

JULKAISTU NUMEROSSA 4/2018
NÄKÖKULMA

Helpot rokotteet on jo keksitty, jäljellä on vain haastavia ja vieläkin haastavampia – tapaus Dengvaxian oppitunnit

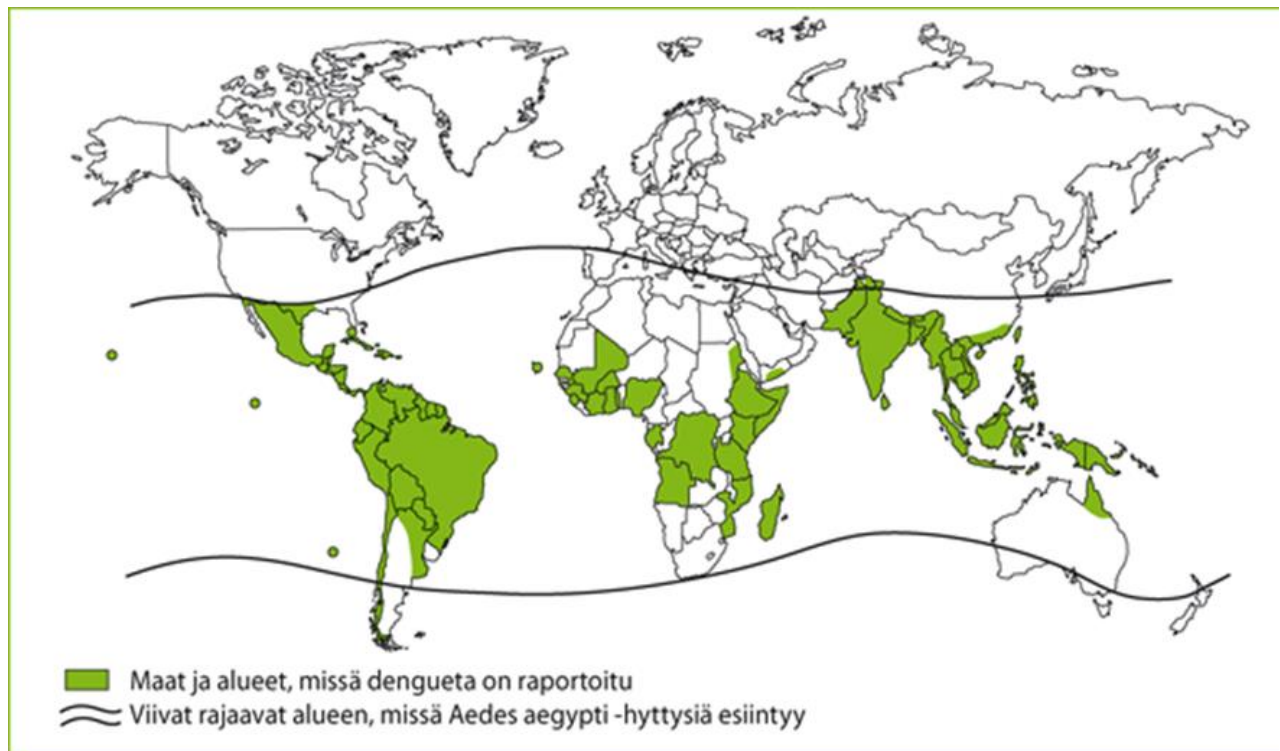
Hanna Nohynek / Kirjoitettu 6.3.2019 / Julkaistu 13.3.2019



Rokotetta denguevirusta vastaan on odotettu vuosikymmeniä aina siitä lähtien, kun virus 1950-luvulla löydettiin. Rokotteen kehitystyö on kuitenkin osoittautunut vaikeaksi, osin siitä syystä, että denguen vakavan tautimuodon patogeneesiä ei tunneta riittävästi.

