



Kansanterveyslaitoksen asettaman lasten vesirokko- rokotustyöryhmän selvitys

Kansanterveyslaitoksen julkaisuja **B** 40/2008



Kansanterveyslaitos
Folkhälsainstitutet
National Public Health Institute

Kansanterveyslaitoksen julkaisuja

B40 / 2008

Publications of the National Public Health Institute

**KANSANTERVEYSLAITOKSEN ASETTAMAN LASTEN
VESIROKKOROKOTUSTYÖRYHMÄN SELVITYS**

11.12.2008

Kansanterveyslaitos
KTL-National Public Health Institute, Finland
Helsinki 2008

Kansanterveyslaitoksen julkaisuja B40 / 2008

Copyright National Public Health Institute

Julkaisija-Utgivare-Publisher

Kansanterveyslaitos (KTL)

Mannerheimintie 166

00300 Helsinki

Puh. vaihde (09) 474 41, telefax (09) 4744 8408

Folkhälsoinstitutet

Mannerheimvägen 166

00300 Helsingfors

Tel. växel (09) 474 41, telefax (09) 4744 8408

National Public Health Institute

Mannerheimintie 166

FIN-00300 Helsinki, Finland

Telephone +358 9 474 41, telefax +358 9 4744 8408

<http://www.ktl.fi>

ISBN (print)

ISBN 978-951-740-913-1(pdf)

ISSN 0359-3576

<http://www.ktl.fi/portal/2920>

Kannen kuva - cover graphic:

Heini Salo

Kansanterveyslaitoksen asettaman lasten vesirokkorokotus-
työryhmän selvitys
11.12.08

Työryhmän jäsenet:

Irja Davidkin
Tarja Heiskanen-Kosma
Tuija Koski
Tuija Leino
Lars Rosenberg
Timo Vesikari
Tytti Vuorinen
Heini Salo

Kansanterveyslaitoksen asettaman lasten vesirokkorokotustyöryhmän selvityksiä
Kansanterveyslaitoksen julkaisuja, B40/2008, 43 sivua
ISBN978-951-740-913-1(pdf -versio)
ISSN 0359-3576
<http://www.ktl.fi/portal/2920>

TIIVISTELMÄ

Kansanterveyslaitos asetti 21.1.2007 työryhmän, jonka päätehtävänä oli arvioida, tulisiko vesirokkorokote antaa kaikille lapsille osana yleistä rokotusohjelmaa. Vesirokkorokotteen ottamista rokotusohjelmaan arvioitiin Kansanterveyslaitoksen asiantuntijaryhmän toimesta jo v. 2000. Työryhmä suhtautui tällöin raportissaan 31.12.2000 myönteisesti vesirokkorokotteen ottamiseen yleiseen rokotusohjelmaan, vaikka totesikin, että laajan käytön väestövaikutuksia lähinnä vyöruusun esiintymisen suhteen ei vielä tunneta tarpeeksi hyvin. Kun vesirokkorokotteen laajasta käytöstä on viimeisten vuosien aikana julkaistu useita tutkimuksia ja lisäksi vesirokkoviruksen aiheuttamia infektioita vastaan on kehitetty uusia rokotevalmisteita, on syytä uudelleen arvioida vesirokkorokotteen ottamista yleiseen rokotusohjelmaan.

Työryhmä selvitti vesirokkoviruksen aiheuttaman tautitaakan (vesirokko ja vyöruusu) väestössä, keräsi ja analysoi tutkimustiedon saatavilla olevien vesirokkorokotteiden tehosta ja turvallisuudesta sekä selvitti kustannus-vaikuttavuusanalyysin avulla rokotteesta saatavan hyödyn ja tarvittavan taloudellisen panostuksen suhteen.

Vesirokkotapauksia arvioidaan Suomessa olevan vuosittain n. 57000. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen palveluja vaatineita vesirokkotapauksia on vuosittain n. 5300 ja vyöruusutapauksia n. 8800. Vesirokkovirustaudeista aiheutuu merkittäviä kustannuksia terveydenhuollolle ja lisäksi yhteiskunnalle sairastuneiden lasten lääkärikäynteinä ja vanhempien ja työikäisten työstä poissaoloina.

Vesirokkoa vastaan saatavilla on tällä hetkellä kahden eri rokotteentekijän monovalenttinen vesirokkorokote sekä MPR-vesirokko-yhdistelmärokote. Molemmat rokotteet on rekisteröity käytettäväksi 12 kk iästä alkaen. Lisäksi rokote vyöruusua vastaan on rekisteröity käytettäväksi 60v. iästä alkaen.

Kokemukset vesirokkorokotusohjelmasta Yhdysvalloissa osoittavat, että yksi rokoteannos antaa 80-85 % suojan kaikkia vesirokkoinfektioita vastaan, ja yli 95% suojan vaikeita vesirokkoinfektioita vastaan. Rokotusohjelma laskee tautien ilmaantuvuutta, sairaalahoitoja vaatineiden tautitapausten ja vesirokon aiheuttamien kuolemantapausten määriä. Vesirokkotapausten ilmaantuvuuden lasku pysähtyi 8-10 vuoden kuluttua rokotusohjelman alusta ja paikallisia epidemioita esiintyi korkeinkin rokotuskattavuuden saavuttaneilla alueilla, josta on päätelty, että yksi rokoteannos ei anna riittävää suojaa.

Vesirokkorokote on osoittautunut laajamittaisessa käytössä turvalliseksi. Ihottumaoireita on esiintynyt muutamalla prosentilla rokotetuista ensimmäisen annoksen yhteydessä. MPR-vesirokko-yhdistelmärokotteen on ensimmäisellä rokotuskerralla todettu aiheuttavan ihottuma- ja kuumereaktioita enemmän kuin vesirokko- ja MPR rokotteet erillisinä rokotteina annettuna.

Euroopan maista vesirokko on yleisessä ohjelmassa vain Saksassa. Rokotteen laajamittaisesta käyttöönottoa on hidastanut huoli vyöruusutapausten mahdollisesta lisääntymisestä, kun lasten rokotuksin viruskierto, ja täten myös aikuisten saamat luonnontehosteet, loppuvat. Vesirokkorokote on ollut Yhdysvalloissa yleisessä rokotusohjelmassa jo yli 10 vuotta, mutta rokotusohjelman vaikutuksista vyöruusun esiintyvyyteen ei vielä ole luotettavaa tutkimustietoa. Ei ole selvää, tuleeko vyöruusujen ilmaantuvuus nousemaan, ja kuinka paljon, jos laajoilla rokotuksilla Suomessa pysäytetään viruksen kierto väestössä. Tällä het-

kellä ei edes tiedetä, aiheuttavatko elämänaikaiset vesirokkoviruskohtaukset vyöruusulta suojaavaa immuniteettia.

Kansanterveyslaitoksella kehitetyt infektioautimallin avulla on pyritty arvioimaan mahdollisten väestövaikutusten suuruutta ja ajankohtaa kahden eri vaihtoehdoisen selitysmallin avulla. Väestön ikääntyessä vyöruusutapaukset lisääntyvät maassamme joka tapauksessa. Matemaattisella mallinnuksella pyrittiin arvioimaan tämän lisäyksen yli menevää osaa. Mallioletuksista riippuen rokotusohjelman mahdollisesti aiheuttama lisäys vyöruusuissa seuraavan viidenkymmenen vuoden aikana on 30-85%. Mallin mukaisesti pienempi lisäys on uskottavampi ja 85% lisäystä on pidettävä ehdottomana ylärajana. Mallissa vyöruusutapaukset alkoivat lisääntyä rokotusohjelman vaikutuksesta viruskierron loputtua.

Kansanterveyslaitoksella tehdyn kustannus-vaikuttavuusanalyysin perusteella kustannusten ja saavutetun hyödyn välinen suhde on terveydenhuollon näkökulmasta kiistatta kohtuullinen, vaikka vyöruusuilmaantuvuus lisääntyisi rokotusten vaikutuksesta kolmanneksen.

Työryhmä ehdottaa vesirokkorokotuksen liittämistä yleiseen rokotusohjelmaan 2 annoksen ohjelmalla 12 kuukauden ja 6 vuoden iässä. Ensimmäinen annos suositellaan annettavaksi monokomponentti vesirokkorokotteella. Jotta villin vesirokkoviruksen kierto saadaan pysäytetyksi, annetaan rokotusohjelman ensimmäisenä vuotena kaikille tautia sairastamattomille alle 12-vuotiaille yksi rokoteannos ikävuositarkastusten tai kouluterveydenhuollon piirissä. Tehosterokotus, joka voidaan antaa MPR-vesirokkoyhdistelmärokotteena, annetaan alle 6-vuotialle, kun he saavuttavat kuuden vuoden iän. Rokotusohjelman alkaessa 6-12-vuoden ikäisille lapsille tehosterokotus annetaan 12 vuoden iässä. Näin kaikki saavat 2 annosta 13 ikävuoteen mennessä.

Ehdotetunkaltaisen kattavan rokotusohjelman toteutuminen lopettaa viruskierron ja mahdollisesti ajan kuluessa vyöruusutapaukset lisääntyvät. Tähän voidaan varautua vyöruusu-rokotteella. Koska väestön ikääntyessä vyöruusutapaukset lisääntyvät maassamme joka tapauksessa, vyöruusu-rokotetta tulisi harkita yleisen rokotusohjelman osana. Työryhmä suosittelee vesirokkorokotuksen liittämistä yleiseen rokotusohjelmaan yllämainitut näkökohdat huomioon ottaen.

SISÄLLYS

- 1. TYÖRYHMÄN TOIMEKSIANTO JA TYÖSKENTELY**
- 2. EDELLISEN TYÖRYHMÄN RAPORTTI**
- 3. VARICELLA-ZOSTER -INFEKTIOIT JA NIIDEN EPIDEMIOLOGIA SUOMESSA**
 - 3.1. Vesirokkovirus ja sen aiheuttamat infektiot
 - 3.2. Vesirokkovirusinfektioiden seuranta ja epidemiologia Suomessa
 - 3.3. Vesirokon seroepidemiologia
 - 3.4. Muutokset vesirokkovirusinfektioiden esiintymisessä edelliseen raporttiin verrattuna
- 4. VESIROKKOVIRUSROKOTTEIDEN OMINAISUUDET JA TEHO**
 - 4.1. Vesirokkorokotteen kehittäminen
 - 4.2. Vesirokkorokote
 - 4.3. Tuhkarokko-sikotauti-vihurirokko-vesirokko (MPRV) yhdistelmärokote
 - 4.4. Vyöruusu-rokote
 - 4.5. Vesirokkorokotteiden käyttö muissa maissa ja Suomessa
- 5. VESIROKKOVIRUSROKOTTEIDEN TURVALLISUUS**
 - 5.1. Vesirokkorokote
 - 5.2. MPRV-rokote
 - 5.3. Vyöruusu-rokote
- 6. YLEISEN VESIROKKOROKOTUKSEN VÄESTÖVAIKUTUKSET**
 - 6.1. Mitä vaikutukset voivat olla
 - 6.2. Kokemukset yleisen rokotusohjelman väestövaikutuksista USA:ssa
 - 6.3. Uutta tietoa ei ole saatavissa
 - 6.4. Matemaattinen malli työkaluna
 - 6.5. Tulokset kotimaista väestöä kuvaavassa mallissa
- 7. VAIHTOEHTOISET ROKOTUSSTRATEGIAT**
- 8. ERI ROKOTUSSTRATEGIOIDEN KUSTANNUSVAIKUTUKSET**
 - 7.1. Tulokset
 - 7.2. Perusanalyysin tulokset
 - 7.3. Yhteenveto
- 9. TYÖRYHMÄN JOHTOPÄÄTÖKSET JA SUOSITUKSET**
- 10. KIRJALLISUUS**

Liite: Sidonnaisuusilmoitukset

1. TYÖRYHMÄN TOIMEKSIANTO JA TYÖSKENTELY

21.1.2007 Kansanterveyslaitoksen pääjohtaja asetti vesirokkorokotustyöryhmän seuraavasti:

Vuonna 2000 Kansanterveyslaitoksen pääjohtajan nimeämä asiantuntijaryhmä selvitti, millä edellytyksillä vesirokkorokotus voitaisiin liittää yleiseen rokotusohjelmaan Suomessa. Työryhmä suhtautui raportissaan 31.12.2000 myönteisesti vesirokkorokotteen ottamiseen yleiseen rokotusohjelmaan, vaikka totesikin, että laajan käytön väestövaikutuksia lähinnä vyöruusun esiintymisen suhteen ei vielä tunneta tarpeeksi hyvin. Kansallinen rokotusasiantuntijaryhmä ehdotti omassa lausunnossaan 11.12.2002, että vesirokkorokotteen liittämistä yleiseen rokotusohjelmaan arvioidaan uudelleen, kun lisätietoa rokotteen väestötason vaikutuksista pitkällä aikavälillä sekä tehosta vyöruusua vastaan on kertynyt.

Vesirokkorokote on ollut nyt kymmenen vuoden ajan laajassa käytössä mm. Yhdysvalloissa ja useita tieteellisiä artikkeleita käyttökokemuksista on julkaistu. Vesirokkoviruksen aiheuttamia infektioita vastaan on saatavissa olevan valmisteen lisäksi lähitulevaisuudessa tulossa uusia rokotevalmisteita. Edellä mainituin perustein on syytä uudelleen arvioida, tulisiko vesirokkorokote liittää yleiseen rokotusohjelmaan.

Kansanterveyslaitos on tänään asettanut työryhmän, jonka päätehtävä on arvioida, tulisiko vesirokkorokote antaa kaikille lapsille osana yleistä rokotusohjelmaa. Selvityksessä tulee antaa perustellut vastaukset seuraaviin kysymyksiin:

1. Onko laajamittaisella rokottamisella odotettavissa kansanterveydellisesti merkittävää taudin vähenemistä ottaen huomioon taudin epidemiologia ja vakavuus sekä rokotteen teho?
2. Onko rokote yksilötasolla turvallinen?
3. Onko rokote kansanterveydellisesti turvallinen?
4. Onko rokotteesta saatavan hyödyn ja tarvittavan taloudellisen panostuksen suhde kohtuullinen?

Jos työryhmä päätyy suosittamaan rokotteen ottamista kaikkien lasten rokotusohjelmaan, sitä pyydetään antamaan suositus myös ohjelmaan sisällytettävien rokoteannosten määräästä ja rokotusaikataulusta.

Työryhmältä pyydetään lisäksi kannanottoa, tulisiko vesirokkorokote kaikkien tietynikäisten lasten rokottamisen lisäksi tai sijasta antaa joillekin riskiryhmille osana yleistä rokotusohjelmaa ja mitkä nämä riskiryhmät silloin olisivat.

Selvitys on jätettävä Kansanterveyslaitoksen rokotussuositustyöryhmälle ja Kansalliselle rokotusasiantuntijaryhmälle 31.12.2007 mennessä.

Jatkoaika

Työryhmän työskentelylle anottiin ensimmäisen kerran 26.9.2007 lisäaikaa 30.9.2008 saakka, jonka Pääjohtaja Pekka Puska hyväksyi 29.9.2007. Toisen kerran, 18.6.2008, lisäaikaa anottiin 30.11.2008 saakka, jonka Pääjohtaja Pekka Puska hyväksyi 18.6.2008.

Työryhmään on suostumuksensa mukaisesti kutsuttu seuraavat henkilöt:

Puheenjohtaja

Irja Davidkin, dosentti, erikoistutkija KTL

Jäsenet

Lastentautien ja lasten infektiosairauksien erikoislääkäri, apulaisylilääkäri

Tarja Heiskanen-Kosma KYS

Terveystoimittaja Tuija Koski Helsingin terveystoimittaja

Apulaisylilääkäri Lars Rosenberg Porvoon terveystoimittaja

Professori Timo Vesikari Tampereen Yliopisto

Dosentti Tytti Vuorinen Turun Yliopisto

Erikoistutkija Tuija Leino KTL

Erikoistutkija Satu Rapola KTL, ryhmän sihteeri.

Tutkija Heini Salo KTL

Asiantuntijana kuultiin:

Ylilääkäri Maija Haanpää Kuntoutus Orton,
HYKS, Neurologian klinikka

Työryhmän työskentely

Erikoistutkija Satu Rapola jäi virkavapaalle KTL:sta 1.1.2008, jonka jälkeen työryhmän sihteerinä toimi Tuija Leino.

Työryhmä kokoontui kolme kertaa v. 2007 ja viisi kertaa v. 2008.. Ensimmäisessä kokouksessa sovittiin työnjaosta raportin kunkin osion työstämiseksi.

2. EDELLISEN TYÖRYHMÄN RAPORTTI

Vesirokkorokotteen ottamista Suomen yleiseen rokotusohjelmaan selvitettiin edellisen kerran KTL:n työryhmän toimesta vuonna 2000.

