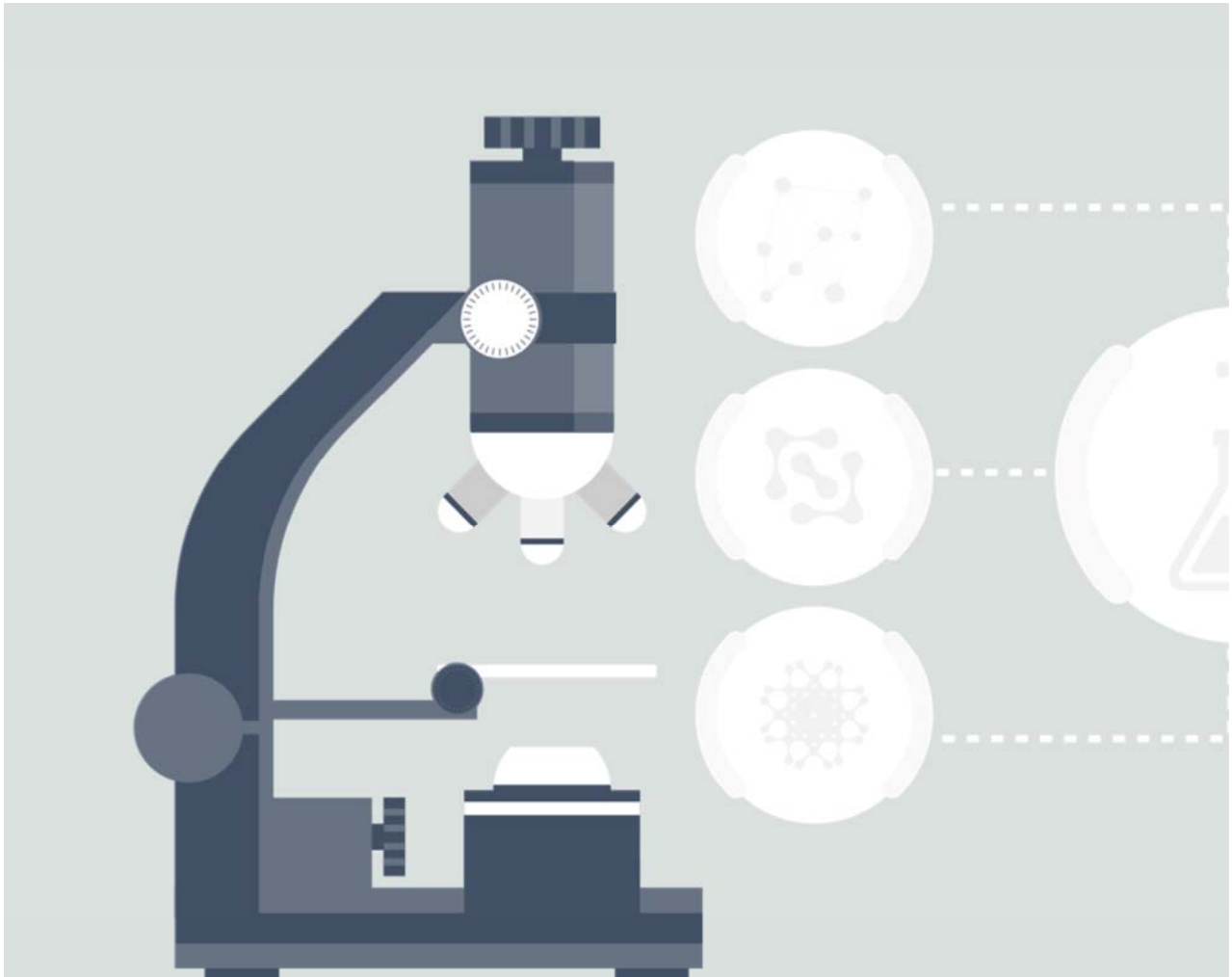


JULKAISTU NUMEROSSA 4/2018  
UUTTA LÄÄKKEISTÄ

# Dengvaxia

*Antero Kallio / Kirjoitettu 6.3.2019 / Julkaistu 13.3.2019*



*Dengvaxia, injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten, esitäytetty ruisku*

*Nelivalenttinen denguerokote (elävä, heikennetty), Sanofi Pasteur*

Euroopan komissio myönsi 12.12.2018 myyntiluvan ensimmäiselle denguekuumetta vastaan tarkoitetulle rokotteelle. Dengvaxia-valmistetta voidaan käyttää sellaisten 9–45-vuotiaiden henkilöiden rokottamiseen, jotka elävät endeemisillä alueilla ja joilla on jo ennestään ollut denguevirusinfektio.

