Hemofilusrokotusten globaalit haasteet neljännesvuosisata Hib-projektin jälkeen

Tuoreen katsauksen mukaan vuonna 2000 maailmassa sairastui invasiiviseen hemofilusinfektioon 8,13 miljoonaa lasta ja kuoli 0,37 miljoonaa. Nämä olivat tarpeettomia, Hib-rokotteella ehkäistävissä olevia sairastumisia ja kuolemia. Rokote kehitettiin 1980-luvulla merkittävältä osin suomalaisen tutkimusryhmän työhön nojautuen. Se on runsaan kahdenkymmenen vuoden käytön aikana osoittautunut tehokkaaksi, turvalliseksi ja kustannusvaikuttavaksi. Hib-rokotteen laaja käyttö on johtanut hengenvaarallisten hemofilustautien häviämiseen teollistuneista maista, mutta kehitysmaissa on vielä paljon tehtävää, jotta rokote saataisiin pysyvästi kansallisiin rokotusohjelmiin. Edistystä on viime vuosina tapahtunut erityisesti rokotteiden hankkimista tukevien rahoitusjärjestelmien kehittämisessä. Lähivuosina huomio on kiinnitettävä rokotusohjelmien ja koko perusterveydenhuollon toimivuuden takaaviin järjestelyihin.

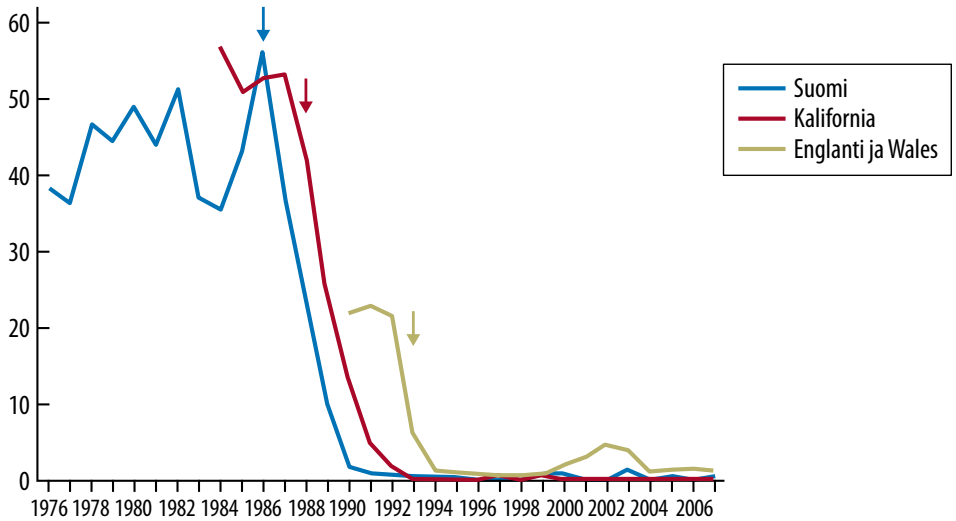
***Haemophilus influenzae* tyyppi b (Hib) -bakteerin** aiheuttamien vakavien infektioiden torjuntaan on ollut käytettävänä rokote jo kaksikymmentä vuotta. Hib-konjugaattirokotetta käytetään laajalti teollisuusmaissa, mutta kehittyvissä maissa sitä on alettu ottaa rokotusohjelmiin vasta viime vuosien aikana. Tämä näkyy globaalina epätasa-arvona sairastumisessa ja kuolemissa vakaviin hemofilustauteihin (Watt ym. 2009). Suureen tautitaakkaan ja turhiin kuolemiin on syynä hyvän rokotteen huono käyttö. Jos halutaan ottaa vakavasti YK:ssa sovittu pyrkimys vähentää lasten kuolleisuutta kahdella kolmanneksella vuosien 1990 ja 2015 välillä, Hib-rokotteen laajempi käyttö antaisi tähän tehokkaan ja kustannusvaikuttavan keinon (O'Loughlin ym. 2008b).

Hib-rokotteen ominaisuudet

Suomalaisella, Pirjo Mäkelän johtamalla tutkijaryhmällä oli merkittävä rooli hemofilusrokotteiden kehittämisessä 1970- ja 1980-luvuilla. Kehitys lähti liikkeelle havainnosta, että meningokokki- ja Hib-bakteerien kapselipolysakkarideja voidaan käyttää rokotteina ja ehkäistä niillä tehokkaasti lasten vakavia infektioita. Kun puhdistetusta kapselipolysakkaridista tehdyllä rokotteella ei kuitenkaan kyetty suojaamaan suurimmassa tautivaarassa olevia imeväisikäisiä (Peltola ym. 1984), kehitettiin Hib-kapselipolysakkaridin ja kantajaproteiinin yhdistelmä, konjugaattirokote. Sen varhaisvaiheen kliiniset tutkimukset tehtiin Suomessa, ja sen osoitettiin olevan turvallinen aikuisille, isommille lapsille ja imeväisille aina vastasyntyneisyyskauteen asti (Käyhty ym. 1984, Eskola ja Peltola 1985, Kurikka ym. 1995, Capeding ym. 1996). Koko maan käsittävissä tehotutkimuksissa eli vuosina 1984–1993 toteutetussa Hib-projektissa osoitettiin rokotteen hyvä teho ja seurantatutkimuksissa vakavien hemofilusinfektioiden häviäminen muutaman vuoden kuluttua rokotusten aloittamisesta (KUVA 1) (Eskola ym. 1990).