Selvitystyönsä perusteella työryhmä totesi 31.10.2000 seuraavaa:

1. Vesirokkovirus aiheuttaa Suomessa merkittävän tautitaakan
2. Saatavilla on rokotteita, jotka ehkäisevät kliinisesti merkittävät tautitapaukset.
3. Laajamittainen rokottaminen vesirokkoa vastaan on tarpeen, jotta sillä saavutettaisiin merkittäviä terveydellisiä hyötyjä.
4. Ainoa tapa päästä riittävään rokotuskattavuuteen on vesirokkorokotteen ottaminen yleiseen rokotusohjelmaan. Työryhmä pitää parhaana kahden annoksen rokotusohjelmaa, johon vielä liitetään vesirokkoa sairastamattomien alle 12-vuotiaiden tai 12-vuotiaiden catch-up -rokotukset. Catch-up -rokotuksia voidaan joutua täydentämään seronegatiivisten nuorten rokotuksilla, jos alkaa ilmetä vesirokkotapausten siirtymistä vanhempiin ikäluokkiin. Armeijan aloittavien vesirokkoa sairastavien rokotuksia on myös syytä harkita muusta ohjelmasta riippumatta
5. Laajan rokotusintervention mahdollisia populaatiovaikutuksia vyöruusuun ilmaantuvuuteen ei vielä tunneta tarpeeksi hyvin. Toistaiseksi laajamittaisia rokotuksia ei ole toteutettu missään maailmassa.
6. Vesirokkorokotusten kustannusvaikutuksista tulee tehdä suomalainen selvitys. Siihen tulisi sisällyttää arvio ainakin kahden annoksen rokotusohjelman ja siihen liitettävien eri catch-up -vaihtoehtojen kustannus-tehokkuudesta.

3. VARICELLA-ZOSTER -INFEKTIOIT JA NIIDEN EPIDEMIOLOGIA SUOMESSA

3.1 Vesirokkovirus ja sen aiheuttamat infektiot

Vesirokkovirus (varicella zoster) on herpesvirusten ryhmään kuuluva 2-säikeinen DNA-virus, joka aiheuttaa sekä vesirokon että vyöruusun. Vesirokkovirus tarttuu pisaratartuntana hengitysteistä ja ihorakkuloista. Vesirokon itäisaika on 2-3 viikkoa. Taudin tyypillisiä oireita lapsilla ovat yleisoireiden kanssa ilmaantuva ihottuma, joka ilmaantuu ensin vartalolle ja leviää sitten päähän ja raajoihin. Vesirokkovirus jää infektion jälkeen latentiksi aivo- ja selkäydinhermojen ganglioihin. Vesirokkoon voi liittyä komplikaatioita, joista suurin osa esiintyy alle 1 tai yli 15vuotiailla; yleisimpiä ovat ihon vaikeat bakteerinfektiot (streptokokit, stafylokokit), pneumoniat ja enkefaliitit. Komplikaatiot voivat olla vakavampia aikuisiässä. Vesirokko esiintyy tyypillisesti epidemioina muutaman vuoden välein, tautihuippujen osuessa talveen ja kevääseen. Tavallisin vesirokon sairastamisikä on 2-8 vuotta.

Vyöruusu syntyy, kun vesirokkovirus reaktivoituu ja kulkeutuu takaisin iholle. Reaktivaatio voi johtua soluvälitteisen immunitetin heikkenemisestä iän myötä, eri syistä johtuvasta immunosupressiosta tai muusta tuntemattomasta riskitekijästä. Oireet alkavat usein kipuna ja rakkulainen ihottuma seuraa muutamia päiviä myöhemmin. Vyöruusu sairastetaan useimmiten yli 50 vuotiaana. Noin 20-30% väestöstä sairastaa vyöruusun elämänsä aikana.

Vyöruusun yleisimpiä komplikaatioita ovat postherpeettiset neuralgiat, enkefaliitit ja silmäkomplikaatiot. Postherpeettiseen neuralgiaan liittyvä kipu voi kestää useita kuukausia ja sen riski suurenee iän myötä. Kuluvan vuosikymmenen aikana viruslääkkeiden lisääntynyt käyttö on vähentänyt postherpeettisen neuralgian riskiä ikääntyneillä. Tämä vaikuttaa selvästi myös tautitapausten kestoon ja sairaalahoitojen määrään

3.2 Vesirokkovirus-infektioiden seuranta ja epidemiologia Suomessa

Tartuntatautirekisteriin on ilmoitettu vesirokosta vain viruksen viljely, antigeenin osoitus tai DNA:n osoitus verestä tai likvorista aina vuoteen 2008 saakka, jonka alusta alkaen tartuntatauti-rekisteriin ilmoitettaviksi tulivat kaikki vesirokkovirusdiagnoosit. Sairaaloiden poistoilmoitusrekisteriin (HILMO) tallennetaan tiedot sairaalahoidoista ja poliklinikkäkäynneistä tautiluokituskoodein mukaan.

Tätä raporttia varten varicella zoster-infektioiden aiheuttamien vuodeosastohoitojen ja sairaalan poliklinikkäkäyntien esiintyvyydet ja komplikaatioiden määrät kerättiin Stakesin Hoitoilmoitusrekisteristä (HILMO) vuosilta 2001 - 2006. Perusterveydenhuollon vesirokon ja vyöruusun aiheuttamat käynnit arvioitiin Stakesin Avohoidon tilastouudistuksen pilottitiedonkeruun julkaisemattomasta aineistosta (Salon terveyskeskus, v 2001-2003) sekä Tuusulan ja Kangasalan terveyskeskuskäynneistä (terveyskeskuksen oma rekisteri vuosilta 2000-2006).

Vesirokon ja sen komplikaatioiden aiheuttamia vuodeosastohoitoja oli seurantajakson aikana keskimäärin 148 /vuosi (HILMO). Vesirokko vaati eniten vuodeosastohoitoja vuonna 2004. Hoitajaksojen määrä oli suurin 0-4v. ikäryhmässä, keskimäärin 76/vuosi (kuva 1). Vesirokon aiheuttamia sairaalan poliklinikkäkäyntejä oli seurantajakson aikana keskimäärin 206 käyntiä/vuosi, suurin frekvenssi, kuten vuodeosastohoidoissakin, 1-4v. ikäryhmässä, keskimäärin 109/vuosi (kuva 2).

Kaikista hoitoa vaatineista vesirokkotapauksista 76% oli diagnosoitu vesirokoksi ilman komplikaatioita. Aivo-/aivokalvontulehdus oli komplikaationa 8%:lla, keuhkokuume 2%:lla ja muu komplikaatio 14%:lla tapauksista.

Vyöruusun tai sen komplikaatioiden takia vuodeosastohoitoja vaatineita tapauksia oli seurantajakson aikana keskimäärin 385/vuosi (HILMO). Vuodeosastohoitoja vaatineista tapauksista 76% esiintyi yli 60-vuotiailla (kuva 3).

55% vuodeosastohoitoja vaatineista vyöruusutapauksista oli diagnosoitu vyöruusuksi ilman komplikaatioita. Yleisimpiä komplikaatioita olivat vesirokkoviruksen aiheuttama silmätauti 15%:lla ja aivo/aivokalvojen tulehdus 15%:lla, muu hermostokomplikaatio oli 8%:lla ja muu komplikaatio 6%:lla.

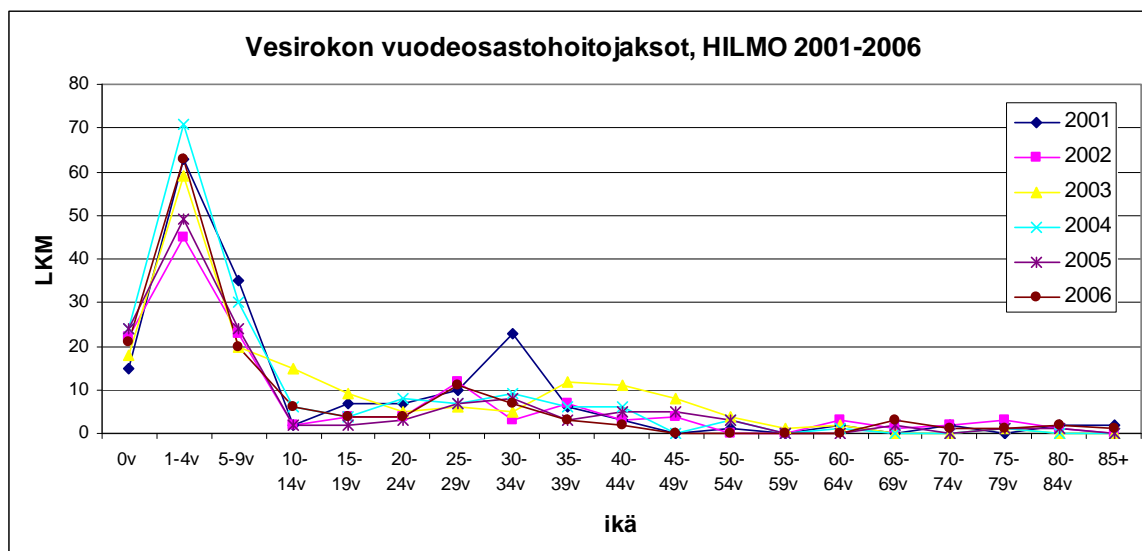
Vyöruusun aiheuttamia sairaalan poliklinikkakäyn-tejä oli yhteensä keskimäärin 615 käyntiä/vuosi. Poliklinikkakäynnit lisääntyivät selvästi 50v. jälkeen ja suurin frekvenssi oli 70-74-vuotiaiden ikäryhmässä, keskimäärin 73 käyntiä/vuosi (kuva 4). Vyöruusu ilman komplikaatiota oli diagnoosina 41%:lla. Vyöruusun aiheuttama silmätauti 44%:lla ja aivo/aivokalvontulehdus 3%:lla, muu hermostokomplikaatio oli 9%:lla ja muu komplikaatio 3%:lla kaikista poliklinikkakäyn-tejä vaatineista vyöruusutapauksista.

Arvio vuosittaisista vesirokon ja vyöruusun aiheuttamista terveyskeskuskäynneistä on esitetty kuvissa 5 ja 6.

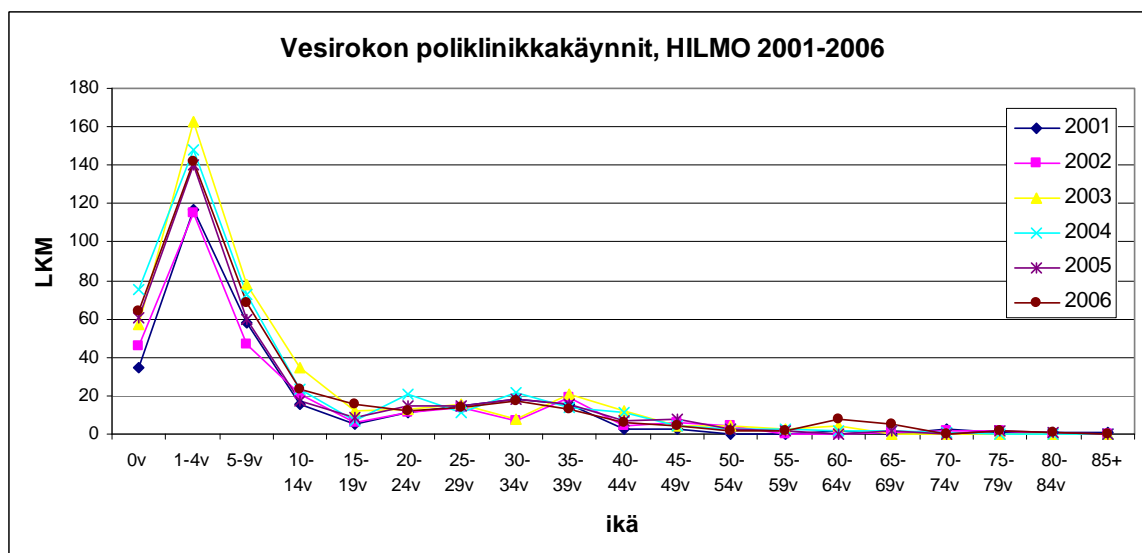
Kuolinsyyntilaston mukaan vuosina 1996-2005 Suomessa oli 14 kuolemantapausta, jossa peruskuolemansyynä oli vesirokko (ICD10: B01) ja 47 kuolemantapausta, jossa peruskuolemansyynä oli vyöruusu (ICD10: B02). Täten vesirokkoon kuoli vuosittain keskimäärin 1,4 henkilöä (14 kuolemantapausta / 10 vuotta). Edellä mainitut 47 vyöruusuksi merkittyä kuolemantapausta jakautuivat seuraavasti. Tapauksista 47 % (22 kpl) oli koodattu vyöruusuksi ilman komplikaatiota (B02.9), 23 % (11 kpl) oli koodattu vyöruusun muuksi komplikaatioksi (B02.8), 19 % (9 kpl) vyöruusuksi aivojen tai aivokalvojen tulehduksen syynä (B02.0), 9 % (4 kpl) hajapesäkkeiseksi vyöruusuksi (B02.7) ja 2 % (1 kpl) vyöruusun muuksi hermostokomplikaatioksi (B02.2). Voidaan kuitenkin olettaa, että em. kuolemantapauksista suurin osa ei kuitenkaan johdu pelkästään vyöruususta.

Puolustuvoimien avohoidon tilastojen mukaan vuosilta 2000-2005 vesirokkoa esiintyi varusmiehillä keskimäärin 27 tapausta vuodessa (Puolustuvoimien epidemiologi Heikki Korpela), joka on huomattavasti vähemmän kuin edellisessä raportissa mainitut asevelvoitusten vesirokkotapaukset.