Flaviviruksiin kuuluvaa denguevirusta levittävät Aedes-sukuun kuuluvat hyttysset, jotka ovat levinneet laajalti trooppisille ja subtrooppisille alueille. Denguekuumeen yleisin ilmenemismuoto on lievä, flunssan kaltaisin oirein ilmenevä tauti, mutta noin kahdelle prosentille tartunnan saaneista henkilöistä kehittyy vakava tautimuoto, johon liittyy hemorraginen kuume ja/tai sokkioireyhtymä. Vakavan tautimuodon riskitekijöitä ovat muun muassa nuori ikä, naissukupuoli, korkea BMI ja erilaiset krooniset sairaudet. Dengueviruksella on neljä eri serotyyppiä (serotyypit 1, 2, 3 ja 4), joiden välillä ei ole ristisuojaa. Myös toisen serotyypin aiheuttama sekundaari-infektio on riskitekijä vakavan tautimuodon kehittymiselle.

Sairastettu dengueinfektio aiheuttaa elinikäisen serotyyppispesifisen immunitetin, mutta koska serotyyppien välistä ristisuojaa ei ole, endeemisillä alueilla asuvat voivat elämänsä aikana sairastaa denguekuumeen jopa neljä kertaa. Denguekuumeeseen ei ole spesifisiä hoitoja eikä sitä vastaan ole tähän mennessä myöskään ollut saatavana rokotteita. Taudin ehkäiseminen on perustunut lähinnä hyttysten torjuntaan ympäristössä sekä henkilökohtaiseen suojautumiseen hyttysiltä.

Dengue on ylivoimaisesti yleisin hyttysten levittämä virustauti. Esitettyjen arvioiden mukaan siihen sairastuu joka vuosi lähes 400 miljoonaa henkilöä. Kuolemaan johtavia tapauksia, pääasiassa lapsilla, on vuosittain noin 20 000 kappaletta.

## **Farmakologia**

Dengvaxia on tetraivalentti, eläviä heikennettyjä viruksia sisältävä rokote. Se on geneettisesti modifioitu kimeerinen rokote, jossa eläviin heikennettyihin keltakuumeviruksiin on siirretty kahta pintaproteiinia koodaavat geenit kustakin neljästä denguevirusserotyypistä (serotyypit 1–4).

Rokotetta voidaan käyttää rokottamiseen kaikkia dengueviruksen serotyyppejä vastaan.

Rokotusohjelmaan kuuluu kolme rokotusta, jotka annetaan ihonalaisesti kuuden kuukauden välein.

## **Teho ja immunogeenisuus**

Dengvaxia-rokotteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 31 kliinisessä tutkimuksessa, jotka tehtiin lähinnä dengue-endeemisillä alueilla Latinalaisessa Amerikassa sekä Aasian ja Tyynenmeren alueella. Yhteensä ohjelmaan osallistui yli 41 000 iältään 9 kk–60-vuotiasta henkilöä, jotka saivat vähintään yhden rokoteannoksen. Rokotteen immunogeenisuutta koskevia tietoja kerättiin alaryhmästä, johon kuului yhteensä noin 5 700 tutkittavaa. Neutraloivia vasta-ainetittereitä kullekin serotyypille mitattiin PRNT (Plaque Reduction Neutralisation Test) -menetelmällä.

Kolmeen kliinistä tehoa arvioineeseen avaintutkimukseen osallistui yhteensä yli 27 000 9–16-vuotiasta endeemisillä alueilla asuvaa henkilöä. Seuranta-aikaa kertyi yhteensä lähes 25 000 henkilövuotta. Ensisijainen tehomuuttuja oli oireisten, virologisesti varmistettujen tautitapausten (VCD, virologically confirmed disease) ilmaantuminen 12 kuukauden tarkkailujaksolla, joka alkoi 28