Tehotutkimusten tulokset olivat varsin yhdensuuntaisia sekä teollisuusmaissa että kehittyvissä maissa (TAULUKKO 1). Vuonna 2006 julkaistun Obonyon ym. meta-analyysin mukaan Hib-rokote ehkäisee 84 % lasten invasiivisista hemofilusinfektioista. Rokotteen teho kliinisen keuhkokuumeen ehkäisyssä on 5 %

Duodecim 2010;126:1047–54



KUVA 1. Invasiivisten hemofilustautien nopea häviäminen Suomesta, Englannista ja Walesista sekä Kaliforniasta Hib-rokotteiden laajan käytön aloittamisen jälkeen. Vaaka-akselilla vuodet 1976–2008 ja pystyakselilla invasiivisten Hib-tautien ilmaantuvuus alle viisivuotiailla sataatuhatta lasta kohden. Nuolet osoittavat Hib-rokotusten alkamisen. Suomessa nämä rokotukset aloitettiin Hib-projektissa vuonna 1986. Kaliforniassa käyttö aloitettiin laajan tutkimuksen yhteydessä vuonna 1988, Englannissa ja Walesissa laaja käyttö aloitettiin vuonna 1993.

ja radiologisesti varmistetun keuhkokuumeen ehkäisyssä 21 % (Gessner ym. 2008a, Watt ym. 2009).

Hib-konjugaattirokotteet otettiin laajaan käyttöön tai yleiseen rokotusohjelmaan useissa teollisuusmaissa 1980-luvun lopulla tai 1990-luvulla. Kokemukset ovat olleet valtaosin hyvin myönteisiä. Merkittäviä turvallisuusongelmia ei ole ollut, ja aiemmin tavalliset lasten vakavat hemofilustaudit on saatu joko tyystin tai lähes kokonaan eliminoiduksi suuresta osasta Eurooppaa, Pohjois-Amerikasta ja Oseaniasta. Samanlaisia kokemuksia saatiin vähän myöhemmin myös Etelä-Amerikasta ja Etelä-Afrikasta, joihin rokotukset laajenivat pian rikkaiden teollisuusmaiden jälkeen. Viimeisten kymmenen vuoden aikana Hib-rokotteita on alettu ottaa myös kehittyvien maiden rokotusohjelmiin. Rokotukset ovat vähentäneet merkittävästi hemofilustauteja riippumatta siitä, mikä rokote on ohjelmaan valittu tai millä aikataululla rokotteet on annettu.

Hib-konjugaattirokote aikaansaa kapselipolysakkaridiin kohdistuvien vasta-aineiden tuotannon ja tukee siten elimistön puolustusvastetta steriiliin tilaan päässyttä bakteeria vastaan. Rokotusohjelman väestövaikutusten kannalta lähes yhtä tärkeätä on se, että rokotukset vähentävät Hib-bakteerien oireetonta nielukantajuutta, jolloin tartuntamahdollisuudet vähenevät, infektion leviäminen hidastuu ja infektioiden määrä vähenee sekä rokotettujen että heidän lähiympäristössään olevien rokottamattomien keskuudessa (Takala ym. 1991). Väestöön kehittyneen laumaimmuniteetin ansiosta rokotusten hyödyt ovat olleet verrattomasti suuremmat kuin pelkästään rokotettujen yksilöiden suojasta saatava vaikutus olisi ollut (Eskola ym. 1991, Adams ym. 1993, Adegbola ym. 2005, McVernon ym. 2008).

Laumaimmuniteetin tärkeys saattaa tulevaisuudessa osoittautua vielä tärkeämmäksi kuin nyt aavistamme. HIV-infektion aiheuttama immuunipuutostila johtaa siihen, että vaste rokotteisiin – myös Hib-rokotteeseen – on heikentynyt merkittävällä osalla maailman väestöstä (Madhi ym. 2002, 2005). Tästä huolimatta maissa, joissa HIV-infektio on yleinen, laajojen Hib-rokotusten teho on ollut hyvä (von Gottberg ym. 2006). Rokotettujen lasten välittämät tartunnat ovat vähentyneet, ja tämä on suojannut myös heidän läheisyydessään

TAULUKKO 1. Hib-rokotteen teho invasiivisia infektioita vastaan.