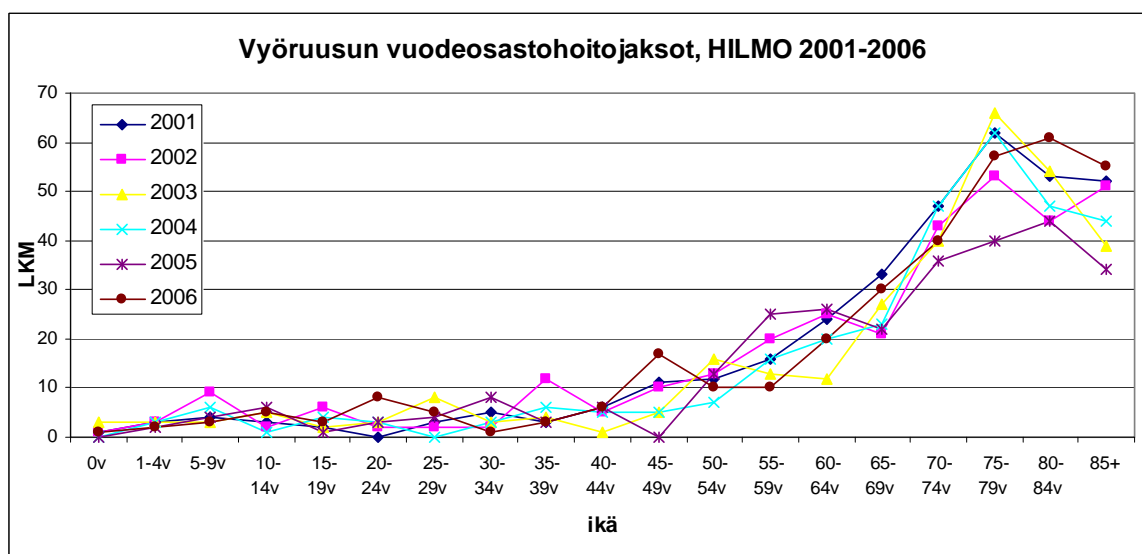
Kuva 1



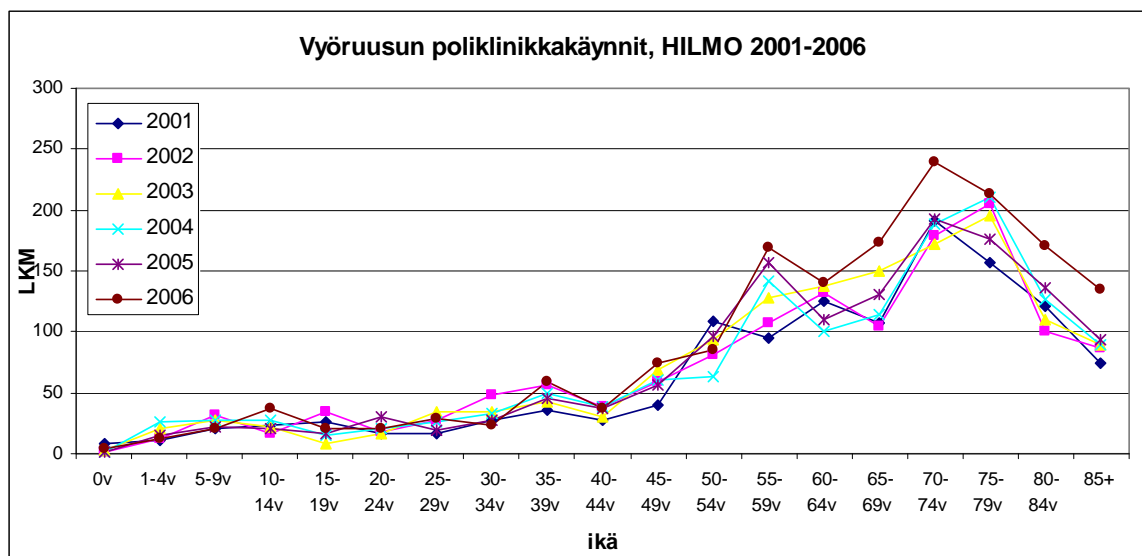
Kuva 2



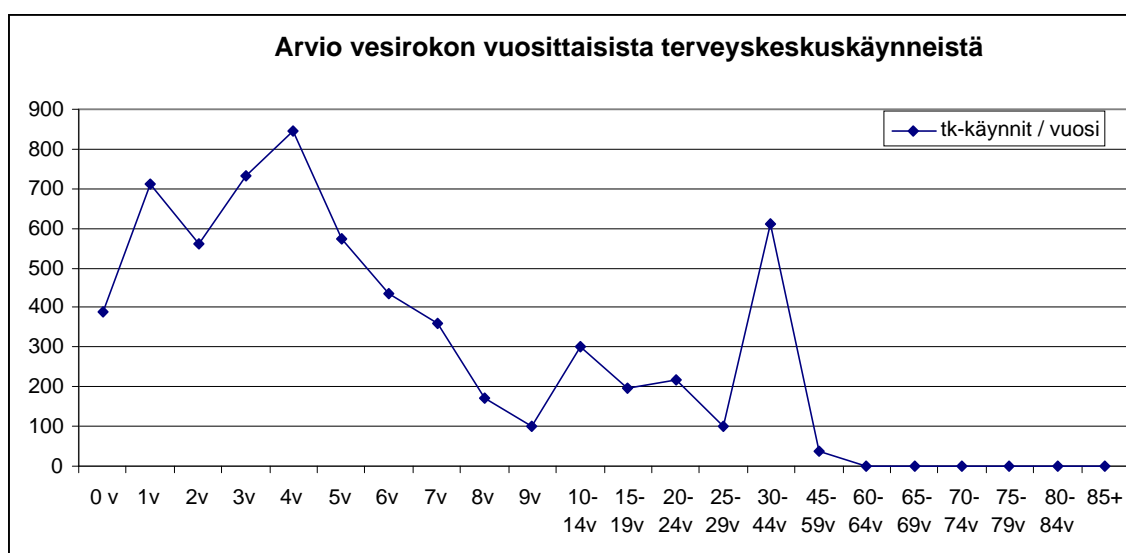
Kuva 3



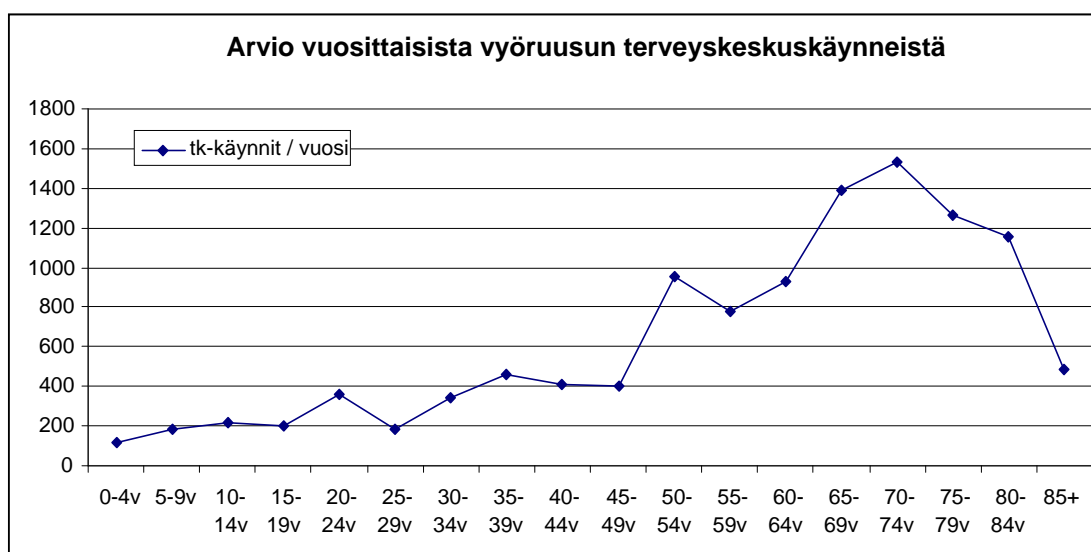
Kuva 4



Kuva 5.



Kuva 6.

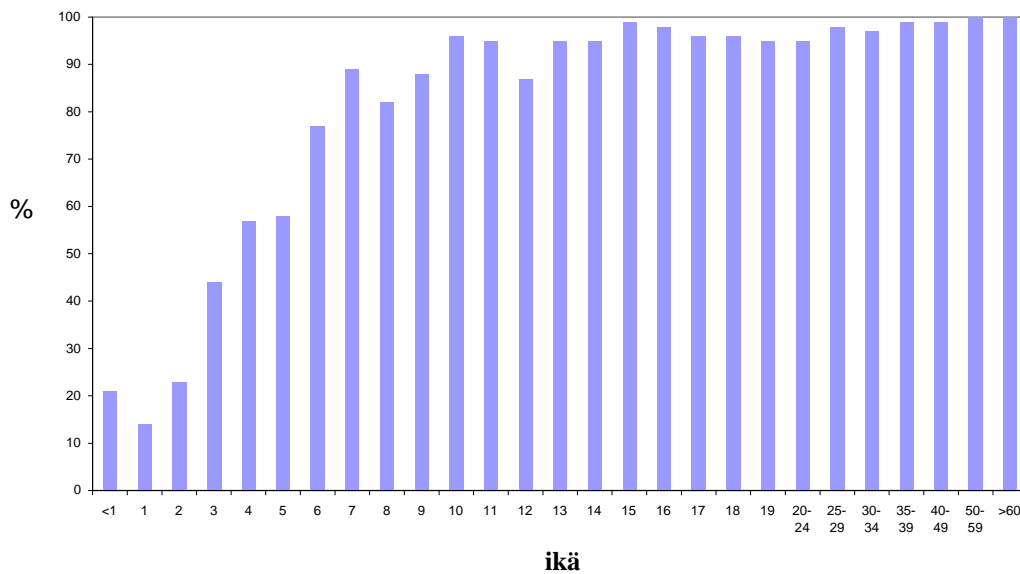


3.3 Vesirokon seroepidemiologia

Vesirokon seroepidemiologiaa tutkittiin vuosina 1997-98 kerätyistä seerumeista (3200 kpl). Kuvassa 7 on esitetty seropositiivisten määrä (%) eri ikäryhmissä.

Seropositiivisia oli 10-vuotiaiden ikäryhmästä jo yli 90% ja 15 ikävuoteen mennessä lähes 100% väestöstä on sairastanut vesirokon.

Kuva 7. Vesirokko-seropositiivisuus eri ikäryhmissä. Näytteet (3200) kerätty 1997-98



3.4 Muutokset vesirokkovirusinfektioiden esiintymisessä edelliseen raporttiin verrattuna

Vuonna 2000 valmistuneeseen raporttiin oli kerätty tilastotietoja HILMOsta vuosilta 1996-1998 vain sairaalahoitoja vaatineista vesirokko- ja vyöruusutapauksista komplikaatioineen. Tässä raportissa vuodeosastohoitajien lisäksi on kerätty tiedot vuosilta 2001-2006 myös sairaalan poliklinikkakäynneistä, joita tietoja ei aiempaan raporttiin ollut saatavilla.

Sekä vesirokon että vyöruusun vaatimien vuodeosastohoitajien määrä on HILMO-tilastojen mukaan vähentynyt vuosien 1996-1998 luvuista huomattavasti. Ovatko vuodeosastohoidot todella vähentyneet vai siirtyneet aiempaa enemmän poliklinikoille, jää epäselväksi, kun 1996-1998 ajalta ei poliklinikkakäyntitietoja ole saatavilla. Myös edellisen raportin varusmiesten sairaalahoitojen aiheuttamaa suhteellisen korkeaa sairaalahoitojen määrää ei uusissa vuodeosastohoitotiedoissa näy. Vuodesta 1995 markkinoilla olleen vesirokkorokotteen käytöllä saattaa olla vaikutusta hoitoja vaatineiden vesirokkovirusinfektioiden vähenemiseen.

4. VESIROKKOVIRUSROKOTTEIDEN OMINAISUUDET JA TEHO

4.1 Vesirokkorokotteen kehittäminen

Vesirokkorokotevirus eristettiin Japanissa v. 1970 Oka-nimisestä potilaasta (tästä rokote-kannan nimi). Rokote on kehitetty perinteisellä pasasoinnilla soluviljelmissä (Takahashi ym. 1974). Rokote valmistetaan ihmisen fibroblastisoluiissa. VZV-viruksen menestyksellistä adaptoimista soluviljelmiin ja rokoteattenuaatiota on pidetty vaikeana, minkä osoituksena on se, että muita vastaavia rokoteviruskantoja ei ole kehitetty.

Maailmassa käytössä olevat 3 vesirokkorokotetta, Oka-Biken, Oka-Merck ja Oka-SB, lähtevät samasta viruksesta samalla attenuaatiotasolla (24 pasaasia). Sen jälkeen rokotevirus on kloonattu ja kasvatettu tuotantomittakaavassa. Mahdolliset erot rokotteiden välillä liittyvät ensisijaisesti viruspitoisuuteen ja esim. säilyvyysominaisuuksiin eikä attenuaatioon.

Oka-viruksen attenuaatiosta ei ole yhtä selvää markkeria. Oka-rokoteviruksen osoitus on useita vuosia perustunut PCR-tutkimukseen ja restriktioentsyymianalyysiin (LaRussa ym. 1992). Menetelmä erottaa Oka-viruksen ja länsimaissa esiintyvät villityypin VZV-virukset, mutta ei ole spesifinen rokotevirukselle. Oka-rokoteviruksen genomissa on deleetioita, jotka puuttuvat alkuperäisestä Oka-viruksesta sekä pistemutaatioita monessa geenissä (Argaw ym. 2000). Näin ollen on erittäin epätodennäköistä, että Oka-rokotevirus revertoituisi takaisin virulentiksi VZV-virukseksi. Oka-rokotevirus on lämpöherkkä +39°C:ssa toisin kuin villityypin VZV (Hayakawa ym. 1986). Oka-viruksella on suurempi määrä glykoproteiini V:ta kuin villityypin VZV:lla (Kinchington ym. 1986).

4.2 Vesirokkorokotteet

Saatavilla olevat rokotteet

Monovalenttisista vesirokkorokotteista Suomessa on myyntiluvan saanut Varilrix®-rokote (SmithKline Beecham Biologicals, Belgia). Myös Varivax®-rokote (Merck, USA) on rekisteröity EU:ssa. Japanissa käytetään paikallisesti valmistettavaa vesirokkorokotetta.

Varilrix-rokote sisältää vähintään 2000 PFU ja Varivax-rokote 1350 PFU elävää virusta / annos. Molempien rokotteiden kesto on 2 vuotta ja niitä säilytetään jääkaappilämpötilassa (2° C -8° C). Käyttövalmis Varilrix rokote säilyy huoneenlämmössä (25° C) korkeintaan 90 min ja Varivax 30 min.

Oka-rokoteviruksen lisääntyminen ja transmissio

Vesirokkorokote annetaan injektiona, minkä jälkeen virus lisääntyy elimistössä. Rokotus poikkeaa siten luonnollisesta infektiosta siinä suhteessa, että siitä puuttuu lisääntyminen limakalvoilla ja näihin liittyvissä imusolmukkeissa (kuten MPR-rokotuksissakin). Rokoteviruksen leviämisestä elimistössä tiedetään vähän. On ilmeistä, että rokotevirus aiheuttaa viremian ja leviää sitä kautta iholle, koska rokotuksen jälkeisiä ihottumaoireita voi olla eri puolilla kehoa.

Vesirokkorokotevirus voi aiheuttaa latentin infektion ja aktivoitua myöhemmin vyöruusu-na. Ei kuitenkaan ole varmaa syntykö latentti infektiota aina rokotuksen jälkeen. On mahdollista, että latenssi syntyy vain niissä tapauksissa (alle 5%), joissa rokotevirus on aiheuttanut ihottumareaktion (Tsolia ym. 1990). Tavallisen vesirokon katsotaan johtavan latenssin kehittymiseen 100%:sti, mutta rokotteiden kohdalla tätä ei siis tiedetä.

Rokoteviruksen leviäminen varicella-negatiivisiin kontakteihin on mahdollista, mutta harvinaista. Rokotevirus voi tarttua iholesiosta, joka on kehittynyt rakkulaksi; näitä tavataan

lähes yksinomaan immunovajavuuspotilaiden rokotuksissa. Leviämisen todennäköisyys korreloituu iholesioiden määrään (Tsolia ym 1990). Oka-rokotevirusta ei ole onnistuttu eristämään muualta kuin rakkuloista, joten sikälikin leviäminen esim. hengitysteistä on epätodennäköistä. On kuvattu tiettävästi vain yksi tapaus, jossa Oka-rokotevirus on levinnyt tertiaarikontaktiin (LaRussa ym. 1996). USA:ssa on raportoitu ensimmäisen kymmenen ohjelmassa olovuoden aikana 5 transmissiotapausta immunokompetentista rokotteen saajasta (Marin ym. 2008). Yhdessä tapauksessa rokotevirus levisi rokotetusta lapsesta raskaana olevaan äitiin. Tälle tehtiin raskauden keskeytys, mutta rokotevirusta ei löytynyt sikiöstä (Salzman ym. 1997).

Rokotteen teho

Vesirokkorokote aikaansaa pienillä lapsilla lähes 100% serokonversion; ts. serologisesti mitattuna rokotus onnistuu lähes aina. Aikuisilla ja yli murrosikäisillä serokonversio on n. 90 % luokkaa, mutta kahdella rokotuskerralla päästään lähes 100% serokonversioon. Onnistunutkaan vesirokkorokotus ei anna suojaa VZV-tartuntaa vastaan eikä täydellistä suojaa kliinistä vesirokkoa vastaan, mutta rokoteimmunitetti suojaa vaikealta vesirokolta.

Rokotteen rekisteröinnin jälkeisissä seurantatutkimuksissa USA:ssa yhden rokoteannoksen teho on ollut keskimäärin 70-90 % (Izurieta ym 1997, Dorwkin ym. 2002, Galil ym.2002, Tugwell ym.2004, Marin ym. 2005). Suoja keskivaikeita ja vaikeita tautimuotoja kohtaan oli kuitenkin >97%. Lapsista ”breakthrough”-infektioita on todettu kolmessa tutkimuksessa eniten niillä, jotka ovat saaneet yhden rokoteannoksen alle 15 kk ikäisinä (Galil, y. 2002, Dworkin ym. 2002, Verstraeten ym 2003). Sitä vastoin kahdessa prospektiivisessä tutkimuksessa (Black ym. 2008 ja Silber ym. 2007) ei löydetty lisääntyntä läpimurtoinfektoiden riskiä eikä matalampaa immunogeenisuutta 12-14 kk ja 15-23 kk iässä rokotettujen välillä. Rokotuksen aikaansaaman suojan läpimurtoinfektioita vastaan havaittiin heikkenevän ajan myötä (Chaves ym. 2007) niin, että läpimurtoinfektoiden riski oli 2.6-kertainen niillä, jotka oli rokotettu viisi tai useampia vuosia sitten verrattuna alle viisi vuotta sitten rokotettuihin. Vesirokon amerikkalaisen seuranta-projektin viidestä raportointikohteesta vuosilta 1997-2005 saatujen tulosten perusteella n. 1 viidestä yhden vesirokkorokotuksen saaneesta lapsesta voi saada läpimurtoinfektion (Chaves ym. 2008), joiden oireet ovat yleensä lieviä.

On esitetty, että Oka-rokoteviruksen reaktivoituminen olisi paljon aikaisemmin oletettua yleisempää ja että tämä aktivoituminen tapahtuisi ilman vyöruusua (kuten klassinen zoster sine herpete). Reaktivaatio olisi joko subkliinista tai siihen liittyisi hajallaan eri puolilla vartaloa olevia ihoreaktioita. Teorian esittäjien mukaan Oka-viruksen latenssi ja aktivaatio olisivat tärkeä tekijä immuniteetin säilymisessä ja tehostumisessa (Krause ym. 2000). Valitseva konventionelli selitys on, että subkliiniset boosterit ja lievät vesirokkoihottumat johtuvat altistuksesta villityypin VZV:lle ympäristölle.

Tampereella vv. 1987-88 rokotettujen lasten seurannassa todettiin serologisten reinfektioiden esiintyvyydeksi n. 60% 6-7 vuoden seurannan aikana, mikä oli sama kuin kliinisen vesirokon ilmaantuminen seronegatiivisilla lapsilla. Kuitenkin valtaosa serologisista reinfektioista oli oireettomia. Lieviä kliinisiä oireita (iholesioita) oli aineistossa 36%:lla. Tampereen seurantatutkimuksessa todettiin myös selvä korrelaatio tiedossa olevan kontaktin ja todetun serologisen reinfektion välillä (Taulukko 1). Tämä puhuu osaltaan Krausen ja Klinmanin (Krause ym. 2000) Oka-viruksen endogeenista reaktiovaatioteoriaa vastaan.

Taulukko 1. Subkliinisten vesirokkotapausten esiintyminen vesirokkorokotetuilla lapsilla 6-8 vuoden seurannan aikana kontaktityypin mukaan.

Kontaktityyppi	Tapaukset (%)
Perhekontakti	18/21 (86%)
Muu kontakti	26/44 (59%)
Ei kontaktia	3/19 (19%)

Yhden ja kahden rokoteannoksen tehoa vertailtiin amerikkalaisessa tutkimuksessa lapsilla kymmenen vuoden seuranta-aikana ja todettiin kahden rokoteannoksen antaman suojan vesirokkoa vastaan olevan 98 % (vs 94 % yksi annos) ja suoja vaikeita tautimuotoja kohtaan oli täydellinen (Kuter ym. 2004). Yhden rokoteannoksen saaneilla oli 3.3 kertainen riski saada ”breakthrough”-infektioita verrattuna kahden annoksen saaneisiin (Lopez ym. 2006). Lisäksi breakthrough-infektioihin liittyy se ongelma, että oireinen (ihottumallinen) breakthrough-infektio voi johtaa villityypin VZV:n latenssiin ja vyöruusuun. Yhdysvalloista saadun kokemuksen mukaan yhden annoksen teho väestökäytössä on 85% (Seward ym 2008). Yhden annoksen ohjelmalla ei saatukaan viruskiertoa lakkaamaan, vaan rokotetuissakin ryhmissä esiintyi vesirokkotapauksia ja –transmissiota (Dvorkin ym.2002, Chaves ym. 2008B, Seward ym 2008). Yhden annoksen ohjelmasta jouduttiinkin sen vuoksi luopumaan ja siirryttiin antamaan kaikille kaksi vesirokkorokoteannosta (Marin ym. 2007).