Denguekuume ja taudin verenvuotomuoto on lisääntynyt kaupungistumisen myötä. Merkittävin viruksen levittäjä on hyttyslaji *Aedes aegypti*, joka on sopeutunut hyvin trooppiseen kaupunkiympäristöön. Dengue on levittäytynyt nopeasti uusille alueille ja tautia tavataan nykyisin laajalti maapallon trooppisella ja subtrooppisella vyöhykkeellä (**kuva 1**). Suomalaisilla tautia havaitaan laboratoriovarmistettuna noin 50 tapausta vuodessa. Valtaosa tartunnoista on saatu Kaakkois-Aasiasta, Intian niemimaalta sekä Latinalaisesta Amerikasta. Määrä on todennäköisesti aliarvio, sillä taudin lyhyen itämisajan (4–7 vrk) vuoksi osa tartunnan saaneista sairastuu jo matkan aikana, eikä tieto välity valtakunnalliseen tartuntatautirekisteriin. On arvioitu, että 3–8 prosentilta kuumeisilta matkailijoilta, jotka saapuvat denguen endemiseltä alueelta, löytyy dengueviruksen aiheuttama infektio.

Kuva 1. Denguen levinnäisyys.



© 2018 Terveyden- ja hyvinvoinnin laitos. Lähde: WHO, 2014.

Pitkäaikaiset turvallisuusseurantatulokset toivat takaiskun

Kun Dengvaxia-rokotteen tehotutkimuksen tulokset tulivat julki 20 vuoden ja yli 1,5 miljardia euroa maksaneen kehitystyön jälkeen, endemiset maat alkoivat nopeasti rekisteröimään tuotetta. Tällä hetkellä rokotteella on myyntilupa yli 20 endemisessä maassa. Ensimmäisten, rokotteen kansalliseen ohjelmaan liittäneiden, maiden joukossa olivat Meksiko, Filippiinit ja Brasilia, joissa lasten ja nuorten denguen tautitaakka on huomattava.

Samalla kun ensimmäiset maat aloittivat kansalliset lasten ja nuorten denguerokotusohjelmat, pitkäaikaiset seurantatutkimukset jatkuivat. Oli valtava takaisku, kun rokotteen pitkäaikaiset turvallisuusseurantatulokset valmistuivat. Tosin täysin yllättäen tiedot eivät tulleet, sillä oli olemassa teoria denguekuumeen vakavan muodon syntymekanismiin liittymisestä heterotyypin dengueviruksen aiheuttamaan tautiin tietyn aikaikkunan sisällä ensimmäisestä dengueinfektioitumisesta. Siitä käytetään nimeä antibody enhanced disease (AED). Tämä tarkoittaa käytännössä sitä, että sairastettuaan aiemmin esimerkiksi 2-tyypin denguekuumeen, syntyneet vasta-aineet 2-tyypin denguevirusta vastaan aiheuttavat yhdessä seuraavan, esimerkiksi 4-tyypin, dengueviruksen kanssa vakavan verenvuotokuumeisen tautimuodon. Siihen kuolleisuus voi olla jopa 10 %. Turvallisuusseurantatulokset saivat aikaan sen, että aikaisin denguerokotukset aloittaneet maat keskeyttivät ohjelmansa, yksi maista haastoi rokotevalmistajan oikeuteen ja Maailman terveysjärjestön rokotusasiantuntijatyöryhmä SAGE (Strategic Advisory Group of Experts on Immunization) antoi useita suosituksia, miten edetä hallitusti vaikeassa tilanteessa.

EMA ei myöntänyt indikaatiota matkailijoille

Vaikka absoluuttinen riski AED:iin rokotetuilla, aiemmin dengue-naiiveilla on pieni (viiden seurantavuoden aikana 4,5 sairaalahoitoa 1 000 seronegatiivisena rokotetun nuoren keskuudessa johtui rokottamisesta), suhteellisesti tarkasteltuna riski on kuitenkin merkitsevä (2,4-kertainen) rokotettuihin, aiemmin denguen sairastaneihin verrattuna. Tämä on myös se syy, miksi EMA ei myöntänyt rokotteelle indikaatiota matkailijoille. Rokotteen antamisen edellytys on laboratoriovarmistus aiemmasta denguevirusinfektioista. Tosin valmista, köyhien maiden olosuhteiden rutiinikäyttöön tarkoitettua vasta-ainetestiä ei ollut myyntiluvan hakemisen hetkellä olemassa vaan vasta kehitteillä.