Maa	Rokotteen tyyppi	Tapauksia/rokotettuja		Riski-suhde	LV	Tutkimus
		Rokote-ryhmä	Verrokki-ryhmä			
Suomi	PRP-D	4/58 000	64/56 000	0,06	0,02–0,17	Eskola ym. 1990
Yhdysvallat, Alaska	PRP-D	13/1 054	19/1 048	0,68	0,33–1,38	Ward ym. 1990
Yhdysvallat, Arizona	PRP-OMP	1/2 588	22/2 602	0,05	0,01–0,34	Santosham ym. 1991
Yhdysvallat, Kalifornia	HbOC	3/30 400	22/30 680	0,14	0,04–0,46	Black ym. 1991
Iso-Britannia	PRP-T	3/18 315	18/16 488	0,15	0,04–0,51	Booy ym. 1994
Chile	PRP-T	4/48 080	40/46 948	0,10	0,03–0,27	Lagos ym. 1996
Gambia	PRP-T	10/21 490	40/21 358	0,25	0,12–0,50	Mulholland ym. 1997

olleita HIV-infektion saaneita, vaikka näille ei olisi kehittynyt riittävää omaa immuniteettia.

Hib-rokote on tehokas ja kansanterveydellisesti vaikuttava, ja sen käyttö on myös kilpailukykyinen terveysinvestointi. Kustannusten ja hyödyn suhde Hib-rokotuksia koskevissa laskelmissa on vaihdellut välillä 1,3–5,4 (Clements ym. 1993, Brinsmead ym. 2004, Zhou ym. 2005). Kehittyvissä maissa säästetyn toimintakykyisen elinvuoden hinnaksi on laskettu 38–126 dollaria ja yhden kuoleman ehkäisyn hinnaksi 1 197–4 672 dollaria (Akumu ym. 2007, Broughton 2007, Gessner ym. 2008b). Vaikka luvut näyttävät päättäjän kannalta houkuttelevilta, niihin on suhtauduttava varauksin. Tuore Hib-rokotusten taloudellisia vaikutuksia arvioiva katsaus tuo selkeästi esiin luotettavan analyysin tekemisen vaikeuden ja pitää julkaistuja tutkimuksia tasoltaan hyvin vaihtelevina (Griffiths ja Miners 2009). Edulliseen kustannus-hyötysuhteeseen näyttää vaikuttavan sekä meningiitin jälkiseurauksena syntyvien haittojen ehkäisy erityisesti korkean elintason maissa että ennenaikaisten kuolemien ehkäisy, jonka merkitys on suuri kehitysmaissa.

Rokotteen ja rokotusohjelman kehittämisen haasteita

Läpimurrot Hib-rokotteiden kehittämisessä ja laajan käytön aloittamisessa tehtiin 1980- ja 1990-luvuilla. Lisätietoa tarvitaan edelleen useissa kysymyksissä, jotta rokote saadaan mahdollisimman laajalti hyödynnetyksi ja voimavarat tehokkaasti käytetyksi. Erityisesti kehittyvien maiden päätöksentekoa helpottamaan tarvitaan tietoa Hib-tautien merkityksestä ja rokotteen tehosta eri väestöryhmissä, uusista rokotemuodoista sekä mahdollisuuksista optimoida rokotusohjelmia eri tilanteisiin. Lisäksi tarvitaan seurantatietoa invasiivisten hemofilusinfektioiden esiintymisestä, hemofilusten serotyyppijakaumasta ja kantajuuden muutoksista koko väestössä ja erityisesti taudille alttiiden riskiryhmien parissa.

Jälkiviisaasti voidaan todeta, että rokotetta kehitettäessä optimaalisen annoksen etsiminen jätettiin liian vähälle huomiolle. Rokoteannoksen antigeenimäärä päätettiin ensimmäisten kliinisten tutkimusten tulosten pohjalta: kun niissä saatiin hyviä tuloksia, ei muita annoskokoja juuri tutkittu. Rokotteiden laajan käyttöönoton jälkeen on käynyt ilmi, että pienemmilläkin annoksilla voitaisiin ilmeisesti saada yhtä hyvä immuunivaste (Lagos ym. 1998). Jos tämä tieto olisi ollut käytettävissä 1980-luvulla, rokotteen koostumus voisi nyt olla toisenlainen ja tuotantokapasiteetti maailmalla nykyistä suurempi. On esitetty erilaisia mielipiteitä siitä, tulisiko uusia valmistemuotoja vielä kehittää, sillä uusien rokotteiden myyntiluvan ehtona olevien kliinisten tutkimusten tekeminen on työlästä ja kallista.

YDINASIAT

- Invasiiviset hemofilustaudit ovat hävinneet teollistuneista maista.
- Yli kahdeksan miljoonaa alle viisivuotiasta lasta sairastuu vuosittain hemofilusinfektioon erityisesti kehittyvissä maissa ja heistä lähes 400 000 kuolee.
- Vaikka hemofilusrokote on tehokas, turvallinen, helppokäyttöinen ja kustannusvaikuttava, 100 miljoonaa lasta jää vuosittain ilman rokotussuojaa.
- Kansainväliset rahoitus- ja tukijärjestelmät ovat viime vuosina edistäneet merkittävästi rokotteen käyttöä köyhimmissä maissa.

