



TERVEYDEN JA
HYVINVOINNIN LAITOS

Jussi Mertsola

TYÖPAPERI

Hinkuyskän torjunta Suomessa 2017–2021

Työpaperi 10/2017

Hinkuyskän torjunta Suomessa 2017–2021

*Jussi Mertsola,
professori, ylilääkäri,
Lasten ja nuorten klinikka, TYKS*

Suomen Tartuntatautirekisterin tiedot analysoinut työryhmä THL:ssä:
Viktor Zöldi, Hanna Nohynek ja Jussi Sane

Torjuntaohjelma

Tämä torjuntaohjelma syntyi THL:n aloitteesta erillisellä yhteistoimintasopimuksella yhteistyössä Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin kanssa. THL:n asiantuntijat tuottivat ja analysoivat THL:n Tartuntatautirekisterin tiedot. Jussi Mertsola Tyksin Lasten ja nuorten klinikalta teki kirjallisuuskatsauksen ja yhteenvedon hinkuyskän torjunnasta ja asiantuntijasuosituksen jatkotoimista THL:n ja Kansallisen rokotusasiantuntijaryhmän käyttöön.



TERVEYDEN JA
HYVINVOINNIN LAITOS

© Kirjoittaja ja Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

ISBN 978-952-302-834-0 (verkkojulkaisu)

ISSN 2323-363X (verkkojulkaisu)

<http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-302-834-0>

Helsinki

Sisällys

Yhteenveto suosituksesta	4
Sammanfattning på svenska	5
Conclusion in English	7
Johdanto	9
Tauti	10
Aiheuttaja	10
Taudinkuva	10
Diagnostiikka	10
Hoito	11
Hinkuuskärokotukset Suomessa	12
Hinkuuskän epidemiologia Suomessa ennen THL:n Tartuntatautirekisterin perustamista (1995)	14
Hinkuuskän epidemiologia Suomessa 1995–2015	15
Hinkuuskä Suomessa vuonna 2016	22
Hinkuuskä ja rokotusohjelmat muissa pohjoismaissa ja Virossa	25
Hinkuuskä globaalina ongelmana	27
B.pertussis-bakteerien muuntelu	29
Rokotteiden teho	31
Hinkuuskän torjuntastrategiat	34
Erilaiset rokotusohjelmat	34
Rokotuskattavuus Suomessa vuosina 1995–2015	34
Terveydenhuollon henkilöstön tehosterokottaminen	35
Cocoon-strategia	36
Rokotukset raskaana oleville	37
Hinkuuskän torjunnan tukitoimet	43
Uudet rokotteet ja tulevaisuuden näkymät	46
Hinkuuskän torjuntastrategia Suomessa	48
Suositeltavat välittömät toimet	49
Suositeltavat valmistelevat toimet 2017–2018	50
Kirjallisuutta	52

Yhteenveto suosituksesta hinkuyskän torjuntaohjelmaksi

Vuoteen 2015 asti hinkuyskän torjunta on Suomessa ollut erittäin onnistunutta mutta vuoden 2016 aikana todettiin lisääntyvästi hinkuyskätapauksia. Välittömiin rokotusten lisäykseen ei vielä ole tarvetta mutta muita torjuntatoimia on tehostettava ja erityisesti koululaisten suoja tulee selvittää. Hinkuyskä voi lisääntyä nopeasti, kuten on tapahtunut USA:ssa ja Englannissa. Toisaalta on muistettava, että Suomessa perusrokotusten käyttö ja väestön laajempi suojaaminen on toteutunut toisin kuin em. maissa, joissa hinkuyskä on aiheuttanut epidemioita. Yleisesti epidemiologisten tietojen perusteella voidaan sanoa, että hinkuyskän torjuntaa tulisi tehostaa ainakin silloin jos alle 3 kk ikäisiä sairastuu enemmän kuin 100/100.000/v ja/tai koko väestön sairastuminen ylittää 10/100.000/v.

1. Vuoden 2016 aikana hinkuyskä on lisääntynyt etenkin Helsingin ja Uudenmaan alueella. Kyseessä voi olla paikallinen ilmiö tai se voi olla merkinä siitä, että 2005 aloitettu soluttoman rokotteen käyttö on nyt johtanut lapsiväestön hiipuvaan immuniteettiin. Asian taustat tulee selvittää kevään 2017 aikana, erityisesti sairastuneiden alle 14 v ikäisten lasten rokotustiedot.
2. Rokotuskattavuuden jatkuvaa ylläpitoa tehostetaan hyvällä informaatiolla. Neuvoloissa tulee jakaa kirjallista informaatiota tautien ja rokotusten riskeistä. Rokotuksista kieltäymisen varalle on henkilökunnalle tuotettava toimintaohjeita.
3. Rokotukset annetaan ajallaan. Varsinkin perusrokotukset tulee ohjelmoida lapsen ikäviikkojen, ei ikäkuukausien perusteella
4. THL:n hinkuyskän torjuntaohjelma päivitetään.
5. Hinkuyskän olemassaolon, taudinkuvan ja riskien yleistä tiedottamista terveydenhuollon henkilöstölle ja väestölle tehostetaan.
6. Valtakunnallisen Pertussis-referenssilaboratorion rooli selkiinnytetään. Tärkeitä ovat mm. diagnostiikan laadunvalvonta, bakteereiden tyypitys, kansainvälinen yhteistyö (ECDC:n rooli keskeinen).
7. Sairastuneiden henkilöiden rokotustietojen ajantasainen seuranta tietokannoista.
8. Perusrokotusten aikaistaminen 2–4–12 kk ohjelmalla (nyt 3–5–12 kk).
9. Tehosterokotukset 9 vuotiaille, mikäli kohdan 1) selvitykset tätä edellyttävät. Jos tehosterokotuksen käynnistys 9 v iässä ei ole logistisista tai muista syistä mahdollista 2017–2018 kuluessa niin aikaistetaan 13–14 v ikäisten rokotus 9 vuoden ikään ja 14 v ikäkohortin tehosteet hoidetaan myöhemmin.
10. Tehosterokotukset (dta) imeväisikäisiä hoitavalle terveydenhuollon henkilökunnalle
11. Käynnistetään selvitystyö väestön asenteesta ja halukkuudesta äitien rokottamiseen raskauden aikana ja/tai heti synnytyksen jälkeen. Valmistaudutaan vanhemmille suunnattuun cocoon-strategiaan (äitien rokotus synnytyksen jälkeen ja tarvittaessa isien rokotus)
12. Valmistaudutaan raskaana olevien rokotuksiin.
13. Jos taudin esiintyminen lisääntyy 1–10) toimenpiteistä huolimatta niin valitaan äitien rokotusstrategioista 11 tai 12 soveliaampi kattavuusennusteiden, haitta-hyöty-analyysin ja kustannusanalyysin perusteella.

Sammandrag av rekommendationen gällande programmet för bekämpning av kikhosta

Fram till 2015 har kikhosta bekämpats mycket framgångsrikt i Finland, men under 2016 konstaterades ett ökande antal fall av kikhosta. Det finns ännu inte något omedelbart behov att öka vaccinationerna, men de övriga bekämpningsåtgärderna måste effektiviseras och särskilt skolelevernas skydd bör utredas. Kikhosta kan spridas snabbt, vilket har skett i USA och England. Å andra sidan måste vi hålla i minnet att Finland genomfört grundläggande vaccinationer och ett mer omfattande skydd av befolkningen, vilket inte är fallet med USA och England, där kikhosta förorsakat epidemier. Utifrån epidemiologiska uppgifter kan man på ett allmänt plan säga att bekämpningen av kikhosta bör effektiviseras om antalet insjuknade barn under 3 år är fler än 100/100.000/år och/eller om incidensen bland hela befolkningen överskrider 10/100.000/år.

1. År 2016 har förekomsten av kikhosta ökat särskilt i Helsingfors och Nylands område. Det kan vara fråga om ett lokalt fenomen, eller så kan det vara ett tecken på att den år 2005 inledda användningen av acellulärt vaccin nu har lett till att immuniteten bland barnbefolkningen minskar. Bakgrundsfaktorerna i detta område bör utredas under våren 2017, särskilt vaccinationsuppgifterna för barn under 14 år.
2. Det kontinuerliga upprätthållandet av vaccinationstäckningen effektiviseras med högklassig information. Skriftlig information om de risker som förknippas med sjukdomarna och vaccinationerna ska delas ut på rådgivningsbyråerna. Instruktioner om hanteringen av fall då föräldrar vägrar att låta vaccinera sitt barn ska utarbetas för personalen.
3. Vaccinationerna ges enligt det fastställda schemat. Särskilt grundvaccinationer ska schemaläggas utifrån barnets ålder i veckor, inte utifrån åldern i månader.
4. THL:s program för bekämpning av kikhosta uppdateras.
5. Den allmänna informationen om förekomsten av kikhosta och om dess sjukdomsbild och risker till personal inom hälso- och sjukvården och befolkningen effektiviseras.
6. Det nationella Pertussis-referenslaboratoriets roll klargörs. Viktiga delområden är bl.a. kvalitetskontroll i fråga om diagnostik, typning av bakterier, internationellt samarbete (ECDC har en central roll).
7. Vaccinationsuppgifterna för insjuknade personer i databaserna följs upp fortlöpande.
8. Grundvaccinationerna tidigareläggs med programmet 2–4–12 mån. (nu 3–5–12 mån.).
9. Boostervaccinationer ges till 9-åringar om utredningarna i punkt 1) förutsätter detta. Om det av logistiska eller andra skäl inte är möjligt att inleda boostervaccinationerna av 9-åringar under 2017–2018, tidigareläggs vaccinationen av 13–14-åringar till 9 års ålder och boostervaccinationerna till ålderskohorten 14 år utförs senare.
10. Boostervaccinationer (dtap) ges till personal inom hälso- och sjukvården som sköter spädbarn.
11. En utredning inleds gällande befolkningens attityder och villighet att låta vaccinera mödrar under graviditeten och/eller genast efter förlossningen. En till föräldrarna riktad coon-strategi förbereds (mödrar vaccineras efter förlossningen och fäder vid behov)

12. Vaccinationer av gravida förbereds.
13. Om förekomsten av sjukdomen ökar trots åtgärderna 1–10), väljs den lämpligaste av strategierna för vaccination av mödrar (11 eller 12) utifrån en analys av nack- och fördelar och en kostnadsanalys.

Summary of recommendations for prevention against pertussis in Finland

After introduction of acellular vaccines in primary and booster immunizations prevention against pertussis has been very successful in Finland. In 2016, an increasing number of pertussis cases was observed and mainly in southern Finland. At present immediate vaccination measures are not warranted but surveillance and control activities need to be improved. The increase of pertussis among school aged children needs to be investigated. The increase of pertussis has occurred recently in several countries like the U.S. and U.K. In Finland the coverage of the basic childhood vaccines including pertussis is high, and the protection of the population on the whole with booster immunizations has been carried out successfully, unlike in those countries where pertussis has recently caused epidemics. Overall, and based on the epidemiologic data one can conclude that prevention of pertussis should be improved at least when the incidence of pertussis among those below 3 months of age exceeds 100/100.000/year and/or the incidence of the entire population exceeds 10/100.000/year.

1. During 2016, pertussis was increasingly diagnosed in Helsinki and the Uusimaa district. This may be a local phenomenon, or it might indicate increased national risk of pertussis. The reasons for the increase should be clarified during spring 2017, especially the vaccination history among those patients below 14 years of age.
2. Vaccine coverage should be maintained on high level with good information. In the child health clinics, written material should be available on vaccine preventable diseases and risks of vaccination. Action plans for the health care personnel when meeting with vaccine objectors should be provided.
3. Vaccinations should be given in a timely manner. Especially the basic childhood vaccines should be scheduled according to the age of the child in weeks rather than in months.
4. The pertussis control plan of THL should be updated.
5. Communicating to health care workers and lay people alike about the existence of pertussis, its clinical picture and risks should be improved.
6. The role of the national Pertussis-reference laboratory should be clarified. Important issues to consider are e.g. the quality assurance of the diagnostics, typing of pertussis bacterial isolates, and international collaboration (role of ECDC is significant).
7. Real-time monitoring of vaccination data of those fallen ill with pertussis from the registers.
8. Timing of the basic vaccinations against pertussis to an earlier start, i.e. 2–4–12 months schedule (presently 3–5–12 mo) should be considered.
9. Boosting with pertussis vaccine for those 9 years of age, if the findings in point 1) so suggest. If boosting at 9 years of age is not from the logistics point of view or otherwise possible, then in the close future in 2017–2018 the booster dose of pertussis now given at 13–14 years of age should be shifted to be given at 9 years of age, and the boosters of those 14 years of age will be organized later.
10. Pertussis boosters (dtaP) should be given to health care workers taking care of infants.
11. Explore the knowledge, attitudes and willingness of mothers on vaccinating women during pregnancy or right after delivery. Start preparing parents and families for the cocoon-strategy (i.e. vaccinating mothers after delivery and possibly also fathers).

12. Prepare information, logistics and practical measures for vaccinating pregnant women if the risk of pertussis is significantly increasing.
13. In case the incidence of pertussis increases despite the measures described above (1–10), choose vaccination strategy 11 or 12 based on the forecast on assumed coverage, benefit-risk, and cost effectiveness analysis.

Johdanto

Rokotuksista huolimatta hinkuyskä on viime vuosina lisääntynyt monissa Euroopan maissa, USA:ssa, Australiassa ja Etelä-Amerikassa. Kokosolurokotteista (kokonaisia tapettuja bakteereita) siirryttiin soluttomiin subkomponenttirokotteisiin 1990–2000 luvuilla, jotta lähinnä bakteereiden endotoksiinista aiheutuvien kuumeen ja muiden reaktioiden määrää saatiin vähennettyä.

Uusien soluttomien rokotteiden teho on osoittautumassa aiemmin oletettua heikommaksi. Rokotteen antama suoja on vain muutamia vuosia ja eläinkokeiden perusteella soluton rokote ei suojaa tartunnalta vaikka antaakin alussa suojaa taudilta. Tämän on arveltu lisäävän taudin leviämisen vaaraa aiemmin käytettyä kokosolurokotetta enemmän.

Hinkuyskän aiheuttaja *B.pertussis* bakteeri on muuntunut hyvin nopeasti viime vuosikymmeninä ja on ilmeistä, että rokotukset ovat lisänneet muuntumispainetta. Muuntelun seurauksena rokotteiden aikaansaamat vasta-aineet eivät täysin enää tunnista bakteeria.

Miksi torjuntasuunnitelma tarvitaan?

Hinkuyskän tautitaakka on lisääntynyt useissa Euroopan maissa hyvin nopeasti. Tämä on johtanut pikaisiin rokotustoiminnan muutoksiin. Monissa soluttomia hinkuyskärokotteita käyttäneissä kehittyneissä maissa on käynnistetty raskaana olevien naisten rokottaminen, jotta äidin kehittämät vasta-aineet siirtyisivät lapseen ja suojaisivat vastasyntyneitä.

On ilmeistä, että nykyisillä rokotteilla hinkuyskää ei saada täysin torjuttua ja uusia rokotteita tarvitaan. Tämä kehitystyö on käynnissä mutta ratkaisua ei ole odotettavissa lähivuosina.

Muuttuneessa tilanteessa on tullut ajankohtaiseksi pohtia myös Suomessa rokotusohjelman riittävyttä ja mahdollisia muutostarpeita taudin torjumiseksi.

Torjuntaohjelman keskeinen valinta on se, että torjummeko tautia riskiryhmässä raskaana olevien naisten rokottamisella (suojaamme imeväisikäiset) vai pyrimmekö vähentämään hinkuyskää koko väestössä ja välttämään toistaiseksi raskaana olevien rokotuksia.

Tauti

Aiheuttaja

Hinkuyskä on hengitysteiden värekarvallisen lieriöepiteelin paikallinen keuhkoputkien infektio, jonka aiheuttaa *Bordetella pertussis*-bakteeri. Tämä bakteeri aiheuttaa tautia vain ihmisille. Muutkin Bordetellat, kuten *B.parapertussis* ja *B.holmesii* voivat aiheuttaa lievän hinkuyskän kaltaisen taudin ja *B.bronchiseptica* aiheuttaa koirille ns. kennel cough-taudin.

B.pertussiksen aiheuttama infektio kohdistuu pelkästään limakalvoon (ei aiheuta yleisinfektiota) ja infektio kestää noin kuukauden ajan, jonka jälkeen elimistö tuhoaa bakteerin. Pertussiksen monet toksiniitit aiheuttavat kuitenkin limakalvojen tuhoa, josta paraneminen kestää kuukausia.

Taudinkuva

Hinkuyskä alkaa 1–2 viikon itämisajan jälkeen flunssan kaltaisina yskä- ja nuhaoirein. Parisa viikossa yskä vaikeutuu ja potilas siirtyy ns. paroksysmaalisen (puuskittaisen) yskän vaiheeseen. Voimakkaiden yskänpuuskien lopuksi lähes jo tikahtumassa oleva potilas saattaa vetää voimakkaan sisäänhengityksen, jolloin kuuluu hinkuva ääni. Yskänpuuskan lopuksi monet potilaat oksentavat limaa. Pienillä imeväisikäisillä voi olla toistuvia hengityskatkoksia ilman, että yskä olisi hallitseva oire. Puuskittaisen yskän vaihe kestää viikkoja ja yskä talttuu yleensä vähitellen 2–3 kk:ssa.

Ennen rokotusaikakautta hinkuyskä oli tappavin lasten infektiosairaus. Erityisesti pienet imeväisikäiset potilaat ovat edelleen kuolemanvaarassa. Hinkuyskään ei yleensä liity kuumetta. Kuumeeseen esiintyminen voi olla merkinä komplikaatiosta, kuten keuhkokuumeesta. Alle 2 kk ikäisillä pneumoniaa esiintyy 10–25 %:lla, kouristuksia <5 %:lla ja enkefalopatiaa ja kuolemia <1 %:lla sairastuneista.

Pienillä rokottamattomilla lapsilla pertussistoksiini voi aiheuttaa ns leukemoidin reaktion, koska pertussis toksini aiheuttaa voimakkaan lymfosytoosin (leukosyytit 50.000–100.000 ml³). Nämä lapset ovat kuolemanvaarassa ja taudinkuva komplisoituu pulmonaarihypertensioksi lymfosyyttien pakkautuessa keuhkojen arterioleihin.

Diagnostiikka

Yskänpuuskien välillä hinkuyskäpotilas on varsin oireeton. Kuumetta ei ole ja kliiniset löytökset ovat niukat, koska mm keuhkojen kuuntelulöydös on normaali. Hinkuyskää paljon tavallisempi RS-viruksen aiheuttama bronkioliitti voi muistuttaa pienillä rokottamattomilla lapsilla hinkuyskää, mutta RSV-infektioissa keuhkoissa yleensä kuuluu uloshengityksessä vinkunaa. Hinkuyskä voi esiintyä myös virusinfektioiden kanssa sekainfektiona. *Chlamydia trachomatis*-infektio on imeväisikäisen harvinainen staccato-tyyppisen yskän, konjunktiviitin ja keuhkojen pneumonisen rahinan aiheuttaja.

Sairaaloissa imeväisikäisen hinkuuskä diagnosoidaan nenänielun limaimanäytteestä (NPS), josta otetaan PCR-näyte ja bakteeriviljely hiili-kefaleksiini-maljalle. Vaikka PCR on herkempi ja tulokset nopeammin saatavissa niin myös viljelyjä tarvitaan edelleen bakteereiden muuntelun seuraamiseksi. NPS on herkkyydeltään parempi kuin suoraan nenänielusta otettava tikkunäyte, jota käytetään isommilla lapsilla ja aikuisilla PCR tutkimusta varten. Yleensä kolmen viikon jälkeen ei viljelyjä ja PCR tutkimusta kannata käyttää hinkuuskän diagnostiikkaan, koska bakteeri on jo tuhottu vaikka oireet jatkuvat. Sen jälkeen hinkuuskä voidaan diagnosoida vasta-aineiden määrityksellä verinäytteestä. On huomattava, ettei minkään testin herkkyys ole 100 %.