Suojan serologiset korrelaatiit

Kliinisellä teholla ei ole selvää serologista markkeria. On mahdollista, että vesirokkorokotteen teho korreloi soluvälitteiseen immuniteettiin, mutta tätäkään ei ole suoraan osoitettu.

Vasta-ainetasoilla on kuitenkin osoitettu olevan jonkinlainen korrelaatio kliiniseen suojaan. Sekä subkliinisen että kliinisen reinfektion todennäköisyys on sitä suurempi mitä matalampi vasta-ainetaso on (Krause ym. 2000). Rokotetut (n=1164), joiden vasta-ainetaso oli 6 viikkoa rokotuksesta alle 5 gpELISA yksikköä/ml, saivat 7 vuoden seurannassa läpimurtoinfektion 3.5 kertaa useammin kuin ne, joiden vasta-ainetaso oli yli 5 gpELISA yksikköä/ml (Li ym. 2002). Silti ei tiedetä ovatko mitatut vasta-aineet todella suojaavia.

Vyöruusu rokotuksen jälkeen

Vyöruusu on harvinainen vesirokkorokotuksen saaneilla immunokompetenteilla henkilöillä. USA:sta on raportoitu vesirokkorokotteen laajamittaisessa käytössä vyöruusua 2.6 tapausta 100.000 rokoteannosta kohti, kun vyöruusun esiintyminen alle 20-vuotiailla henkilöillä muutoin on 68 tapausta 100.000 henkilövuotta kohti (CDC 1999).

Leukemiaa sairastavilla lapsilla sekä rokotuksen jälkeinen että tavallisen vesirokon jälkeinen vyöruusu ovat paljon yleisempiä. Amerikkalaisessa seurantatutkimuksessa, jossa oli 96 leukemiaa sairastavaa rokotettua lasta ja yhtä monta leukemiaa sairastavaa aiemmin vesirokon sairastanutta lasta, todettiin vyöruusun esiintyvyydeksi rokotetuilla lapsilla 0.80 ja rokottamattomilla vesirokon sairastaneilla lapsilla 2.46 100 henkilövuotta kohti (LaRussa ym. 1996). Rokotuksen jälkeinen zoster-riski korreloi selvästi ihoreaktioiden esiintymiseen primaarirokotuksen jälkeen, mikä viittaa siihen, että rokotevirus aiheuttaa latenssin vain tai erityisesti niillä, joille rokotuksen jälkeen tulee ihoreaktio (mitä kautta virus pääsee sensorisiin selkäytimen takajuuren ganglioihin (Tsolia ym 1990). Rokotetuilla aikuisil-

la todettiin amerikkalaisessa 10-26 vuoden seurannassa 1 vyöruusutapaus 1000 henkilövuotta kohti (Hambleton y. 2008).

Rokotuksen jälkeinen zoster-riski oli matalampi niillä, jotka olivat saaneet kaksi rokotuskertaa sekä niillä, jotka olivat altistuneet vesirokolle rokotuksen jälkeen. Nämä havainnot viittaavat siihen, että tehosterokotuksen tai villityypin VZV:n aiheuttama immuunivasteen tehostuminen suojaa myöhemmältä zosterilta vesirokkorokotuksen saaneilla henkilöillä (LaRussa ym. 1996).

Eräissä tapauksissa zoster on kehittynyt lyhyen ajan sisällä vesirokkorokotuksesta. Tanskassa kuvattiin varmistetusti Oka-viruksen aiheuttama zoster leukemialapsella 70 päivää rokotuksesta (Christensen ym. 1999) ja USA:ssa on todettu vyöruusutapauksia aikavälillä 25-722 päivää rokotuksesta (CDC 1999). On huomattavaa, että osa vesirokkorokotuksen jälkeisistä zoster-tapauksista on sitovasti osoitettu villityypin aiheuttamiksi.

4.3 Tuhkarokko-sikotauti-vihurirokko-vesirokko (MPRV) yhdistelmärokote

Tausta

MPR-rokotusten tilanne Suomessa ja Euroopassa

Tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkorokotteiden yhdistelmä MPR-rokote kehitettiin 1970-luvun alussa. MPR on yleisessä rokotusohjelmassa Euroopassa ja USA:ssa sekä käytössä kaikkialla maailmassa ainakin yksityissektorilla. Suomessa kahden rokotuskerran (15 kk ja 6 v) MPR-rokotusohjelma on ollut menestyksellinen ja johtanut tuhkarokon, vihurirokon ja sikotaudin häviämiseen, satunnaisia ulkomailta tuotuja tapauksia lukuunottamatta (Peltola 1994).

Toisin kuin Suomessa, monissa Euroopan maissa MPR-rokotteen 1. annoksen kattavuus on jäänyt 70 % tasolle ja 2. annoksen vielä paljon tätä huonommaksi (Vesikari 2007). Erietyisesti tuhkarokon eliminoimiseksi on sekä 1. annoksen rokotuskattavuutta pyritty lisäämään että 1. ja 2. annosten väliä lyhentämään. Saksassa on vuodesta 2005 siirrytty suositukseen, jonka mukaan ensimmäinen MPR-rokotus annetaan 11-14 kuukauden iässä ja toinen rokotus 15-23 kuukauden iässä. Saksan esimerkin mukaan samanlainen suositus on otettu käyttöön Itävallassa, Sveitsissä, Tsekissä ja Ranskassa.

MPR+varicella (MPRV) rokote ja aikaistettu MPR-rokotusaikataulu nivoutuvat yhteen, koska tutkimukset ovat osoittaneet, että immuunivaste vesirokkovirukselle on erityisen hyvä kun MPRV-rokote annetaan kahtena annoksena n. kolmen kuukauden välein (Shinefield ym. 2005, Knuf ym. 2006). Toisaalta MPRV-rokotteen käyttöönotto voisi olla ongelmallista maissa, joissa MPR-rokotustakaan ei ole onnistuttu kunnolla toteuttamaan.

MPRV-rokotteen yleiset ominaisuudet

Varhaiset yritykset 1980-luvulla MPR- ja varicellarokotteiden yhdistämiseksi johtivat kahteen havaintoon: 1. ”Tavallinen”, jo tuolloin rekisteröity varicellarokote ei ollut riittävän immunogeeninen yhdistetyssä MPRV-rokotteessa. 2. MPRV-rokote aiheutti enemmän kuume- ja ihottumareaktioita kuin pelkkä MPR-rokote (Vesikari ym. 1991).

1990-luvun aikana kehitettiin korkeapitoiset (ad 10 000–20 000 pfu/rokoteannos) varicellarokotteet, joista Varilrix (GSK) rekisteröitiin Euroopassa 1994 (Suomessa 1995) ja Varivax (Merck) USA:ssa samoihin aikoihin. Kun korkeapitoinen varicellarokote yhdistettiin MPR-rokotteeseen havaittiin, että muut MPR-rokotteen komponentit eivät enää suppresoineet serokonversiota VZV:lle (Vesikari ym. WSPID 2005). Alentunut immunogeeni-

suus voitiin siis kompensoida lisäämällä varicella-rokoteviruksen pitoisuutta MPRV-rokotteessa.

Toinen ongelma, MPRV-rokotteiden suurempi reaktogeenisuus MPR-rokotteisiin verrattuna, on sen sijaan edelleen jäljellä. MPRV-rokotuksen jälkeiset kuumereaktiot ajoittuvat samalla tavoin kuin tuhkarokko- (ja MPR-) rokotuksen jälkeiset kuumereaktiot (tavallisesti 7-10 vrk rokotuksesta), mutta suuremmalla aikahaarukalla, n. 5-17 vrk rokotuksesta. On oletettavaa, että reaktiot johtuvat MPRV-rokotteen virusten yhteisvaikutuksesta ja että kuumereaktioissa tärkeä tekijä on tuhkarokkorokotevirus. Suomalaisessa tutkimuksessa pienennettiin tuhkarokkorokotekomponentin määrää $ad 10^{2,8}$, mutta tällä ei kuitenkaan ollut vaikutusta kuumereaktioiden määrään (Vesikari, WSPID 2005).

Keskeinen kysymys on kuume- (ja ihottuma-) reaktioiden kohdalla onko lisäys kuume- ja ihottumareaktioissa hyväksyttävä hinta yhdistetyn MPRV-rokotteen tuomista ilmeisistä eduista.

Rekisteröidyt MPRV-rokotteet

Kaksi MPRV-rokotetta on rekisteröity. Merckin Pro-Quad-rokote rekisteröitiin USA:ssa v. 2006 ja EU:ssa v. 2007. GSK:n Priorix-Tetra rekisteröitiin v. 2006 Saksassa, Australiassa ja Uudessa Seelannissa. Useat Euroopan maat (mm. Suomi) ovat Saksan jälkeen rekisteröineet Priorix-Tetra-rokotteen ns. adoptiomenettelyllä. Rokotteiden komponentit ja antigeenien määrä/annos on esitetty oheisessa taulukossa.

Taulukko 2. Rokotteiden komponentit ja antigeenimäärät

Rokotevirus	ProQuad	Priorix-Tetra
Tuhkarokko	Moraten $\geq 3,00 \log_{10} \text{CCID}_{50}$	Schwarz $\geq 3,00 \log_{10} \text{CCID}_{50}$
Sikotauti	Jeryl Lynn $\geq 4,30 \log_{10} \text{CCID}_{50}$	RIX 4385 $\geq 4,40 \log_{10} \text{CCID}_{50}$
Vihurirokko	RA 27/3 $\geq 3,00 \log_{10} \text{CCID}_{50}$	RA 27/3 $\geq 3,00 \log_{10} \text{CCID}_{50}$
Vesirokko	Oka/Merck $\geq 3,99 \log_{10} \text{PFU}$	Oka/GSK $\geq 3,30 \log_{10} \text{PFU}$

Rokotteet ovat koostumukseltaan hyvin samanlaisia, mutta niiden ominaisuuksissa voi silti olla eroja. Teoriassa tuhkarokkorokote Moraten voi olla vähemmän reaktogeeninen kuin pienemmällä pasaasitasolla oleva Schwarz-kanta. GSK:n RIX4385-sikotautirokoteviruskanta on johdettu Jeryl Lynn -kannasta plakkipuhdistuksella ja voi olla vähemmän immunogeeninen kuin Jeryl Lynn. Reaktogeenisuudessa tuskin on eroa, sillä Jeryl Lynn -sikotautirokote yksin aiheuttaa hyvin vähän reaktioita. Kummankin MPRV-rokotteen sisältämä vihuriokkorokotevirus on täsmälleen sama.

Molemmat vesirokkorokotteet ovat peräisin japanilaisesta Oka-kannasta, mutta kasvatukset Merckillä ja GSK:lla ovat johtaneet pieniin eroihin nukleiinihapposekvensseissä. Teoriassa rokotteiden välillä voi olla myös eroja immunogeenisuudessa ja reaktogeenisuudessa, joskin erot rokotteiden viruspitoisuuksissa ovat todennäköisesti merkityksellisempiä tässä suhteessa. ProQuad ja Priorix-Tetra -rokotteita ei ole koskaan vertailtu suoraan samassa tutkimuksessa.

Rokotteet ovat valmistemuodoltaan erilaisia. ProQuad on nykyisin (vielä toistaiseksi) pakastinsäilytyksen vaativa kylmäkuivattu rokote, mutta nestemäinen valmistemuoto on tu-

lossa lähiaikoina. Priorix-Tetra on nestemäinen valmiste, joka on stabiili jääkaappilämpötilassa vähintään vuoden ajan.

Immunogeenisuus

Taulukko 3. Immuunivaste MPRV-rokotteelle (GSK, annettaessa 2 rokoteannosta suomalaisen rokotusaikataulun mukaan n. 15 kk:n ja 5-6 vuoden iässä. Vertailuna ryhmä, joka oli saanut MPR-rokotteen (mutta ei varicella-rokotetta) 15 kk:n iässä ja sai MPRV-rokotteen tehosteena 5-6 vuoden iässä.

Rokotteen komponentti	% Serokonversio (vasta-ainetaso)			
	MPRV 15 kk:n iässä		MPR 15 kk:n iässä*	
	Ennen tehostetta (5-6 v)	MPRV-tehosteen jälkeen	Ennen tehostetta (5-6 v)	MPRV-tehosteen jälkeen
Tuhkarokko (ELISA mIU/ml)	98 (1694)	100 (2091)	93 (1462)	100 (2180)
Sikotauti (ELISA U/ml)	83 (676)	98 (1534)	80 (543)	100 (1565)
Vihurirokko (ELISA IU/ml)	100 (30)	100 (100)	98 (32)	100 (85)
Vesirokko (IFA laimennos ⁻¹)	85 (161)	100 (1585)	14 (4)	100 (172)

*Ei varicella-rokotusta

Molempien rekisteröityjen MPRV-rokotteiden immuunivaste 1. rokotuksen jälkeen on hyvin verrannollinen erikseen annettuihin MPR- ja Varicella-rokotteisiin. Tässä suhteessa nelosrokotteesta ei ole etua verrattuna erillisiin rokotteisiin, mutta nykyiset nelosrokotteet eivät ole myöskään vähemmän immunogeenisiä kuin erilliset rokotteet. Vertailu on kuitenkin mahdollista vain saman valmistajan rokotteiden kesken, koska käytetyt laboratoriomenetelmät ovat erilaisia.

Suomessa tehdyssä tutkimuksessa annettiin MPRV-rokotteen 2. annos nykyistä rokotusaikataulua myötäillen 4-5 vuotta ensimmäisestä. VZV-seropositiivisten vasta-ainetasot nousivat tehosteannoksen jälkeen keskimäärin 5-kertaisesti. Kuitenkin jos mukaan otettiin lapset, jotka olivat alun perin kehittäneet mitattavan immuunivasteen 1. rokotuksen jälkeen, mutta joiden VZV-vasta-aineet eivät enää olleet mitattavalla tasolla 5-6 vuoden iässä, oli keskimääräisen VZV-vasta-ainetason nousu koko ryhmässä lähes 10-kertainen (Taulukko 1; Vesikari ym. 2007)

Annettaessa toinen MPRV-rokotus 3 kuukauden kuluessa ensimmäisestä serologiset vastat VZV:lle ovat hyvin voimakkaat, ja keskimääräiset vasta-ainepitoisuudet suurenevat 30-kertaisesti tai enemmän. Sama on havaittu sekä ProQuad- että Priorix-Tetra -rokotteilla (Kuter ym. 2006, Schuster ym. 2008).

Vaikka 2. MPRV-rokotus 15-23 kuukauden iässä 3 kk ensimmäisen rokotuksen jälkeen johtaa erittäin korkeisiin VZV-vasta-ainetasoihin, ei vasta-aineiden pysyvyys pitkällä aikavälillä ole aina taattu. Saksalais-itävaltalaisessa tutkimuksessa havaittiin varsin nopea VZV-vasta-ainetasojen lasku 1-2 vuotta toisen MPRV-rokotuksen jälkeen (Knuf ym. 2006, Zepp ym. 2007). Lämpimurtoinfektion esiintyminen viittaa siihen, että myöskään kliininen teho ei ole 100% (Zepp ym. 2007).

Tehotutkimustietoa 2 annoksen MPRV-rokotuksesta ei ole vielä saatavilla. Voidaan kuitenkin olettaa, että teho on samanlainen kuin annettaessa 2 erillistä varicellarokotusta. USA:n kokemusten perusteella voidaan yksinkertaistetusti sanoa, että yhden varicellarokotuksen keskimääräinen suojateho on luokkaa 85 % (Seward et al 2008) ja kahden annoksen suojateho ≥ 98 % (Kuter ym. 2004).

4.4 Vyöruusurokote

Vyöruusua vastaan rokottamiseen on käytettävissä yksi rekisteröity rokote, Zostavax® (Merck). Zostavax® on Varivax®-vesirokkorokotteen konsentroidu versio. Se sisältää 14-kertaisen (minimipitoisuus 19.400 pfu) määrän elävää heikennettyä Oka-VZV-rokotevirusta varicellarokotteeseen verrattuna. Lisäksi rokote sisältää runsaasti inaktivoitunutta varicellarokotevirusta. Todennäköisesti sekä inaktiivi antigeeni että elävä rokotevirus vaikuttavat suojaavan immuunivasteen syntymiseen. Valmiste on kylmäkuivattu, ja se liuotetaan ennen rokotusta. Rokoteannos 0.65 ml annetaan ihon alle. Tehosteannoksia ei anneta (ei ole tutkittu).