Kun Hib-rokote annettiin samanaikaisesti muiden rokotteiden kanssa imeväisiässä, huomattiin varsin pian, että rokotteet vaikuttivat toistensa immuunivasteeseen (Eskola ym. 1996, 1999, Dagan ym. 1998, 2004). Näiden vaikutusten immunologisten mekanismien parempaan tuntemukseen ja keskinäisten vaikutusten kliinisen merkityksen selvittämiseen tarvitaan vielä lisätutkimuksia, jotta uusia yhdistelmärokotteita ja niiden optimaalista käyttöä voidaan rationaalisesti suunnitella. Samoin tarvitaan tarkempaa tietoa nykyistenkin rokotteiden käytöstä taudille alttiiden riskiryhmien potilailla.

Eri maiden ohjelmissa noudatetaan usein toisistaan poikkeavia aikatauluja. Tähän asti teollisuusmaissa on käytetty kahden tai kolmen annoksen perusrokotussarjaa, jota on monesti täydennetty myöhemmin annettavalla tehosteannoksella. Suomessa Hib-rokotus annetaan kolmen, viiden ja 12 kuukauden iässä. Kehittyvissä maissa Hib-rokotuksen anto on sovitettu Expanded Programme on Immunization (EPI) -ohjelman aikatauluun, jolloin kolme rokoteannosta pyritään antamaan kolmen ensimmäisen elinkuukauden aikana eikä tehosteannosta anneta. Imeväisiässä annettavien rokotusten sijasta on myös ehdotettu Hib-rokotuskampanjoita, joissa alueen kaikki tietyn ikähaarukan sisällä olevat lapset rokotettaisiin (Trotter ym. 2008). Tätä on suositeltu etenkin maihin, joissa rokotuskattavuus on yleensä vähäinen. Mikäli halutaan päästä mahdollisimman vähillä annoksilla, rokotettavien tulisi olla ainakin yksivuotiaita, jolloin riittävä vasta-ainepitoisuus saavutettaisiin yhdellä rokoteannoksella. Jos tällaiset massarokotukset saadaan kattaviksi ja toistettaisiin vuosittain, yksilösuojan lisäksi saavutettaisiin ilmeisesti myös melko hyvä laumaimmuniteetti. Massarokotusten järjestämisestä on paljon kokemuksia, erityisesti polion eradikaatiokampanjassa, mutta Hib-rokotusten organisoimisessa ajatus on vielä käytännössä testaamatta.

Järjestettiinpä rokotukset miten hyvänsä, rokotusohjelman vaikutusten huolellinen seuranta on kriittisen tärkeätä. Erilaisia Hib-rokotteita on annettu parinkymmenen viime vuoden aikana jo niin runsaasti, että uusien haittavaikutusten löytyminen on erittäin epätodennäköistä. Ohjelman vaikutuksia on kuitenkin seurattava muista syistä. Ensinnä meillä on vielä paljon opittavaa erityisryhmien, esimerkiksi HIV-infektion saaneiden suojaamisesta. Tautiseurannalla voidaan selvittää, tulisiko rokotteita käyttää taudille erityisen alttiissa ryhmissä jollakin muulla tavalla kuin perusohjelmassa, jotta suoja saataisiin paremmaksi – vai antaako laumaimmuniteetti riittävän suojan myös niille, joiden oma rokotusvaste on puutteellinen.

Rokotusohjelman vaikutuksia seurattaessa invasiivisten tautien esiintyvyyden ohella keskeinen kohde on bakteerien nielukantajuuden seuranta. Mikäli Hib-bakteerin nielukantajuus pysyy jossain väestöryhmässä vallitsevana rokotusohjelmasta huolimatta, on todennäköistä, että ennemmin tai myöhemmin tässä populaatiossa todetaan myös invasiivisten hemofilustautien uusi lisääntyminen. Pneumokokkikonjugaattirokotteen laaja käyttö on johtanut rokoteserotyyppien osittaiseen korvautumiseen rokotteen ulkopuolisilla pneumokokkiserotyypeillä. Hib-bakteerin osalta tämä vaara on alun perinkin ollut pienempi, mutta täysin pois suljettu se ei ole (Lipsitch 1999). Tämänkin vuoksi nielukantajuuden epidemiologinen seuranta on tärkeätä.

TAULUKKO 2. Invasiivisten hemofilustautien määrät (x 1000) ja niiden aiheuttamat kuolemat (suluissa, x 1000) koko maailmassa ja WHO:n eri alueilla (Watt ym. 2009).