Koululaisilla ja aikuisilla *B.pertussis* aiheuttaa viikkojen puuskaisen yskän, jota ei alkuvaiheessa edes epäillä hinkuuskäksi. Käytännössä nämä potilaat diagnosoidaan vasta-ainetutkimuksella yhdestä verinäytteestä. Tärkeimmät differentiaalidiagnostiset vaihtoehdot koululaisilla ja aikuisilla ovat *Mycoplasma pneumoniae* ja *Chlamydia pneumoniae*, jotka voidaan myös diagnosoida serologialla.

B.holmesii voi aiheuttaa väärän positiivisen löydöksen PCR diagnostiikassa silloin jos diagnostiikassa monistetaan bakteerin genomien IS481 elementtiä. IS-elementit ovat DNA-rakenteita, joita bakteeri käyttää apuna geneettisessä muuntelussa. *B.pertussis* on yli 200 tällaista IS-elementtiä mutta näitä elementtejä on myös *B.holmesissa*. Tämän takia nykyisin tutkitaan PCR:llä myös pertussis-toksiinin (PT) promoottorialueen geenin. Suomessa ja Hollannissa *B.holmesita* ei 2000-luvun alkuvuosina tehdyssä tutkimuksessa löydetty *B.pertussis*-positiivisista PCR-näytteistä (Antila 2006). *B.holmesii* on herkkä kefaleksiinille, jota käytetään hinkuuskädiagnoosin viljelymaljoissa. Näin ollen bakteerin esiintymistä ei helposti havaita. Tämän vuoksi tulisi PCR-testien laadunvarmistuksessa huomioda tämä mahdollinen diagnostinen virhemahdollisuus, koska virheelliset positiiviset löydökset etenkin pienillä lapsilla johtavat väärin rokotusohjelman muutospäätöksiin.

Hoito

Imeväisikäiset hinkuuskäepäilyt tulee lähettää sairaalaan. Hoito aloitetaan imeväisikäisillä jo kliinisen epäilyn herätessä, ennen laboratoriovastausten saapumista. Nopealla hoidon aloituksella on merkitystä taudin voimakkuuteen ja kestoon (Carlsson 2015). Hinkuuskän hoitona käytetään makrolideja ja tavallisimmin atsitromysiiniä, jolloin imeväisikäisen hoito on 10 mg/kg/vrk viiden vrk:n ajan. Isommilla potilailla käytetään normaalia atsitromysiinin annostusta. *B.pertussis* on herkkä myös 3. polven kefalosporiineille ja meropenemille, joita voidaan käyttää ongelmatapauksissa sairaalassa. Makrolidi resistenttiä *B.pertussista* on kuvattu Ranskassa ja Kiinassa (Yang 2015). Suomessa näitä ei ole todettu mutta toisaalta laboratoriot harvoin testavat *B.pertussiksen* herkkyyksiä antibiooteille. Imeväisikäiset hoidetaan usein sairaalassa ja tehohoitoakin tarvitaan. Vaikeimmissa tapauksissa, joissa on voimakas lymfocytoosi ja pulmonaalinen hypertensio, on potilaita hoidettu USA:ssa verenvaihdolla.

Suomessa on suositeltu koko perheen hoitamista, jos perheessä on alle 6 kk ikäinen lapsi ja jollakin perheenjäsenellä todetaan hinkuuskä. Laajaa profylaksian käyttöä on muissa tapauksissa pyritty välttämään ja toimenpiteet ovat kohdistuneet taudin varhaiseen tunnistamiseen ja varhaiseen hoitoon (KTL 2007).

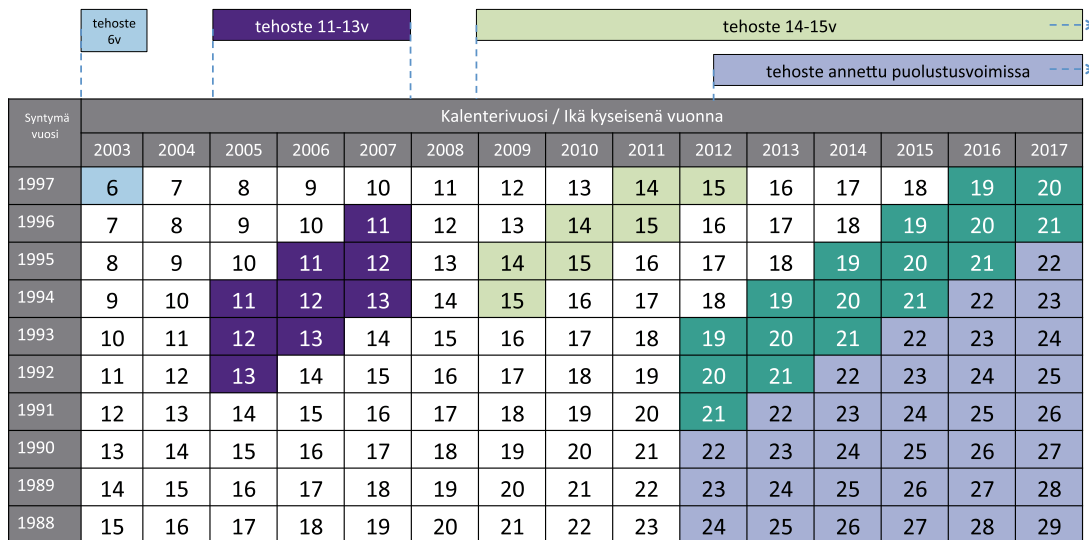
Eristyksen tarve tulee suhteuttaa taudin kestoon. Yli kolme viikkoa yskineiden, aiemmin rokotettujen, tartuttavuusriski on vähäinen. Varhaisvaiheessa potilas eristetään 5 vrk:n ajaksi makrolidihoidon aloituksesta.

Hinkuyskärökötukset Suomessa

Rokotukset hinkuyskää vastaan aloitettiin Suomessa vuonna 1952 Orion Oy:n valmistamalla kokonaisina tapettuja pertussisbakteereja sisältävällä Per-Dif-Vaccin-rokotteella, jota annettiin 3, 4, ja 5 kuukauden ikäisille. Vuonna 1957 otettiin käyttöön Per-Vaccin-forte-rokote (bakteereita 15×10^9 /ml) ja Per-Vaccin-mite-rokote (bakteereita 2×10^9 /ml). Mite-rokotteita käytettiin 1957 lähtien tehosterokotuksiin 3–4 ja 6–7 vuoden ikäisille. Vuonna 1977 Lääkintöhallitus muutti rokotukset annettavaksi 3, 4, 5 ja 24 kuukauden iässä. Riitta Huovila suositteli väitöskirjassaan (1981) tehosterokotuksia jatkettavaksi myös 3–6 vuoden ikäisille mutta suosituksen toteutumisesta ei ole tietoa, sillä lasten rokotuskattavuuksia ei Suomessa tuolloin systemaattisesti seurattu. Alkuvaiheessa kokosolurokote tehtiin useammasta *B.pertussis*-kannasta. Vuosina 1962–1976 rokotteet sisälsivät vain yhtä tyyppiä (18530, serotyyppi FIM 3). Rokotustuotanto siirtyi Kansanterveyslaitokselle (nykyisin THL) 1970-luvulla. Vuonna 1976 rokotteeseen lisättiin toinen bakteerikanta (1772, serotyyppi FIM 2, 3) ja tätä rokotetta käytettiin vuoteen 2005 asti, jolloin kansallinen rokotustuotanto oli päättynyt. Ohjelmaksi vakiintui rokotukset neljällä annoksella (3–4–5–24 kk) ja ohjelmaa toteutettiin vuoteen 2003 asti. Silloin rokotusohjelmaan lisättiin 6 vuoden iässä annettava soluton tehosterokote (Boostrix, GSK), joka sisältää kolmea pertussiskomponenttia: pertussis toksoidi (PT), filamentti hemaglutiniini (FHA) ja pertaktiini (PRN). PT on inaktivoitu toksiiini, ja FHA ja PRN ovat bakteerin pintaproteiineja, joilla bakteeri tarttuu potilaan limakalvolle.

Suomen rokotusohjelma muutettiin vuonna 2005, jolloin Suomessa tuotetun kokosolurokotteiden tuotanto lopetettiin ja maassamme siirryttiin kaupallisten yhdistelmärokotteiden käyttöön. Uusi peruserokotusohjelma toteutettiin, lähinnä hinnan takia, aluksi kahta pertussiskomponenttia (PT, FHA) sisältävällä rokotteella (Pentavac, Sanofi Pasteur). Vuonna 2009 peruserokotteeksi vaihdettiin avoimen tarjouskilpailun jälkeen kolmen pertussiskomponentin (PT, FHA, PRN) rokote (Infanrix-Polio-Hib, GSK).

Perusrokotusohjelmaksi tuli rokotukset 3–5–12 kk iässä. Tehosterokotukset siirtyivät 4 vuoden (Tetravac, Sanofi Pasteur) ja 14 vuoden ikään (Boostrix, GSK). Tetravac-rokote sisältää vain kahta pertussiskomponenttia (PT ja FHA). Siirtymävaiheessa annettiin 11–13 vuotiaille tehosterokotus (Boostrix) niin kauan, että saavutettiin ikäluokka, joka oli saanut tehosteen 6 vuoden iässä (kuva 1). Vuonna 2012 asevelvollisille korvattiin dT-rokote hinkuyskärökötyä sisältävää dtap-rokotteella (Boostrix, GSK), koska edeltävinä vuosina varuskunnissa oli todettu paikallisia epidemioita, joista hinkuyskä levisi myös siviiliväestöön.



KUVA 1. Eri vuosina syntyneiden hinkuyskätehosterokotukset vuosina 2003–2017

Hinkuyskän epidemiologia Suomessa ennen THL:n Tartuntatautirekisterin perustamista (1995)

Ennen rokotuksia hinkuyskä kuului pahimpiin lapsuusiän tappajiin (Kallioinen 2005). 1700-luvulla 5 % lasten kuolemista oli hinkuyskän aiheuttamia. On arvioitu, että 1800-luvulla 2–3 suomalaista tuhannesta kuoli vuosittain hinkuyskään. Jo ennen rokotusten aloittamista (1952) hinkuyskäkuolemat vähenivät tasolle 1/100.000 eli noin 60 kuolemaan vuosittain. Vuonna 1936 Tilastokeskuksen raportin mukaan hinkuyskään kuoli 159 alle vuoden ikäistä ja 100 lasta, iältään 1–4 vuotta. Sairastuneita arvioidaan olleen 30.000 vuodessa. Hinkurokotusten myötä tauti muuttui harvinaisemmaksi ja 1970-luvulle tultaessa hinkuyskä miltei unohtui. Kuumetta ja paikallisreaktioita aiheuttaneen kokosolurokotetteen käyttöä tehosteina vähennettiin 1977 siten, että viimeinen rokoteannos annettiin 2 vuoden iässä.

Hinkuyskän uuden epidemiologian ymmärtäminen kehittyi 1980-luvun alussa Matti Viljasen kehitettyä taudin diagnostiikkaan ELISA serologiaan pohjautuvan IgM- ja IgA-vasta-aineiden määritysmenetelmän. Varsin nopeasti havaittiin, että hinkuyskää esiintyy Suomessa erityisesti koululaisilla ja nuorilla aikuisilla (Mertsola 1985). Diagnostiikan kehittyminen auttoi merkittävästi taudin löytämistä, joten ei ole varmaa oliko hinkuyskän esiintyminen erilaista 1970- ja 1980-luvuilla vai johtuiko tilastoitujen määrä ainoastaan tehostuneesta uudesta diagnostiikasta. Toisaalta 3- ja 6-vuotiaiden tehosterokotuksista luopuminen vuonna 1977 on saattanut merkittävästi vaikuttaa kouluikäisten suojan heikkenemiseen ja taudin lisääntymiseen tässä ikäryhmässä. 1980-luvun diagnoosien lisäystä (1982 ja 1984) selittää myös hinkuyskän aktiivinen tutkimustyö ja näiden tutkimusprojektin löydösten raportointi silloiseen Orionin ylläpitämään tartuntatautien seurantaan (kuva 2). Samoin 1990–1991 todettu epidemia pystyttiin paremmin diagnoisoimaan, koska silloin hinkuyskää tutkittiin Suomessa aktiivisesti ja löydökset raportoitiin Orionille. PCR-menetelmä kehitettiin Turussa hinkuyskän diagnostiikkaan ja näiden tutkimusten tuloksena PCR otettiin vuonna 1993 rutiinikäyttöön hinkuyskän valtakunnallisessa diagnostiikassa (He 1994). Lisääntyneestä tautimäärän havainnoinnista huolimatta (tai ehkä juuri siksi) hinkuyskäkuolemilta vältyttiin.

Review of the Literature

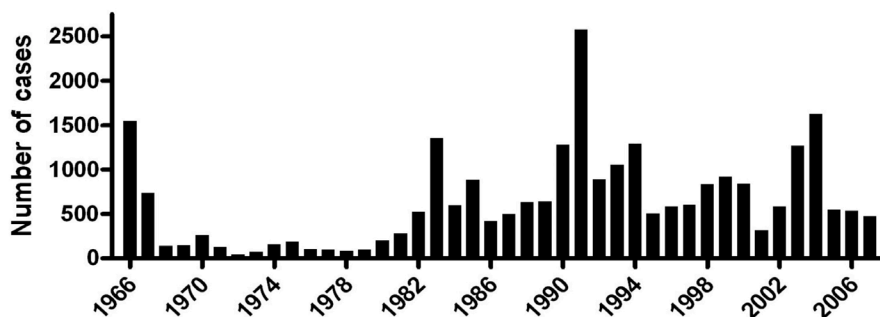


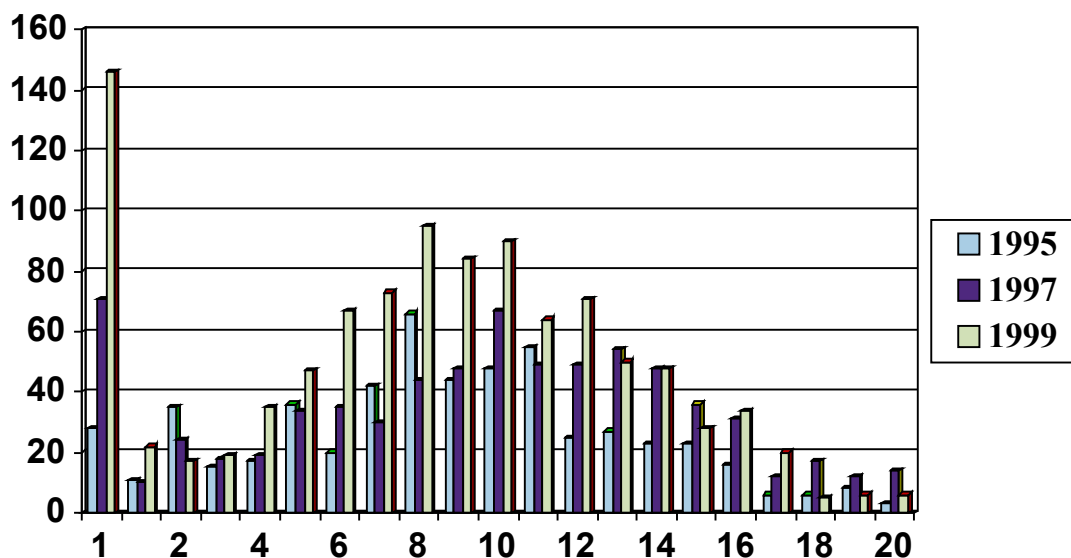
Figure 3. Diagnosed pertussis cases in Finland, 1966–2007. (1966–1978, Huovila, 1981; 1979–1994, Reports from Orion Oy; 1995–2007, IDR, KTL)

KUVA 2. Hinkuyskän esiintyminen Suomessa (Elomaa 2008).

IDR = valtakunnallinen tartuntatautirekisteri, KTL = Kansanterveyslaitos

Hinkuyskän epidemiologia Suomessa 1995–2015

1990-luvulla tuli varsin ilmeiseksi, että kokosolurokotusten antama suoja heikkenee jo muutama vuodessa niin, että tautia alkoi merkittävästi esiintyä noin 5 vuoden kuluttua rokotuksesta (kuva 3). Suojan heikkeneminen oli siis varsin samanlainen kuin myöhemmin on havaittu soluttomien rokotteiden kohdalla. 1990-luvulla oli yleisenä käsityksenä se, että hinkuyskän sairastaminen antaa elinikäisen suojan. Tämän takia Suomessa pidettiin jopa tarkoituksenmukaisena jos koululainen sairastaa hinkuyskän ja on sitten suojassa aikuisena hoitaessaan omia lapsiaan. Sen jälkeen on havaittu, ettei tautikaan anna elinikäistä suojaa vaikka suoja onkin pidempi kuin rokotuksin aikaansaatu suoja (Wendelboe 2005). Hinkuyskää todettiin lisääntyvästi 1990-luvun lopulla, jolloin taudin ilmaantuvuus viisinkertaistui muutamassa vuodessa (kuva 3). Vuosikymmenen lopussa hinkuyskään menehtyi neljä pientä lasta vuoden kuluessa. Tätä ennen hinkuyskän aiheuttamat kuolemantapaukset olivat erittäin harvinaisia, vaikka sairaalahoitoista hinkuyskää olikin havaittu. Tämä käynnisti rokotusohjelman tehostamisen tarpeen ja vuonna 2003 otettiin käyttöön soluton tehosterokote 6 vuotiaille ja 2005 käynnistettiin perusrokotusten muutosohjelman mukana myös tehosterokotusohjelma koululaisille.



KUVA 3. Hinkuyskätapausten ilmaantuvuus / 100.000 asukasta vuosina 1995–1999 lapsilla ja nuorilla (0–20 vuotiaat)

Diagnostiikkalöydökset kootaan Tartuntatautirekisteriin

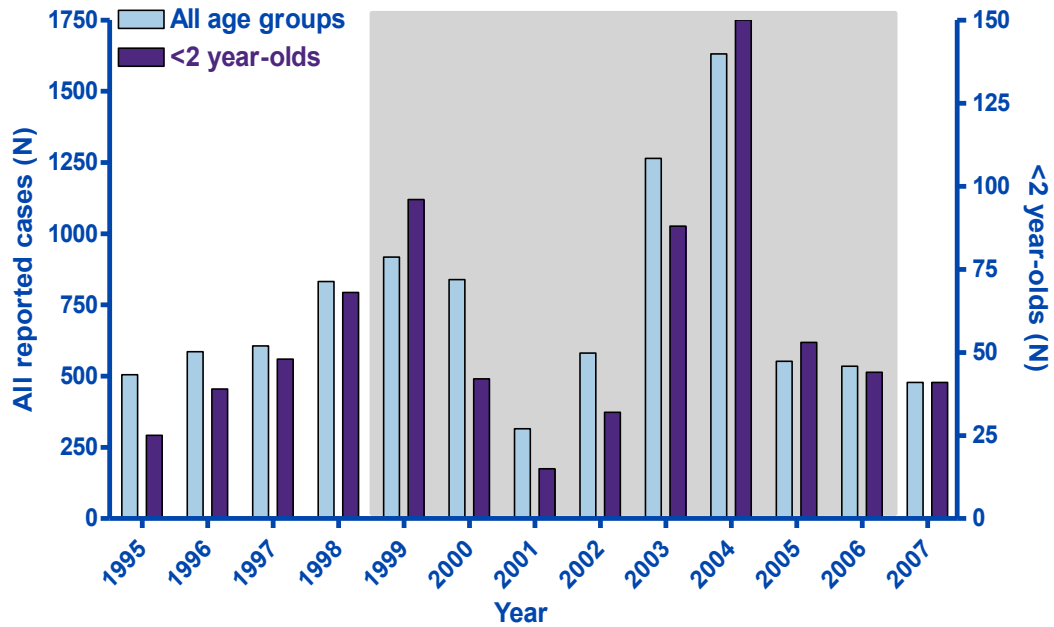
Vuodesta 1995 lähtien laboratoriot ovat raportoineet havaitut hinkuyskädiagnoosit THL:n ylläpitämään valtakunnalliseen tartuntatautirekisteriin. Noin 80–90% diagnooseista perustuu vasta-aineiden mittaukseen (serologia). Suomessa on vasta-aineiden mittauksessa käytetty yli 30 vuotta kokonaisista *B.pertussis*-bakteereista sonikoitua antigeenia. Testin käyttökelpoisuutta on kritisoitu ja kritiikki on lähinnä kohdistunut testin spesifiteettiin. Tämä on kuitenkin suoraan riippuvainen siitä, mille herkkyystasolle testi on viritetty. Suomessa seropositiivisuuden raja-arvo on asetettu korkealle. Käytännön työssä testin herkkyys on vain noin 60–70 % mutta spesifiteetti yli 90 %. Tämä on tehty väriin diagnoosien eliminoimiseksi. Vuosittaiset viljelyn, PCR:n ja serologian tulokset on esitetty kuvassa 4.