Miksi näin pääsi tapahtumaan?

Miksi valmistaja kiirehti kliinisiä tutkimuksia, vaikka denguetaudin suojan korrelaatioita ei tunnettu riittävästi ja vakavan AED-taudin mekanismit olivat edelleen hypoteesitasolla eikä sopivaa eläinmallia ollut olemassa? Miksi rekisteröintiä ei tehty ensin Yhdysvalloissa ja Euroopassa vaan suoraan endeemisissä maissa? Miksi maat kiirehtivät ottamaan rokotteen ohjelmaan ilman riittävän pitkää turvallisuusseurantaa? On helppo olla jälkiviisas. Rokotteen valmistaja kuitenkin toimi niiden periaatteiden mukaan, jotka Maailman terveysjärjestö yhdessä keski- ja matalatuloisten maiden kanssa on jo pitkään allekirjoittanut eli kehitys- ja rekisteröimistyötä pitää siirtää niihin maihin, joissa tautitaakka on suurin. Viivettä siitä, kun rokote on rekisteröity siihen, että sen käyttö kansallisessa ohjelmassa alkaa, pitää lyhentää. Ainoa synty lienee ollut yltiöoptimismi ja toive siitä, että ADE-teorian kannattajat olisivat väärässä.

Miten tästä eteenpäin?

Dengvaxiasta kertyy toivottavasti lisää tehokkuustietoa endeemisistä maista. Myös muita denguerokotteita on kehityspotkussa. Kaksi toimintatavaltaan hyvin samanlaista rokotekandidaattia on tehotutkimusvaiheessa. Tammikuussa 2019 toisen niistä, 4-valenttisen elävän kimeerisen rokotteen, uutisoitiin saavuttaneen odotettu suojateho, kun sitä tutkittiin 20 000:lla 4–16-vuotiaalla lapsella ja nuorella dengue-endeemisissä maissa. Useita uusia rokotekandidaatteja on myös varhaisen kliinisen kehityksen vaiheessa.

Maailman terveysjärjestön rokotusasiantuntijatyöryhmä SAGE julkaisi viime syksynä oman kannanottonsa. Siinä on pähkinänkuoressa kaikki oleellinen, mitä Dengvaxiasta tiedetään immunogeenisuus-, teho- ja turvallisuustutkimusten valossa sekä toiveikkaat askelmerkit tulevaisuuteen. Denguen tautitaakka ei ole vähentynyt, päinvastoin, ja tehokkaita ehkäisykeinoja tarvitaan edelleen mekaanisen suojan ja hyönteiskontrollin lisäksi.



Hanna Nohynek

LT, kansainvälisen terveydenhuollon erityispätevyys
Ylilääkäri, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

LISÄÄ AIHEESTA

Dengvaxia

(http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2018/4_2018/tarjolla-verkossa/dengvaxia)

Haittavaikutusilmoitukset vuonna 2017

(http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2018/3_2018/palstat/haittavaikutusilmoitukset-vuonna-2017)

Myyntiluvallisten rokotteiden sisältämään alumiiniin ei liity turvallisuusriskiä

(http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/3-4_2017/vain-verkossa/myyntiluvallisten-rokotteiden-sisaltamaan-alumiiniin-ei-liity-turvallisuusriskia)

Kannattaako koira rokottaa borrelioosia vastaan?

(http://sic.fimea.fi/2_2013/kannattaako_koira_rokottaa_borrelioosia_vastaan)

KIRJALLISUUTTA

Dengue vaccine. WHO position paper – September 2018. Weekly Epidemiological Record 2018;93:457–76.

