

Pentti Tienari, Timo Strandberg ja Mikko Hiltunen

Vyöruusurokotteella muistisairaudelta suojaava vaikutus

hmiseloon liittyy vuorovaikutus elimistösämme majoilevien herpesvirusten kanssa. Nämä virukset muokkaavat immuunisolumme voimasuhteita, ja iän myötä niillä on taipumusta saada yhä enemmän elintilaa so-luissamme.

Vaikka ilmeisesti useat infektiot voivat lii-tyä muistisairauden kehittymiseen (1), eten-kin herpesinfektioiden rooli vahvistuu yleisen muistisairauden, Alzheimer-tyyppisen taudin kehittyemisessä. Erityisesti tyyppi 1 herpes simplex -virus (HSV-1) on noussut esiin, ja sen aktivoitumisen keskushermostossa on havaittu liittyvän Alzheimerin taudin beeta-amyloidi- ja tau-patologioihin (2,3). Lisäksi keskeinen Alzheimerin taudin riskitekijä ApoE4-proteiini mahdollisesti edistää HSV-1:n tarttumista so-lusta toiseen (4).

Varicella zoster- eli vesirokkovirus (VZV) on toinen herpesvirus, joka on yhdistetty muisti-sairauteen. Lapsuudessa sairastetun vesirokon jälkeen VZV jää inaktiivisena majoilemaan aivohermojen, selkäytimen takajuurten tai autonomisten hermojen ganglioihin. Immu-niteetin heikentyessä se voi aktivoitua ja ai-heuttaa oirejaksoja, esimerkiksi vyöruusua tai Ramsay Huntin oireyhtymää (herpes zoster oticus), joihin molempiin liittyy suurentunut muistisairauden riski (5,6). Lisäksi vyöruusu-rokotteen, niin elävän heikennety (Zostavax) kuin rekombinantinkin (Shingrix), on useissa tutkimuksissa raportoitu vähentävän muistisai-rausriskiä (7–10). Näissä tutkimuksissa sekoit-tavina tekijöinä ovat kuitenkin rokotettujen ja rokottamattomien mahdolliset erot koulutuk-sessa ja elintavoissa.

Uudessa väestöpohjaisessa analyysissä on otettu askel eteenpäin ja pystytty vakiomaan

sekoittavia tekijöitä aiempaa paremmin. Wale-sissa henkilöt, jotka olivat syntyneet 2.9.1933 jälkeen, saivat ilmaisen Zostavax-rokotteen 1.9.2013 alkaen. Päivämäärä 2.9.1933 erottelee vahvasti rokotteen saajat, sillä 2.–9.9.1933 syn-tyneiden joukossa rokotuskattavuus oli 47 %, kun se edellisellä viikolla syntyneiden osalta oli 0,01 %. On vaikeaa kuvitella toista yhtä voima-kasta erottelevaa tekijää päivämäärän 2.9.1933 molemmilla puolilla syntyneiden välille. Tä-män oivalluksen ympärille rakennettiin Nature-lehdessä julkaistu tutkimus (11).

Terveystenhuollon rekisteritietojen perus-teella yhdysvaltalais-saksalainen tutkijaryhmä analysoi eri sairauksien esiintymistä, tervey-denhuollon palvelujen käyttöä, koulutustasoa sekä lääkityksiä ja muita rokotuksia noin kah-deksan vuoden seuranta-aikana rokotuskam-panjan alkamisesta. Vertailtavina kohortteina olivat pari vuotta ennen päivämäärää 2.9.1933 syntyneet ja pari vuotta sen jälkeen syntyneet walesilaiset (n = 282 541). Kirjoittajat kutsuvat otantaansa ”kvasisatunnaistamiseksi” (quasi-randomization), sillä pientä ikäeroa lukuun ot-tamatta ryhmien välillä ei lopulta havaittu eroja missään muissa muuttujissa kuin vyöruusuro-kotusten kattavuudessa, vyöruusun ilmaantu-vuudessa ja muistisairauden ilmaantuvuudessa.

Kokonaisuudessaan 2.9.1933 jälkeen syn-tyneellä kohortilla esiintyi vyöruusua 19 % vähemmän, ja siinä osajoukossa, joka sai rokot-teen, vähenemä oli 37 %. Jälkimmäinen luku on verrannollinen rokotetutkimuksissa havaittuun tehoon.