Vuosi	Viljely +	PCR +	Serologia +	Yhteensä
1995	14	23	473 (94)	505
1996	13	36	541 (92)	586
1997	14	41	557 (92)	606
1998	10	82	744 (89)	832
1999	38	149	748 (82)	918
2000	21	35	787 (94)	839
2001	4	17	296 (94)	315
2002	20	28	537 (92)	581
2003	63	124	1084 (86)	1263
2004	67	466	1134 (70)	1631
2005	2	132	429 (78)	552
2006	9	57	483 (90)	535

Vuosi	Viljely +	PCR +	Serologia +	Yhteensä
2007	2	40	442 (92)	480
2008	9	56	457 (89)	511
2009	1	20	247 (93)	267
2010	10	20	316 (92)	343
2011	1	69	490 (88)	555
2012	2	51	490 (91)	541
2013	0	15	178 (93)	192
2014	6	27	174 (84)	206
2015	4	22	143 (87)	165

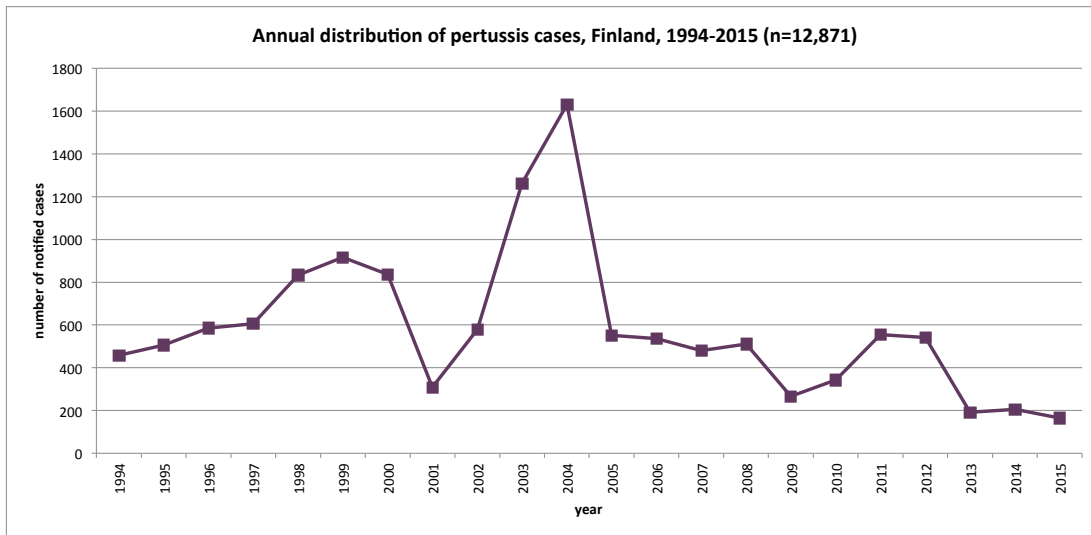
KUVA 4. 1995–2015 diagnosoidut hinkuyskätapaukset Suomessa (THL).

Vuosien 1999–2006 aikana todetuista 6876:sta hinkuuskäpotilaasta 82 % oli diagnosoitu serologialla (Elomaa 2008). Näistä oli 517 potilasta alle 2 vuoden ikäisiä ja heistä 86 % oli diagnosoitu viljelyllä ja/tai PCR-menetelmällä. Kuvasta 5 voidaan todeta hyvä korrelaatio näiden eri-ikäisten ja erilaisilla menetelmillä todettujen potilaiden vuosittaisissa lukumäärissä.

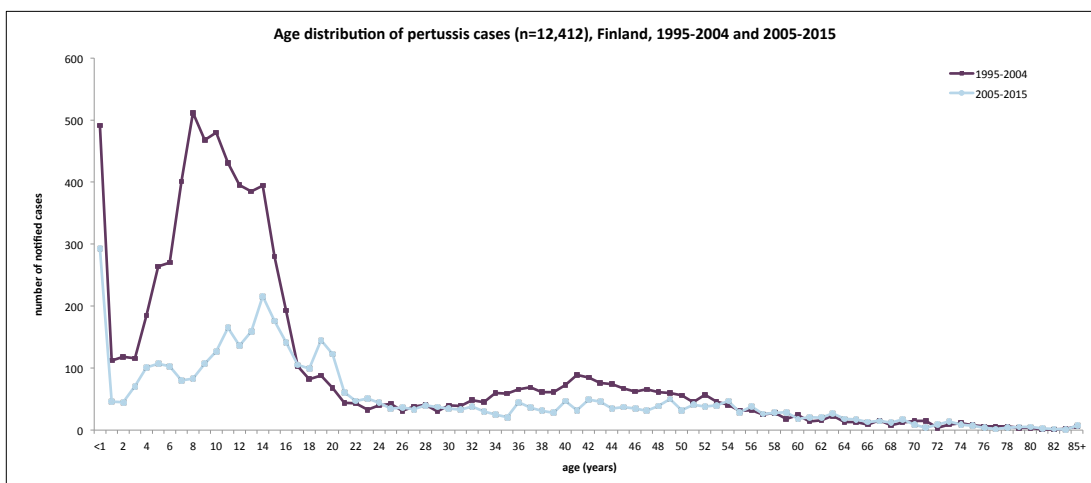


KUVA 5. 1999–2006 diagnosoidut hinkuuskäpotilaat (Elomaa 2008).

Viimeisin laaja hinkuuskäepidemia oli vuosina 2003–2004 ja lievempi 2011–2012 (kuva 6). Sen jälkeen tautia todettiin vähenevässä määrin ja tapauksia oli vuonna 2015 vain 165. Tämä on vähemmän kuin koskaan viimeisen 20 vuoden aikana. Vuonna 2015 taudin ilmaantuvuus koko väestössä oli 3,02/100 000. Kuvassa 7 nähdään vuonna 2005 tehdyn rokotusohjelman muutoksen vaikutus kouluikäiseen väestöön mutta tauti alkoi hiljalleen lisääntyä 9 ikävuoden jälkeen. Laumaimmunitteetta kuvastaa se, että taudin vähenemistä todettiin myös ikäryhmässä 30 v–50 v, joka ei ole ollut tehosterokotusten piirissä. Merkittävää on myös se, että alle vuoden ikäisten hinkuuskän esiintyvyys lähes puoliintui.

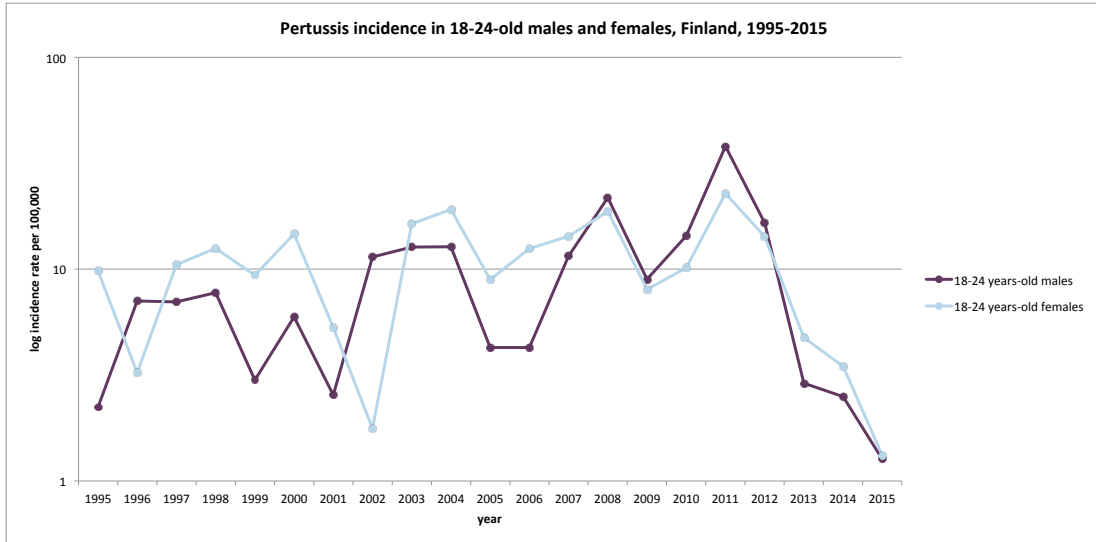


KUVA 6. Vuosittain diagnosoidut hinkuuskätapaukset 1995–2015 (THL).

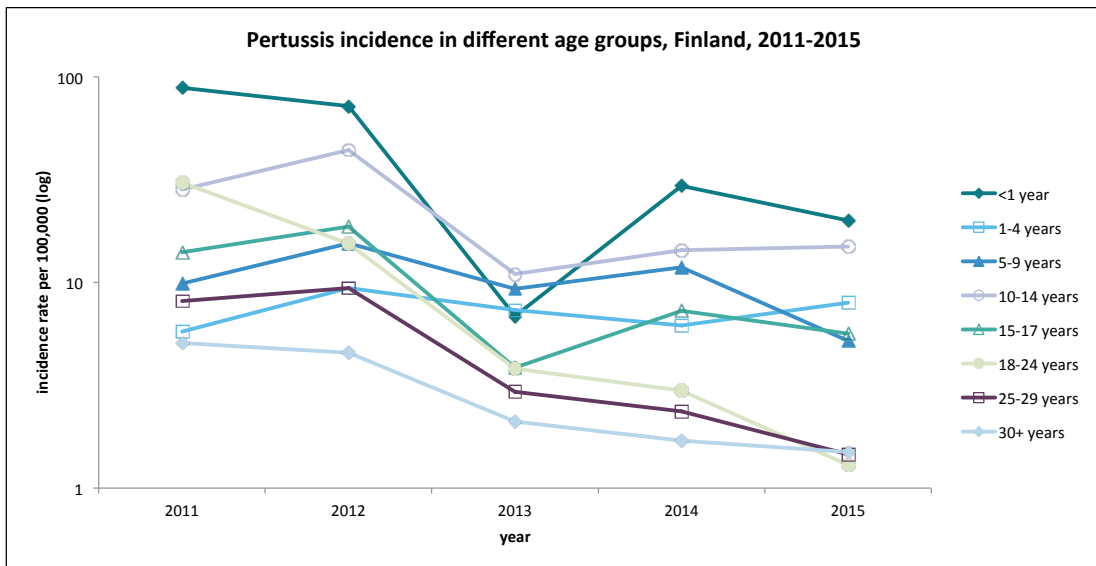


KUVA 7. 1995–2015 todettujen hinkuuskätapausten esiintyminen ennen vuotta 2005, jolloin rokotusohjelma uudistettiin, soluttomat rokotteet otettiin käyttöön ja kouluikäisten tehosterokotamista lisättiin (THL).

Varuskunnissa todettiin paikallisia hinkuuskäepidemioita ja sen takia armeijassa otettiin vuonna 2012 käyttöön dtap-tehosterokote dT-rokotteen sijalle. Kuvassa 8 nähdään 18–24 vuotiaiden hinkuuskäinsidenssin nopea lasku, joka tapahtui sekä miehillä, että naisilla.



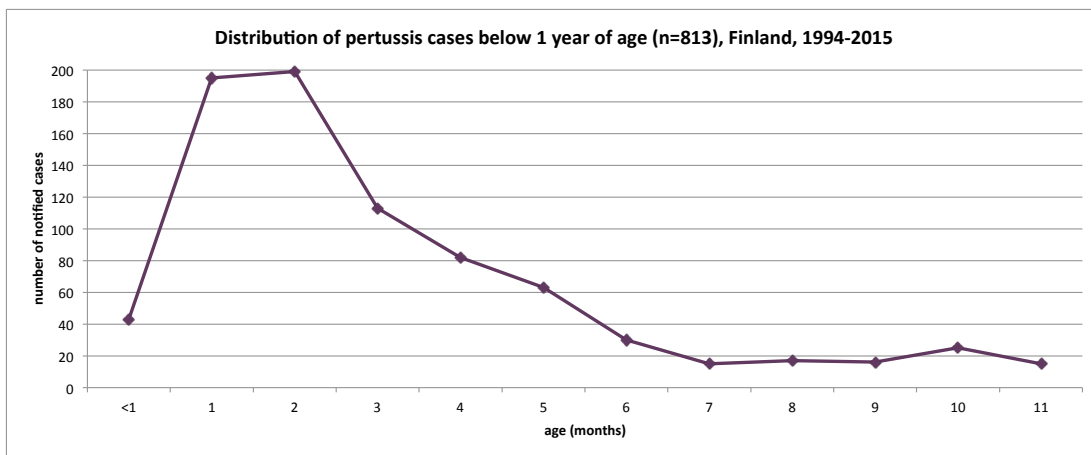
KUVA 8. Hinkuuskän ilmaantuvuus /100.000 asukasta 18–24 vuotiailla (THL).



KUVA 9. Hinkuuskän ilmaantuvuus /100.000 asukasta eri ikäryhmissä (THL).

Hinkuuskän väheneminen näkyy erityisesti aikuisväestössä (kuva 9). Rokotusikäisillä lapsilla (1–4 v, 5–9 v ja 10–14 v) taudin esiintyminen on varsin vakaasti matalalla tasolla. Tämä heijastelee soluttoman rokotteen tehon säilymistä viime vuosina. Toisaalta etenkin 10–14 vuotiaiden sairastavuutta tulee tarkoin seurata, koska 4 v iässä saadun tehosteen antama suoja voi olla kouluikässä jo merkittävästi heikkenemässä.

Hinkuyskä on vaarallisin rokottamattomille pienille lapsille. Tartuntautirekisterin 22 vuoden analyysissä keskimäärin kaksi alle kuukauden ikäistä lasta sairastuu vuosittain hinkuyskään. Sen sijaan 2 ja 3 kk ikäisiä sairastuu kummassakin ikäryhmässä keskimäärin noin 10 vuosittain. Jo yksikin rokoteannos lieventää hinkuyskää ja vähentää keuhkokuumeita, sairaalahoitoa ja antaa 73 % suojan hinkuyskän aiheuttamalta kuolemalta (Tiwari 2015). Suojan alkaminen suomalaislapsille jo 3 kk iässä näkyy myös kuvassa 10.



KUVA 10. Hinkuyskätapaukset eri ikäisillä pienillä lapsilla 1994–2015 (THL).

Vuosi	Hinkuyskätapauksia
2005	44
2006	36
2007	30
2008	29
2009	12
2010	14
2011	53
2012	43
2013	4
2014	17
2015	11
Total	293

KUVA 11. Hinkuyskä alle vuoden ikäisillä lapsilla (THL).

Viime vuosina myös pienten hinkuuskäpotilaiden määrät ovat vähentyneet (kuva 11). Vuosina 1999–2006 hinkuuskään sairastui 517 alle kahden vuoden ikäistä lasta (Elomaa 2009). Elomaan väitöskirjatutkimuksessa saatiin tästä < 2 vuotiaiden ryhmästä selvitettyä 319 lapsen rokotustiedot. Heistä 165 (52%) oli rokottamattomia ja näistä 145 (88%) oli alle rokotusikäisiä. Rokotus oli saamatta 20:llä alle 4 kk ikäisellä, sairastuneella lapsella. Rokotusikäisiä mutta rokottamattomia oli 13 ja 17:sta oli rokotus myöhässä. Loput 124 (39%) lapsista oli saanut iän mukaiset rokotukset.

THL:ssä suoritettiin vastaava selvitys vuosilta 2007–2015 (taulukko 1). Lievä epidemia 2011–2012 heijastui myös imeväisikäisten sairastumiseen.

TAULUKKO 1. Hinkuuskä Suomessa 2007–15 alle 2 vuoden ikäisillä jaoteltuna lapsen rokotuksen mukaisesti (THL)

Vuosi	Ryhmä I	Ryhmä II	Ryhmä III	Ryhmä IV	Ryhmä V	Yhteensä
2007	16 (38.8)	19 (41.3)	11 (23.9)	-	-	46
2008	17 (58.6)	9 (31.0)	1 (3.4)	2 (6.9)	-	29
2009	7 (53.8)	4 (30.8)	-	2 (15.4)	-	13
2010	8 (61.5)	4 (30.8)	-	1 (7.7)	-	13
2011	37 (66.1)	13 (23.2)	4 (7.1)	2 (3.6)	-	56
2012	24 (50.0)	9 (18.8)	1 (2.1)	5 (10.4)	9 (18.8)	48
2013	3 (60.0)	1 (20.0)	-	1 (20.0)	-	5
2014	9 (52.9)	7 (41.2)	-	-	1 (5.9)	17
2015	6 (40.0)	3 (20.0)	1 (6.7)	2 (13.3)	3 (20.0)	15
Yhteensä	127	69	18	15	13	242

Ryhmä I Ei rokotettu, koska < 3kk ikäinen / adekvaatti

Ryhmä II Saanut iän mukaisesti 1–2 rokotetta, ikä <12kk /adekvaatti

Ryhmä III Normaalisti rokotettu, ikä >12 kk / rokotus ei suojannut

Ryhmä IV Ei rokotettu ikää vastaavasti

Ryhmä V Ei ole rokotettu, koska vanhemmat kieltäytyneet rokotuksista

- Yhteensä 127 lasta/242 (52 %) oli alle rokotusikäisiä (< 3kk).
- Annika Elomaan väitöskirjatutkimuksissa 1999–2006 tilanne oli samanlainen (52%).
- Elomaan tutkimuksessa 62/319 (19%) lasta oli 2 kk ikäisiä. Vuonna 2007–2015 vastaava luku oli 50/242 (21%).
- 1999–2006 kolme sairastunutta lasta ei ollut saanut iän mukaisia rokotuksia
- Vuosina 2012, 2014 ja 2015 oli yhteensä 13 sairastunutta lasta, jotka eivät olleet saaneet rokotuksia vanhempien kieltäytymisen takia.
- Rokotukset olivat myöhässä tai puuttuivat kokonaan viideltä pieneltä lapselta vuonna 2015 (ryhmä IV ja V)
- Vuonna 2015 yksi sairastunut oli 1 kk ja 5 oli 2 kk ikäisiä.

