

Epidemiologiset tiedot sairauksien taustaesiintyvyydestä olennaisia uuden rokotteen turvallisuutta arvioitaessa

## Haittavaikutusten seuranta influenssa-pandemiarokotuksissa

**P**aine uuden influenssarokotteen tehokkaaseen kehittämiseen ja nopeaan käyttöönnottoon on ollut suuri A(H1N1)v-epidemian levitessä maailmalla. Aikaisempien pandemioiden opeudet, tieto lintuinfluenssan vaarallisuudesta ja epidemian alkuvaiheen tiedot Meksikon suurista kuolleisuusluvusta viittasivat vakavan epidemian kehittymisen mahdollisuuteen. Siksi rokotteen kehittämistä kiirehdyttiin kaikin tavoin. Kansainvälisellä yhteistyöllä täsmärokote saatiin kehitetyksi muutamassa kuukaudessa ja käyttöön ennen pohjoisen pallonpuoliskon varsinaista epidemia-aaltoa. Lokakuun alun jälkeen runsaat 20 maata on käynnistänyt laajat, ensi vaiheessa riskiryhmiin kohdenetut rokotukset.

Rokotteiden kehitysvaiheessa kerätään tietoa turvallisuudesta kemiallisten analyysien, eläimillä tehtävien toksikologisten ja teratogeenisten tutkimusten sekä kliinisen tutkimusohjelman avulla (Eskola ja Kilpi 1996). Pandemiarokotteita kehitettäessä painoi erityisen paljon kausi-influenssarokotteista ja lintuinfluenssaa vastaan kehitetystä mallirokotteesta saatu kokemus, ja siihen nojattiin myös rekisteröintiviranomaisten päätöksenteossa rokotteen käyttölupaa harkittaessa.

Kliiniset tutkimukset antavat hyvää tietoa rokotereaktioiden esiintymisestä. Harvinaisten haittatapahtumien toteamiseen tarvitaan yleensä vuosien seuranta kymmeniätuhansia vapaaehtoisia käsittävissä kliinisissä tutkimuksissa. Näidenkin voima on rajallinen. Erittäin harvinaisten haittojen esiintyvyydestä ei voida edes odottaa saatavan varmaa tietoa kehitysvaiheen aikana, vaan tämän tiedon kerääminen jää rekisteröinnin jälkeiseen ai-

kaan. Samoin immunologisesta vasteesta ja haittatapahtumien esiintymisestä erityiskohderyhmissä, esimerkiksi pienimmillä lapsilla tai immuunipuutteisilla potilailla, saadaan tietoa vasta lisätutkimustulosten valmistuttua. Suoraa osoitusta rokotteen haittomuudesta sikiölle ei myöskään luonnollisesti voi olla olemassa ennen kuin riittävää määrää rokotettujen äitien raskauksia on seurattu synnytykseen asti. Näistä syistä lääkevalvontaviranomaiset velvoittavat rokotteen valmistajan keräämään turvallisuustietoa myös rekisteröinnin jälkeen.

Viime vuosilta on yksi esimerkki siitä, että rokotteen turvallisuutta koskevaa oleellista tietoa on saatu vasta rokotteen käyttöönoton jälkeen. Ensimmäisen polven rotavirusrokote (Rotashield) otettiin Yhdysvalloissa yleiseen rokotusohjelmaan. Muutaman kuukauden kuluessa haittavaikutusten seurantarjestelmät paljastivat, että suolentuppeuman esiintyvyys rokotetuilla lapsilla oli suurentunut, ja valmistaja veti rokotteen markkinoilta (Murphy ym. 2001). Uudemmissa rotavirusrokotteilla tätä haittavaikutusta ei ole esiintynyt.

Toisaalta tunnemme useita tilanteita, joissa puutteellisiin tietoihin tai vinoutuneeseen analyysiin perustuva väite rokotteen haittavaikutuksesta on johtanut rokotusten keskeyttämiseen tai kattavuuden merkittävään huononemiseen. Tällaisen tilanteen ovat aiheuttaneet esimerkiksi uutiset hinkuyskärokotteen ja aivovaurioriskin, tuhkarokkorokotteen ja autismin tai B-hepatiittirokotteen



Juha-Pekka Erälinnan katsaus Rokotukset ja neurologinen sairaus sivulla 803.

ja multippeliskleroosin yhteydestä (Brahams 1985, Hall ym. 1999, Wakefield 1999). Kaikki nämä myöhemmin vääriksi osoitetut väitteet ovat huonontaneet oleellisesti rokotusten kattavuutta ja aiheuttaneet rokotuksella ehkäistävän taudin ja jopa kuolemien väliaikaisen lisääntymisen Euroopassa.

Internetin aikana rokotteita koskeva tieto ja niitä koskevat huhut leviävät nopeasti. Eri-tyisen herkästi lähtevät leviämään yksittäisiä tapauksia koskevat kertomukset, joiden todennukaisuutta ei ole mahdollista varmistaa eikä merkitystä suhteuttaa kokonaisuuteen. Intensiivisten rokotuskampanjoiden aikana on erityisesti vaarana, että väärät tiedot tai vinoutuneet huhut rokotusten haitoista johtavat hätiköityihin päätöksiin ohjelman toteuttamisessa.