Vyöruusurokotteen teho

Näyttö vyöruusurokotteen tehosta perustuu yhteen suureen tutkimukseen yli 30 000 vähintään 60-vuotiaalla henkilölle USA:ssa (Oxman ym. 2005). Kolme vuotta kestäneessä tutkimuksessa rokotteen teho vyöruusua vastaan oli keskimäärin 51 % (44–58) ja postherpeettistä neuralgiaa vastaan 66,5 % (47,5–29,2). Teho vyöruusua vastaan oli parempi 60–69-vuotiailla kuin yli 70-vuotiailla henkilöillä, mutta teho postherpeettistä neuralgiaa vastaan ei näyttänyt riippuvan iästä. Sen sijaan tehossa postherpeettistä neuralgiaa vastaan oli havaittavissa jonkin verran parempi teho kaikkein pitkäkestoisinta (yli 6 kk) kipua vastaan (73 %). Tutkimuksen seuranta-aikana ei havaittu tehon laskua. Vyöruusurokotteen teho korreloi sekä sen indusoimaan VZV-vasta-ainepitoisuuteen että soluvälitteiseen immuunivasteeseen. Näiden suhteellista merkitystä suojassa vyöruusua vastaan ei tunneta.

Vyöruusurokotteen tehoa 50–59-vuotiailla henkilöillä tutkitaan parhaillaan mm. Suomessa (n. 7500 tutkittavaa). On todennäköistä, että vyöruusurokotteen käyttöindikaatio laajenee tähän ikäryhmään. USA:ssa vyöruusurokotetta suositellaan yli 60-vuotiaille henkilöille, joilla ei ole rokotuksen vasta-aineita (ACIP 2008).

4.5 Vesirokkorokotteiden käyttö muissa maissa ja Suomessa

Vesirokkorokote rekisteröitiin vuonna 1995 USA:ssa, jossa se on ollut laajamittaisessa käytössä siitä lähtien suosituksella: yksi annos, 12 kk ja sitä vanhemmille lapsille aina vuoteen 2006, jolloin suositukseen lisättiin toinen annos annettavaksi 6 v. iässä. Vuoden 2006 loppuun mennessä rokotetta oli käytetty USA:ssa yli 55 miljoonaa annosta.

Vaikka vesirokkorokote alun perin kehiteltiin Japanissa, se ei kuulu siellä yleiseen rokotusohjelmaan ja rokotuskattavuus on jäänyt n. 30% tasolle. Rokote on yleisessä rokotusohjelmassa Etelä-Koreassa (jo vuodesta 1988), Taivaniilla, Kanadassa, Australiassa, Uudessa Seelannissa, ja Uruguayssa. Euroopassa vesirokkorokote kuuluu yleiseen rokotusohjelmaan vain Saksassa ja Sisiliassa. Useimmissa Euroopan maissa vesirokkorokotetta suositellaan tietyille riskiryhmille.

Suomessa vesirokkorokote sai myyntiluvan v. 1995. Rokotetta käytettiin esim. v. 2003 1900 annosta ja v. 2007 15000 annosta. Vesirokkorokotteen lisääntynyttä käyttöä selittää osittain työterveyshuolliolle vuonna 2007 annettu uusi ohjeistus naistyöntekijöiden suo-

jaamisesta vesirokolta lähinnä raskaudenaikaisen vesirokon ehkäisemiseksi (Leino T et al 2007). Ohjeiston mukaan vesirokkoa sairastamattomat naistyöntekijät terveydenhuollossa, päiväkodeissa ja kouluissa tulisi rokottaa vesirokkorokotteella.

MPR-vesirokko-yhdistelmärokotetta käytetään tällä hetkellä mm. Yhdysvalloissa ja Saksassa MPR-rokotusohjelmien aikataululla monokomponenttisen vesirokkorokotteen rinnalla. Vyöruusu-rokotetta suositellaan käytettäväksi yli 60-vuotiaiden rokotuksiin Yhdysvalloissa.

5. VESIROKKOVIRUSROKOTTEIDEN TURVALLISUUS

Vesirokkorokotteiden turvallisuus yksilötasolla

5.1 Vesirokkorokote

Immuunipuolustukseltaan normaaleilla lapsilla ja aikuisilla vesirokkorokote on hyvin siedetty ja rokotusreaktioita esiintyy vähän. Yleisin rokotusreaktio on pistoskohdan ihon paikallisreaktio noin 8 %:lla rokotetuista (Wise et al. 2000) ja pistoskohdan vesirokkomainen ihottuma 5 %:lla rokotetuista (Meurice et al. 1996). Yksittäistapauksissa on todettu rokoteviruksen aiheuttama vyöruusumainen ihottuma (Wise et al. 2000). Yleisoireet ja kuume ovat harvinaisia. Kun 48 milj. rokoteannosta oli käytetty Yhdysvalloissa valtaosa passiiviseen VAERS-järjestelmään ilmoitetuista vesirokkorokotteen haittavaikutuksista oli lieviä (Chaves ym. 2008A), 5% (2.6/100000 annosta) haitoista luokiteltiin vakaviksi. Vain murto-osa ilmoituksista liittyi rokotuksiin muulla tavalla kuin ajallisesti. Näissäkin mukana oli usein jokin muu samanaikainen sairaus tai perinnöllinen alttius

Immunovajavuuspotilailla esiintyy rokotusreaktioita selvästi enemmän. Amerikkalaisilla leukemiaa sairastavilla lapsilla todettiin varicellaa muistuttava ihoreaktio 50%:lla; näistä 40% sai asikloviirihoitoa (Oka-virus on herkkä asikloviirille). Japanilaisilla leukemiaa sairastavilla lapsilla oli ihoreaktioita vain vajaalla 25%:lla (LaRussa ym. 1996). Vakavan vesirokon kehittyminen rokotuksen seurauksena on kuvattu steroidihoitoa saavalla lapsella (Feder ym. 1997).

5.2 Vesirokkorokote ja MPR rokote

Vesirokkorokotteen ja MPR rokotteen samanaikainen anto eri rokotuskohtiin tai näitä neljää rokotekomponentteja sisältävän yhdistelmärokotteen anto ei lisää paikallisreaktioita (Lau ym.2002, Shinefield ym. 2005). Kuter ym. (2006) tutkimuksen mukaan yhdistelmärokotteen saaneilla paikallisreaktioita oli merkittävästi vähemmän. Ensimmäisen rokotuksen jälkeen kuumereaktioita sen sijaan esiintyy useammin kuin MPR rokotetuilla (Vesikari ym. 2007). Kuumereaktioita todetaan enemmän nelivalenttisen yhdistelmärokotuksen (27,7 % - 67.7 %) saaneilla kuin erillisten vesirokkorokotteen ja MPR rokotteen saaneilla (18.7 % -48.8 %) (Shinefield ym. 2005, Knuf ym. 2006). Vesirokkorokotteen ja MPR rokotteen samanaikaiseen antoon ei ole todettu liittyvän vakavia systeemisiä sivuvaikutuksia. Joitakin kuumekouristustapauksia on raportoitu (Shinefield ym. 2005, Knuf ym. 2006).

ProQuad-rokotteen rekisteröinnin ja lisääntyneen käytön jälkeen on USA:ssa kuitenkin havaittu, että kuumekouristuksia esiintyy selvästi enemmän kuin MPR-rokotuksen jälkeen (CDC 2008).

Myös Priorix-Tetra-rokotuksen jälkeen esiintyy enemmän kuumereaktioita kuin Priorix-rokotuksen jälkeen (Knuf ym. 2006, Goh ym. 2007). Saksassa ja Virossa tehdyssä tutkimuksessa kuumetta päivinä 0-14 MPRV-rokotuksen jälkeen oli 57,7%:lla ja MPR-rokotuksen jälkeen ($p<0.05$) kuumetta yli 39,5 oli 11,6 %:lla ja 10,6 %:lla vastaavissa ryhmissä (Knuf ym. 2006).

Ihottumareaktiot MPRV-rokotuksen jälkeen voivat olla joko ”tuhkarokkotyyppisiä” tai vesirokkotyyppisiä”, mutta osa ihottumista ei sijoitu kumpaankaan tyyppiin. Suomessa tehdyissä

1990-luvun tutkimuksissa havaittiin yleinen ihottumareaktioiden lisääntyminen (Vesikari ym. WSPID 2005). Myöhemmin ihottumareaktioista ei ole julkaistu selkeää tietoa.

5.3 Vyöruusurokote

Yleisimmin vyöruusurokotukseen liittyy lieviä muutamassa päivässä häviäviä ihon paikallisreaktioita pistoskohdassa. Yli 60 vuotiailla tehdyssä laajassa vyöruusurokote-tutkimuksessa (<32 300 PFU/annos) 48.3 %:lla rokotetuista esiintyi pistoskohdan paikallisreaktioita (Oxman ym. 2005), jotka useimmiten ilmenivät ihon punoituksena, turvotuksena, kipuna tai kutinana. Vesirokkomainen ihottuma pistoskohtaan kehittyi vain 0.1 % rokotetuista. Rokotekannan aiheuttamaa vyöruusua ei todettu. Villityypin viruksen aiheuttama vyöruusu ilmeni <0.1%:lla rokotetuista ja 0.1 % :lla placeboryhmästä rokotuksen jälkeisenä 42 seurantapäivänä. Rokote ei aiheuttanut vakavia sivuvaikutuksia.

Tutkimuksessa, jossa vertailtiin suuriannoksisen (207 000 PFU/annos) ja pieniannoksisen (58 000 PFU/annos) vesirokkorokotuksen turvallisuutta 50 vuotta täyttäneillä todettiin, että pistoskohdan paikallisreaktioita todettiin jonkin verran enemmän suuriannoksisen rokotuksen saaneilla koehenkilöillä kuin pieniannoksisen rokotuksen saaneilla (65.4% vs. 62.0 %) (Tyring ym. 2007). Yleisoireita oli noin 40 %:lla rokotetuista, mutta kuumetta (>38.5° C) vain harvoin (1 %).

6. YLEISEN VESIROKKOROKOTUKSEN VÄESTÖVAIKUTUKSET

6.1 Mitä vaikutukset voivat olla?

Rokottaminen suojaa yksilöä infektiolta ja samalla vaikuttaa myös hänen kykyynsä toimia infektion välittäjänä muille. Vesirokkorokotteella voidaankin estää viruksen kiertoa väestössä, eli tuottaa laumaimmunita. **Laumaimmunita** on toivottavaa, koska se suojaa sekä rokottamattomia että niitä rokotettuja, joiden suoja ei muuten, esimerkiksi oman sairauden vuoksi, ole riittävän hyvä. Laumaimmunita vuoksi vesirokkotapaukset vähenevät myös rokottamattomissa ikäluokissa. Yhdysvalloissa onkin todettu sekä tapausten, että sairaalahoitojen vähentyneen myös ei-rokotetuissa ikäluokissa (Davis ym. 2004).

Viruskierron vähenemisellä voi olla myös epätoivottuja vaikutuksia. Kun laajat rokottamiset aloitetaan, osa sairastumattomista jää rokottamatta ja viruskierron vähenemisen vuoksi he sairastuvat vasta vanhempina. Rokottaminen johtaa vesirokkoon **sairastuvien keskimääräisen iän nousuun**. Jos rokotuskattavuus jää vaatimattomaksi, aikuistapauksia saattaa tulla jopa enemmän kuin ennen rokotuksia. Koska vaikeiden taudinkuvien osuus nousee iän mukana, vaikeita sairastumisia ja täten myös sairaalahoitoja saattaa rokotusten seurauksena tulla enemmän kuin tilanteessa ilman rokotuksia. Myös raskaudenaikaisia sekä neonataalikauden vesirokkotapauksia saattaa tällöin esiintyä enemmän. Ilmiö on kuvattu mm. vihurirokon yhteydessä (Panagiotopoulos ym. 1999)

Vähenevän viruskierron mukana aikuisväestön luonnolliset tehosteet todennäköisesti vähenevät, mikä saattaa johtaa **immunitaetin heikentymiseen aikuisilla**. Syntyvien pikkulasten äidiltä saatu suoja saattaa tällöin niin ikään heikentyä, ja primaarivesirokkoa voi, harvinaisessa tapauksessa, alkaa esiintyä alle rokotusikäisillä (alle 9kk ikäisillä lapsilla). Luonnontehosteiden loppuminen väestöstä lyhentää myös rokotuksilla saavutettavan suojan kestoa, mistä onkin jo saatu näyttöä Yhdysvalloista (Chaves ym 2007).

Kansainvälistä keskustelua on kuitenkin eniten herättänyt kysymys siitä **aikaistuuko ja yleistykö vyöruusu**, kun aikuisten immunitaetti heikkenee luonnontehosteiden loputtua. Ganglioissa sijaitsevan vesirokkoviruksen reaktivaation syytä ei varmasti tiedetä, mutta soluvälitteisen immunitaetin heikkenemisen katsotaan olevan tärkeä tekijä vyöruusun synnyssä Riski sairastua vyöruusuun on tällä hetkellä korkein 70 ikävuodesta lähtien. Laajamittainen lasten rokottaminen saattaisi siirtää villin viruksen aiheuttaman vyöruusun alhaisempiin ikäluokkiin. Keskeistä on, pitävätkö elämän aikana saadut luonnontehosteet vyöruusua aisoissa.

Ajatuksen vesirokkokontaktien roolista vyöruusun estämisessä esitti jo Hope-Simpson vuonna 1965 julkaistussa tutkimusloistuksessaan (Hope-Simpson 1965). Sitten työssä tai perheessä tapahtuneet vesirokkoaltistukset on voitu yhdistää alempaan riskiin saada vyöruusu (Solomon ym. 1998, Gershon ym. 1996, Terada ym. 1995). Myös lasten kanssa elämisen ja lapsikontaktien on todettu johtavan harvempiin vyöruusutapahtumiin (Thomas ym. 2002, Brisson ym. 2002).

Vyöruusun mahdollista lisääntymistä on pyritty selvittämään myös matemaattisten mallien avulla. On yritetty kuvata viruksen reaktivaation johtavia mahdollisia mekanismeja ja niiden riippuvuutta primaritartunnasta kuluneesta ajasta tai henkilön iästä (Garnett ja Grenfell 1992 A), sekä selvittää, estääkö vai stimuloiko ulkopuoliselle virukselle altistuminen vyöruusun tuloa (Garnett ja Grenfell 1992B.) Tulokset viittaavat siihen, että kiertävälle virukselle altistuminen todennäköisesti vähentää vyöruusun riskiä. Tutkijat kehottavatkin ottamaan huomioon mahdollisen vyöruusun lisääntymisen riskin yleistä lasten rokotusohjelmaa harkittaessa.

Paljon viitatussa väestövaikutuksia kuvaavassa vesirokkomallissa (Brisson ym. 2000) on rokotusten vaikutuksia arvioitaessa otettu huomioon sekä vesirokkotapausten rokotusten jälkeinen määrä, että laajojen rokotusten mahdolliset vaikutukset vyöruusutapausten ilmaantuvuuteen. Tämän mallitustyön tulos oli, että vesirokkoilmaantuvuus ja sairaalahoitopäivien määrä väheni tehokkaasti lasten yleisellä vesirokkorokotusohjelmalla 12 kk:n iässä. Catch-up rokotus annettuna kerralla kaikille alle 11-vuotiaille vähensi sairastuvuutta edelleen merkittävästi sekä lyhyellä että pitkällä tähtäyksellä. Mitkään tavanomaiset rokotusohjelmat eivät tässä mallissa johtaneet sairastumisikää nostamalla ja siten komplikaatioita lisäämällä rokotuksia edeltävää aikaa huonompaan tilanteeseen sairaalapäivissä mitattuna. Tutkijat varoittavat kuitenkin mahdollisesta vyöruusutapausten lisääntymisestä. He totesivat, että immuniteetti vyöruusua kohtaan kestää 20 vuotta viruskontaktista (Brisson ym. 2002, Edmunds ja Brisson 2002.)

6.2 Kokemukset yleisen rokotusohjelman väestövaikutuksista USA:ssa

Yhdysvalloissa vesirokkorokotus on sisällytynyt yleiseen ohjelmaan vuodesta 1995 lähtien. Rokotuskattavuus nousi kuitenkin hitaasti. Vuonna 1997 vain neljäsosa 19-35 kuukautisista oli saanut rokotuksen, ja vuonna 2000 kaksi tämänikäistä lasta kolmesta. (CDC 2001). Vuoteen 2000 mennessä noin 80% kattavuudella taudin ilmaantuvuus väheni vastaavasti, sairaalahoidot puolittuivat ja kuolleisuus väheni murto-osaan kolmella seuratulla alueella Yhdysvalloissa, kattaen noin 1,2 miljoonaisen väestön. (Seward ym. 2002, Nguyen HQ ym. 2005). Myös selkeä laumaimmuniteetti saavutettiin, ja taudit vähenivät täten rokotamattomissakin ikäluokissa. Vaikka keskimääräinen sairastumisikä nousi, taudin riski ei noussut nuorilla aikuisillakaan rokotuksia edeltävältä tasolta.

Mitä vyöruusun yleisyydelle on tapahtunut? Yhdysvalloissa ei ennen rokotusten aloituksia juurikaan käsitelty vyöruusujen mahdollista lisääntymistä, vaikka muuten pyrittiin hyvinkin tarkasti ennustamaan miten rokotusohjelma tulisi toimimaan (Halloran ym. 1994). Tartuntataudeista vastaava Center for Disease Control and Prevention (CDC) on kuitenkin perustanut kaksi seuranta-aluetta vyöruusun ilmaantuvuuden mahdollisten muutosten selvittämiseksi yleisen vesirokkorokotusten aloittamisen jälkeen. Toisella alueella vuodesta 1992 vuoteen 2002 vyöruusujen ilmaantuvuus ei noussut (Jumaan ym. 2005). Toisaalta toisella alueella, ja hiukan myöhäisempää aikaa kuvaavassa tutkimuksessa havaittiin tilastollisesti merkittävä nousu kaikissa ikäluokissa (Yih ym. 2005). Suurella todennäköisyydellä molemmat tutkimukset on tehty liian aikaisin.