Hinkuyskä Suomessa vuonna 2016

Hinkuyskän ilmaantuvuus oli Suomessa laskussa vielä vuonna 2015 mutta vuoden 2016 aikana havaittiin taudin lisääntyneen erityisesti Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirissä. Vuoden viimeisellä viikolla tiedetyistä 411:stä tapauksesta 197 oli HUS:n alueelta. Iältään < 4 v oli 72, 5–9 v oli 43, 10–14 v oli 77, 15–19 v oli 41. Hinkuyskän ilmaantuvuus vuonna 2016 yli kaksinkertaistui vuoteen 2015 verrattuna ollen koko väestön tasolla 7.5/100.000. Lisääntymistä oli valtakunnallisesti etenkin 10–14 vuotiaiden ryhmässä ja heillä koko maassa ilmaantuvuus oli 26,4 /100.000. HUS:n alueella vastaavan ikäisten taudin ilmaantuvuus oli 43,5 /100.000. Siellä alle 4 vuotiailla taudin ilmaantuvuus oli myös lähes kaksinkertainen muuhun maahan verrattuna eli 40,8 /100.000.

Tautia todettiin vuonna 2016 koko maassa yhteensä 38:lla < 2 vuotiaalla ja heistä 31 oli < 1 v ikäisiä (82 %). Vuonna 2015 < 2 v ikäisiä sairastuneita oli 16 ja heistä 11 oli < 1v ikäisiä (69 %).

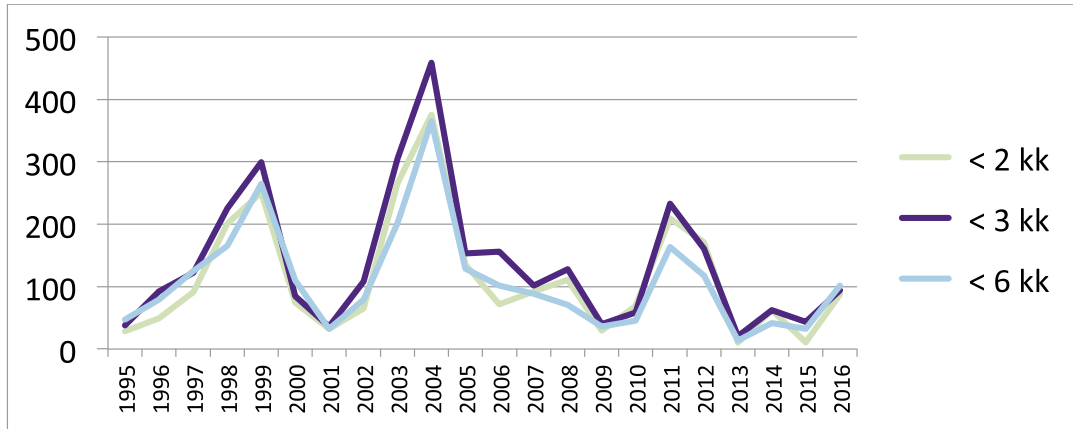
TAULUKKO 2. Hinkuyskä alle 2 vuotiailla vuosina 2015 ja 2016

	<1 kk	1 kk	2kk	3 kk	4 kk	5 kk	6–11 kk	12–23 kk
2015	0	1	5	2	0	1	2	5
2016	2	6	5	8	5	2	3	7

Vuonna 2015 rokotuksista kieltäytyneitä sairastuneita oli 3 pientä lasta (ikä 18 kk, 14 kk ja 19 kk). Vuonna 2016 ei sairastunut rokotuksista kieltäytyneitä mutta yhden lapsen rokotukset olivat myöhässä. Vuonna 2016 pienten lasten sairastumisen syynä ei siis ollut rokottamattomuus vaan lisääntynyt infektiopaine vanhemmasta väestöstä.

Hinkuyskä alle 6 kk ikäisillä lapsilla

Vuoden 2016 aikana hinkuyskä lisääntyi ja raportin valmistelun loppuvaiheessa selvitettiin vielä yksityiskohtaisemmin hinkuyskän esiintymistä pienillä lapsilla (kuva 12).



KUVA 12. Hinkuyskän ilmaantuvuus /100.000 /v pienillä lapsilla vuosina 1995–2016 (THL).

TAULUKKO 3. Hinkuyskätapaukset < 6 kk ikäisillä 1995–2016 (THL).

Vuosi	Potilaan ikä					
	< 1 kk	1 kk	2 kk	3 kk	4 kk	5 kk
1995	0	3	3	2	1	6
1996	0	5	9	4	4	2
1997	0	9	9	10	6	3
1998	8	11	13	5	4	6
1999	4	20	19	8	11	14
2000	0	7	5	7	8	4
2001	1	2	2	3	1	0
2002	1	5	9	2	4	1
2003	3	22	18	8	2	4
2004	6	30	30	19	13	7
2005	1	12	9	9	3	3
2006	2	5	16	4	2	1
2007	2	7	6	5	1	5
2008	3	8	8	1	1	0
2009	1	2	3	4	1	0
2010	2	5	2	2	2	1
2011	3	18	14	9	4	1
2012	2	15	7	3	6	2
2013	1	0	2	1	0	0
2014	1	5	3	0	3	0
2015	0	1	5	2	0	1
2016	2	6	5	8	5	2

Pienten lasten sairastuvuus seuraa epidemiologisesti koko väestössä todettuja hinkuyskän esiintymishuippuja. Havainto viittaa siihen, että Suomessa hinkuyskän diagnostiikka ja raportointijärjestelmä toimivat ja epidemiologisia lukuja voidaan luotettavasti pitää rokotuspäätösten perusteina. Tilastojen valossa näyttää siltä, että väestön laumaimmunitetin parantuessa myös pienten lasten infektioriski pienenee.

Hinkuyskän esiintyvyys $> 200/100.000/v$ alle kahden, kolmen tai kuuden kuukauden ikäryhmissä viittaa hinkuyskäepidemiaan. Esiintyvyyttä $< 100/100.000/v$ näissä ikäryhmissä voidaan pitää tyydyttävänä nykytilanteessa tietäen, ettei nykyisillä rokotteilla pystytä taudin totaaliseseen eradikaatioon.

Perusrokotusohjelman uudistuksen (2005) jälkeen on 48 kolmen kuukauden ikäistä lasta sairastunut hinkuyskään. Hieman isommilla lapsilla vastaavat luvut ovat 28 (4 kk ikäiset) ja 16 (5 kk ikäiset). Luvut viittaavat siihen, että jo ensimmäinen rokote antaa edelleen suojaa vaikka kiertävät bakteerikannat ovatkin muuttuneet.

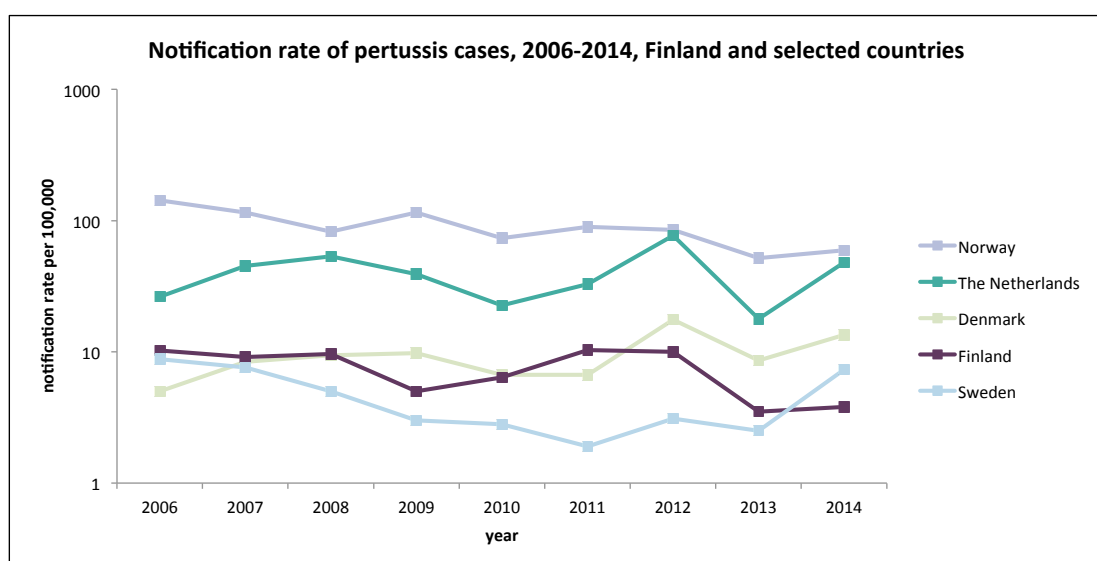
Vuonna 2014 (ei epideeminen vuosi) yksi < 3 kk:n ikäinen lapsi menehtyi hinkuyskään.

Hinkuyskä ja rokotusohjelmat muissa pohjoismaissa ja Virossa

Vuonna 2015 hinkuyskän esiintyvyys oli Suomessa pohjoismaiden matalin ja lähes 20-kertaa matalampi kuin Norjassa.

Norjassa hinkuyskärokotukset aloitettiin samaan aikaan kuin Suomessa, 1952. Kokosolurokotteen tilalle otettiin soluton rokote vuonna 1998 (Infanrix, GSK). PCR otettiin käyttöön vuonna 2000 ja se oli laajassa käytössä vuonna 2002. Vuonna 2006 tehosterokotukset käynnistettiin 7 vuotiaille, jolloin käyttöön otettiin kaksikomponenttinen rokote (Tetravac, Sanofi Pasteur). Hinkuyskän diagnostiikkaa tehdään Norjassa laajasti. Vuosittain tutkitaan 80.000–90.000 näytettä, joista positiivisten löydösten osuus on noin 5 %. Noin 70 % diagnooseista perustuu serologiaan (Lavine 2012).

Norjassa vuosien 1996–2010 analyysissä 13 vuotiaiden infektiot lisääntyivät tutkimusjakson aikana lähes nelinkertaisesti mutta kuitenkin imeväisikäisten sairastavuudessa ei havaittu muutosta. Norjassa siis tutkitaan paljon ja löydetään väestössä hinkuyskää mutta lisääntyvä ilmaantuvuus ei heijastunut lisääntyvänä ongelmana vastasyntyneiden tautitaakassa. Tutkijat päättelevät, että tämä viittaa siihen, etteivät koululaiset ja imeväiset kohtaa niin paljon, että tartuntoja tapahtuisi. Toinen selitys voi olla se, että runsaasta diagnostiikan käytöstä johtuen Norjassa havaitaan runsaasti tautia ilman, että tällä olisi enää lisävaikutusta taudin leviämisen riskiin. Todetaan siis oikea taudin esiintyvyys kun muualla nähdään enemmän vain ”jäävuoren huippu”.



KUVA 13. Hinkuyskän esiintyvyys Pohjoismaissa ja Hollannissa (huomaa logaritminen asteikko). (THL, ECDC Surveillance Atlas, fhi.no ja folkhalsomyndigheten.se)

Ruotsissa hinkuuskän epidemiologia on erilainen kuin muissa pohjoismaissa, koska hinkuuskärokotukset olivat kokonaan poissa valtakunnallisesta ohjelmasta 1979–1996. Tämän seurauksena bakteerin kierto väestössä oli runsasta ja voidaan katsoa koko väestön infektoituneen vaihtelevassa määrin. Infektion jälkeinen sairastumisen oireet vaihtelevat aikaisemmasta immuniteetista riippuen. Vuosina 2008–2013 taudin ilmaantuvuus on ollut erittäin matala (hyvä väestön luontainen immuniteetti) mutta vuonna 2014 tautia on esiintynyt enemmän. Peruserokotusohjelma on varsin samanlainen kuin Suomessa (3–5–12 kk iässä) ja vuonna 2006 otettiin käyttöön tehoste 5–6 v iässä ja vuonna 2016 tehoste 14–16 v iässä (Carlsson 2015). Aikuisten tehosterokotusta ei ole käytössä (Suomessa sellainen annetaan asevelvollisille). Vuosina 1998–2009 Ruotsissa kuoli yhdeksän rokottamatonta imeväistä ja vuonna 2014 menehtyi kaksi lasta. Toisella näistä vanhemmilla oli hinkuuskä jo lapsen syntymän aikana mutta tautia ei diagnosoitu (Carlsson 2015).

Tanskassa hinkuuskään on käytetty erilaista rokotetta kuin muissa pohjoismaissa (Thierry-Carstensen 2013). Rokote on vetyperoksidilla inaktivoitu ja pelkästään pertussis toksoidia sisältävä rokotus. Muissa soluttomissa rokotteissa käytetään formaldehydi- tai glutaraldehydi-inaktivaatiota. Tutkimuksissa on todettu, että vetyperoksidikäsittely ei muuta toksiinin epitopipirakenteita samalla tavalla kuin muut inaktivaatiot ja rokotteilla saatujen vasta-aineiden laadussa voi olla eroja. Rokotteen sisältämä inaktivoitu toksiinimäärä on myös korkeampi kuin muissa soluttomissa rokotteissa. Tanskalaisessa PT rokotteessa PT-antigeenia on 40 ug ja tehosteessa 20 ug. Vastaavat luvut ovat esimerkiksi Infanrixissa 25 ug ja Boostrixissa 8 ug.

Soluttomien PT-rokotteiden käyttö aloitettiin Tanskassa vuonna 1997 samalla perusohjelmalla kuin Suomessa. Vuonna 2003 ohjelmaan lisättiin tehosterokote 5 vuotiaille. Tanskassa hinkuuskän ilmaantuvuus on koko väestön tasolla 10/100.000 asukasta mutta ilmaantuvuus on viime vuosina kohonnut. Vielä vuonna 2011 alle vuoden ikäisten pertussisidenssi oli Tanskassa 96/100.000. Vuoden 2016 aikana hinkuuskää on Tanskassa todettu lisääntyvässä määrin (190 tapausta/kk) ja joulukuuhun mennessä diagnooseja jo yli 1530 tapausta (Shoreland 2016). *B.pertussiksen* muuntelun perusteella on entistä tärkeämpää seurata mitä Tanskassa tapahtuu, koska siellä väestö on rokotettu monokomponenttisellä hinkuuskärokotteella.

Virossa hinkuuskärokotteet aloitettiin vuonna 1957 (Jogi 2015). Vuodesta 2008 lähtien on käytetty soluttomia hinkuuskärokotteita. Vuonna 2012 ohjelmaan lisättiin tehosterokote 16–17 vuotiaille. Nykyisen rokotusohjelman mukaan peruserokotukset annetaan 3, 4–5 ja 6 kuukauden iässä ja tehosteet 2 v, 6–7 v ja 15–17 v iässä. Rokotuskattavuudessa oli ongelmia vuosina 1990–1996, jolloin primäärirokotuksen kattavuus oli 66 % ja tehosteen kattavuus 44 %. Epidemioita on esiintynyt viimeksi 2003–2004 ja 2009–2011, jolloin myös Suomessa oli epidemia.

Hinkuyskä globaalina ongelmana

Hinkuyskän arvellaan aiheuttavan 40 miljoonan ihmisen sairastumisen vuosittain ja näistä 195.000 potilasta menehtyy tautiinsa. Kehitysmaissa käytetään edelleen kokosolurokotteita mutta hinkuyskän tarkkaa esiintyvyyttä näissä maissa ei tunneta diagnostisten puutteiden ja raportointiongelmien takia. Hinkuyskän aiheuttamia epidemioita on esiintynyt viime vuosina monissa EU:n maissa, USA:ssa ja Australiassa.

Hollannissa on todettu hinkuyskää lisääntyvässä määrin vuodesta 1996. Hinkuyskän lisääntyttä perusrrokotusohjelmaa aikaistettiin kuukaudella (annetaan nyt 2–3–4 kuukauden iässä). Seuraava rokotus annetaan 11 kk iässä ja tehosterokotus 4 vuotiaille otettiin käyttöön vuonna 2001 (van der Maas 2013). Soluttomiin perusrrokotuksiin Hollannissa siirryttiin vuonna 2005, siis samaan aikaan kuin Suomessa. Soluttomien rokotteiden käyttö on ollut vaihtelevaa ja sekä 3-, että 5-komponenttisiä rokotteita on ollut käytössä. Nykyisin perusrrokotteena käytössä on Infanrix-Hexa ja 4 v tehosteena Infanrix-IPV (GSK). Epidemioita on ollut 3–4 vuoden välein ja viimeisin suuri epidemia oli 2011–2012, jolloin todettiin yli 13.000 tapausta ja kolme rokottamatonta imeväistä menehtyi hinkuyskään. Vuonna 2017 Hollannissa käynnistetään raskaana olevien rokotukset.

Englannissa hinkuyskärokotukset aloitettiin vuonna 1957. Aluksi kokosolurokotteet annettiin 3–5–11 kk ikäisille. 1990 ohjelmaa aikaistettiin 2–3–4 kk ikäisiin. Vuonna 2000 aloitettiin osittainen siirtyminen 3-komponentin soluttomiin rokotuksiin (noin 50% lapsista). Vuonna 2001 otettiin soluton tehosterokote käyttöön 3 vuotiaille ja vuonna 2004 luovuttiin kokosolurokotteista. Hinkuyskää esiintyi enevässä määrin 10–14 vuoden ikäisillä koululaisilla jo vuodesta 2006 lähtien ja etenkin lievemmän epidemian aikana vuonna 2008. Vuonna 2012 Englannissa oli laaja hinkuyskäepidemia, jolloin 14 lasta kuoli (12 rokottamatonta). Tässä yhteydessä käynnistettiin raskaana olevien rokotusohjelma (Amirthalingam 2014).

Ranskassa hinkuyskärokotukset aloitettiin vuonna 1959 neljän rokotuskerran ohjelmalla (3, 4, 5 ja 15–18 kk iässä). Vuonna 1995 rokotusohjelmaa aikaistettiin (2–3–4) ja nykyään rokotusohjelma käynnistyy kolmella annoksella (2–4–11 kk). Vuonna 1998 otettiin käyttöön soluton tehosterokote 11–13 vuotiaille ja cocoon- strategia käynnistettiin 2004. Vuonna 2008 tehosterokotukset käynnistettiin myös aikuisille, lähinnä 26–27 vuotiaille (Guiso 2009).

Hinkuyskärokotteet otettiin käyttöön USA:ssa 1940-luvulla ja hinkuyskä väheni voimakkaasti. Soluttomat hinkuyskärokotukset otettiin käyttöön asteittain ensin tehosterokotteina vuodesta 1991 lähtien ja laajasti USA:ssa vuonna 1997. Lasten rokotusohjelmassa rokotetaan 2–4–6 kk ja 15–18 kk ikäisiä ja toinen tehosterokote annetaan 4–6 vuotiaille.

Vuonna 2004 havaittiin tautia lisääntyvästi. Koululaisten ja aikuisten tehosterokotukset aloitettiin vuonna 2005 ja vuonna 2012 koululaisten rokotuskattavuus oli yli 80 %. Vuonna 2012 USA:ssa oli laaja epidemia, jolloin hinkuyskää diagnosoitiin yli 48.000 potilaalla. Epidemia aiheutti useita pienten lasten kuolemia ja tautia esiintyi runsaasti myös 7–10 ja 13–14 vuo-

tiailla ja seuraavan epidemian aikana vuonna 2014 myös 16 vuotiailla (Saadatian-Elahi 2016). Vuonna 2012 käynnistettiin raskaana olevien rokotukset.

Australiassa hinkuuskää on todettu viimeisen kymmenen vuoden aikana kolme kertaa enemmän kuin edellisenä vuosikymmenenä (Saadatian-Elahi 2016). Väestötason lisääntyvistä diagnooseista huolimatta pienten lasten sairaalahoidot ja kuolevuus eivät ole merkittävästi lisääntyneet. Tämä viittaa tehostuneen diagnostiikan vaikutukseen (etenkin PCR) kokonaislukuihin. Tautia on erityisesti todettu koululaisilla. Toisaalta pienten lasten hinkuuskää on todettu yhä nuoremmilla ja 2006–2010 kuolleet 10 lasta olivat kaikki alle 2 kuukauden ikäisiä. Tämän vuoksi cocoon-strategia otettiin käyttöön 2003. Vanhemmille annettujen rokotteiden maksullisuus vähensi kuitenkin niiden käyttöä. Lisäksi havaittiin, että vastasyntyneet saivat usein taudin 3–4 vuoden ikäisiltä sisaruksiltaan. Tätä taas pidettiin seurauksena siitä, että vuonna 2003 lopetettiin 18 kuukauden ikäisten tehosterokotukset. Australiassa on todettu, että väestön immuniteetin tehokas ylläpito vaatii useita tehosterokotuksia (Campbell 2015). Huhtikuussa 2015 käynnistettiin raskaana olevien rokotukset.

