Kuuldes klõpsatust on roosa nupp õiges asendis.

Держите прозрачный корпус одной рукой, а другой рукой проталкивайте розовый поршень в направлении прозрачного корпуса. Вы услышите и почувствуете щелчок, когда щетка встанет в нужное положение, а розовый поршень будет располагаться непосредственно напротив корпуса.

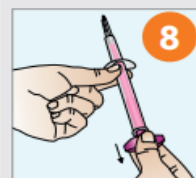
Hold the transparent casing with one hand, and with your other hand, push the pink plunger in the direction of the transparent casing. You will hear and feel a click when the brush is in the right position with the pink plunger directly against the casing.



7 Pöörake roosat nuppu viis täisringi ühes suunas. Pärast iga täisringi kuulete klõpsatust, mis aitab pöördede loendada. Pärast viie täisringi tegemist eemaldage ettevaatlikult proovivõtuvahend tupest.

Проверните поршень пять раз в одном направлении. После каждого проворота будет слышен щелчок. Это поможет вам считать провороты. После пяти оборотов осторожно извлеките инструмент для взятия пробы из влагалища.

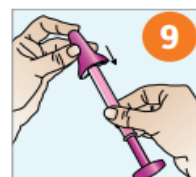
Turn the pink plunger five rotations in the same direction. After each rotation, you will hear a click. This helps you count the rotations. After turning the plunger five times, carefully remove the self-sampler.



8 Hoidke proovivõtuvahendi läbipaistvast korpusest ühe käega ja tõmmake teise käega roosat nuppu kuni valge hari on täielikult korpuse sees. Ärge puudutage proovivõtuvahendi tiivakeste kohal asuvat osa.

Держите прозрачный корпус одной рукой, а другой рукой потяните розовый поршень, пока белая щеточка не исчезнет в корпусе. При этом не дотрагивайтесь до части Evalyn*Brush, расположенной над крылышками.

Hold the transparent casing with one hand, and with your other hand, pull on the pink plunger until the white brush disappears into the casing. When doing so, do not touch the top part of the device above the wings.



9 Asetage roosa kork tagasi proovivõtuvahendile. Kuulete klõpsatust, kui see on õigesti oma kohal.

Снова установите розовый колпачок на инструмент, используя большой и указательный палец. Когда она плотно встанет на свое место, вы услышите щелчок.

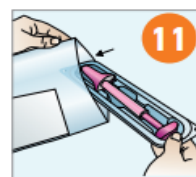
Place the pink cap back on the self-sampler using your thumb and index finger. You will hear a click when it is properly in place.



10 Pange proovivõtuvahend tagasi pakendisse.

Поместите инструмент обратно в упаковку.

Put the self-sampler back inside the packaging.



11 Pange proovivõtuvahend koos pakendiga kaasasolevasse kordusuletavas kilekotti ja sulgege see.

Положите пробу в прилагаемый закрывающийся пластиковый пакет и плотно закройте его.

Place the packaging containing the self-sampler into the plastic bag provided and seal it.



12 Pange proov tagastusümbrikusse ning saatke see SmartPosti pakiautomaadi kaudu esimesel võimalusel pärast proovi võtmist.

Затем пакет упакуйте в конверт. Закройте конверт и отправьте через почтовый автомат SmartPost при первой же возможности после взятия пробы.

Place the sample in the return envelope to send it via SmartPost parcel terminal at the first available opportunity after collecting the sample.

Paki saatmiseks minge lähima SmartPost Itella pakiautomaadi juurde. Valige pakiautomaadi ekraanilt võimalus "Äriklient" > sisestage uksekood **6758383** > avage uks, pange ümbrik proovivõtukomplektiga kappi ja sulgege uks. Pakk on teele pandud.

Чтобы отправить посылку, пройдите к ближайшему почтовому автомату SmartPost Itella. Выберите на экране почтового автомата опцию «Бизнес-клиенту» > введите код двери **6758383** > откройте дверь, поместите конверт с комплектом для взятия анализа в шкаф и закройте дверь. Теперь посылка в пути.

To send the parcel, please go to your nearest SmartPost Itella parcel terminal. Select the option on the screen "Business client" > enter the door code **6758383** > open the door, place the envelope with sampling set in the cabinet and close the door. The parcel is on its way.

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Reeli Hallik,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose „HPV kodutest emakakaelavähi sõeluuringus mitteosalenud naistele: randomiseeritud teostatavusuuring”, mille juhendajad on Piret Veerus ja Kaire Innos, reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 3.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
4. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Reeli Hallik

18.05.2021