Muistisairauden ilmaantuvuus väheni 9 % koko 2.9.1933 jälkeen syntyneiden kohortissa verrattuna sitä ennen syntyneisiin (p = 0,02), eikä koulutustaustoissa havaittu eroja. Rokot-

teen saaneessa osajoukossa muistisairauden ilmaantuvuus väheni 20 % ($p = 0,02$). Naisten joukossa suojavaikutus oli hieman voimakkaampi kuin miesten. Sukupuoliero on havaittu aiemminkin elävien heikennettyjen rokotteiden yhteydessä (12). Suojavaikutus alkoi näkyä vasta yli vuoden kuluttua rokotuksesta. Walesilaisaineiston lisäksi kirjoittajat vahvistivat Zostavax-rokotteen suojavaikutuksen toisessa aineistossa, joka perustuu Walesin ja Englannin yhdistettyihin kuolinsyihin. Myös australialaisessa syntymäkohortissa on hiljattain vahvistettu walesilaisaineiston asetelmaa mukaillen rokotteen suojavaikutus muistisairauteen, tulokset ovat siis hyvin toistettavissa (13).

Vyöruusujaksot yhdistyivät walesilaisessa tutkimusjoukossa muistisairauteen. Vyöruusujaksojen aiheuttamien terveydenhuollon käyntien jälkeen ei kuitenkaan havaittu muistisairausdiagnoosien lisääntymistä. Tämän perusteella lisääntyneet terveydenhuollon käynnit eivät johtaneet muistisairausdiagnoosien lisääntymiseen, vaan vyöruusujaksot yhdistyivät aidosti biologisesti muistisairauden lisääntymiseen.

Toisaalta viruslääkkeen käyttö liittyi pienentymiseen muistisairausriskiin. Se on kiinnostavaa, sillä vastikään on päättynyt vielä julkaisematon satunnaistettu, lumekontrolloitu VALAD-tutkimus valasikloviirin tehosta varhaisen Alzheimerin taudin hoidossa (14).

Rokotteilla on sekä mikrobispesifisiä että epäspesifisiä immuunijärjestelmää stimuloivia vaikutuksia (12). Muistisairaudelta suojaava vaikutus selittyy kaikilla stimuloivilla vaikutuksilla. Ikääntymiseen liittyy yleisesti heikentynyt immuunipuolustus, ja useiden muidenkin rokotteiden on raportoitu suojaavan muistisairaudelta (15). Koe-eläinmalleissa on pystytty vähentämään Alzheimer-tyyppisiä patologisia muutoksia käyttämällä soluvälitteistä immunitettä laajasti tehostavia immuuniaktivaation vapauttajia.

Hankinnaisen immunitetin vaimentuessa joudumme turvautumaan primitiivisempiin ja epätarkempiin puolustuskeinoihin viruksia vastaan. Beeta-amyloidin muodostuksen on esitetty olevan reaktio, jolla mikrobien leviämistä estetään sitomalla ne beeta-amyloidiin (16). Fosforyloitunutta tau-proteiinia muodos-

tuu reaktionä HSV-1-infektioon, mikä johtaa virussynteesin estoon (2,3). Näyttää siltä, että ainakin osittain Alzheimerin taudin beeta-amyloid- ja tau-patologia edustavat näitä primitiivisiä keinoja, joilla hermosolut suojaavat itseään viruksilta, kun omat puolustusvoimat (immuunisolut) ovat heikentyneet.