	WHO:n alue													
	Koko maailma		Afrikka		Amerikka		Lähi-itä		Eurooppa		Etelä-Aasia		Tyynen-meren alue	
Keuhkokuume	7 910	(292)	1 910	(146)	275	(5)	880	(42)	122	(6)	3 280	(75)	1 450	(18)
Meningiitti	173	(78)	51	(34)	8	(4)	15	(7)	5	(2)	50	(22)	44	(9)
Muu	40	(0,4)	8	(<0,1)	2	(<0,1)	0	(<0,1)	1	(<0,1)	9	(<0,1)	15	(<0,1)
Yhteensä	8 130	(371)	1 970	(181)	286	(8)	899	(49)	129	(9)	3 340	(97)	1 500	(27)

Miten rokotteen käyttöä voitaisiin edistää

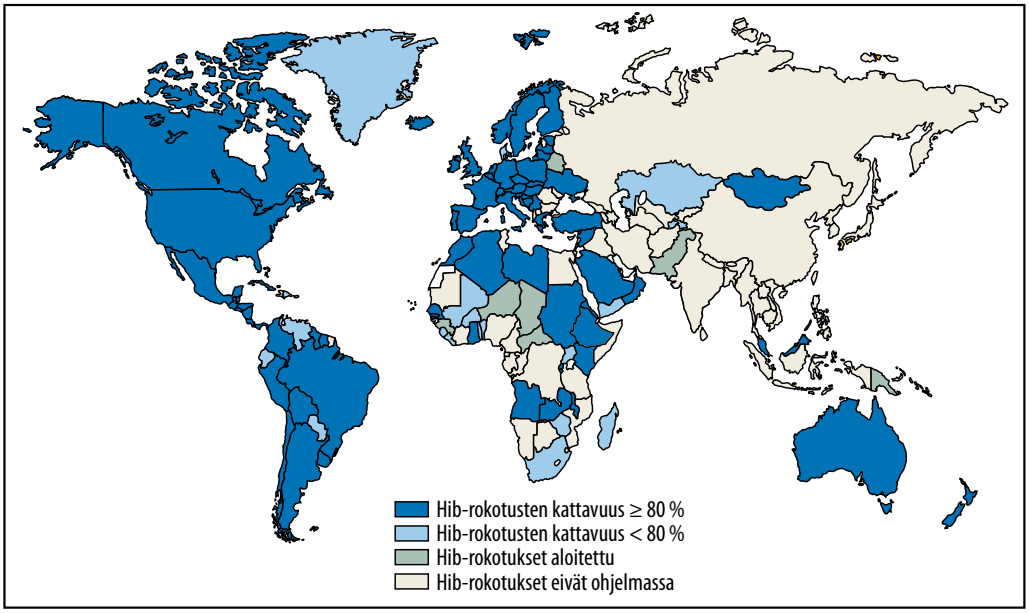
Hib-taudit ovat joukko kliiniseltä kuvaltaan erilaisia vakavia infektioita: märkäisiä aivokalvontulehduksia, keuhkokuumeita, kurkunkannentulehduksia, märkäisiä niveltulehduksia ja pehmytkudostulehduksia. Niitä ei ole helppo mieltää saman bakteerin aiheuttamiksi ja yhdellä rokotteella ehkäistävissä oleviksi infektioiksi. Merkittävä osa hemofilustaudeista jää lisäksi vaille etiologista varmistusta ja tilastojen ulkopuolelle. Näistä syistä Hib-taudit on koettu todellista merkitystään pienemmäksi terveysongelmaksi, mikä on johtanut Hib-rokotteen hitaaseen käyttöönottoon erityisesti Aasiassa.

Hiljan julkaistu, yli 15 000 artikkelia kattava analyysi Hib-tautien globaalista merkityksestä paljastaa kuitenkin ongelman massiivisuuden (TAULUKKO 2) (Watt ym. 2009). Rokotteen tehosta, turvallisuudesta, helppokäyttöisyydestä ja kustannusvaikuttavuudesta huolimatta yli kahdeksan miljoonaa alle viisivuotiasta lasta sairastuu ja lähes 400 000 lasta kuolee vuosittain hemofilustautiin. Hib-rokotteen käyttöönottoon liittyvä saamattomuus on jälleen yksi osoitus räikeästä globaalista epätasaarvosta. Lapsen riski kuolla Hib- ja pneumokokkitautiin on 40-kertainen niissä maissa, joissa rokote ei ole käytössä, verrattuna niihin maihin, joissa se on kansallisessa ohjelmassa.

WHO:n Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) suositteli vuonna 2006 Hib-rokotusta kaikkien maiden rokotusohjelmaan. Ryhmä totesi, että kaikissa maissa, joissa Hib-rokote on otettu käyttöön, keuhkokuumeen ja meningiitin ilmaantuvuus on pienentynyt ja niihin liittyvä terveydenhuoltopalvelujen käyttö vähentynyt. Silti se suositti lausumassaan lisäselvityksiä hemofilustautien kansanterveydellisestä merkityksestä ja Hib-rokotusten kustannusvaikuttavuudesta. Pitkällä aikavälillä on tärkeätä kerätä sellainen tietopohja, että kansalliset päättäjät voivat siihen nojaten muodostaa oman kantansa Hib-rokotteiden tarpeesta ja käyttötavasta (Mitchell ym. 2005). Vain täten saavutetaan kestäviä tuloksia.