Kansainvälinen tutkijaryhmä tähdensi juuri Lancetissa ilmestyneessä artikkelissa harkittuun päätöksentekoon tarvittavan taustatiedon tärkeyttä (Black ym. 2009). Artikkelin on kerätty epidemiologisia taustatietoja eri maista sellaisien tautien tai oireyhtymien esiintyvyydestä, joihin uusi influenssarokote voitaisiin ajatella liitettäväksi. Rokotuksia antavien lääkäreiden ja rokotusohjelmaa seuraavien viranomaisien on syytä muistaa, että esimerkiksi äkkikuolemia, alkuraskauden keskenmenoja ja erilaisia autoimmuunitauteja tilastoidaan tietty määrä jatkuvasti. Esimerkiksi Guillain-Barrén oireyhtymää esiintyy Suomessa 50–100 tapausta vuodessa rokotuksista riippumatta (Kärppä 2009). Sitä tullaan toteamaan myös influenssarokotuksen saaneilla kampanjan aikana! Samoin spontaaneja keskenmenoja esiintyy koko ajan tietty määrä. Jos laskelmien pohjana käytetään Lancetin artikkelissa mainittua esiintyvyyttä Britanniassa, kymmentätuhatta rokotettua raskaana olevaa kohti on odotettavissa rokotusta seuraavan viikon aikana 28 spontaania keskenmenoa ilman, että rokotuksella olisi mitään syy-yhteyttä keskenmenoon (Black ym. 2009). Muutama tapaus sopivasti rokotuksen jälkeisenä aikana voisi johtaa rokotushalukkuuden nopeaan vähenemiseen, jos tiedotus on taitamatonta tai yksittäistapauksia käytetään rokotuskampanjaa vahingoittamaan.

Kun uutta rokotetta annetaan nopeasti laajoille väestöryhmille, on seurantatiedot

haittavaikutuksista kerättävä ajantasaisesti. Ajantasainen seuranta ei ole mahdollista ilman rokotusten huolellista yksilöllistä kirjautamista. Siksi kirjaamisvelvoitetta on korostettu Suomessa kaikissa rokotusten järjestelyä koskevissa ohjeissa. Tietojen analysoinnin oleellinen vaihe on vertailu tautien tai oireyhtymien taustaesiintyvyyteen pitäen mielessä epidemiologian perusopit ajallisten ja kausaalisten yhteyksien eroista. Aiempaan esiintyvyytietoon tai rekisteritietoihin verrattaessa tulee huomioida mahdolliset erot rokotettavan kohderyhmän ja tausta-aineiston riskitekijäjakaumissa, tapausten määritysten erot sekä raportoinnin ja rekisteröinnin kattavuusongelmat. Näistä haasteista huolimatta Lancetin artikkelissa kuvattua menettelytapaa on menestyksekkäästi käytetty ohjaamaan rokotusviranomaisten reagointia ja viestintää esimerkiksi Israelissa, Itävallassa ja Uudessa-Seelannissa (Kokia ym. 2007, McNicholas ym. 2007, Siegrist ym. 2007), ja sitä voidaan käyttää myös meillä.

Syksyn ja talven influenssarokotusten haittavaikutusten seuranta Suomessa nojaa useaan toisiaan täydentävään elementtiin. Passiivista seuranta on tehostettu ohjeilla ja käyttämällä kampanjaa varten tehtyä sähköistä lomaketta. Tietoja rokotusvasteesta ja haittavaikutuksista kerätään 4 000 rokotetun kohorttitutkimuksella. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos on lisäksi hakenut lupaa kaikkien rokotettujen rekisteripohjaiseen seurantaan harvinaisten haittavaikutusten analysoimiseksi tapaussarja-analyysiä käyttäen. Olemme lisäksi mukana sekä EU:n että WHO:n koordinoimissa pandemiarokotusten seurantaohjelmissa. Näiden järjestelmien yhdistelmä antaa hyvät mahdollisuudet tietojen kattavaan saantiin myös harvinaisista haittavaikutuksista. Haasteena on saada analysointi ajantasaiseksi, tiedottaminen kattavaksi ja reagointi rokotteiden mahdollisiin vakaviin haittoihin nopeaksi ja tehokkaaksi. ■



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

#### KIRJALLISUUTTA

- Black S, Eskola J, Siegrist CA, ym. Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines. *Lancet* 2009 Oct 30; [Epub ahead of print].
- Brahams D. Pertussis vaccine and brain damage: two claims before the courts. *Lancet* 1985;2:1137–8.
- Eskola J, Kilpi T. Uusien rokotteiden kliininen arviointi. *Duodecim* 1996;112:820–6.
- Hall A, Kane M, Roure C, Meheus A. Multiple sclerosis and hepatitis B vaccine? *Vaccine* 1999;17:2473–5.
- Kärppä M. Akuutti polyradikuliitti – ”tikkuilusta” tehohoitoon. *Duodecim* 2009;125:1615–21.
- Kokia ES, Silverman BG, Green M, ym. Deaths following influenza vaccination – background mortality or causal connection? *Vaccine* 2007;25:8557–61.
- McNicholas A, Galloway Y, Stehr-Green P, ym. Post-market-ing safety monitoring of a new group B meningococcal vaccine in New Zealand, 2004-2006. *Hum Vaccin* 2007;3:196–204.
- Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, ym. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001;344:564–72.
- Siegrist CA, Lewis EM, Eskola J, Evans SJ, Black SB. Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:979–84.
- Wakefield AJ. MMR vaccination and autism. *Lancet* 1999; 354:949–50.

#### SIDONNAISUUDET

**JUHANI ESKOLA:** Toiminut Novartiksen meningokokki B -rokotetutkimuksen turvallisuusasiantuntijaryhmässä (DSMB) ja osallistunut Novartiksen kustantamana pneumokokkiproteiinirokotteen kehittämistä käsitelleeseen asiantuntijakokoukseen.