6.3 Uutta tietoa ei ole saatavissa

Kummankin alueen tutkimusvastaaviin on Vesirokkorokotusasiantuntijaryhmän taholta otettu yhteyttä, mutta vastaus oli, että aineistoa ei tulla julkaisemassa lähiaikoina (A Jumaan, sähköpostiviesti). Lisäksi CDCstä on kerrottu kertyvän aineiston analyysia vaikeuttavan myös vyöruusun ikävakiointu lisääntyminen niin USA:ssa jo ennen rokotuksia, kuin tutkijoiden mukaan myös muualla maailmassa tapahtuva lisääntyminen ilman rokotuksia. CDC:n tutkijoiden mukaan myös luotettava vyöruusuilmaantuvuuden lähtötaso ennen rokotuksia puuttuu Yhdysvalloista (Rafael Harpaz, sähköposti; Reynolds ym. 2008, Marin ym. 2008).

Tietoa laajojen vesirokkorokotusten vaikutuksesta vyöruusun ilmaantuvuuteen ei näin ollen ole vielä mahdollista saada. Ei ole selvää tulevatko vyöruusut yleistymään, ja kuinka paljon, jos laajoilla rokotuksilla Suomessa pysäytetään viruksen kierto väestössä. Tällä hetkellä ei tiedetä aiheuttavatko elämän aikaiset vesirokkoviruskohtaukset vyöruusulta suojaavaa immuniteettia. Jos vyöruusut lisääntyvät, minkä ikäisille ne tulisivat ja kuinka merkittävän li-

sän tämä suurentunut vyöruusutautitaakka toisi terveystalvelujen käyttöön mahdollisesti. Kumoaisivatko vyöruusutapausten aiheuttamat kustannukset vesirokkorokotuksilla saavutetut säästöt hoitokustannuksissa?

Soluvälitteisen immunitetin heikentyminen lienee tärkein syy iäkkäiden vyöruusuun. Entä nuoremmilla, sanelevatko luonnontehosteet tai niiden puuttuminen sen kenelle vyöruusu tulee? Kaiken kaikkiaan, kun vyöruusurokotteella voidaan ulkoisesti estää vyöruusun esiintymistä, pohdittavana on miksi luonnollinen viruskontakti ei toimisi samoin.

6.4 Matemaattinen malli työkaluna

Vesirokkorokotusten mahdollisten väestövaikutusten suuruuden ja ajankohdan tutkimista varten Kansanterveyslaitoksella rakennettiin dynaaminen infektiotautimalli, jonka avulla eri tekijöihin liittyvää epävarmuutta voitiin käsitellä ja tutkia (Karhunen M et al., tieteelliseen julkaisuun arvioitavaksi lähetetty käsikirjoitus, 2008). Väestössä kiertävän vesirokkoviruksen tuottama infektiopaine arvioitiin käyttämällä suomalaista 3500 henkilön serologista aineistoa vesirokkovasta-aineiden yleisyydestä ja ilmaantuvuudesta iän suhteen (aineisto esitetty *Epidemiologia* kappaleessa, tämän selvityksen alkupuolella). Suomalaisen kontaktirakennetta kuvattiin EU-rahoitteisen POLYMOD-projektin tuottaman 890 suomalaisen haastatteluaineiston avulla. Tutkimuksessa oli kartoitettu tietoa päivittäin kohdatuista ihmismääristä ja näiden ikäjakaumasta (Mossong ym. 2008). Vyöruusutapausten luonnontilaista yleisyyttä maassamme kuvattiin Salon, Tuusulan ja Kangasalan vyöruusuun liittyvien terveyskeskuskäyntien määrällä ja ikäjakaumalla.

Käyttäen hyväksi edellä mainittuja tietoja vesirokkoviruksen infektiopaineesta maassamme sekä eri-ikäisten kontaktirakennetta, kullekin ikäluokalle laskettiin todennäköisin vesirokkokohtaamisesta kulunut aika ja tämän ajan jakauma väestössä. Näitä tietoja tarvittiin, kun rakennettiin vyöruusuilmaantuvuutta selittävä malli, jossa selittävinä tekijöinä olivat ikä ja vesirokkokohtaamisesta kulunut aika ja selitettävänä asiana vyöruususta aiheutuvien terveyskeskuskäyntien ikäjakautunut ilmaantuvuus. Kun malliin lisättiin Suomen väestötiedot, pystyttiin sillä tuottamaan vesirokkoviruksen nykyinen tapausmäärä ja samalla saatiin tietoa vyöruusun ja vesirokkokohtaamisten yhteydestä. Tällä vesirokon ja vyöruusun epidemiologiaa kuvaavalla laskennallisella mallilla voitiin tutkia eri rokotuskäytäntöjen mahdollisia vaikutuksia sekä vesirokon että vyöruusun ilmaantuvuuteen. Lisäksi malli ennusti väestön ikääntymisestä todennäköisesti aiheutuvan vyöruusuilmaantuvuuden lisääntymisen tulevaisuudessa ilmankin rokotuksia.

6.5 Tulokset kotimaista väestöä kuvaavassa mallissa

Vesirokkotapaukset vähenivät nopeasti, ja etenkin catch-up -ohjelman kanssa toteutetussa rokotusvaihtoehdossa viruskierto pysäytettiin nopeasti. Koska myös vyöruusu on tartuttava, tapaukset eivät pikkulasten vesirokkorokotuksilla kuitenkaan häviä kokonaan, vaan joitain kymmeniä, maksimissaan satoja tapauksia jää jäljelle. Ilman catch-up -rokotuksia vesirokkoon sairastuneiden keski-ikä nousi vajaasta viidestä vuodesta yhdeksään vuoteen, mutta kaikissa ikäryhmissä absoluuttinen tapausmäärä rokotusohjelman myötä väheni.

Vesirokkoviruskohtaamisten ja iän selitysosuus vyöruusujen ilmaantuvuudessa ei mallissa identifioitu selvästi, sillä toisen merkitystä voidaan lisätä toista vähentämällä. Mallin avulla tutkittiin kahta eri skenaariota vyöruusun synnyn taustalla. Ensimmäisessä skenaariossa vyöruusun ilmaantuvuuteen vaikutti vain viimeisestä vesirokkokontaktista kulunut aika (skenaario A). Toisessa skenaariossa myös iän annettiin selittää vyöruusun ilmaantuvuutta ikävuodesta

45 lähtien (skenaario B). Tässä vaihtoehdossa väestössä kiertävän vesirokkoviruksen tuottamat luonnontehosteet vaikuttivat luonnollisesti vähemmän vyöruusun ilmaantuvuuteen kuin skenaariossa A. Vaihtoehto A kuvaa tilannetta, jossa vesirokkokontaktien tuottamien luonnontehosteiden rooli on maksimaalinen ja johon liittyisi näin ollen kaikkein suurin mahdollinen vyöruusujen lisääntyminen vesirokkoviruksen kierron loputtua. Kummankin skenaarion avulla pystyttiin selittämään havaittu iänmukainen vyöruusuilmaantuvuus luonnontilassa kohtuullisesti. Skenaario B (sekä iän että tehosteiden vaikutus vyöruusuun) sopi kuitenkin empiiriseen aineistoon selvästi ensimmäistä vaihtoehtoa paremmin. Lisäksi kirjallisuuden perusteella tuntuu epätodennäköiseltä, että ikä ei lainkaan vaikuttaisi riskiin sairastua vyöruusuun.

Koska Suomen väestö vanhenee mm. suurten ikäluokkien ikääntyessä, vyöruusujen vuosittainen määrä nousee nykyisestä n.11 000 vuosittaisesta tapauksesta (terveyskeskuskäynnistä). Olettamalla nykyisen tasoinen syntyvyys ja kuolleisuus, vyöruusun takia tehtyjen terveyskeskuskäyntien ilmaantuvuus on korkeimmillaan 35 vuoden kuluttua (n. 13 000/v), tasoittuen sen jälkeen noin 10 000 käynnin vuositason, kun vyöruusuilmaantuvuuteen annetaan vaikuttaa sekä iän että luonnontehosteiden puutteen (skenaario B). Pelkät luonnontehosteet vyöruusutapausten ilmaantuvuuden sanelijana tuottaisivat vajaan 10% poikkeaman edellä mainittuihin lukuihin.

Kun laajat rokotukset ovat pysäyttäneet viruskierron, on mahdollista, että vyöruusutapaukset lisääntyvät. Jos ilmaantuvuutta selittävät vain viruskontaktien puute (skenaario A), väestön ikääntymisestä johtuvan lisäyksen päälle tulee pahimpina vuosina 22 000 vyöruusun takia tehtyä terveyskeskuskäyntiä lisää. Tätä vaihtoehtoa on mallituksen valossa pidettävänä mahdollisen vyöruusuilmaantuvuuden kasvun ehdottomana ylärajana. Skenaarion B vallitessa vyöruusukäyntien lisäys olisi pahimmillaan lähes 7 000 käyntiä/vuosi ikääntymisestä johtuvan kasvun lisäksi. Vasta yli 70 vuoden kuluttua vyöruusuilmaantuvuus palaisi rokotusta edeltävälle tasolle skenaariosta riippumatta. Vesirokkorokotettujen ei näissä laskelmissa katsottu voivan saada vyöruusua. Vyöruusun suhteellisen harvinaisuuden takia vyöruusutapausten/käyntien ikäjakauma ei oleellisesti muutu rokotusten seurauksena.

Ei ole selvää tuleeko vyöruusujen ilmaantuvuus nousemaan, ja kuinka paljon, jos laajoilla rokotuksilla Suomessa pysäytetään viruksen kierto väestössä. Tällä hetkellä ei edes varmasti tiedetä, aiheuttavatko elämän aikaiset vesirokkoviruskohtaukset vyöruusulta suojaavaa immuniteettia. Pelkkien luonnontehosteiden määräämässä tilanteessa vyöruusut lisääntyisivät viruskierron loputtua noin 85% seuraavan 50 vuoden aikana, iän ja tehosteiden mallissa taas noin 30%. Mallinnuksen perusteella siis pienempi lisäys on uskottavampi kuin suurempi, ja 85% lisäystä on pidettävä ehdottomana ylärajana.

7. VAIHTOEHTOISET ROKOTUSSTRATEGIAT

Työryhmän työn alussa harkittiin neljän eri rokotusstrategian ottamista arvioitaviksi.

- A1. Kaksi annosta: 14-18 kk iässä ja 6 -vuotiaana. Ei catch-up -rokotuksia.
- A2. Kaksi annosta: 14-18 kk iässä ja 6-vuotiaana. Catch-up 0-1 vesirokkorokoteannosta saaneille ja vesirokkoa sairastamattomille 12-vuotiaana. Kaikille alle 13-vuotiaille annetaan 2 annosta.
- A3. Kaksi annosta: 14-18 kk iässä ja 6-vuotiaana. Catch-up kerralla kaikille yli 18 kk mutta alle 12-vuotiaille vesirokkoa sairastamattomille. Catch-up 0-1 vesirokkorokoteannosta saaneille ja vesirokkoa sairastamattomille 12-vuotiaana. Kaikille alle 13-vuotiaille annetaan 2 annosta.
- A4. Kaksi annosta: 14-18 kk iässä ja 2-vuotiaana. Catch-up kerralla kaikille yli 2-vuotiaille mutta alle 12-vuotiaille vesirokkoa sairastamattomille. Catch-up 0-1 vesirokkorokoteannosta saaneille ja vesirokkoa sairastamattomille 12-vuotiaana.

Työryhmän työn edetessä päädyimme ottamaan kustannusvaikuttavuusanlyysiin vain vaihtoehdon 3. Tärkein peruste valinnalle on mahdollisimman tehokas viruskierron vähentäminen kahden annoksen (14-18 kk iässä ja 6-vuotiaana) ja kattavan catch-up- (kerralla kaikille yli 18 kk mutta alle 12-vuotiaille vesirokkoa sairastamattomille) rokotusohjelman avulla.

8. ERI ROKOTUSSTRATEGIOIDEN KUSTANNUSVAIKUTUKSET

Vuonna 2002 Kansanterveyslaitoksen Rokoteosastolla tehtiin vesirokkorokotusohjelman taloudellinen arviointitutkimus. Koska laajojen rokotusten arvioitiin vesirokon kohdalla johtavan merkittäviin terveydellisiin hyötyihin, rokotusohjelman arvioitiin olevan yhteiskunnan kannalta kustannusvaikuttava. Tutkimuksessa ei kuitenkaan otettu huomioon laajojen vesirokkorokotusten mahdollisia epäsuoria heijastusvaikutuksia vyöruusun ilmaantuvuuteen.

Tässä nyt tehdyssä vesirokkorokotteen taloudellisessa arviointitutkimuksessa verrataan vesirokkorokotteen rokotusohjelmaa nykyiseen tilanteeseen, jossa rokote ei ole yleisessä rokotusohjelmassa. Tutkimuksessa arvioidaan myös laajamittaisen rokottamisen mahdollisten väestövaikutusten vaikutuksia rokotusohjelman kustannusvaikuttavuuteen. Rokotusohjelman kustannusvaikuttavuutta arvioidaan rokotusohjelman aloittamisesta 100 vuotta eteenpäin.

Tutkimuksessa mallinnettiin vesirokon ja vyöruusun tautitaakka ja hoitokustannukset ilman rokotusohjelmaa ja rokotusohjelman kanssa. Hoito- ja rokotekustannuksia kutsutaan tässä *terveydenhuollon kustannuksiksi*. Lääkärikäynneistä aiheutuvat *matkakustannukset* sekä *tuottavuuskustannukset* (vesirokkoon tai vyöruusuun sairastuneiden lasten vanhempien sekä työikäisten työstä poissaolosta aiheutuvat kustannukset) arvioidaan myöhemmin.

Rokotusohjelman vaikuttavuutta arvioitiin laatupainotettujen elinvuosien (QALY, Quality-Adjusted Life Years) muutoksella ja rokotteen kustannusvaikuttavuutta lisäkustannuksina rokotteella saavutettavaa laatupainotettua lisäelinvuotta (lisä-QALY) kohti (kustannusten muutos / QALYjen muutos). Lisäksi arvioitiin rokotusohjelmalla säästetyt elinvuodet (life year saved, LYS) ja lisäkustannukset saavutettua lisäelinvuotta kohti. Tutkimuksen tulokset raportoidaan tässä vain terveydenhuollon (hoito- ja rokotekustannukset) näkökulmasta.

KVA:ssa ennuste vesirokko- ja vyöruusuutapauksista ilman rokotusohjelmaa ja rokotusohjelman kanssa saatiin vesirokon dynaamisesta epidemiologisesta tartuntatautimallista (Karhunen ym, käsikirjoitus 2008). KVA:n malli on 100-periodinen binomimalli, jossa vesirokon ja vyöruusun esiintyminen ikäryhmittäin mallinnetaan kalenterivuositain.. Kalenteriaika kulkee nolla vuodesta (T=0) 100 vuotta eteenpäin. Rokotetaan skenaarioissa nolla vuosi tarkoittaa rokotusohjelman aloittamisvuotta.

8.1 Tulokset

Vesirokon aiheuttama tautitaakka ja kustannukset ilman rokotusohjelmaa

Vuosittain 5300 vesirokkotapauksen ja 8900 vyöruusuutapauksen arvioitiin tarvitsevan terveydenhuollon palveluja. Vyöruusuutapausten odotetaan lisääntyvän tulevaisuudessa ilman rokotusohjelmaakin, koska väestö ikääntyy. Sekä vesirokko- että vyöruusukuolemat ovat Suomessa harvinaisia. Kuolinsyytilaston (1996-2005) peruskuolemansyyn mukaan vesirokkokuoleman (ICD10: B01) ilmaantuvuus on 0,3 / 1 000 000 ja vyöruusukuoleman (ICD10: B02.0) ilmaantuvuus on 0,2 / 1 000 000. Tutkimuksessa vyöruusukuoleman ilmaantuvuus arvioitiin vain ICD10-koodin B02.0 (Vyöruusu aivojen tai aivokalvojen tulehduksen syynä) perusteella.

Taulukko 4. Vesirokon ja vyöruusun arvioitu vuosittainen tautitaakka

	Vesirokko	Vyöruusu
Tapaukset	57 074	
Terveysthuollon palveluja käyttäneet	5 272	8 854
ESH-tapaukset	364	958
PHN tapaukset		66
TK-käynnit	6 200	8 200
TK-tapaukset	4 908	7 897
Kuolemat	1.4	1.1
Menetetyt elinvuodet	72.5	9.1
Menetetyt QALYt	303	266

Vesirokon ja vyöruusun odotetut vuosittaiset hoitokustannukset ilman rokotushjelmaa on esitetty taulukossa 2. Sekä vesirokon että vyöruusun hoitokustannuksista noin 60 % oli erikoissairaanhoidosta aiheutuvia kustannuksia.