B.pertussis-bakteerien muuntelu

B.pertussis-bakteerien muuntumiseen kiinnitettiin huomiota uusien geenitekniikoiden kehittymisen myötä erityisesti Hollannissa 1990-luvun lopulla (He 2016). Bakteereiden evoluutiota on tutkittu globaalista (Bart 2014) ja monista Euroopan maista otetuista näytteistä (van Gent 2015). Pertussis toksiin (PT) aktiivisen S1 osan geenissä on havaittu 8 pistemutaatiota, jotka aiheuttava toksiiniproteiinin polymorfismia (PT A1-8). Myös pertussis toksiin promootorigeenissä on havaittu pistemutaatioita, jotka ovat johtaneet 17 eri alleelin muodostumiseen. Uudet ptxP3 bakteerikannat ilmaantuivat jo 1980-luvulla mutta lisääntyivät voimakkaasti 1990-luvulla kun soluttomat rokotteet otettiin käyttöön USA:ssa, Euroopassa ja Australiassa (Xu 2015). Nämä bakteerikannat muodostavat enemmän pertussis toksinia (Mooi 2009) ja näiden bakteerikantojen ilmaantuessa havaittiin hinkuyskän lisääntymistä varsinkin Australiassa ja Hollannissa.

Toisen merkittävän soluttoman rokotteen komponentin pertaktiinin (PRN) kohdalla on myös havaittu polymorfismia, joka lähinnä johtuu viiden aminohapon toistoketjun vaihteluista. Tähän mennessä on havaittu 13 PRN- alleelia. Viimeisen 10 vuoden aikana on erityisesti USA:ssa ja Australiassa havaittu enenevästi *B.pertussis*-kantoja, jotka eivät muodosta pertaktiinia (Lam 2014, Martin 2015). Ensimmäiset havainnot PRN-negatiivisista kannoista tehtiin jo vuonna 2003 Ranskassa (Bodilis 2013). PRN-negatiivisuuden syynä on ainakin kolme eri geneettistä mekanismia ja soluttomien rokotteen käytön epäillään olevan tärkein syy näiden bakteerikantojen lisääntymiseen. Vastaavaa ilmiötä ei ole havaittu maissa, joissa edelleen käytetään kokosolurokotetta (Zeddeman 2014, Yang 2015, Wang 2015). Suomessa PRN-negatiivisten kantojen esiintyminen on ollut vähäistä (5%). Tämä voi osittain johtua siitä, että 2005 käyttöön otetut soluttomat rokotteet sisälsivät vain kahta pertussiskomponenttia ja PRN puuttui rokotteista. Kolmen komponentin Infanrix otettiin käyttöön vuonna 2009 mutta 4 vuoden ikäisten tehosterokotteena käytetään Suomessa edelleen rokotetta, josta PRN puuttuu. Rokotevalinnoilla saattaa olla vaikutusta siihen, etteivät PRN-negatiiviset kannat ole Suomessa levinneet.

TAULUKKO 4. *B.pertussiksen* muuntelu ja käytetyt rokotteet. Rokotteissa on yleensä bakteerikanta ptxA2/ptxP1/prn1 (He 2016).

Maa	Rokote			Alleelien esiintyminen (%) (2000-)			PRN-negat. havaittu	
	WCV	ACV	ACV booster	ptxA1	ptxP3	prn2/3	% (2012-)	
USA	1949	1997	2005	100	>95	>95	2010	60
Australia	1953	1999	1997	100	>95	>95	2008	80
Englanti	1950+	2004	2001	100	?	>95	0	0
Suomi	1952	2005	2003	100	>95	>95	2011	5
Hollanti	1953	2005	2001	100	>95	>95	2010–12	3
Ranska	1959	2002	1998	94	90	94	2003	<14
Puola	1960	-	2004	98	18	50	0	0
Kiina	1960+	2013	-	100	8	8	0	0

WCV=kokosolurokote, ACV=soluton rokote, PRN= pertaktiini, + = vuosikymmen, jolloin rokotukset alkoivat.

B.pertussiksen serotyypitys perustuu fimbrioiden muunteluun (Fim 1–3). Yleensä Fim 2 serotyypit esiintyvät rokottamattomissa tai vajaasti rokotetuissa väestöissä. Fim 3 serotyyppi on nykyisin yleisin useimmissa kehittyneissä maissa. Suomessa käytetyt soluttomat rokotteet eivät sisällä fimbrioita mutta silti täällä todetaan kiertävissä bakteereissa vaihtelua fimbrioissa. Vuonna 2005 Fim 3 esiintyvyys oli 50% mutta lisääntyi parissa vuodessa 100 %:iin. Vuosina 2013–2015 bakteerikannoista 20 % oli Fim 3 tyyppiä ja 80 % oli Fim 2.

PT-IgG vasta-aineet vähenevät nopeasti (1–2 vuodessa) rokotuksen jälkeen. Sen sijaan PRN-IgG säilyy pidempään. On epäilty, että juuri tämän takia *B.pertussiksen* evoluutio on suosinut PRN-varianttien kehittymistä, jolloin bakteeri selviää paremmin osittain immuunissa väestössä. Kokemukset Suomessakin osoittavat, että heti rokotusten jälkeen suoja on varsin hyvä vaikka väestössä liikkuu uusia bakteerin variantteja (Elomaa 2008).

Rokotteiden teho

Rokotteiden kliinisiä tehotutkimuksia on kuvattu taulukossa 5. Modifioitu artikkelista (Hewlett 1997).

Valmistaja	Rokotteen komponentit	Rokotusaikataulu (kk)	Paikka	Teho (95% CI)
Amvax	PT**	3, 5, 12	Göteborg	71 (63–78)
Pasteur Merieux	PT, FHA	2, 4, 6	Senegal	86 (71–93)
Pasteur Merieux	WCV	2, 4, 6	Senegal	96 (87–94)
Connaught (US)-Biken	PT, FHA	2, 4, 6	Munchen	96 (78–99)
Behringwerke	WCV	2, 4, 6	Munchen	97 (79–100)
SmithKline Beecham	PT, FHA	2, 4, 6	Tukholma	59 (51–66)
Connaught (Kanada)	PT, FHA, PRN, FIM	2, 4, 6	Tukholma	85 (81–89)
Connaught (Kanada)	WCV	2, 4, 6	Tukholma	48 (37–58)
SmithKline Beecham	PT, FHA, PRN	2, 4, 6	Rooma	84 (76–90)
Chiron Biocine	PT, FHA, PRN	2, 4, 6	Rooma	84 (76–90)
Connaught (Kanada)	WCV	2, 4, 6	Rooma	36 (14–52)
SmithKline Beecham	PT, FHA, PRN	3, 4, 5	Mainz	89 (77–95)
Behringwerke	WCV	3, 4, 5	Mainz	97 (83–100)
Lederle-Takeda	PT, FHA, PRN, FIM	3, 4, 5, 15–18	Erlangen	82 (73–87)
Lederle	WCV	3, 4, 5, 15–18	Erlangen	91 (85–94)

***pertussis* toksiini (PT), filamentti hemagglutiniini (FHA), pertaktiini (PRN), fimbria (FIM), kokosolurokote (WCV)

Nykyisin soluttomia rokotteita on useita ja eri yhdistelmillä. Tässä on esimerkkinä kuvattu yleisesti käytössä olevia rokotteita.

Perusrokotteeksi soveltuvia;

Infanrix-Polio+Hib (GSK) sisältää PT (25 ug), FHA (25 ug), PRN (8 ug), difteria toksoidia (25 Lf), tetanus toksoidia (10 Lf), inaktivoituja poliovirusia (tyyppi 1,2 ja 3), Hib PRP (10 ug) ja 0,5 mg alumiinihydroksidia (0.5 mg alumiinia) adjuvanttina. Rokotetta käytetään nyt Suomessa 3–5–12 kk perusrokotteena.

Tetravac (Sanofi Pasteur) sisältää PT (25 ug), FHA (25 ug), difteria toksoidia (30 IU), tetanus toksoidia (40 IU), inaktivoituja poliovirusia (tyyppi 1,2 ja 3), ja alumiinihydroksidia (0.30 mg alumiinia) adjuvanttina. Käytetään nyt Suomessa 4 v ikäisten tehosteena.

Pentavac (Sanofi Pasteur) sisältää PT (25 ug), FHA (25 ug), difteria toksoidia (30 IU), tetanus toksoidia (40 IU), inaktivoituja poliovirusia (tyyppi 1,2 ja 3), Hib PRP (10 ug) ja alumiinihydroksidia (0.30 mg alumiinia) adjuvanttina.

Pentacel (Sanofi Pasteur) sisältää PT (20 ug), FHA (20 ug), PRN (3 ug), FIM 2/3 (5 ug), difteria toksoidia (15 Lf), tetanus toksoidia (5 Lf), inaktivoituja poliovirusia (tyyppi 1,2 ja 3), Hib PRP (10 ug) ja 1.5 mg alumiinifosfaattia (0.33 mg alumiinia) adjuvanttina.

Daptacel (Sanofi Pasteur) sisältää PT (10 ug), FHA (5 ug), PRN (3 ug), FIM 2/3 (5 ug), difteria toksoidia (15 Lf), tetanus toksoidia (5 Lf) ja 1.5 mg alumiinifosfaattia (0.33 mg alumiinia) adjuvanttina.

Tehosterokotteeksi soveltuvia;

Boostrix (GSK) sisältää PT (8 ug), FHA (8 ug), PRN (2,5 ug), difteria toksoidia (2,5 Lf), tetanus toksoidia (5Lf), ja alumiinihydroksidia (0.3 mg alumiinia) ja alumiinifosfaattia (0,2 mg alumiinia) adjuvanttina. Käytetään nyt Suomessa 13–14 v ikäisten tehosteena ja armeijassa asevelvollisille.

Adacel (Sanofi Pasteur) sisältää PT (2,5 ug), FHA (5 ug), PRN (3 ug), FIM 2/3 (5 ug), difteria toksoidia (2 Lf), tetanus toksoidia (5 Lf) ja 1.5 mg alumiinifosfaattia (0.33 mg alumiinia) adjuvanttina.

On huomattava, että Suomessa on käytettiin rokotusohjelman uudistuksen yhteydessä aluksi (2005–2008) kahden pertussiskomponentin Pentavac-rokotetta ja vuonna 2009 siirryttiin Infanrix-rokotteeseen. Maassamme on edelleen 4 vuotiaille käytössä Tetravac-rokote, jossa ei ole pertaktiinia. Aikaisempi tutkimustieto, mm. Elomaan väitöskirja (2008), viittaa siihen, että myös kaksikomponenttirokotteet ovat antaneet hyvää suojaa, ainakin ohjelman alkuvaiheessa. On kuitenkin perusteltua syytä epäillä, että pertaktiinin aikaansaamalla immuniteetilla on merkitystä erityisesti suojan kestolle. Näin ollen erityisesti nyt olisi Suomessa kiinnitettävä huomio 10–14 vuotiaiden ikäryhmään.

Suomessa vain 5 % kiertävistä *B.pertussisista* on PRN-negatiivisia (ei tuota pertaktiinia). USA:ssa ja Australiassa luku on yli 80 % (Martin2015, He 2016). Mikäli PRN-negatiiviset kannat yleistyvät myös Suomessa niin pertaktiinin käyttö rokotteissa menettää merkitystä. Bakteerien evoluution kannalta on ilmeisesti ollut tärkeää sopeutua ”PRN-immuuniin” väestöön luopumalla tämän adhesiinin tuotosta. Samoin on käymässä toisen rokoteantigeenin (FHA) kohdalla. Ranskassa on todettu FHA-variantteja, jotka eivät tuota tätä pintaproteiinia (Bouchez 2015). Nyt on tärkeää selvittää koko genomien sekvensoinnilla ja muilla tekniikoilla liittykö näiden proteiinien negatiiviseen selektioon bakteerin muihin tekijöihin perustuvan virulenssin kohoamista (Bouchez 2015, Bowden 2016). Näillä muutoksilla voi olla oleellista vaikutusta erityisesti rokotteiden tehon keston ja toisaalta rokotteiden koostumuksen valintoihin. Mikäli PRN- ja FHA-negatiiviset kannat yleistyvät, tulee nopeasti harkittavaksi PT-rokotteisiin tai kokosolurokotteisiin siirtyminen.

Asellulaaristen rokotteiden teho on ollut aikaisemmissa kliinisissä tutkimuksissa 75–90 %:n tasolla (Gustafsson 1996, Schmitt 1996, Hewlett 1997). Eri tutkimukset eivät ole suoraan vertailukelpoisia mutta voidaan sanoa, että tehotutkimuksissa yleensä kokosolurokotteet olivat hivenen soluttomia tehokkaampia. Rokotteiden tehotutkimuksia häiritsee kuitenkin se, ettei tarkalleen tiedetä miten suojaa voisi laboratoriokeimin mitata. Tämä johtunee suojan moninaisuudesta niin, että vasta-aineiden lisäksi myös soluvälitteisellä immuniteetilla on merkitystä suojan kehittämisessä. Yleisesti voidaan sanoa, että vasta-aineiden löytyminen viittaa suojaan mutta niiden puuttuminen ei merkitse, ettei henkilö olisi suojassa. Tehotutkimuksissa on ollut ongelmana taudin tarkka määrittely (Cherry 2012). Tehoa on usein mitattu vain tyyppillistä tautia vastaan ja lievempiä tapauksia ei ole tutkimuksissa riittävästi huomioitu. Tämä on johtanut tehojen yliarviointiin.

Rokotteiden teho heikkenee nopeasti niin, että meta-analyysin mukaan 8.5 vuoden kuluttua viimeisestä soluttomasta rokotuksesta enää 10 % rokotetuista on suojassa hinkuuskälttä (McGirr 2015). Ruotsalaisen tutkimuksen mukaan soluttoman peruserokotussarjan jälkeen tarvittaisiin tehosterokotus 5–7 vuoden kuluttua (Gustafsson 2006). Englannissa tehty mallinnus viittaa siihen, että sekä taudin että kokosolurokotuksen aikaansaama immuniteetti kestää ainakin 15 vuotta mutta soluttomien rokotteiden aiheuttama immuniteetti vain 5 vuotta (Choi 2016). Kokemukset Suomessa kuitenkin viittaavat siihen, että myös kokosolurokotteen suoja heikkeni jo 5 vuoden kuluessa (kuva 3, sivu 9).

Viimeaikaiset havainnot USA:sta osoittavat, että peruserokotuksella on merkitystä myöhemmin annettujen soluttomien rokotteiden tehoon. Lapset, jotka olivat joskus saaneet kokosolurokotteen olivat paremmin suojassa kuin ne, jotka oli rokotettu vain soluttomilla rokotteilla (Witt 2013). On arvioitu kustannus-hyöty analyysillä, että yhden kokosolurokotteen lisääminen peruserokotusohjelmaan olisi hyvin hyödyllistä (DeAngelis 2016). Rokotusreaktioiden takia tähän ei kuitenkaan helposti olla valmiita.

Paviaaneilla tehdyissä kokeissa on havaittu, että soluttomat rokotteet suojaavat taudilta mutta eivät infektiolta (Warfel 2014). Suomessa havaittiin jo kokosolurokotteiden aikakaudella, että oireellisten hinkuuskäpotilaiden lähipiirissä on rokotetuilla ihmisillä oireettomia hinkuuskätartuntoja (Mertsola 1985). Kliiniset havainnot päiväkodeissa ja kouluissa viittasivat siihen, että kokosolurokote antoi 1–2 vuodeksi suojaa myös tartunnalta (He 1995). Kun rokotuksista oli 2–5 vuotta havaittiin oireetonta PCR-positiivisuutta mutta jos rokotuksesta oli 5–10 vuotta niin osalla koululaisista oli oireettomien tartuntojen lisäksi myös kliinisen hinkuuskäntä oireet (He 1994). Raskauden aikana annetuilla rokotuksilla voitiin apinakokeissa suojata < 2 kk ikäiset poikaset altistuskokeissa hinkuuskälttä (Warfel 2014).

Hinkuuskän torjuntastrategiat

Erilaiset rokotusohjelmat

EU:ssa käytössä olevat ohjelmat on luettavissa Euroopan taudinehkäisy- ja valvontakeskuksen sivuilta (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC)

<http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>.

ECDC:n sivuilta on havaittavissa rokotusohjelmien vaihtelevuus niin peruserokotusten kuin tehosteidenkin osalta. Suomessa peruserokotukset noudattava Pohjoismaissa valittua mallia (3–5–12 kk).

Monissa maissa käytetään Suomen ohjelmaa varhaisempaa peruserokotusohjelmaa 2–3–4 kk (mm Belgia, Hollanti ja Englanti) tai 2–4–11 kk (Ranska). USA:ssa peruserokotusohjelma on 2–4–6 kk.

Tehosterokotuksia annetaan Suomessa 4 v ja 13–14 v iässä ja varusmiehille armeijassa. Norjassa tehosterokotukset annetaan 7 v ja 15 v ikäisille. Ruotsin nykyinen ohjelma on varsin samanlainen kuin Suomessa mutta aikuisille ei ole tehosterokotetta.

On huomattavaa, että kahdessa EU-maassa, jossa on ollut paljon ongelmia hinkuuskän kanssa, ei käytetä tehosterokotuksia muuta kuin varhaislapsuudessa. Hollannissa ei anneta rokotuksia 4 v jälkeen. Englannissa viimeinen rokote annetaan 3 v iässä. Epidemioiden takia Englannissa käynnistettiin raskaana olevien rokotukset 2012 ja Hollannissa nämä aloitetaan 2017.

Rokotuskattavuus Suomessa vuosina 1995–2015

Lasten rokotuskattavuutta on THL:ssä tutkittu vuoteen 2015 asti kahden vuoden välein tuhannen vastasyntyneen satunnaisotoksella. Tutkimusta varten on selvitetty lapsen kahteen ikävuoteen mennessä saamat rokotukset heidän omista neuvoloistaan tai terveyskeskuksen potilastietojärjestelmistä. Ensimmäinen tutkimus tehtiin vuonna 1995 syntyneistä lapsista. Viimeisin maaliskuussa 2015 valmistunut tutkimus koskee vuonna 2012 syntyneitä lapsia. Tuhannen lapsen otokseen perustuvien kattavuusarvioiden virhemarginaali (95% luottamusväli) on +/- 1.5%, joten tutkimuksista saatuja kattavuusarvioita voidaan pitää varsin luotettavina.

Vuodesta 2013 lähtien alueellisia ja valtakunnallisia rokotuskattavuuksia on raportoitu myös valtakunnallisen rokotusrekisteriin perustuen. Mukana valtakunnallisissa raporteissa ovat olleet ne terveyskeskukset, joiden tietotoimitukset katsotaan riittävän kattaviksi. Rekisteritiedon mahdollisia puutteita voi arvioida vertaamalla tuhannen otostutkimuksen kattavuuksia rekisteritiedon perusteella saatuihin kattavuuksiin.

Vuonna 2012 THL:n ilmoittamat kattavuudet olivat:

	Tarkistettuihin tietoihin perustuvat	Rekisteritietoihin perustuvat
DTaP \geq 1	98.3% (97.3%–99.0%)	96.6% (95.3%–97.6%)
DTaP 3	97.8% (96.6%–98.5%)	92.1% (90.2%–93.6%)

Perusrokotusten kattavuutta hinkuuskää vastaan voidaan siis pitää Suomessa hyvänä. Varsinkin 2016 tietojen perusteella tulisi pikaisesti selvittää tehosterokotusten käyttö Suomessa. Ensimmäinen tehtävä olisi selvittää kaikkien sairastuneiden lasten rokotukset.