Edistys on ollut viiden viime vuoden aikana nopeata. WHO arvioi vuonna 2003, että teollisuusmaissa 92 % rokotusikäisistä lapsista sai Hib-rokotuksen. Vastaava osuus oli kehittyvissä maissa 42 %, ja köyhimmissä maissa vain 8 %. Vuoden 2007 lopulla Hib-rokote oli rokotusohjelmassa tai muuten laajassa käytössä jo 120 maassa (KUVA 2) (Morris ym. 2008). WHO:n tuoreimman arvion mukaan 56 miljoonaa kehittyvien maiden lasta saa Hib-rokotuksen mutta 100 miljoonaa lasta jää vielä vaille tätä suojaa.

Hib-rokote on halpa moniin muihin uusiin rokotteisiin verrattuna, mutta silti köyhimmille maille liian kallis. Kansainvälisillä markkinoilla annoksen hinta on runsaat kolme dollaria. Konjugaattirokotteen valmistamiseen tarvittava teknologia on varsin vaativaa. Tästä huolimatta useat kehittyvien maiden rokotevalmistajat ovat jo ottaneet Hib-rokotteen tuotanto-ohjelmaansa. Hinta laskee kilpailun lisääntyessä ja tuottajien määrän kasvaessa. Toisaalta kehittyvien maiden rokotemark-



KUVA 2. Hib-rokotuksen sisältyminen eri maiden kansalliseen ohjelmaan ja näiden rokotusten kattavuus v. 2008 (WHO, www.who.int/immunization_monitoring/diseases/Hib/en/index.html).

kinoiden houkuttelevuus kasvaa, kun yhä useammat maat ottavat Hib-rokotuksen ohjelmaansa (Watt ym. 2003, O'Loughlin ym. 2008b).

Viime vuosina on luotu uusia kansainvälisiä rahoitus- ja tukijärjestelmiä edistämään merkittävimpien tartuntatautien torjuntaa kehittyvissä maissa. Hib-rokotteiden käyttöä tukevat erityisesti Vaccine Fund ja Global Alliance for Vaccines and Immunizations (GAVI). GAVI tarjoaa jopa kahdeksan vuoden ajan merkittävää tukea köyhimpien kehitysmaiden rokotusohjelmille. Edellytyksenä GAVI:n tukiohjelmaan pääsylle on se, että maan rokotusohjelman täytyy olla kohtalaisen hyvin toimiva (jäykkäkouristus-kurkkumätä-hinkuyskärokotuksen kattavuus vähintään 50 %), ja se, että viranomaisten tulee valmistella luotettava suunnitelma rokotusohjelman jatkamisesta GAVI:n tuen jälkeen. Tukiohjelma on laajentunut viime vuosina merkittävästi. Vuonna 2009 kaikkiaan 59 maata oli tämän tuen piirissä. Rikkaimmat maat pystyvät siis omalla rahoituksellaan ja köyhimmät GAVI:n tuella tuomaan Hib-rokotuksen ohjelmaan. Väliinputoajiksi näyttävät nyt joutuvan ne maat, jotka ovat liian rikkaita tuettaviksi mutta joiden omat voimavarat eivät riitä rokotusohjelman laajentamiseen (O'Loughlin ym. 2008a).

Köyhimmät maat tarvitsevat kansainvälisen yhteisön tukea rokotteen hankkimisen lisäksi koko rokotusohjelmansa rakentamiseen ja ylläpitoon. Ohjelman vaikuttavuuden kannalta oleellisia tekijöitä ovat väestön ja terveydenhuollon ammattihenkilöstön tuki sekä se, että rokotteiden saatavuus rokotuspisteissä on taattu, kuljetus ja varastointi toimivat hyvin ja ohjelman seuranta on järjestetty luotettavasti. Näissä suhteissa monien maiden rokotusohjelmissa on vielä parannettavaa.

Rokotusohjelman jatkuvuuden varmistaminen on yksi kansainvälisten rahoitusjärjestelyjen keskeisiä tavoitteita, etenkin nyt globaalien talousongelmien varjostaessa sekä EPI-ohjelman rahoitusta että GAVI:n alun perinkin määräaikaiseksi tarkoitettua tukijärjestelmää. Pohjimmiltaan on kyse koko perusterveydenhuoltojärjestelmän toimivuudesta ja yleisten terveysolojen parantamisesta haastavassa ympäristössä(Arifeen ym. 2009). ■

* * *

Kiitämme tri Mary Ramsaytä (Health Protection Agency), jolta saimme tiedot Hib-infektioiden esiintyvyydestä Englannissa ja Walesissa.

KIRJALLISUUTTA

• Adams WG, Deaver KA, Cochi SL, ym. Decline of childhood *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease in the Hib vaccine era. JAMA 1993;269:221–6.