Taulukko 5. Odotetut vuosittaiset vesirokon ja vyöruusun hoitokustannukset (€) ilman rokotushjelmaa

Vesirokko			
	Erikoissairaanhoido	Perusterveydenhuolto	Yhteensä
0-4 v	232 891	208 523	441 414
5-14 v	97 088	121 523	218 611
15-44 v	219 983	71 546	291 529
45-64 v	63 927	2 266	66 193
65 v+	63 877	0	63 877
Yhteensä	677 767	403 858	1 081 625
Vyöruusu			
	Erikoissairaanhoido	Perusterveydenhuolto	Yhteensä
< 50 v	213 472	236 526	449 998
50-64 v	231 816	197 577	429 393
65-74 v	303 143	173 950	477 093
75-84 v	365 100	204 789	569 889
85 v+	173 117	95 680	268 797
Yhteensä	1 286 648	908 521	2 195 169

8.2 Perusanalyysin tulokset

Vesirokkorokotushjelmalla arvioitiin voitavan välttää 100:ssa vuodessa yli 5,6 milj. vesirokkotapausta. Samanaikaisesti vesirokkorokotushjelman seurauksena terveysthuollon palveluja tarvitsevien vyöruusutapausten arvioitiin lisääntyvän 50000 – 60000: lla tapauksella.

Taulukko 6. Vesirokkorokotusohjelmalla 100:n vuoden aikana estetyt tapaukset ja saavutetut säästöt hoitokustannuksissa

	Diskonttokorko	Rokotusohjelma 2 annosta	Rokotusohjelma 2 annosta + catch up
Vesirokko			
Estetyt tapaukset			
Kaikki		5 604 453	5 655 691
TH-palveluja käyttäneet		501 305	506 536
Estetyt kuolemat		120	125
Säästetyt elinvuodet	0 %	6 472	6 624
Säästetyt elinvuodet	5 %	455	478
Säästetyt QALYt	0 %	29 358	29 719
Säästetyt QALYt	5 %	5 089	5 306
Vyöruusu			
Estetyt tapaukset			
Kaikki		-137 612	-123 040
TH-palveluja käyttäneet		-60 460	-54 225
Estetyt kuolemat		-63	-62
Säästetyt elinvuodet	0 %	-459	-451
Säästetyt elinvuodet	5 %	-58	-60
Säästetyt QALYt	0 %	-3 324	-3 135
Säästetyt QALYt	5 %	-1 202	-1 251
Vesirokko + Vyöruusu			
Säästetyt elinvuodet	0 %	6 014	6 173
Säästetyt elinvuodet	5 %	397	418
Säästetyt QALYt	0 %	26 033	26 585
Säästetyt QALYt	5 %	3 888	4 055
Rokotekustannukset (€)	5 %	82 278 795	97 762 493
Säästetyt th-kustannukset (€)	5 %	63 099 324	63 318 050

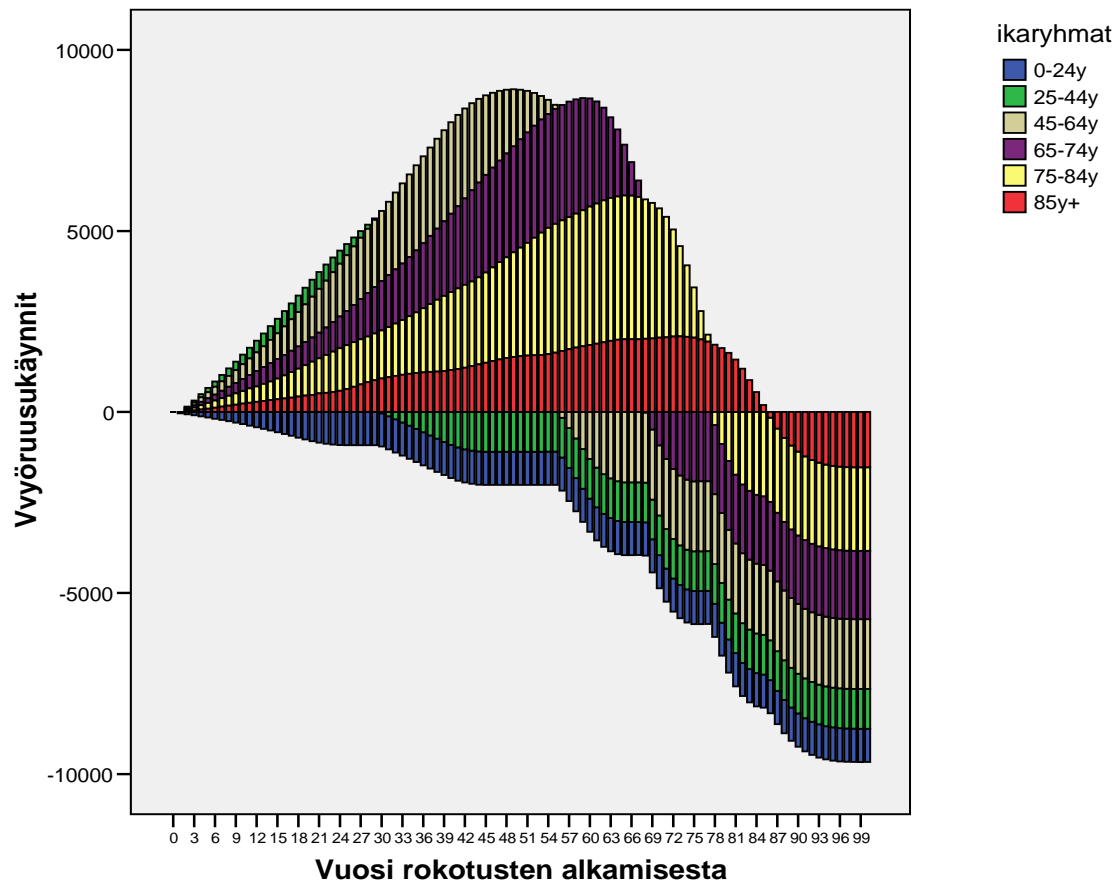
Taulukko 7. Arvio pikkulasten vesirokkorokotusohjelman diskonttaamattomista vuosittaisista kustannuksista ja Catch up –rokotusohjelmasta aiheutuvat lisäkustannukset

Vuosi*	Rokotusohjelma 2 annosta	Catch up rokotusohjelman catch up -lisä
0	4 479 053	9 219 948
1	4 424 459	1 230 301
2	4 424 459	1 477 823
3	4 424 459	1 897 178
4	4 424 459	2 151 569
5	4 424 459	436 716
6	4 424 459	0
...

*Mallin vuosi 0 on rokotusohjelman aloittamisvuosi

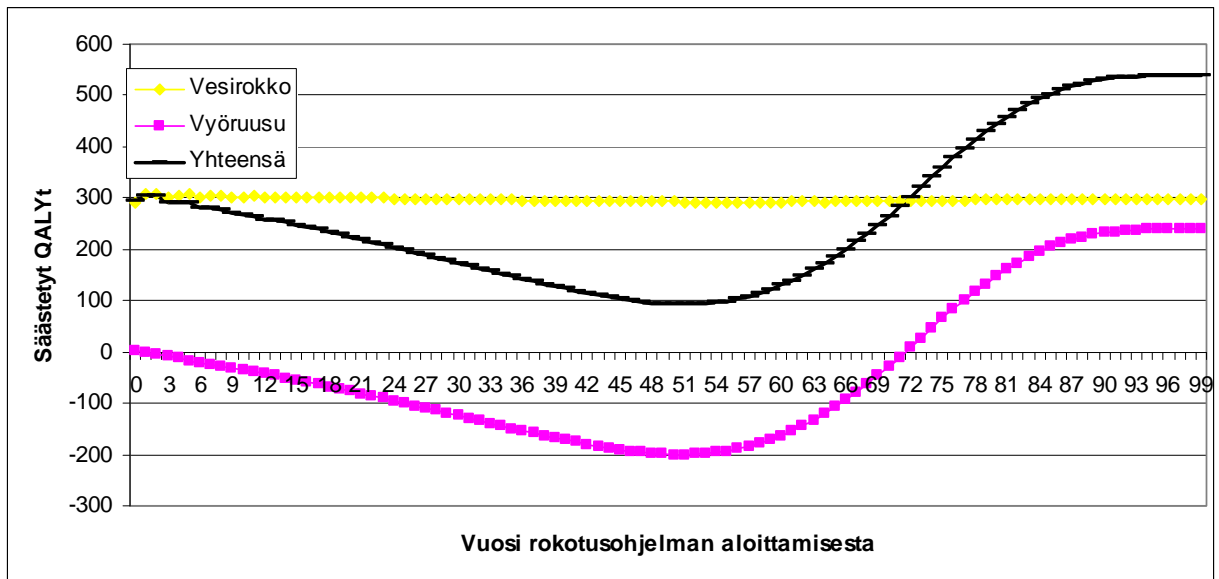
Arvio vyöruusutapausten lisääntymisestä saatiin vesirokon epidemiologisesta tartuntatautimallista (Karhunen ym., käsikirjoitus 2008). Tapausten ikärakenne muuttuu kun tarkastellaan mallin eri poikkileikkausvuosia: ajan kuluessa nuorten ikäluokkien vyöruusutapaukset häviävät ensimmäisenä, koska he eivät rokotettuina sairastu vyöruusuun. Kuvassa 1 on esitetty arvio vesirokkorokoteohjelmasta aiheutuvasta vyöruusukäytien muutoksesta (Karhunen ym., käsikirjoitus 2008). Ensimmäiset 50 vuotta rokotusohjelman aloittamisen jälkeen vyöruusutapausten arvioitiin lisääntyvän. Tämän jälkeen, kun yhä suurempi osa väestöstä on jo rokotettu, vyöruusutapaukset vähenivät. Lopulta vyöruusuun odotetaan häviävän kokonaan.

Kuva 8. Vyöruusukäyntien odotettu muutos (kpl) ikäryhmittäin ja vuosittain catch up –rokotusohjelman alkamisesta (malli vuosi 0) (Lähde: Karhunen ym., käsikirjoitus 2008)



Vesirokkorokotusohjelman arvioitiin vesirokon kohdalla johtavan merkittäviin terveydelisiin hyötyihin. Vesirokosta aiheutuva laatupainotettujen elinvuosien (QALY) menetys pieneni nopeasti rokotusohjelman aloittamisesta. Nämä terveyshyödyt osin menetettiin mallin ennustaman vyöruusun lisääntymisestä. (Ks. kuva 2.) Vyöruusun lisääntyminen ei kuitenkaan minään vuonna kumonnut kokonaan vesirokosta saatavia terveyshyötyjä.

Kuva 9. Vesirokkorokotusohjelmalla saavutetut diskonttaamattomat säästöt laatu-painotteisissa elinvuosissa (QALY) vuosittain catch up –rokotusohjelman alkamisesta (malli vuosi 0)



Yhden syntymäkohortin rokottamisen kustannuksiksi arvioitiin 4,4 milj euroa (38 € / annos). Rokotekustannukset (38€/annos) sisältävät rokotteen hukasta aiheutuvat kustannukset. Rokottamisen kustannukset (4,4 milj. euroa) sisältävät arvion rokottamisesta aiheutuvista kustannuksista (2,6€/annos). Rokotusohjelman kustannukset ylittivät terveydenhuollon kustannuksista rokottamisella saavutettavat säästöt. Kun otettiin huomioon rokotusohjelman suorien vaikutusten lisäksi odotetut epäsuorat vaikutukset vyöruusuun, lisäkustannukset yhtä lisä-QALYa kohden olivat 2 annoksen rokotusohjelmalla 4 900 euroa. Catch up –rokotusohjelmalla lisäkustannukset yhtä lisä-QALYa kohden olivat 8 700 euroa. Yhden catch up -rokotusohjelmalla saavutetun lisäelinvuoden (life year gained, LYG) kustannukset olivat perusanalysissä 82 300 euroa.

Jotta vyöruusutapausten lähtötaso ei olisi ainakaan liian matala, perusanalysissä malliin lisättiin ns. vyöruusun kotihoitotapaukset. Mallissa oletettiin, että terveyspalveluja käyttäneiden lisäksi olisi vyöruusua sairastavia, jotka eivät käytä terveyspalveluita vyöruusun takia. Tällöin mallissa vyöruusun kokonaisilmaantuvuuden lähtötasoa nostettiin kertomalla terveyskeskustapausten ilmaantuvuus 1,5-kertaiseksi. Ilman vyöruusun kotihoitotapauksia lisäkustannukset yhtä lisä-QALYa kohden olivat 7 700 euroa (ks. taulukko 5, ei vyöruusun kotihoitoa). Perusanalysissä tehty oletamus vyöruusun kotihoitotapauksista nosti siis vain hieman lisäkustannuksia yhtä lisä-QALYa kohden.

Taulukko 8. Taloudellisen arviointitutkimuksen tulokset

	Rokotusohjelma 2 annosta		Rokotusohjelma 2 annosta + catch up	
	€/ QALY	(€) / saavutettu lisäelinvuosi	€/ QALY	(€) / saavutettu lisäelinvuosi
Perusanalyysi	4 948	48 307	8 677	82 338
Ei vyöruusun kotihoitoa	4 371	48 307	7 668	82 338
Diskonttokorko 0 %	5 226	22 586	5 779	24 096
Vesirokon suorat vaikutukset	1 921		4 775	

8.3 Yhteenveto

Kun otettiin huomioon vesirokkorokotusohjelman (2 annosta + catch up) suorien vaikutusten lisäksi odotetut epäsuorat vaikutukset vyöruusuun, terveydenhuollon näkökulmasta vesirokkorokotusohjelma on terveydenhuollon näkökulmasta kustannusvaikuttava. Suomessa päätöksentekijät eivät ole asettaneet etukäteen yhteiskunnan maksuhalukkuutta yhdestä rokotusohjelmalla saavutetusta lisäelinvuodesta tai lisä-QALYsta. Englannissa yhden lisä-QALYn kustannus on liian kallis, jos se on yli 35 000 -50 000 euroa. Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirissä tehdyn tutkimuksen (julkaisematon) mukaan yhden lisä-QALYn kustannus oli ohitusleikkauksella noin 20 000 euroa ja kotidialyysillä 45 800 euroa. Näissä tutkimuksissa käytettiin 15D elämänlaatumittaria.

Maaliskuussa 2007 rotavirusrokote päätettiin liittää lasten rokotusohjelmaan. Kansanterveyslaitoksella tehdyssä kustannus-vaikuttavuusanalyysissä rotavirusrokotusohjelman arvioitiin olevan kustannusvaikuttavuudeltaan kohtuullinen. Tutkimuksessa lisäkustannuksen yhtä lisä-QALYä kohti oli 25 218 euroa (Liite 1, http://www.ktl.fi/attachments/suomi/julkaisut/julkaisusarja_b/2007/2007b28.pdf).

9. TYÖRYHMÄN JOHTOPÄÄTÖKSET JA SUOSITUKSET

Perehdyttyään vesirokkovirus-infektioiden epidemiologiaan, saatavilla olevaan tutkimustietoon vesirokkorokotteen tehosta, turvallisuudesta ja väestövaikutuksista sekä kustannus-vaikutusanalyysin tuloksiin työryhmä on päätenyt seuraaviin johtopäätöksiin ja suosituksiin.

1. Onko laajamittaisella rokottamisella odotettavissa kansanterveydellisesti merkittävää taudin vähenemistä, ottaen huomioon taudin epidemiologia ja vakavuus sekä rokotteen teho?

Kyllä. Vesirokkorokotteen yhden annoksen laajamittaisesta käytöstä saadut kokemukset osoittavat, että rokotukset vähensivät vesirokon ilmaantuvuutta ja sairaalahoitoa vaativien tautitapausten määrää merkittävästi. Yhden rokoteannoksen suojaa kaikkia vesirokkoinfektioita vastaan oli 80-85% ja vakavia vesirokkotapauksia vastaan oli yli 95%. Kahden annoksen rokotusohjelman odotetaan antavan vielä kattavamman ja kestävämmän suojan vesirokkoa vastaan.

2. Onko rokote yksilötasolla turvallinen?

Kyllä. Vesirokkorokote on osoittautunut laajamittaisessa käytössä turvalliseksi. Ihottumaoireita on esiintynyt muutamalla prosentilla rokotetuista ensimmäisen annoksen yhteydessä. MPR-vesirokko-yhdistelmärokotteen on ensimmäisellä rokotuskerralla todettu aiheuttavan ihottuma- ja kuumereaktioita enemmän kuin vesirokko- ja MPR rokotteet erillisinä rokotteina annettuna.

3 Onko rokote kansanterveydellisesti turvallinen?

Tietyin edellytyksin kyllä. Ehdotetunkaltaisen kattavan rokotusohjelman toteutuminen lopettaa viruskierron. Jos vyöruusuimmunitetissa luonnontehosteilla on merkittävä rooli, on mahdollista, että ajan kuluessa vyöruusuutapaukset lisääntyvät. Tähän voidaan kyllä varautua vyöruusuurokotteella.

4. Onko rokotteesta saatavan hyödyn ja tarvittavan taloudellisen panostuksen suhde kohtuullinen?

Kyllä. Ehdotettu rokotteen käyttöönotto maksaa nykyarvion mukaan n. 4,5 milj. euroa vuodessa. Tämän lisäksi kuutena ensimmäisenä vuonna tulevat catch up -ohjelman lisäkustannukset. Lisäkustannukset painottuvat rokotusohjelman alkamisvuoteen (9,2 milj. euroa). Kuudentena vuonna catch up -lisäkustannukset ovat enää 0,4 milj. euroa. Rokotusohjelmalla saavutettavat odotetut diskonttaamattomat säästöt ovat ensimmäisinä 10 vuonna rokotusohjelman aloittamisesta noin 3,5 milj. euroa / vuosi. Vyöruusuutapausten oletetun lisääntymisen takia, säästöt vähenevät tasaisesti ollen alimmillaan 50 vuoden päästä rokotusohjelman aloittamisesta (1,7 milj. euroa / vuosi). Tämän jälkeen säästöt hoitokustannuksissa nousevat, ja noin 80 vuoden päästä rokotusohjelman aloittamisesta rokotusohjelman arvioidaan muuttuvan terveydenhuollon kustannuksia säästäväksi. Ts. säästöt hoitokustannuksissa ylittävät rokotusohjelmasta aiheutuvat kustannukset.