Terveydenhuollon henkilöstön tehosterokottaminen

Hinkuskäpotilaita hoitava henkilökunta on eristystoimista huolimatta alttiina tartunnoille. Riski on suurin tilanteissa, joissa diagnoosia ei vielä ole. Pienet lapset hoidetaan pääosin sairaaloissa lastenklinikoilla ja heidät tuodaan hoitoon hyvin tartuttavassa vaiheessa (Heininger 2015).

Koululaiset ja aikuiset ovat lukumääräisesti suurin hinkuuskää sairastavien ryhmä. Heidän hoitonsa tapahtuu pääosin avohoidossa ja usein päivystysluonteisesti. Aikuisten pitkittynyttä yskää selvitetään myös keuhkoklinikoilla mutta siinä vaiheessa hinkuuskäpotilaat eivät yleensä enää ole tartuttavia.

Koska koko terveydenhuollon henkilökunta on riskissä saada hinkuuskätartunta ja toisaalta he voivat tartuttaa diagnosoimatonta tautia muihin potilaisiin, niin suositeltavaa olisi, että nämä henkilöt suojaisivat itsensä ja ympäristönsä käyttämällä dtap-tehostetta vähintään silloin kun tarvitsevat dT-tehostetta.

Pienten lasten suojaus on kahdensuuntainen:

- Henkilökuntaa tulee suojata tartunnoilta ja silloin suurimpana riskiryhmänä on pidettävä lastenklonikoiden koko henkilökuntaa, koska pienet hinkuuskää sairastavat tulevat tartuttavassa vaiheessa hoitoon sairaalaan ja henkilökunta liikkuu aktiivisesti eri poliklinikoiden ja osastojen välillä.
- Toisaalta tulee suojata imeväiset yskivän henkilöstön aiheuttamalta tartuntariskiltä. Tällaisia ovat esim. neuvoloiden henkilökunta äitiysneuvolaa unohtamatta. Synnytyssalin henkilökunta kuuluu myös tähän ryhmään.

Asia on ajankohtainen ja torjuntaa saadaan tehostettua valmisteilla olevan tartuntatautilain puitteissa.

Tartuntalakiesityksen 48 pykälässä todetaan:

Työntekijän ja opiskelijan rokotussuoja potilaiden suojaamiseksi

Työskentelyyn sosiaalihuollon ja terveydenhuollon toimintayksiköiden asiakas- ja potilastiloissa, joissa hoidetaan lääketieteellisesti arvioituna tartuntatautien vakaville seuraamuksille alttiita asiakkaita tai potilaita, saa käyttää vain erityisestä syystä henkilöä, jolla on puutteellinen rokotussuoja.

Työntekijällä ja työharjoitteluun osallistuvalla opiskelijalla on oltava joko rokotuksen tai sairastetun taudin antama suoja tuhkarokkoa ja vesirokkoa vastaan. Lisäksi

edellytetään rokotuksen antama suoja influenssaa vastaan ja imeväisikäisiä hoitavilla hinkuuskää vastaan.

Opiskeluterveydenhuollon on huolehdittava, että työharjoitteluun osallistuvilla opiskelijoilla on 2 momentissa tarkoitettu rokotussuoja.

Työnantajalla on oikeus käsitellä työntekijän tai työharjoittelussa olevan opiskelijan 1 momentissa tarkoitettuihin tehtäviin soveltuvuutta koskevia tietoja riittävän rokotussuojan osalta työntekijän tai opiskelijan suostumuksella yksityisyyden suojasta työelämässä annetun lain (759/2004), työterveyshuoltolain ja henkilötietolain mukaisesti.

Cocoon-strategia

Cocoon-strategialla tarkoitetaan hinkuuskälle alttiin, vielä rokottamattoman imeväisikäisen suojaamista perheen ja lähiympäristön rokottamisella.

Monet tutkimukset osoittavat, että pieni lapsi saa usein infektion toiselta perheenjäseneltä. Monissa tapauksissa tartunnan lähde on jompi kumpi vanhemmista (39–57 %), useammin äiti (28–42%) kuin isä (12–28%)(Wiley 2013). Kuitenkin näissä tutkimuksissa tartunnan lähde jää vähintään joka kolmannessa tapauksessa tuntemattomaksi. Strategian tarkoituksena on estää tauti kaikilla perheenjäsenillä ja näin vähentää pienen lapsen sairastumisen riskiä. Aivan vastasyntyneitä ei voida suojata äidiltä saatavalta tartunnalta. Mutta tämä tarkoittaa, että äidillä on jo hinkuskä synnytyksen aikaan ja tauti olisi sairaalassa diagnostisoitavissa, jos sitä osataan epäillä. Tehosterokottamisen seurauksena 88–94 % rokotetuista kehittää vasta-aineita jo kahden viikon kuluessa (Forsyth 2015). Vaikka äiti ei haluaisi rokotetta raskauden aikana, niin isälle ja muulle lähipiirille rokotus voidaan antaa jo hyvissä ajoin ennen lapsen syntymää. Tämä korostaa äitiysneuvoloiden roolia, jos cocoon otetaan Suomessa käyttöön.

Mikäli tehosterokotus kohdistettiin lapsen syntymän jälkeen vain äitiin, niin vastasyntyneen tautia ei ole saatu torjuttua. Australiassa ei cocoon-strategia toiminut huonon rokotuskattavuuden takia silloin kun vanhemmat joutuivat itse maksamaan rokotuksen. Kun rokotus muutettiin maksuttomaksi niin menetelmä osoittautui tehokkaaksi (Quinn 2014). Australiassa cocoon vähensi pienten lasten hinkuuskää 51 %. Toisaalta tulokset Australiassa ovat ristiriitaisia, koska vuosina 2011–2012 laajassa epidemiassa ja 64.364 lapsen syntymäkohortin selvietyksessä ei havaittu eroa pienten lasten hinkuuskäsairstavuudessa kun verrattiin rokotettujen ja rokottamattomien vanhempien perheitä (Carcione 2015).

Espanjassa on laskettu, että jos cocoon-strategian mukaisesti suojataan 454.648 vastasyntyntä (2012) rokottamalla molemmat vanhemmat tämä maksaisi 15.3 milj euroa vuodessa (Fernandez-Cano Vaccine 2015). Yhden sairaalahoidon torjumiseksi tarvitaan Espanjassa 4.752 lapsen cocooning. Kanadassa vastaava luku oli yli 10.000 (Skowronski 2012). Vuosina 2005–2009 tehdyn analyysin mukaan vastaava luku oli Italiassa lähes 10.000 (Meregaglia 2013).

Van Rie ja Hethcote (2004) tekivät viiden eri preventio-ohjelman tietokoneanalyysin ja havaitsivat cocoon-strategian kustannustehokkaaksi mutta myös päinvastaisia mallinnustuloksia on saatu (Westra 2010). Cocoon-strategia on todettu hankalaksi implementoida, etenkin jos rokotusten kulut jäävät rokotettujen maksettaviksi tai jos rokotusten käytännön toteutus ei ole järjestetty selkeäksi ja helpoksi. Rokotusmyöntövyvyys oli USA:ssa vaihteleva: 75–86 % äideistä ja 58 % isistä mutta isovanhemmista vain 12 % otti rokotuksen (Forsyth 2015). Houstonissa cocoon-strategialla ei pystytty suojaamaan < 6 kk ikäisiä (Healy 2015). Tapaus-verrokkitutkimuksessa ei havaittu eroa hinkuuskään sairastuneiden ja verrokkilasten vanhempien rokotuksissa (Blain 2016).

Cocoon-strategian onnistumiselle on monta ratkaisevaa tekijää. Strategia toteutuu paremmin epidemiatilanteissa kuin epidemioiden ulkopuolella. Tärkeitä asioita ovat hyvä tiedotus hinkuyskän vaarallisuudesta perheen pienille lapsille, lasten (sisarusten) yleinen rokotuskattavuus, vanhempien yleinen halukkuus rokotuksiin, rokotusten helppous ja hyvä logistiikka (esimerkiksi kuka koordinoi perheen rokotukset).

Rokotukset raskaana oleville

Raskaana olevien naisten rokottaminen perustuu siihen, että äiti kehittää rokotusten seurauksena vasta-aineita ja nämä siirtyvät vastasyntyneeseen lapseen ja antavat hänelle suojaa. Tiedetään, että äidiltä saatujen vasta-aineiden suoja heikkenee muutamassa kuukaudessa mutta suojaa tarvitaan lähinnä vain siihen asti, kunnes lapsen saamat rokotukset antavat hänelle suojaa. Toisaalta jos äiti on suojassa taudilta niin lapsen tartunnan mahdollisuus pienenee.

Raskauden aikana annettava rokotussuoja ei ole uusi ilmiö ja kehitysmaissa mm. tetanusuojan annetaan raskauden aikana. Hinkuyskävasta-aineet siirtyvät aktiivisesti äidistä lapseen mutta on toisaalta havaittu, että äidiltä saadut vasta-aineet muovaavat (heikentävät, ”blunting-ilmiö”) lapsen rokotusimmunitetin kehittymistä.

USA

Hinkuyskää esiintyi 2004–2011 enenevästi USA:ssa niin, että imeväisikäisiä sairastui keskimäärin 3.055 vuodessa ja tästä aiheutui vuosittain vähintään 19 lapsen kuolema. Valtaosa näistä lapsista sairastui alle 2 kuukauden iässä ja siis ennen lasten rokotusten aloittamista. Tämä siitä huolimatta, että suositus cocoon-strategiasta oli ollut käytössä vuodesta 2005. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) suosittelee lokakuussa 2011 dtap-rokotusta kaikille raskaana oleville, jotka eivät olleet aiemmin saaneet dtap-rokotetta. Rokotus suositeltiin annettavaksi 20 raskausviikon jälkeen. Käytössä oli kaksi rokotetta Adacel (Sanofi Pasteur) ja Boostrix (GSK) (CDC 2011). Ennen rokotusten käynnistämistä selvitettiin raportoituja haittahoitotoja Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) rekisteristä ja käytössä oli myös kahden tehosterokotteen tiedot rokotuksista, joita oli annettu raskaana oleville. Raskaudenaiikainen hinkuyskärrokotus oli todettu turvalliseksi (Gall 2011) ja toisaalta oli tiedossa, että rokotuksia voidaan turvallisesti antaa jopa 2 vuoden välein (Talbot 2010).

USA:ssa ensimmäisen suosituksen jälkeen raskaana olevien rokotuskattavuus oli matala (3 %) ja hinkuyskä lisääntyi paljon vuonna 2012 (41.800 tapausta, 14 kuolemaa). ACIP suosittelee raskaana olevien rokottamista jokaisen raskauden aikana (CDC 2012). Tämä johtui siitä, että pertussis toksinia vastaan olevat vasta-aineet vähenevät merkittävästi jo noin vuoden kuluessa. Mallinnuksen avulla todettiin, että USA:ssa raskaana olevien rokottamisella saadaan vähennettyä enemmän pienten lasten hinkuyskää, sairaalahoitoja ja kuolemia verrattuna synnytyksen jälkeen annettuun rokottamiseen (CDC 2012). ACIP arvioi uudelleen haittavaikutusten esiintymistä, jos dtap rokote annetaan alle 2 vuoden välein. Merkittäviä haittoja ei havaittu. Kuumetta esiintyi 2.5 %:lla rokotetuista. Rokotusta suositeltiin aluksi kolmannen trimesterin aikana, koska silloisen tiedon mukaan äidin vasta-aineet eivät merkittävästi siirry lapseen ennen 30 raskausviikkoa. Toisaalta on huomioitava, että äidille vasta-aineiden kehittyminen kestää noin 2 viikkoa rokottamisesta, joten loppuraskaudessa annetusta rokotuksesta lapsi ei saa vasta-aineita. ACIP päätyi suosittelemaan rokottamista 27–36 raskausviikoilla. Jos rokotusta ei anneta raskauden aikana niin sitä suositeltiin heti synnytyksen jälkeen. Rokotuskattavuus on noussut vähitellen mutta vuonna 2013 tehdystä 438.000 raskauden analyysissä rokotuskattavuus oli USA:ssa vain 42 % (Kharbanda 2016).

Kaliforniassa tehdyn rekisteritutkimuksen perusteella havaittiin raskaana olevien rokotamisen olevan 85 % tehokkaampi kuin synnytyksen jälkeinen rokotaminen alle 2 kk ikäisten lasten hinkuuskän torjunnassa (Winter 2017). Sama ryhmä selvitti myös rokotamisen hyötyä vuosina 2011–2015 hinkuuskään sairastuneiden taudin lievenemisessä. Raskauden aikana rokotettujen äitien lapsilla hinkuuskä oli lievempi. Sairaalahoidon tarve oli 72 % vähäisempää ja sairaalahoidon kesto oli lyhyempi kuin rokotamattomien äitien lapsilla, jotka sairastuivat hinkuuskään. Yksikään rokotetun äidin lapsi ei tarvinnut intubaatiota eikä kuollut hinkuuskään (Winter 2017).

Englanti

Englannissa hinkuuskä lisääntyi voimakkaasti vuonna 2011 ja johti laajaan epidemiaan vuonna 2012 (Amirthalingam 2014). Englannissa on selvitetty raskaana olevien rokotusten tehoa 26.684 synnyttäjän kohortissa (edustaa 4 % kaikista 694.241 synnytyksestä). Vuonna 2012 diagnosoitiin 9.353 hinkuuskätapausta (ilmaantuvuus 17.6 / 100.00), kun 2011 sairastuneita oli 1052 (ilmaantuvuus 2.0). Alle 3 kuukauden ikäisiä lapsia sairastui runsaasti (240/ 100.000) ja 14 imeväisikäistä menehtyi hinkuuskään. Iso-Britannian Joint Committee on Vaccination and Immunisation päätti käynnistää raskaana olevien rokotukset (28–38 rkv) syyskuussa 2012. Käyttöön otettiin Repevax-rokote (Sanofi Pasteur), joka sisältää 5 pertussikomponenttia ja inaktivoituja poliovirusia. Hyvin nopeasti rokotusten käynnistyttyä hinkuuskä alkoi vähentyä kaikissa ikäryhmissä. Taudin väheneminen oli voimakkainta pienillä lapsilla.

Englannissa vuoden rokotusten jälkeen raskaana olevien rokotuskattavuus oli 64 %. Rokotuksen tehokkuus oli alle 3 kuukauden ikäisillä 91 % (Amirthalingam 2014). Englannin epidemiassa on kuitenkin muutama huomionarvoisa seikka. Epidemiaa edelsi vuosina 2006–2009 hinkuuskän lisääntyminen 10–14 vuotiaiden keskuudessa mutta tehosterokotuksiin ei kuitenkaan lähdetty.

Taudin diagnostiikan ja raportoinnin vaikeuksia kuvastaa se, että laboratoriotestein diagnosoituja tapauksia oli vähemmän kuin sairaalassa hoidettuja.

Epidemian alettua myös laboratoriotestien käyttö lisääntyi voimakkaasti. Testausaktiiviteetin muutos vaikeuttaa epidemian arviointia, koska tapausten määrä voi kuvastaa myös lisääntyneitä diagnostiikka, eikä niinkään taudin todellista lisääntymistä. Pienten imeväisten lisääntynyt sairastuminen kuvastaa epidemiaa tai lisääntyneitä PCR-diagnostiikan käyttöä. Rokotusvaikutusten kokonaisarviota häiritsee myös se, että vuoden kuluessa tautitapausten määrä alkoi laskea kaikissa ikäluokissa, siis muissakin kuin mihin rokotukset kohdentuivat (< 3 kk ikäiset ja aikuiset raskaana olevat naiset). On kyseenalaista pystyttiinkö raskaana olevien noin 60 %:n rokotuskattavuudella aikaansaamaan näin merkittävä laumaimmunitteetti.

TAULUKKO 6. Laboratoriokokein varmistetut hinkuyskätapaukset Englannissa tammi-syyskuu-
sa raskauden aikaisten rokotusten alettua. Suluissa sairaalassahoidetut (Amirthalingam 2014).

Ikä	2012	2013
< 1 kk	43 (73)	10 (18)
1 kk	161 (209)	37 (68)
2 kk	124 (158)	25 (54)
3–5 kk	62 (108)	22 (54)
6–11 kk	22 (30)	7 (11)
1–4 v	58 (29)	41 (21)
5–9 v	1128 (23)	669 (12)
≥ 20 v	4311 (18)	2984 (37)
Kaikki	5909 (648)	3795 (275)

Englannissa ja Walesissa tehtiin lokakuusta 2012 heinäkuuhun 2013 tapaus-verrokki tutkimus (Dabrera 2015). Kohderyhmänä olivat PCR- tai viljelymenetelmällä diagnosoidut < 2 kk ikäiset hinkuyskäpotilaat. Tutkimusjakson aikana diagnosoitiin 58 tapaus ja heille haettiin 55 kontrollia. Potilaista 10:llä äiti oli rokotettu raskauden aikana (17 %) kun vastaava luku kontrolleilla oli 39 (71 %). Tästä laskettiin vakioitu rokotteen tehokkuus, joka oli 93 % (95% CI 81–97%).

Englannissa raskauden aikaan tehosterokote vaihdettiin 3-komponentin rokotteeksi heinäkuussa 2014. Rokotteen vaihdosta huolimatta tehokkuus on säilynyt > 90 % koko kolmen vuoden seurantajakson aikana ja imeväiskuolleisuuden torjumisessa rokotuksen tehokkuus oli 95 % (Amirthalingam 2016).

Vuonna 2014 päätettiin Englannissa jatkaa 2012 tilapäisesti käynnistettyä raskauden aikaista rokottamista vuoteen 2019 asti. Englannissa suositeltiin huhtikuun 2016 alusta aikaisintaan raskauden aikaisia rokotuksia. Aikaisempi suositus oli rokottaa 28–38 raskausviikolla. Uusi suositus on rokottaminen 20–32 raskausviikolla (Amirthalingam 2016).

Belgia

Belgiassa raskaana olevien rokotukset aloitettiin elokuussa 2013. Rokotukset annetaan 28–33 raskausviikolla. Rokotuksista huolimatta hinkuyskä on lisääntynyt (243 tapaus vuonna 2011, 1.501 tapaus vuonna 2014). Tautia esiintyy erityisesti aikuisilla mutta merkittävästi myös alle vuoden ikäisillä (Maertens 2016).

Australia

Australiassa hinkuyskää esiintyy epidemioina 3–4 v välein, kuten Englannissakin. Vuonna 2011 hinkuyskään sairastui 38.732 potilasta. Korkein ilmaantuvuus on < 6 kk ikäisillä ja 5–9 vuotiailla.

Rokotukset annetaan 2, 4, 6 ja 18 kk iässä. Tehosteet 4 vuoden ja 12–17 vuoden iässä. Cocoon- strategia otettiin Australiassa käyttöön vuonna 2003 mutta sen käytäntöön panossa on ollut vaikeuksia. Vuonna 2013 käynnistettiin raskaana olevien rokotukset raskausviikolla 28–32. Rokotteina on käytetty Boostrixia ja Adacelia. 2009–2011 olleen epidemian aikana analysoitiin 231:n alle 4 kk ikäisen hinkuyskää ja heidän vanhempiensa rokotuksia verrattiin

sairastumattomiin kontroleihin. Rokotuskattavuus oli sairastuneiden vanhemmilla matalampi (äideillä 22 % vs 32 % ja isillä 20 % vs 31 %) ja sairastuneilla oli enemmän sisaruksia. Molempien vanhempien rokotus vähensi hinkuuskän riskiä 51 % (Quinn 2014).