• Adegbola RA, Secka O, Lahai G, ym. Elimination of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease from The Gambia after the introduction of routine immunisation with a Hib conjugate vaccine: a prospective study. Lancet 2005;366:144–50.

• Akumu AO, English M, Scott JA, Griffiths UK. Economic evaluation of delivering *Haemophilus influenzae* type b vaccine in routine immunization services in Kenya. Bull World Health Organ 2007;85:511–8.

• Arifeen SE, Hoque DM, Akter T, ym. Effect of the integrated management of childhood illness strategy on childhood mortality and nutrition in a rural area in Bangladesh: a cluster randomised trial. Lancet 2009;374:393–403.

• Black SB, Shinefield HR, Fireman B, ym. Efficacy in infancy of oligosaccharide conjugate *Haemophilus influenzae* type b (HbOC) vaccine in a United States population of 61,080 children. The Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Pediatrics Group. Pediatr Infect Dis J 1991;10:97–104.

• Booy R, Hodgson S, Carpenter L, ym. Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine PRP-T. Lancet 1994; 344:362–6.

• Brinsmead R, Hill S, Walker D. Are economic evaluations of vaccines useful to decision-makers? Case study of *Haemophilus influenzae* type b vaccines. Pediatr Infect Dis J 2004;23:32–7.

• Broughton EI. Economic evaluation of *Haemophilus influenzae* type B vaccination in Indonesia: a cost-effectiveness analysis. J Public Health (Oxf) 2007;29:441–8.

• Capeding MR, Nohynek H, Pascual LG, ym. The immunogenicity of three *Haemophilus influenzae* type B conjugate vaccines after a primary vaccination series in Philippine infants. Am J Trop Med Hyg 1996;55:516–20.

• Clements DA, Booy R, Dagan R, ym. Comparison of the epidemiology and cost of *Haemophilus influenzae* type b disease in five western countries. Pediatr Infect Dis J 1993;12:362–7.

• Dagan R, Eskola J, Leclerc C, Leroy O. Reduced response to multiple vaccines sharing common protein epitopes that are administered simultaneously to infants. Infect Immun 1998;66:2093–8.

• Dagan R, Goldblatt D, Maleckar J R, Yaich M, Eskola J. Reduction of antibody response to an 11-valent pneumococcal vaccine coadministered with a vaccine containing acellular pertussis components. Infect Immun 2004;72:5383–91.

• Eskola J, Käyhty H, Takala AK, ym. A randomized, prospective field trial of a conjugate vaccine in the protection of infants and young children against invasive *Haemophilus influenzae* type b disease. N Engl J Med 1990;323:1381–7.

• Eskola J, Käyhty H, Peltola H. Antibody levels achieved in infants by course of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide/diphtheria toxoid conjugate vaccine. Lancet 1985;1:1184–6.

• Eskola J, Olander RM, Hovi T, ym. Randomised trial of the effect of co-administration with acellular pertussis DTP vaccine on immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. Lancet 1996;348:1688–92.

• Eskola J, Takala A, Käyhty H, Peltola H, Mäkelä PH. Experience in Finland with *Haemophilus influenzae* type b vaccines. Vaccine 1991;9 Suppl:S14–6; discussion S25.

• Eskola J, Ward J, Dagan R, ym. Combined vaccination of *Haemophilus influenzae* type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis containing acellular pertussis. Lancet 1999;354:2063–8.

• Gessner BD, Adegbola RA. The impact of vaccines on pneumonia: key lessons from *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. Vaccine 2008(a);26 Suppl 2:B3–8.

• Gessner BD, Sedyaningsih ER, Griffiths UK, ym. Vaccine-preventable Haemophilus influenza type b disease burden and cost-effectiveness of infant vaccination in Indonesia. Pediatr Infect Dis J 2008(b);27:438–43.

• Griffiths UK, Miners A. Economic evaluations of *Haemophilus influenzae* type b vaccine: systematic review of the literature. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2009;9:333–46.

• Käyhty H, Karanko V, Peltola H, Mäkelä PH. Serum antibodies after vaccination with *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide and responses to reimmunization: no evidence of immunologic tolerance or memory. Pediatrics 1984;74:857–65.

• Kurikka S, Käyhty H, Peltola H, ym. Neonatal immunization: response to *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate vaccine. Pediatrics 1995;95:815–22.

• Lagos R, Horwitz I, Toro J, ym. Large scale, postlicensure, selective vaccination of Chilean infants with PRP-T conjugate vaccine: practicality and effectiveness in preventing invasive *Haemophilus influenzae* type b infections. Pediatr Infect Dis J 1996;15:216–22.

• Lagos R, Valenzuela MT, Levine OS, ym. Economisation of vaccination against *Haemophilus influenzae* type b: a randomised trial of immunogenicity of fractional-dose and two-dose regimens. Lancet 1998; 351:1472–6.

• Lipsitch M. Bacterial vaccines and serotype replacement: lessons from *Haemophilus influenzae* and prospects for *Streptococcus pneumoniae*. Emerg Infect Dis 1999;5:336–45.