Rokotusohjelman lisäkustannukset yhtä laatu-painotettua lisäelinvuotta kohti ovat 8 700 euroa terveydenhuollon näkökulmasta. Työryhmän mielestä saatavan hyödyn ja tarvittavan taloudellisen panostuksen suhde on kiistatta kohtuullinen.

Rokotusohjelman toteutuminen lopettaa viruskierron ja mahdollisesti ajan kuluessa vyöruusuutapaukset lisääntyvät. Tähän voidaan varautua vyöruusuurokotteella. Koska väestön ikääntyessä vyöruusuutapaukset lisääntyvät maassamme joka tapauksessa, vyöruusuuroko-

tetta tulisi harkita yleisen rokotusohjelman osana. Työryhmä suosittaa vesirokkorokotuksen liittämistä yleiseen rokotusohjelmaan yllä mainitut näkökohdat huomioon ottaen

Työryhmä suosittelee edelleen, että riskiryhmien, immuunipuuteisten potilaiden ja heidän lähikontaktinsa rokotussuositukset säilyvät ennallaan. Rokotusohjelman toteutuessa vesirokkoviruksen kierto väestössä vähenee merkittävästi ja riskiryhmien rokotuksista voidaan pitkällä tähtäyksellä luopua.

10. Kirjallisuus

Argaw T, Cohen JI, Klutch M, Lekstrom K, Yoshikawa T, Asano Y, et al. Nucleotide sequences that distinguish Oka vaccine from parental Oka and other varicella-zoster virus isolates. *J Infect Dis* 2000;181:1153-7.

Black S, Ray P, Shinefield H, Saddier P, Nikas A. Lack of association between age at varicella vaccination and risk of breakthrough varicella, within the Northern California Kaiser Permanente Medical Care Program. *J Infect Dis*. 2008 Mar 1;197 Suppl 2:S139-42.

Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ, Law B, DeSerres G. Modelling the impact of immunization on the epidemiology of varicella zoster virus. *Epidemiol Infect*. 2000 Dec;125(3):651-69.

Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, Andrews NJ.: Exposure to varicella boosts immunity to HZ: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine* 20:2500-7, 2002.

CDC. Prevention of Herpes Zoster. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008;Jun 6;57(RR-5):1-30.

CDC. Update: recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) regarding administration of combination MMRV vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;Mar 14;57(10): 258-60.

CDC. Prevention of varicella. Update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:1-5.

Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, Civen R, Guris D, Mascola L, Seward JF. Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. *N Engl J Med*. 2007 Mar 15;356(11):1121-9.

Chaves SS, Haber P, Walton K, Wise RP, Izurieta HS, Schmid DS, Seward JF. Safety of varicella vaccine after licensure in the United States: experience from reports to the vaccine adverse event reporting system, 1995-2005. *J Infect Dis*. 2008 Mar 1;197 Suppl 2:S170-7. (A)

Chaves SS, Zhang J, Civen R, Watson BM, Carbajal T, Perella D, Seward JF. Varicella disease among vaccinated persons: clinical and epidemiological characteristics, 1997-2005. *J Infect Dis* 2008 Mar 1;197 Suppl 2:S127-31. (B)

Christensen CL, Poulsen A, Bottiger B, Kirk M, Andersen HK, Schmiegelow K. Komplikationer hos to børn med akut lymfatisk leukaemi vaccineret mod Varicella zoster-virus. *Ugeskr Laeger* 1999;161:794-6.

Davis MM, Patel MS, Gebremariam A. Decline in varicella-related hospitalizations and expenditures for children and adults after introduction of varicella vaccine in United States. *Pediatrics* 2004, 114: 786-92.

Dworkin MS, Jennings CE, Roth-Thomas J, Lang JE, Stukenberg C, Lumpkin JR. An Outbreak of Varicella among children attending preschool and elementary school in Illinois. *Clin Infect Dis*. 2002 Jul 1;35(1):102-4.

Edmunds WJ, Brisson M: The effect of vaccination on the epidemiology of varicella zoster virus. *J Infect*. 2002 May;44(4):211-9. Review.

Feder HM, Jr., LaRussa P, Steinberg S, Gershon AA. Clinical varicella following varicella vaccination: don't be fooled. *Pediatrics* 1997;99:897-9.

Galil K, Fair E, Mountcastle N, Britz P, Seward J. Younger age at vaccination may increase risk of varicella vaccine failure. *J Infect Dis*. 2002 Jul 1;186(1):102-5.

Garnett GP, Grenfell BT. The epidemiology of varicella-zoster virus infections: a mathematical model. *Epidemiology and Infection* 1992; 108: 495-511.

Garnett GP, Grenfell BT. The epidemiology of varicella-zoster virus infections: the influence of varicella on the prevalence of herpes zoster. *Epidemiol Infect* 1992; 108:513-528.

Gershon AA, LaRussa P, Steinberg S, Mervish N, Lo SH, Meier P. The protective effect of immunologic boosting against zoster: an analysis in leukemic children who were vaccinated against chickenpox. *J Infect Dis*. 1996 Feb;173(2):450-3.

Goh P, Lim FS, Han HH, Willems P. Safety and immunogenicity of early vaccination with two doses of tetravalent measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine in healthy infants from 9 months of age. *Infection* 2007;35:326-33.

Halloran M-E, Cochi S-L, Lieu T-A et al: Theoretical Epidemiologic and Morbidity Effects of Routine Varicella Immunization of Preschool Children in the United States. *Am J Epidemiol* 140, 1994. 81-104.

Hambleton S, Steinberg SP, Larussa PS, Shapiro ED, Gershon AA. Risk of herpes zoster in adults immunized with varicella vaccine. *J Infect Dis*. 2008 Mar 1;197 Suppl 2:S196-9.

Hayakawa Y, Yamamoto T, Yamanishi K, Takahashi M. Analysis of varicella-zoster virus DNAs of clinical isolates by endonuclease HpaI. *J Gen Virol* 1986;67:1817-29.

Hope-Simpson, RE: The nature of HZ: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med* 58:9-20;1965.

Izurieta HS, Strebel PM, Blake PA. Postlicensure effectiveness of varicella vaccine during an outbreak in a child care center. *JAMA*. 1997 Nov 12;278(18):1495-9. *J Infect*. 2002 May;44(4):211-9. Review.

Jumaan AO, Yu O, Jackson LA, Bohlke K, Galil K, Seward JF. Incidence of herpes zoster, before and after varicella-vaccination-associated decreases in the incidence of varicella, 1992-2002. *J Infect Dis*. 2005 Jun 15;191(12):2002-7.

Kinchington PR, Remenick J, Ostrove JM, Straus SE, Ruyechan WT, Hay J. Putative glycoprotein gene of varicella-zoster virus with variable copy numbers of a 42-base-pair repeat sequence has homology to herpes simplex virus glycoprotein C. *J Virol* 1986;59:660-8.

Knuf M, Habermehl P, Zepp F, et al. Immunogenicity and safety of two doses of tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:12-18.

Knuf M, Neiss A, Wutzler P. Impact of universal varicella vaccination in Germany: an epidemiological and economic analysis. *Klin Padiatr* 2006;218:203-12.

Krause PR, Klinman DM. Varicella vaccination: evidence for frequent reactivation of the vaccine strain in healthy children. *Nat Med* 2000;6:451-4.

Kuter B, Matthews H, Shinefield H, Black S, Dennehy P, Watson B, Reisinger K, Kim LL, Lupinacci L, Hartzel J, Chan I; Study Group for Varivax. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Feb;23(2):132-7.

Kuter BJ, Brown ML, Hartzel J, Williams WR, EvesiKaren A, Black S, Shinefield H, Reisinger KS, Marchant CD, Sullivan BJ, Thear M, Klopfer S, Xu J, Gress JO, Schödel F; Study Group for ProQuad. Safety and immunogenicity of a combination measles, mumps, rubella and varicella vaccine (ProQuad). *Hum Vaccin*. 2006 Sep-Oct;2(5):205-14.

LaRussa P, Lungu O, Hardy I, Gershon A, Steinberg SP, Silverstein S. Restriction fragment length polymorphism of polymerase chain reaction products from vaccine and wild-type varicella-zoster virus isolates. *J Virol* 1992;66:1016-20.

LaRussa P, Steinberg S, Gershon AA. Varicella vaccine for immunocompromised children: results of collaborative studies in the United States and Canada. *J Infect Dis* 1996;174 Suppl 3:S320-3.

Lau YL, Vessey SJ, Chan IS, Lee TL, Huang LM, Lee CY, Lin TY, Lee BW, Kwan K, Kasim SM, Chan CY, Kaplan KM, Distefano DJ, Harmon AL, Golie A, Hartzel J, Xu J, Li S, Matthews H, Sadoff JC, Shaw A. A comparison of safety, tolerability and immunogenicity of Oka/Merck varicella vaccine and VARILRIX in healthy children. *Vaccine*. 2002 Jul 26;20(23-24):2942-9.

Leino T, Hannu T, Taskinen H, Hovi T. Rokotukset työelämässä. Työterveyslaitoksen kustantamo, 2007.

Li S, Chan IS, Matthews H, Heyse JF, Chan CY, Kuter BJ, Kaplan KM, Vessey SJ, Sadoff JC. Inverse relationship between six week postvaccination varicella antibody response to vaccine and likelihood of long term breakthrough infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Apr;21(4):337-42.

Lopez AS, Guris D, Zimmerman L, Gladden L, Moore T, Haselow DT, Loparev VN, D. Schmid S, Jumaan AO and Snow SL. One Dose of Varicella Vaccine Does Not Prevent School Outbreaks: Is it Time for a Second Dose? *Pediatrics* 2006;117:e1070-e1077.

Marin M, Güris D, Chaves SS, Schmid S, Seward SF. Prevention of Varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007;56;1-40.

Marin M, Meissner HC, Seward JF. Varicella prevention in the United States: a review of successes and challenges. *Pediatrics*. 2008 Sep;122(3):e744-51.

Marin M, Nguyen HQ, Keen J, Jumaan AO, Mellen PM, Hayes EB, Gensheimer KF, Gunderman-King J, Seward JF. Importance of catch-up vaccination: experience from a varicella outbreak, Maine, 2002-2003. *Pediatrics*. 2005 Apr;115(4):900-5.

Meurice F, De Bouver JL, Vandevoorde D, Woods S, Bogaerts H. Immunogenicity and safety of a live attenuated varicella vaccine (Oka/SB Bio) in healthy children. *J Infect Dis* 1996;174 Suppl 3:S324-9.

Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, Auranen K, Mikolajczyk R, Massari M, Salmaso S, Tomba GS, Wallinga J, Heijne J, Sadkowska-Todys M, Rosinska M, Edmunds WJ. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Med*. 2008 Mar 25;5(3):e74.

Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med*. 2005 Feb 3;352(5):450-8.

Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, ym. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271-84.

Panagiotopoulos T, Antoniadou I Valassi-Adam E. Increase in congenital rubella occurrence after immunisation on Greece: retrospective survey and systematic review. *BMJ* 319: 1462-7, 1999.

Peltola H, Heinonen O, Valle M, Paunio M, Virtanen M, Karanko V, Cantell K The elimination of indigenous measles, mumps, and rubella from Finland by a 12-year, two-dose vaccination program. *New England Journal of Medicine* 1994;331:1397-1402.

Reynolds MA, Chaves SS, Harpaz R, Lopez AS, Seward JF. The impact of the varicella vaccination program on herpes zoster epidemiology in the United States: a review. *J Infect Dis*. 2008 Mar 1;197 Suppl 2:S224-7.

Salzman MB, Sharrar RG, Steinberg S, LaRussa P. Transmission of varicella-vaccine virus from a healthy 12-month-old child to his pregnant mother. *J Pediatr*. 1997 Jul;131(1 Pt 1):151-4.

Schuster V, Otto W, Maurer L, Tcherepnine P, Pfletschinger U, Kindler K, Soemantri P, Walther U, Macholdt U, Douha M, Pierson P, Willems P. Immunogenicity and safety assessments after one and two doses of a refrigerator-stable tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children during the second year of life. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Aug;27(8):724-30.

Seward JF, Marin M, Vázquez M. Varicella vaccine effectiveness in the US vaccination program: a review. *J Infect Dis*. 2008 Mar 1;197 Suppl 2:S82-9.

Seward JF, Watson BM, Peterson CL, Mascola L, Pelosi JW, Zhang JX, Maupin TJ, Goldman GS, Tabony LJ, Brodovicz KG, Jumaan AO, Wharton M. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA*. 2002 Feb 6;287(5):606-1.

Shinefield H, Black S, Digilio L, Reisinger K, Blatter M, Gress JO, Brown ML, Eves KA, Klopfer SO, Schödel F, Kuter BJ. Evaluation of a quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:665-669.

Silber JL, Chan IS, Wang WW, Matthews H, Kuter BJ. Immunogenicity of Oka/Merck varicella vaccine in children vaccinated at 12-14 months of age versus 15-23 months of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Jul;26(7):572-6.

Solomon BA, Kaporis AG, Glass AT, Simon SI, Baldwin HE. Lasting immunity to varicella in doctors study (L.I.V.I.D. study). *J Am Acad Dermatol*. 1998 May;38(5 Pt 1):763-5.

Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki T. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974;2:1288-90.

Terada K, Hiraga Y, Kawano S, Kataoka N. [Incidence of herpes zoster in pediatricians and history of reexposure to varicella-zoster virus in patients with herpes zoster] *Kansenshogaku Zasshi*. 1995 Aug;69(8):908-12. Japanese.

Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. *Lancet* 2002 Aug 31;360(9334):678-82.

Tsolia M, Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L. Live attenuated varicella vaccine: evidence that the virus is attenuated and the importance of skin lesions in transmission of varicella-zoster virus. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Varicella Vaccine

Collaborative Study Group. *J Pediatr* 1990;116:184-9.

Tugwell BD, Lee LE, Gillette H, Lorber EM, Hedberg K, Cieslak PR. Chickenpox outbreak in a highly vaccinated school population. *Pediatrics*. 2004 Mar;113(3 Pt 1):455-9.

Tyring SK, Diaz-Mitoma F, Padgett LG, Nunez M, Poland G, Cassidy WM, Bundick ND, Li J, Chan IS, Stek JE, Annunziato PW; Protocol 009 Study Group. Safety and tolerability of a high-potency zoster vaccine in adults ≥ 50 years of age. *Vaccine*. 2007 Feb 26;25(10):1877-83.

Verstraeten T, Jumaan AO, Mullooly JP, Seward JF, Izurieta HS, DeStefano F, Black SB, Chen RT; Vaccine Safety Datalink Research Group. A retrospective cohort study of the association of varicella vaccine failure with asthma, steroid use, age at vaccination, and measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics*. 2003 Aug;112(2):e98-103.

Vesikari T, Baer M, Willems P. Immunogenicity and safety of a second dose of measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children aged 5 to 6 years. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:153-158.

Vesikari T, Ohrling A, Baer M, Delem A, Bogaerts H, André FE. Evaluation of live attenuated varicella vaccine (Oka-RIT strain) and combined varicella and MMR vaccination in 13-17-month-old children. *Acta Paediatr Scand*. 1991 Nov;80(11):1051-7.

Vesikari T, Sadzot-Delvaux, C, Rentier, B, Gershon A. Increasing coverage and efficiency of measles, mumps, and rubella vaccine and introducing universal varicella vaccination in Europe - A role for the combined vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:632-638.

Vesikari T. An early dose-finding study for an experimental MMRV vaccine. WSPID, Warsaw , Poland, 1-4 September 2005.

Wise RP, Salive ME, Braun MM, Mootrey GT, Seward JF, Rider LG, Krause PR. Postlicensure safety surveillance for varicella vaccine. *JAMA*. 2000 Sep 13;284(10):1271-9. Erratum in: *JAMA* 2000 Dec 27;284(24):3129.

Yih WK, Brooks DR, Lett SM, Jumaan AO, Zhang Z, Clements KM, Seward JF. The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella vaccine coverage, 1998-2003. *BMC Public Health*. 2005 Jun 16;5(1):68).

Zepp F, Behre U, Kindler K, et al. Immunogenicity and safety of a tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine co-administered with a booster dose of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in healthy children aged 12-23 months. *Eur J Pediatr* 2007;166:857-64.

Liite 1.**Lasten vesirokkorokotustyöryhmän jäsenten työnimikkeet ja sidonnaisuudet**

Nimi	Arvo	Työnimike	Sidonnaisuudet ja niiden ilmoittamis-päivämäärä
Irja Davidkin	Dos	Erikoistutkija	Ei ole / 19.11.2008
Tarja Heiskanen-Kosma	LT	Lastentautien ja lasten infektiosairauksien erikoislääkäri, apulaisylilääkäri	On / 8.12.2008
Tuija Koski	TH	Terveystenhoitaja	Ei ole / 8.6.2007
Lars Rosenberg	LL	Ylilääkäri	Ei ole / 8.3.2007
Timo Vesikari	Prof	Professori	On / 12.12.2008
Tytti Vuorinen	Dos	Kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri	On / 11.12.2007
Tuija Leino	LT	Erikoistutkija	Ei ole / 18.11.2008
Satu Rapola	LT	Erikoistutkija	Ei ole / 1.10.2007
Heini Salo	VM	Tutkija	Ei ole / 19.11.2008