Argentiina

41 miljoonan asukkaan Argentiinassa raskauden aikaiset rokotukset aloitettiin myös vuonna 2012 (Vizzotti 2016). Siellä käytetään perusrokotteena kokosolurokotetta 2, 4 ja 6 kk ikäisille, kokosolutehoste annetaan 15–18 kk iässä (aloitettiin vuonna 1978) ja toinen tehoste 6 vuotiaille (aloitettiin 1985). Soluton tehoste annetaan 11 vuotiaille (aloitettiin 2009) ja tehosteita annetaan myös imeväisiä hoitaville terveydenhuollon työntekijöille ja keskosten perheenjäsenille.

Ennen raskaudenaikaisia rokotuksia (2011) hinkuuskän insidenssi alle 2 kk ikäisillä oli 311 /100.000 ja kuolemia oli 76. Vuonna 2013 luvut olivat 118/100.000 ja 10 kuolemaa. Verrattaessa alueita, joissa oli > 50 % rokotuskattavuus raskaudenaikaisilla rokotteilla, niihin alueisiin, joissa kattavuus oli matalampi niin havaittiin 51 % alenema hinkuuskässä < 2kk ikäisillä ja 44 % alenema 3–6 kk ikäisillä.

Argentiinalaisia lapsia rokotetaan tiheällä rokotusohjelmalla kokosolurokotteella ja tehosteilla. Tällaisella ohjelmalla olisi oletettavaa, että hinkuuskä saadaan torjuttua varsin hyvin. Ongelmana on se, ettei kokosolurokotteen tehosta ja lasten rokotuskattavuudesta ole tietoa.

Raskaudenaikaisen rokottamisen turvallisuus

Satunnaistetussa kaksoissokotetussa tutkimuksessa 2008–2012 selvitettiin USA:ssa dtap-rokotteen (Adacel) haittavaikutuksia 32:lla raskaana olevalle ja 15 synnytyksen jälkeen rokotetulla (Munoz 2014). Rokotukset annettiin 30–32 raskausviikolla. Yhteenvetona todettiin, että rokotukset raskauden aikana eivät lisänneet haittavaikutuksia. Paikallisreaktioissa ei ollut eroa, reaktiot olivat lieviä ja turvotusta tai punoitusta esiintyi harvoin (9 %). Kuumetta ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) esiintyi raskaana rokotetuilla (3 %) harvemmin kuin synnytyksen jälkeen rokotetuilla (9 %). Päänsärkyä esiintyi 33 %:lla, kun sitä synnytyksen jälkeen rokotetuilla oli 47 %:lla ja lumerokotteen jälkeen 15–20 %:lla. Lasten kasvussa ja kehityksessä ei havaittu eroa ensimmäisen ikävuoden aikana.

USA:ssa Vaccine Events Reporting System (VAERS) järjestelmään ilmoitetuista haittavaikutuksista tutkittiin dtap-rokotusreaktioita 2011–2015. Yllättäviä rokotusreaktioita raskauden aikana ei havaittu (Moro 2016). Myöskään influenssa-rokotuksen antaminen raskaana oleville samanaikaisesti dtap-rokotteen kanssa ei lisännyt haittavaikutuksia 35.844 raskauden aikaisen rokottamisen analyysissä (Sukumaran 2015).

Kaliforniassa analysoitiin tietojärjestelmistä retrospektiivisesti 123.494 raskautta vuosina 2010–2012 (Kharbanda 2014). Raskauden aikana oli rokotettu 26.229 (21 %) naista. Rokotettujen ja rokottamattomien ryhmää verrattaessa ei havaittu lisääntynyttä riskiä keskosuudelle, sikiön kasvuhäiriöille tai äidin hypertensiolle. Korionamnioniittia esiintyi lievästi mutta kuitenkin tilastollisesti merkittävästi enemmän rokotetuilla (6.1 %) kuin rokottamattomilla (5.5 %), suhteellinen riski 1.19 (95 % CI 1.13–1.26). Löydöksen tarkkaa merkitystä ei tiedetä varsinkin, koska keskosuutta esiintyi rokotettujen ryhmässä merkittävästi vähemmän (5.3 % vs. 7.8 %). Toisaalta varhainen keskosuus on saattanut johtaa siihen, ettei äitiä ehditty rokottaa. On huomioitava, että tässä tutkimuksessa ei selvitetty sikiön kuoleman riskiä, koska tutkimus kohdistui elävänä syntyneisiin. Tekijät korostavat retrospektiivisen tiedonhankinnan puutteista. Toisessa 438.487 elävän lapsen syntymään päättyneen raskauden analyysissä selvitettiin 53.885 raskauden aikaisen rokotuksen mahdollisia haittavaikutuksia vertailemalla löydöksiä 109.253

kontrolliin, jotka eivät olleet saaneet rokotusta raskauden aikana (Kharbanda 2016). Akuutteja raskaudenaikaisia haittavaikutuksia ei havaittu.

Englannissa tutkittiin 20.074 raskauden aikaisen rokottamisen turvallisuutta vertaamalla löydöksiä satunnaistettuun historialliseen rokottamattomien kontrolliaineistoon (Donegan 2014). Tässä tutkimuksessa päätavoite oli selvittää sikiön kuoleman riskiä (24 raskausviikon jälkeen). Historialliseen kontrolliin verrattuna rokotus ei lisännyt sikiön kuoleman riskiä tai aikaistanut synnytystä. Pre-eklamsian ja eklamsian riski ei ollut kohonnut rokotetuilla, ei myöskään raskauden aikaiset verenvuodot, fetal distress, uterusruptuura, placenta praevia, sektion määrä, lapsen pienipainoisuus tai vastasyntyneen munuaisten toiminnan vajeus. Rokotus ei myöskään lisännyt äidin tai vastasyntyneen kuolevuutta.

Raskaudenaikaisen rokotuksen vaikutus lapsen immuunivasteeseen

Äidiltä saadut hinkuyskävasta-aineet vaikuttavat lapsen immuunivasteeseen (Englund 1995). Inhihoiva vaikutus esimerkiksi pertussistoksiinivasta-aineisiin on havaittu erityisesti silloin kun lapselle on annettu kokosolurokote. Solutonta rokotetta käytettäessä tätä PT-vasta-aineiden ”blunting- ilmiötä” ei havaittu (Englund 1995). Sen sijaan FHA, PRN ja FIM vasta-aineiden kehittyminen oli vähäisempää niillä lapsilla, joilla oli korkeammat vasta-ainetasot ennen rokotusta. Lapsen vasta-ainetasoilla ennen rokotusta ei todettu olevan yhteyttä lapsen myöhempiin rokotusreaktioihin.

Vasta-aineet siirtyvät raskauden aikana sikiöön aktiivisella mekanismilla. Napaverestä mitatut hinkuyskävasta-aineet ovat korkeammat kuin raskauden aikana rokotetulta äidiltä mitatut vasta-ainetasot (Munoz 2014). Seitsemän kuukauden iässä, kolmen DTaP (Pentacel) peruserokotuksen jälkeen, raskaana rokotettujen äitien lapsilla oli samanlaiset vasta-ainetasot pertussis toksiniin, pertaktiin, fimbrioita vastaan mutta merkittävästi matalampia tasoja FHA:ta vastaan. Neljännen rokotuksen jälkeen tasot (pertussis, tetanus ja difteria vasta-aineet) olivat kuitenkin samanlaiset näissä kahdessa ryhmässä.

Belgiassa rokotettiin 57 raskaana olevaa naista Bostrix rokotteella keskimäärin 28 raskausviikolla (Maertens 2016). Lapset rokotettiin 2 kk, 3kk, 4kk ja 15 kk iässä Infanrix-hexa rokotteella. Primäärirokotussarjan jälkeen nähtiin tilastollisesti merkittävä ”blunting” ilmiö sekä pertussis-, että difteria- ja tetanusvasta-aineiden tasoissa. Erityisesti difteria ja PT-vasta-aineiden tasot olivat matalampia niillä lapsilla, joiden äiti oli rokotettu raskauden aikana. Tehosterokotuksen (15 kk iässä) jälkeen todettiin PT-vasta-aineiden olevan edelleen merkittävästi alhaisemmat kuin kontrolleilla. Myös difteria ja FHA-vasta-aineiden tasot olivat matalammat mutta ei enää tilastollisesti merkittävästi.

Raskaudenaikainen rokotus vaikuttaa vaihtelevassa määrin lapsen rokotusvasteeseen. Näyttää siltä, että lapsen immunitetin kehitystä häiritsevä vaikutus (ainakin vasta-ainetasoja mittaamalla todettavissa oleva) vähenee tehosterokotusten myötä. Ilmiön syvällisempää merkitystä esimerkiksi soluvälitteiseen immunitettiin ei vielä tunneta. Erityisesti ei tiedetä mikä on havaintojen kliininen merkitys. Englannissa ei ole havaittu, että raskaana rokotettujen äitien lapset sairastuisivat enemmän ensimmäisen vuoden aikana (Amirthalingam 2016). Toisaalta on huomioitava Englannin epidemian nopea väheneminen, jolloin infektiopaine pieniin lapsiin vähenee.

Vastasyntyneen immunitetin kehitystä ajatellen on myös syytä tiedostaa, että pertussiksen proteiineista ainakin pertussistoksiini (PT) ja filamenttihemaglutiniini (FHA) ovat immunomodulaattoreita. Ennenkuin PT tunnettiin tarkemmin tällä proteiinilla oli monta nimeä: lymphocytosis-promoting factor, histamine-sensitizing factor ja islet cell-activating protein. PT aikaansaa koe-eläimillä lymfocytoosia, herkistää histamiinille ja aiheuttaa hypoglykemiaa.

Toisaalta FHA pystyy tarttumaan neutrofiilien CR3 (CD11b/CD18) reseptoriin, joka on keskeinen leukosyyttien adheesiossa. Rokotteissa käytetään kemiallista inaktivaatiota, jolla on vaikutusta proteiinien antigeenirakenteeseen ja monet natiiviproteiinien vaikutukset ovat muuttuneet. Lapsen immunitetin kehitystä ja autoimmuunitautien teoreettista riskiä tulee kuitenkin tarkoin seurata kun kansainvälisiä tutkimustuloksia vähitellen kertyy.

Raskauden aikaisten rokotusten kustannus-hyöty arvioita

Hollantilaisessa analyysissä cocooning oli kustannushyödyllisempää kuin raskaudenaikainen rokottaminen (Lugner 2013). CDC:n kustannus-hyöty arvioissa vuodelta 2013 raskauden aikainen rokottaminen vähentäisi alle 2 kk ikäisten hinkuuskää 33 %, sairaalahoitoja 38 % ja kuolemantapauksia 48 % (Terranella 2013). Raskaudenaikainen rokottaminen oli USA:ssa mallinnoksen mukaan kustannushyödyllisempää kuin synnytyksen jälkeinen rokottaminen (414.523 \$ vs 1.172.825 \$ / QALY). Äskettäisessä raskauden aikaisen rokottamisen analyysissä USA:ssa päädyttiin lukuun 114.000 \$ / QALY ja kirjoittajat päätyivät suosittamaan raskauden aikaista rokotusta (Atkins 2016).

Englannissa todettiin kustannushyötyanalyysin tuloksen olevan suuresti riippuvainen epidemian voimakkuudesta (van Hoek 2016). Incremental cost-effectiveness (ICER) oli 16.865 £ kun analyysi tehtiin 2012 epidemian tilanteen mukaan ja tällöin rokottaminen oli kustannustehokasta. Mutta pari vuotta ennen epidemiaa olleen tilanteen aikana raskauden aikaisesta rokottamisesta ei olisi ollut kustannushyötyä. Tulokset ovat siis myös suuresti riippuvaisia hinkuuskän diagnostiikasta ja raportoinnista. Englannissa on ollut raportoinnin vaikeuksia, kuten jo aikaisemmin todettiin sairaalassahoidettujen ja raportoitujen potilaiden epäsuhtaan perusteella. Tutkijat pohtivat voitaisiinko raskaudenaikaisia rokotuksia aloittaa ja lopettaa taudin insidenssin mukaan. Englannissa on kuitenkin päädytty jatkamaan tilapäisenä aloitettua raskaana olevien rokottamista ainakin vielä 5 vuotta. Raskauden aikaista rokotusta pidetään siellä suhteellisen halpana (7–10 milj. £ /vuosi), rokote antaa hyvää suojaa vastasyntyneille epidemiatilanteesta riippumatta ja äitien suojaaminen antaa lisäsuojaa koko perheelle. On kuitenkin muistettava, että Englannissa lapset saavat ainoastaan kolmen peruserokotuksen sarjan ja tehosten 3 v iässä, joten siellä koko torjunnan perustrategia on erilainen.

Hinkuyskän torjunnan tukitoimet

Hinkuyskän diagnostiikka

Hinkuyskän diagnostiikan perusta on taudin olemassaolon muistaminen ja varhainen kliininen epäily. On valitettavaa, että usein vasta kolmas lääkäri alkaa epäillä puuskaisen yskän aiheuttajaksi hinkuyskää. Pienillä lapsilla diagnoosi on usein varsin helppo, jos taudin mahdollisuus muistetaan. Imeväisikäiset, rokottamattomat potilaat tuodaan yleensä hoitoon alle viikon oireilun jälkeen. Tällöin otetaan nenänielun PCR-näyte ja pertussisviljely hiili-kefaleksiinmaljalle. Bakteerien identifikaatio referenssilaboratoriossa on tärkeää, koska se luo pohjan *B.pertussiksen* muuntelun seuraamisella ja toisaalta muiden Bordetellojen identifikaatiolle. Tätä tietoa tarvitaan rokotteiden tehoa ja koostumusta pohdittaessa.

PCR ja bakteerien viljely ovat käyttökelpoisia akuuteissa tapauksissa (yskää alle 3 viikkoa). Pidempiaikaiset, yleensä koululaisten ja aikuisten yskät diagnosoidaan vasta-ainemäärityksillä. Nykyisin ollaan siirtymässä IgM- ja IgA-serologiasta PT-IgG serologiaan. Tällöin on huomattava, että myös rokotukset nostavat IgG-vasta-aineita. Näin ollen tätä vasta-ainemääritystä ei yleensä tule käyttää jos potilas on saanut hinkuyskärrokotteen edeltävän 12 kk kuluessa.

ECDC on julkaissut PCR-tekniikan ja serologian standardoinnista ja käytöstä tekniset dokumentit vuonna 2012, jotka on luettavissa THL:n sivuilta. (www.thl.fi/fi/web/infektiotaudit/laboratoriotoiminta/laboratoriotutkimukset/hinkuyskan-laboratoriotutkimukset).

Raportointi

Tarkka epidemiologinen tieto on hinkuyskän torjunnan suunnittelussa keskeistä. Vuodesta 1995 lähtien laboratoriot ovat ilmoittaneet diagnostiset tapaukset THL:n Tartuntatautirekisteriin.

Ongelmana on ollut sairastuneiden rokotustietojen puute rekisteristä. Asia tulisikin nyt järjestää niin, että Kanta-arkiston kautta saatavissa olevat rekisteritiedot ja Tartuntatautirekisterin tiedot voidaan yhdistää. Samassa yhteydessä tulisi pohtia miten serologista diagnostiikkaa tekevä laboratorio saisi tiedon potilaan rokotuksista, koska rokotukset vaikuttavat tulosten arviointiin.

ECDC on antanut ohjeet hinkuuskätapauksen määrittämiseen.

1. Kliiniset kriteerit ovat:
 - yskä > 2 viikkoa ja yskän puuskaisuus ja/tai hinkuminen ja/tai yskän jälkeinen li-
maoksentelu
 - lääkärin diagnosoima hinkuuskä
 - vastasyntyneiden apneakohtaukset (tätä ollaan muuttamassa 2017)
2. Laboratorio kriteerit ovat:
 - positiivinen bakteeriviljely
 - PCR positiivisuus
 - diagnostinen seropositiivisuus
3. Epidemiologinen yhteys potilaaseen

Hinkuuskäpotilaan määrittely:

- A. mahdollinen tapaus: jos kliiniset kriteerit täyttyvät
- B. todennäköinen tapaus: jos kliiniset kriteerit täyttyvät ja epidemiologinen yhteys
- C. varma tapaus: jos kliiniset kriteerit ja laboratoriokriteerit täyttyvät

ECDC:n ohjeen mukaan määritellyt tapaukset (A, B, C) tulee ilmoittaa ECDC:hin.

Suomessa rekisteröidään nyt vain C-ryhmä eli laboratoriossa varmistetut tapaukset. A) ja B) ryhmien raportointi on työlästä ja on kyseenalaista paljonko tästä tiedosta on riittävän luotettavaa hinkuuskän torjunnan suunnitteluun.

Toimintaohje torjuntatoimista hinkuuskätapausten yhteydessä

THL:n (KTL) työryhmä on julkaissut vuonna 2007 em. toimintaohjeen, joka on suurimmaksi osaksi edelleen käyttökelpoinen mutta ohje tulisi nyt päivittää. Toimintaohjeistuksessa käsitellään mm. taudin mikrobilääkehoitoa ja profylaksia, eristystoimia ja epidemioiden torjuntaa.

Kansallinen laadunvarmistus (referenssilaboratorio) ja kansainvälinen laboratoriyhteistyö

Bordetella pertussis-bakteerin diagnostiikka ja referenssitoiminta siirtyi THL:stä Turun yliopistolle vuonna 2015. Tähän laboratoriotoimintaan liittyy bakteerikantojen tyyppitys ja taltiointi yhteistyössä ECDC:n kanssa.

Hinkuuskätutkimus on osa Turun yliopiston lääketieteellisen tiedekunnan “Program for Infection Biology and Infectious Diseases” tutkimusohjelmaa. Hanke on liittynyt myös Turun johtamaan 13 maan EU-projektiin “Coordination of activities for laboratory surveillance of whooping cough in Member States and EEA countries”, rahoittajana ECDC (2011–2014). Syksyllä 2015 käynnistyi kahden vuoden Turku-vetoinen neljäs EuPertStrain- hanke, jossa on mukana 9 maata. Myös uusi ECDC:n rahoittama, 8 maan tutkimusyhteistyö on käynnistynyt neljäksi vuodeksi. Hankkeen tarkoituksena on koordinoita ja standardoida hinkuuskän diagnostiikkaa Euroopassa.

Hinkuuskän ja rokotusten immunologian selvittämiseksi ja suojaavien biomarkkereiden löytämiseksi (uusien rokotteiden tutkimuksia varten) on käynnistetty laaja 18 tutkimusryhmän (10 maata) IMI-yhteishanke Periscope 2016–2021. Tutkimuksessa selvitetään raskaana olevien rokottamisen vaikutusta lapsen immuunivasteen kehittymiseen Englannissa, Hollannissa ja Gambiassa. Lisäksi selvitetään soluttoman ja kokosolurokotteen immuunivasteen eroja Englannissa, Hollannissa ja Suomessa rokotusohjelmalla 4–6–12 kk. Tutkimusryhmä tekee

myös apinakokeita Ranskassa ja vapaaehtoisten ihmisten *B.pertussis* kolonisaatiotutkimuksia Englannissa. Hinkuyskätaudin immunologiaa selvitetään Suomessa ja Hollannissa laajasti sekä vasta-aineiden määrän ja epitoppeihin kohdistuvan laadun että B-solujen ja T-solujen osalta. Tutkimuksissa käytetään moderneja flow-sytometriä (Euroflow) ja transkriptomiikan menetelmiä.

Hinkuyskän referenssilaboratorion toimintaan liittyy diagnostisten testien referenssitointi, validointi ja kansallista laadunvarmistusta tukevat toimenpiteet. Nykyinen referenssilaboratorio toimii kiinteässä yhteistyössä ECDC:n kanssa ja johtaa monia tutkimusprojekteja. Vaikka tutkimustoiminnalle on merkittäviä kansainvälisiä resursseja tulisi tälle kansalliselle referenssitoinnalle järjestää stabiili asema Suomessa ja kansalliselle toiminnalle tulee järjestää myös valtakunnallinen resurssointi.