• Madhi SA, Kuwanda L, Saarinen L, ym. Immunogenicity and effectiveness of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in HIV infected and uninfected African children. Vaccine 2005;23:5517–25.

• Madhi SA, Petersen K, Khoosal M, ym. Reduced effectiveness of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in children with a high prevalence of human immunodeficiency virus type 1 infection. Pediatr Infect Dis J 2002;21:315–21.

• McVernon J, Ramsay ME, McLean AR. Understanding the impact of Hib conjugate vaccine on transmission, immunity and disease in the United Kingdom. Epidemiol Infect 2008;136:800–12.

• Mitchell V, Walker D, Zuber P, Lydon P, Ahun M. Evidenced-based decision making about Hib vaccination. Lancet 2005;365:936–7.

• Morris S K, Moss W J, Halsey N. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine use and effectiveness. Lancet Infect Dis 2008;8:435–43.

• Mulholland K, Hilton S, Adegbola R, ym. Randomised trial of *Haemophilus influenzae* type-b tetanus protein conjugate vaccine [corrected] for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants. Lancet 1997;349:1191–7.

• O'Loughlin R, Hajjeh R. Worldwide introduction and coverage of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. Lancet Infect Dis 2008(a);8:736.

• O'Loughlin RE, Hajjeh R. Accelerating *Haemophilus influenzae* type b vaccine introduction in the world's poorest countries: a dream is coming true. Future Microbiol 2008(b);3:377–8.

• Obonyo CO, Lau J. Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b vaccination of children: a meta-analysis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006;25:90–7.

• Peltola H, Käyhty H, Virtanen M, Mäkelä PH. Prevention of *Haemophilus influenzae* type b bacteremic infections with the capsular polysaccharide vaccine. N Engl J Med 1984;310:1561–6.

• Santosham M, Wolff M, Reid R, ym. The efficacy in Navajo infants of a conjugate vaccine consisting of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide and Neisseria meningitidis outer-membrane protein complex. N Engl J Med 1991;324:1767–72.

• Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE). *Haemophilus influenzae* Type b (Hib). Conclusions and recommendations from the Immunization Strategic Advisory Group. WER 2006;81:1–12.

• Takala AK, Eskola J, Leinonen M, ym. Reduction of oropharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) in children immunized with an Hib conjugate vaccine. J Infect Dis 1991;164:982–6.

• Trotter CL, McVernon J, Ramsay ME, ym. Optimising the use of conjugate vaccines to prevent disease caused by *Haemophilus*

influenzae type b, Neisseria meningitidis and *Streptococcus pneumoniae*. Vaccine 2008;26:4434–45.
• Ward J, Brenneman G, Letson GW, Heyward WL. Limited efficacy of a *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in Alaska Native infants. The Alaska H. influenzae Vaccine Study Group. N Engl J Med 1990;323:1393–401.
• Watt JP, Levine OS, Santosham M. Global reduction of Hib disease: what are the next steps? Proceedings of the meeting Scottsdale, Arizona, September 22-25, 2002. J Pediatr 2003;143 Suppl 6:S163–87.
• Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, ym. Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimates. Lancet 2009;374:903–11.
• von Gottberg A, de Gouveia L, Madhi SA, ym. Impact of conjugate *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine introduction in South Africa. Bull World Health Organ 2006;84:811–8.
• Zhou F, Santoli J, Messonnier ML, ym. Economic evaluation of the 7-vaccine routine childhood immunization schedule in the United States, 2001. Arch Pediatr Adolesc Med 2005;159:1136–44.

JUHANI ESKOLA, LKT, professori, ylijohtaja
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos
PL 30
00271 Helsinki

STEVEN BLACK, MD, professori
Center for Global Health and Division of Infectious Diseases, Cincinnati Children's Hospital
Cincinnati, Ohio, USA

SIDONNAISUUDET

JUHANI ESKOLA on toiminut Novartiksen meningokokki B -rokotetutkimuksen turvallisuusasiantuntijaryhmässä ja osallistunut Novartiksen pneumokokkiproteiinirokotteen kehittämistä käsitelleeseen asiantuntijakokoukseen.

STEVEN BLACK on toiminut GSK:n ja Novartiksen konsulttina, GSK:n rokotetutkimuksen turvallisuusasiantuntijaryhmässä ja puhujana Sanofin järjestämässä tilaisuudessa.

Summary

Global challenges of *Haemophilus* vaccinations quarter of a century after the Hib project
In 2000, 8.13 million children contracted invasive Haemophilus infection globally, 0.37 million of which died. These were unnecessary disease cases and deaths that would have been preventable with the Hib vaccine. The vaccine was developed during the 1980's. During its application for more than twenty years, the vaccine has proven to be effective, safe and cost-effective. The wide application of the Hib vaccine has led to the eradication of life-threatening *Haemophilus* diseases from the industrialized countries, whereas in developing countries the vaccine should be permanently included in national vaccination programs.