Lopuksi herää kysymys, antaako muistisairausriskin pienentyminen lisäaiheen ottaa iäkäiden VZV-rokote kansalliseen rokotusohjelmaan Suomessa? THL:n työryhmän raportissa 2025_010 suositellaan vyöruusun tautitaakan perusteella rokotetta ensisijaisesti voimakkaasti immuunipuutteisille. Mikäli rokote saadaan kohtuulliseen hintaan, suositellaan sitä myös liitettäväksi rokotusohjelmaan ikäperusteisesti 70–75-vuotiaille. Ikäperusteiselle rokottamiselle on nyt yhä enemmän perusteita. ■



PENTTI TIENARI, LT, osastonylilääkäri, professori
HUS, Neurokeskus, neurologia
Helsingin yliopisto, translationaalisen immunologian tutkimusohjelma

TIMO STRANDBERG, LKT, geriatrian emeritusprofessori
Helsingin ja Oulun yliopistot
HUS, sisätaudit ja kuntoutus

MIKKO HILTUNEN, FT, professori
Biolääketieteen yksikkö, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio

SIDONNAISUUDET

Pentti Tienari: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Merck, Biogen Finland, Teva, Novartis Finland, Pfizer, Sanofi-Genzyme, Roche, Orion)

Timo Strandberg: Apuraha (Amgen, MSD, Novartis, Sankyo), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Orion, Nutricia, Valio, GSK, Duodecim, Lääkärilehti), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novo Nordisk), luottamustoimet (IAGG-ER; VTKL puheenjohtaja; Luostoliitto, puheenjohtaja), hankkeet (Käypä hoito -ryhmät)

Mikko Hiltunen: Apuraha (Orion Oyj), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Roche Diagnostics), luottamustoimet (Kansallisen neurokeskuksen ohjausryhmän jäsen)

KIRJALLISUUTTA

1. Itzhaki RF, Lathe R, Balin BJ, ym. Microbes and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2016;51:979–84.
2. Hyde VR, Zhou C, Fernandez JR, ym. Anti-herpetic tau preserves neurons via the cGAS-STING-TBK1 pathway in Alzheimer's disease. *Cell Rep* 2025;44:115109.
3. Cairns DM, Smiley BM, Smiley JA, ym. Repetitive injury induces phenotypes associated with Alzheimer's disease by reactivating HSV-1 in a human brain tissue model. *Sci Signal* 2025;18:eado6430.
4. Liu L, Bano F, Conca DV, ym. Recruitment of apolipoprotein E facilitates Herpes simplex virus 1 attachment and release. *Npj Viruses* 2025;3:13.
5. Tsai MC, Cheng WL, Sheu JJ, ym. Increased risk of dementia following herpes zoster ophthalmicus. *PLoS One* 2017;12:e0188490.
6. Chen VCH, Wu SI, Huang K ym. Herpes zoster and dementia: a nationwide population-based cohort study. *J Clin Psychiatry* 2018;79:16m11312.
7. Taquet M, Dercon Q, Todd JA, ym. The recombinant shingles vaccine is associated with lower risk of dementia. *Nat Med* 2024;30:2777–81.
8. Tang E, Ray I, Arnold BF, ym. Recombinant zoster vaccine and the risk of dementia. *Vaccine* 2025;46:126673.
9. Lophatananon A, Mekli K, Cant R, ym. Shingles, Zostavax vaccination and risk of developing dementia: a nested case-control study-results from the UK Biobank cohort. *BMJ Open* 2021;11:e045871.
10. Harris K, Ling Y, Bukhbinder AS, ym. The impact of routine vaccinations on Alzheimer's disease risk in persons 65 years and older: a claims-based cohort study using propensity score matching. *J Alzheimers Dis* 2023; 95:703–18.
11. Eyting M, Xie M, Michalik F, ym. A natural experiment on the effect of herpes zoster vaccination on dementia. *Nature* 2025;641:438–46.
12. Benn CS, Fisker AB, Rieckmann A, ym. Vaccinology: time to change the paradigm? *Lancet Infect Dis* 2020;20:e274–83.
13. Pomirchy M, Bommer C, Pradella F, ym. Herpes Zoster vaccination and dementia occurrence. *JAMA* 2025;333:2083–92.
14. Devanand DP, Andrews H, Kreisl WC, ym. Antiviral therapy: valacyclovir treatment of Alzheimer's disease (VALAD) trial: protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment trial. *BMJ Open* 2020;10:e032112.
15. Greenblatt CL, Lathe R. Vaccines and dementia: part II. Efficacy of BCG and other vaccines against dementia. *J Alzheimers Dis* 2024;98:361–72.
16. Moir RD, Lathe R, Tanzi RE. The anti-microbial protection hypothesis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018;14:1602–14.