päivän kuluttua kolmannen rokotuksen antamisesta. Näiden avaintutkimusten perusteella rokotteen teho (VE, Vaccine Efficacy), eli tautitapausten prosentuaalinen väheneminen rokotetussa ryhmässä verrattuna rokottamattomaan ryhmään, oli tutkimuksesta riippuen noin 61–70 %. Kahden suurimman avaintutkimuksen yhdistetyssä analyysissä VE oli 62,8 % (95 % luottamusväli 55,7 % –68,8 %), kun rokoteriymässä havaittiin 219 tautitapausta seuranta-ajan ollessa 15 657 henkilövuotta ja kontrolliryhmässä havaittiin 291 tautitapausta seuranta-ajan ollessa 7 742 henkilövuotta. Toissijaisina tehomuuttujina arvioitiin muun muassa rokotteen tehoa oireisia VCD-tapauksia sekä kliinisesti vaikea-asteisia VCD-tapauksia vastaan 25 kuukauden aikana ensimmäisestä rokotuksesta. Näin arvioituna VE-oireisia VCD-tapauksia vastaan oli kahden suurimman avaintutkimuksen yhdistetyssä analyysissä 65,6 % (95 % luottamusväli 60,7–69,9 %). VE (eli rokotteen teho) oireisia tapauksia vastaan vaihteli serotyyppistä riippuen 47–83 % välillä, ja paras teho havaittiin serotyyppiä 4 vastaan. VE kliinisesti vaikea-asteisia VCD-tapauksia vastaan oli kahden suurimman avaintutkimuksen yhdistetyssä analyysissä 93 %.

Kliininen teho henkilöillä, jotka olivat lähtötilanteessa seroposiitivisia, arvioitiin immunogeenisuusarvioon käytetystä alaryhmästä. Kahden suurimman avaintutkimuksen yhdistetyssä analyysissä VE-oireisia VCD-tapauksia vastaan lähtötilanteessa oli seroposiitivisilla 9–16-vuotiailla henkilöillä 79,4 % (95 % luottamusväli 58,4 %–89,8 %), kun rokoteriymässä havaittiin 11 tautitapausta seuranta-ajan ollessa 1 473 henkilövuotta ja kontrolliryhmässä havaittiin 26 tautitapausta seuranta-ajan ollessa 713 henkilövuotta.

Kliinistä tehoa arvioivia tutkimuksia ei ole tehty 17–45-vuotiailla, vaan arvio rokotteen tehosta tässä ikäryhmässä perustuu sen immunogeenisuutta koskeviin tuloksiin.

Immunogeenisuuden arviointiin käytettyyn noin 5 700 tutkittavan alaryhmään kuului noin 3 100 endeemisellä alueella asuvaa 9–45-vuotiasta henkilöä, jotka saivat vähintään yhden Dengvaxia-injektion. Heistä yli 2 800 oli iältään 9–16-vuotiaita. Lähtötilanteessa seroposiitivisilla henkilöillä (seroposiitivisina pidettiin henkilöitä, joiden PRNT-titteri ennen ensimmäistä injektiota oli  $\geq 10$  vähintään yhtä serotyyppiä vastaan) titterit olivat kolmannen injektion jälkeen selvästi lähtötilannetta korkeammat kaikkia serotyyppisiä vastaan niin 9–16-vuotiailla kuin 17–45-vuotiaillakin tutkittavilla. Niiden henkilöiden osuus, joilla tapahtui serokonversio kaikkia neljää serotyyppiä vastaan, oli lähtötilanteessa seroposiitivisten henkilöiden ryhmässä korkeampi kuin lähtötilanteessa seronegatiivisten ryhmässä. Pitempiaikaisessa seurannassa titterien havaittiin laskevan vuoden kuluessa kolmannelta injektioista, jonka jälkeen ne vakiintuivat 2–4 vuoden ajaksi ja pysyivät lähtötilannetta korkeampina. Tutkimuksia mahdollisten myöhempien tehosteannosten tarpeesta on tällä hetkellä käynnissä.

## **Haittävaikutukset**

Rokotteen tavallisimpia haittavaikutuksia ovat päänsärky (54 %), pistoskohdan kipu (49 %), huonovointisuus (malaise, 44 %), lihaskivut (43 %), yleinen heikkoutentunne (astenia, 34 %) ja kuume (16%). Haittavaikutukset ilmenevät yleensä 3 päivän kuluessa rokotuksesta, tosin kuumetta voi ilmetä vielä 14 vuorokauden kuluttua. Tutkimuksissa haittavaikutukset olivat yleensä vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia ja lyhytkestoisia (0–3 vrk). Vakavat allergiset reaktiot ja anafylaksia ovat hyvin harvinaisia.

Mikäli rokote annetaan henkilölle, jolla ei koskaan ole ollut dengueinfektiota, ja henkilö myöhemmin saa dengueinfektion, hänellä on lisääntynyt riski saada vakava, sairaalahoitoa vaativa denguetauti. Avaintutkimuksiin osallistuneiden henkilöiden pitkäaikaisseurannassa havaittiin, että 9–16-vuotiailla rokotteen saaneilla tutkittavilla, joilla ei ollut aiemmin ollut dengueinfektiota, oli 5 vuoden aikana 2,4 -kertainen riski sairastua vaikea-asteiseen denguekuumeeseen verrattuna rokottamattomiin tutkittaviin. Suurentunut riski ilmeni erityisesti kolmannen vuoden aikana ensimmäisen rokotteen saamisen jälkeen. Vastaavaa riskin lisääntymistä ei havaittu henkilöillä, joilla oli aiemmin ollut dengueinfektio. Rokotteen käyttö on siksi rajattu henkilöille, joilla on aiemmin ollut laboratoriotutkimuksella varmistettu dengueinfektio. Tietoa rokotteen turvallisuudesta, immunogeenisuudesta tai tehosta ei-endeemisillä alueilla asuvilla tai endeemisille alueille matkustavilla henkilöillä ei ole, joten tällaisten henkilöiden rokottamista ei suositella.

Rokotteen tärkeimpiä vasta-aiheita ovat yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai rokotteen apuaineille, esimerkiksi HIV-infektion, syöpälääkityksen tai suurten kortikosteroidiannosten vuoksi heikentynyt immuunifunktio, sekä raskaus ja imetys.

## Pohdinta

Vaikka dengue ei esiinny endeemisenä lähialueillamme, EU:hun kuuluu myös alueita, joilla denguevirus esiintyy endeemisenä. Näillä alueilla Dengvaxia-rokotteesta voi olla merkittävää hyötyä. Rokotteen hyväksytyt käyttöaiheet kuitenkin sulkee pois rokotteen käytön trooppisten alueiden ulkopuolisilla EU-alueilla, sillä dengue ei esiinny näillä alueilla endeemisenä. Rokote ei siksi sovellu esimerkiksi matkailijoiden rokottamiseen denguekuumetta vastaan. Riskien minimoimiseksi erityisesti aiemman denguehistorian varmistaminen on tärkeää. Tämän vuoksi rokotteen käytöstä tullaan laatimaan erityistä informaatiomateriaalia lääkäreiden ja muiden terveydenhuollon ammattilaisten käyttöön. Monet EU-maat tulevat myös ohjaamaan rokotteen käyttöä laatimalla sen käytöstä virallisen suosituksen.



**Antero Kallio**

LT

Ylilääkäri, Fimea



## LISÄÄ AIHEESTA

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

([http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2018/4\\_2018/tarjolla-verkossa/helpot-rokotteet-on-jo-keksitty-jaljella-on-vain-haastavia-ja-vielakin-haastavampia-tapaus-dengvaxian-oppitunnit](http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2018/4_2018/tarjolla-verkossa/helpot-rokotteet-on-jo-keksitty-jaljella-on-vain-haastavia-ja-vielakin-haastavampia-tapaus-dengvaxian-oppitunnit))

**Haittavaikutusilmoitukset vuonna 2017**

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

**Myyntiluvallisten rokotteiden sisältämään alumiiniin ei liity turvallisuusriskiä**

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

**Kannattaako koira rokottaa borrelioosia vastaan?**

([http://sic.fimea.fi/2\\_2013/kannattaako\\_koira\\_rokottaa\\_borrelioosia\\_vastaan](http://sic.fimea.fi/2_2013/kannattaako_koira_rokottaa_borrelioosia_vastaan))

## HYVÄ TIETÄÄ

- Dengvaxia-rokote on saanut koko EU-alueella myyntiluvan 12.12.2018. Myyntiluvan haltija ei ole kuitenkaan toistaiseksi tuonut valmistetta Suomessa kauppaan.
- Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi löytyy välilehdeltä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdeltä Product Information.
- Valmisteyhteenvetoon on linkki myös Fimean verkkosivuilta osoitteesta [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi): Lääketieto > Lääkehaku lääkevalmisteen nimen mukaan.
- Lääkevalmisteen myyntiluvanhaltija päättää, milloin valmiste tuodaan Suomeen kauppaan.