Uudet rokotteet ja tulevaisuuden näkymät

Hinkuyskä on lisääntynyt voimakkaasti monissa maissa ja syynä on pidetty soluttomia rokotteita. Ongelma on kuitenkin soluttomia rokotteita laajempi. Rokotteiden tehon heikkeneminen oli havaittavissa jo kokosolurokotteiden aikana, kuten Suomessa havaittiin 1990-luvulla. Perusongelma on se, ettei taudin patogeneesiä ja suojaa edelleenkaan täysin tunneta. Suurin ongelma on rokotteen antaman suojan lyhyt kesto. Soluttomilla rokotteilla hyväksyttävän tason suoja kestää noin 5 vuotta ja kokosolurokotteella mahdollisesti hieman kauemmin. Suoja on yksilöllinen ja siihen vaikuttavat koko väestön aikaisemmat epidemiat, henkilön geneettiset ominaisuudet, saadut rokotukset mutta myös yksilön aikaisemmat altistumiset luonnossa kiertävälle *B.pertussis*- ja *B.parapertussis*-bakteereille (ns. luonnollinen booster-vaikutus). Hinkuyskän tunnistaminen ja diagnostiikka on vajavaista ja usein vajaasti käytettyä. Aktiivinen toiminta lisää taudin toteamista moninkertaisesti ilman, että todellinen sairaiden määrä on lisääntynyt. Raportoinnissa on vajetta (He 2008). Tärkein ja usein luotettavin arvio hinkuyskästä ja ongelman laajuudesta on taudin esiintyminen pienillä lapsilla.

Bakteerin muuntuminen on rokotteen käytön myötä kiihtynyt ja erityisesti nyt soluttomien rokotteen aikana. Pertaktiini-negatiivisten *B.pertussis* kantojen voimakas lisääntyminen USA:ssa asettaa kyseenalaiseksi tämän proteiinin käytön rokotteissa. Hinkuyskäongelma saattaa voimistua jos bakteerit muuntuvat niin, että pienet rokotetutkin lapset sairastuvat enenevästi vakavaan tautiin. Tällöin voi tulla ajankohtaiseksi ottaa kokosolurokotteet uudelleen käyttöön, ainakin osana perusrokotuksia. On viitteitä siitä, että yksikin kokosolurokote parantaa immuniteettiä merkittävästi. Suurin osa maailman lapsista (kehitysmaissa) saa edelleen kokosolurokotetta. Ongelmana ovat kokosolurokotteiden haitat, kuten kuume ja paikallisreaktiot. Tällöin tulee tarkemmin punnittavaksi rokotteen tehokkuus ja mahdolliset haitat.

Monissa teollistuneissa maissa on jo todellinen hinkuyskäongelma, joka näkyy pienten imeväisten lisääntyneenä sairastavuutena ja kuolemien lisääntymisenä. Maailman johtavat rokotusauktoriteetitkin toteavat, että uusia rokotteita tarvitaan (Cherry 2012, Plotkin 2014). Monia uusia rokotteita onkin nyt kehitteillä. Eräs kehityssuunta on vähemmän endotoksiinia (LOS) sisältävien kokosolurokotteiden kehittäminen, jolloin sivuvaikutukset vähenevät mutta kokosolurokotteen laajempi antigeenipaneeli antaa laajemman suojan kuin soluton rokote. Soluttomissa rokotteissa käytetään kemiallista pertussistoksiinin inaktivaatiota, joka tuhoaa paljon merkittäviä antigeeneja. Geneettisesti inaktivoituja rokotteita on kehitteillä (PT-9K/129G) ja tällaisilla rokotteilla on saatu pidempiaikaisia suojavaikutuksia eläinkokeissa (Saadayian-Elahi 2016). Nykyisten soluttomien rokotteen suojan lyhytaikaisuuden uskotaan liittyvän voimakkaaseen immuunivasteen Th2 painottumiseen. Uusilla adjuvanteilla yritetään saada paremmin Th1/Th17 suuntautuvaa immuunivastetta. *B.pertussis* muut rakenteet, kuten adeny-laattisyklaasi ja BrkA, ovat aktiivisen tutkimuksen kohteina.

Heikennettyä elävää hinkuyskäbakteeria on käytetty nenään annettavana rokotteenä (BPZE1) ja faasi 1 tutkimuksia on jo tehty aikuisilla. Ongelmaksi muodostui se, että faasi 1 tut-

kimuksissa rokotteen bakteerimäärä oli varovaisuussyistä säädetty liian pieneksi ja rokote ei infektoinut tarpeeksi koehenkilöitä. Havaittiin, että erityisesti ne, joilla oli pertaktiinivastaineita eivät infektoituneet. Nyt tutkimus toistetaan isommilla annoksilla (Locht 2016). On ilmeistä, että uusia rokotteita saadaan kehitettyä mutta todennäköisesti tähän menee ainakin 5–10 vuotta. Siihen asti tulee västää suojata kattavalla ja oikein suunnatulla rokotusohjelmalla

Hinkuyskän torjuntastrategia Suomessa

Suomen hinkuyskätorjuntastrategian keskeinen tavoite on suojata pienten lasten sairastuminen jo ennen kuin heille voidaan aloittaa perusrokotukset. Näille lapsille hinkuyskä on hengenvaarallinen. Toisena tavoitteena on suojata koko väestö mutta on ilmeistä, ettei nykyisillä rokotteilla hinkuyskää saada täysin eliminoitua. Kansainvälisesti ollaat varsin yksimielisiä siitä, että uusia rokotteita tarvitaan mutta tähän kuuluu arviolta ainakin 5–10 vuotta.

Lähivuosien jatkotoimenpiteiden määrittämisen kannalta tulisi tehdä strateginen ratkaisu kahden toimintamallin välillä:

- A. Jatkammeko (tarvittaessa lisäämmekö) taudin torjuntaa koko väestön tasolla ja näin vähennämme taudin leviämistä ja tautitaakkaa kaikissa ikäryhmissä ?

Tällöin myös voimme toistaiseksi välttää raskauden aikaisia rokotuksia, odottaen laajempien kansainvälisten kokemusten/tutkimusten tuloksia lähinnä rokotusten turvallisuudesta ja pitkäaikaisvaikutuksista lapsen immunitetin ja koko immuunijärjestelmän kehittymiseen.

- B. Suojaammeko vastasyntyneet raskaudenaikaisella rokotuksella uskoen kansainvälisten tulosten jo riittävän ja emme tee merkittäviä lisäpanostuksia muuhun väestöön kohdistuvilla rokotuksilla ?

Tämän toimintamallin riskinä on se, että infektio leviää koululaisten ja aikuisten keskuudessa ja aiheuttaa siis myös tartuntariskiä vastasyntyneille. Jotta vastasyntyneet olisivat riittävästi suojassa tämä edellyttää hyvää raskaana olevien rokotuskattavuutta, joka parhaimmillaan on muualla ollut vain 60–70 %.

Suomen hinkuyskän torjuntahistoria on erilainen ja menestyksellisempi kuin niissä maissa, joissa nyt on ongelmien takia jouduttu käynnistämään raskauden aikaiset rokotukset. Hinkuyskän tehosterokottamisella on selkeästi pystyttyä vähentämään tautitaakkaa Suomessa koulu-laisilla. Aikuisilla armeijassa varusmiehille annettava dtap-tehosteen vaikutus näkyy selkeästi nopeana taudin vähenemisenä tässä ikäryhmässä miehillä ja naisilla. Vastaava ilmiö näkyi nopeana vaikutuksena niihin ikäkohortteihin, joihin tehosterokotukset kohdistuivat 2003–2006 (Elomaa 2009). Nämä esimerkit osoittavat, että Suomessa pystytään vaikuttamaan nopeasti väestötasolla tautitaakan vähentämiseen.

Kansainvälinen tilanne ja hinkuyskän lisääntyminen Suomessa vuonna 2016 korostavat hinkuyskän torjunnan tehostamistarvetta myös Suomessa.

Henkilökohtaisesti olen vaihtoehdon A) kannalla seuraavan 5 vuoden ajaksi. Tämän ajan kuluessa voidaan valmistautua äidin rokotuksiin (synnytyksen jälkeen tai raskauden aikana), jotka tarvittaessa tulee voida aloittaa nopeallakin aikataululla mikäli pienten lasten hinkuyskä muista toimenpiteistä huolimatta lisääntyy.

Suosittelavat välittömät toimet

Yleiset torjuntatoimet

1. Vuoden 2016 aikana on hinkuyskää havaittu enemmän ja myös aivan pienillä lapsilla. Tämä voi olla tilapäinen paikallinen ilmiö Helsingin ja Uudenmaan alueella tai se voi olla merkinä siitä, että 2005 aloitettu soluttoman rokotteen käyttö on nyt johtanut lapsiväestön hiipuvaan immuniteettiin. ***Hinkuyskän vuonna 2016 tapahtuneen lisääntymisen syyt tulee selvittää keväällä 2017 aikana.*** Ensimmäinen tehtävä on selvittää, onko kyseessä rokotuskattavuuden heikentyminen eri ikäryhmissä. Sairastuneiden alle 14 v ikäisten lasten rokotustiedot tulee nopeasti tarkistaa ja erityisesti HUS-alueen tehosterokotteiden käytön kattavuus.
2. ***Yleisen rokotuskattavuuden jatkuva ylläpito.*** Rokottamisen tilastointi ja raportointi on ensiarvoisen tärkeää oikean tietopohjan luomiseksi rokotuspäätöksille. Tietokantoja yhdistämällä tulee saada ajantasaiset tiedot sairastuneiden rokotuksista. Koulutus ja informaatio-ohjaus äitiys- ja lastenneuvoloiden terveydenhoitajille ja lääkäreille on keskeinen koko Suomen rokotustoiminnassa.
3. ***Rokotukset annetaan ajallaan. Varsinkin peruserokotukset tulee ohjelmoida lapsen ikäviikkojen, ei kuukausien perusteella.*** Yksikin rokotuskerta vähentää hinkuyskän vaarallisuutta ja kahden ensimmäisen annoksen oikea-aikaisuudella on merkitystä suojan kehittymisen ja vaarallisen taudin lieventämisen kannalta.
4. ***THL :n hinkuyskän torjuntaohjelman (KTL 2007) päivitys.***
5. Hinkuyskän olemassaolon, taudinkuvan ja riskien ***tiedotusta tulee lisätä terv.huollon henkilöstölle ja väestölle.*** Erityisesti tulee kiinnittää huomiota äitiysneuvoloiden henkilökuntaan niin, että raskaana olevat ja synnytykseen tulevat ovat tietoisia hinkuyskästä.
6. Hyvä taudin diagnostiikka ja oikeat epidemiologiset tiedot ovat keskeisiä torjuntastrategioita tehtäessä. Tämän vuoksi ***Pertussis referenssilaboratorion rooli tulee selkiinnyttää.*** Tähän tulisi kuulua ainakin diagnostiikan laadunvalvonta, bakteereiden tyyppitys ja kansainvälinen yhteistyö (ECDC:n rooli keskeinen). Hinkuyskän hoidon kannalta hälyyttävää on makrolidiresistenttien *B.pertussis*-kantojen löytyminen Ranskasta ja Kiinasta (Yang 2015). Pertussis kantojen resistenssiä ei laboratorioissa enää tehdä rutiininomaisesti. Tähän kehitysohjelmaan tarvitaan referenssilaboratoriota.
7. Sairastuneiden rokotustietojen ajantasainen seuranta tietokannoista.

Akuutit muutokset rokotusohjelmaan

8. ***Peruserokotusten aikaistaminen 2–4–12 kk ohjelmalla.*** Kaksi ensimmäistä peruserokotusta annetaan täsmällisemmin viikoilla 8 ja 16.
9. Mikäli 2016 ilmaantunut hinkuyskän lisääntyminen jatkuu ja selvitykset vahvistavat rokotussuojan heikkenemisen 10–14 v ikäisillä niin ***käynnistetään tehosterokotukset 9 v iässä.*** Jos tehosteiden käynnistys 9 v iässä ei logistisista syistä nyt onnistu vuoden kuluessa niin

aikaistetaan aluksi 13–14 v rokotus tähän ikään ja turvataan 14 vuotiaiden suoja myöhemmin tehosterokottamisella.

10. **Imeväisikäisiä hoitavalle terv.huollon henkilökunnalle dtap tehoste.** Suojaus on kahdensuuntainen. Henkilökuntaa tulee suojata tartunnoilta ja silloin riskissä on lastenkliniikoiden koko henkilökunta, koska pienet hinkuyskää sairastavat tulevat tartuttavassa vaiheessa hoitoon sairaalaan. Toisaalta tulee suoja imeväiset henkilöstön aiheuttamalta tartuntariskiltä. Tällaisia ovat esim. neuvoloiden henkilökunta (äitiysneuvolaa unohtamatta).

Suosittelvat valmistelevat toimet 2017–2018

Sekä Suomen että kansainväliset ilmaantuvuusluvut antavat viitteitä siitä, milloin hinkuyskä-epidemia on uhkaamassa. Näkemykseni mukaan hinkuyskän torjuntaa tulisi tehostaa ainakin silloin jos alle 3 kk ikäisten lasten ilmaantuvuus on enemmän kuin 100/100.000 asukasta ja/tai koko väestössä ilmaantuvuus ylittää 10/100.000. Pienten lasten sairastuvuus oli 2016 juuri tällä rajalla ja sen takia torjuntatoimia 1–7) tarvitaan nopealla aikataululla.

Raskauden aikaiset rokotukset ovat todennäköisesti hyvin käyttökelpoinen vaihtoehto jos pienten lasten sairastuminen on merkittävää. Englannissa mallinnukset osoittavat, että epidemian aikana toiminta on kustannusvaikuttavaa, mutta ei ennen sitä (van Hoek 2016). Tällöin perusteltua olisi tehdä ”maternal immunization switch on-switch off-strategia” mutta sen toimeenpano olisi haastavaa (van Hoek 2016).

Lähiuosina on tehtävä valmistelevaa työtä sen varalle, että lisätoimia vastasyntyneiden suojaamiseksi tarvitaan. Tällöin keskeisiksi malleiksi tulevat äitien rokotukset joko raskauden aikana tai heti synnytyksen jälkeen. Molemmissa toimintamalleissa on saavutettava korkea rokotuskattavuus. Korkean kattavuuden saavuttamisen vaikuttimena toimii vain väestön tiedostama taudin todellinen uhka vastasyntyneille. Jos uhkaa ei tiedosteta niin äitien rokotuskattavuus jää alhaiseksi.

Väestön halukkuutta tai haluttomuutta raskaudenaikaisiin rokotuksiin tulisi selvittää. Asenneilmapiiriä pitäisi Suomessa tutkia, kuten monissa maissa on tehty.

11. Cocoon-strategia ei ole osoittautunut kovin tehokkaaksi pienten lasten hinkuyskän torjuntakeinoksi mm. USA:ssa ja Australiassa. Strategian epäonnistumiselle on pitkälti selityksenä huono rokotuskattavuus koko perheissä. Suomessa tämän torjuntakeinon käytömahdollisuudet ovat todennäköisesti paremmat. Suomessa sisarukset ovat useimmiten kattavasti rokotettuja ja ainakin osa isistä on jo suojattu armeijassa. Tulisi selvittää mihin ikäryhmiin armeijassa annettavat rokotukset nyt kohdistuvat suhteessa vanhemmuuteen. Suomessa cocoon-strategiassa suositeltavaa olisi lähinnä primääriperheen suojaus. Muulle vastasyntyneen ympäristölle dtap-rokotuksia voidaan suositella käytettäväksi dT-rokotusten sijasta. Suositus voidaan myös kohdistaa koko terveydenhuollon henkilöstöön, koska tartunnan riskiä on esim. yhteispäivystyksissä.

Cocoon-strategian onnistumiselle on keskeistä hyvä rokotuskattavuus, jonka takia tarvitaan tehostettua toimintaa:

- perheiden oikea-aikainen ja osaava informointi (äitiysneuvola ennen synnytystä)
- hyvä rokotuslogistiikka (synnytyssairaalassa)
- perheen muiden lasten hyvä rokotuskattavuus (tarkistetaan äitiysneuvolassa)

12. Raskaana olevien rokottamisesta on hyviä kokemuksia nyt jo useasta maasta. USA:ssa ja Englannissa rokotukset aloitettiin 2012. Suoria tehotutkimuksia ei ole tehty mutta epidemiologisissa analyyseissa ne ovat osoittautuneet tehokkaiksi antamaan suojaa ja lieventämään tautia < 3 kk ikäisillä lapsilla.
- Nyt jo varsin laajoissa rekistereihin pohjautuvissa selvityksissä USA:ssa ja Englannissa raskauden aikaiset rokotukset ovat osoittautuneet turvallisiksi raskaana olevalle naiselle. Toistaiseksi ei ole myöskään havaittu ongelmia sikiölle tai vastasyntyneelle.
 - Äidin vasta-aineet vaikuttavat kuitenkin lapsen immunitietin kehittymiseen. Tästä on selkeitä havaintoja mutta ilmiön tarkkaa kliinistä merkitystä ei vielä tunneta. On viitteitä siitä, että tehosterokotamisen myötä tämä rokotettujen äitien lasten vasta-aineiden heikompi kehittyminen perusrakotusohjelmassa eli ”blunting”-ilmiö väistyy lisärokottamisella. Toisaalta primaari-immuunivasteen kehittyminen tiedetään erittäin merkittäväksi koko immuuniteetin kehitymisprosessille. Jos se ohjautuu väärin niin asia ei aina ole enää myöhemmin täysin korjattavissa.
 - Raskaudenaikaisen rokottamisen vaikutusta lapsen soluvälitteisen immunitietin kehittymiselle on vasta tutkimusasteella. Syvällisempi ymmärrys raskauden aikaisen rokotuksen aiheuttamasta immunitietin muovautumisesta on vielä puutteellista.
 - Raskauden aikaisen rokottamisen pitkäaikaisvaikutuksia lapseen, kuten mahdollista alttiutta autoimmuunisairauksille, ei vielä tarkoin tunneta. Näiden seikkojen takia on viime aikoina myös korostettu raskauden aikaisten rokotusten eettisiä näkökantoja (Verveij 2016). Rokotukset ovat oikeutettuja silloin jos niiden avulla torjutaan äidin tai lapsen altistumista konkreettiselle, merkittävälle terveystorjuntariskille. Uhan tulee siis olla todellinen.

Suomessa hinkuuskän kokonaistilanne on näkemykseni mukaan sellainen, ettei välittömiä toimia raskauden aikaiseen rokotukseen siirtymiseen nyt tarvita. Nykyisten lukujen valossa on ilmeistä, että kustannus-hyötyanalyysit eivät puoltaisi raskauden aikaista rokotusta mutta kustannusnäkökohtien selvitys ja rokotusten hyväksyttävyyden arviointi tulee käynnistää.

Luetellut torjuntatoimet 1–7) tulevat vähentämään hinkuuskän tautitaakkaa koko väestössä. Kokonaistilanne on kuitenkin arvaamaton, koska *B.pertussis*-bakteeri muuntuu nyt voimakkaasti.

Uusia rokotteita tarvitaan ja niitä kehitetään aktiivisesti mutta lähivuosina näitä ei vielä ole odotettavissa muuta kuin tutkimuskäyttöön.

Rokotteiden ja ohjelmien tehon analyysit perustuvat nyt hyvään epidemiologiseen tietoon, jonka tulee olla tarkkaa ja ajantasaista.

13. Mikäli epidemiologinen tilanne vaatii voimakkampia toimenpiteitä imeväisikäisten suojaamiseksi niin valitaan äitien rokotusstrategiasta soveliaampi rokotusten kattavuusennusteiden, haitta-hyöty-analyysin ja kustannusanalyysin perusteella.

Kirjallisuutta

- Amirthalingam G, Andrews A, Campbell H, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet* 2014;384:1521–1528.
- Amarthalingam G, Campbell H, Ribeiro S, et al. Sustained effectiveness of the maternal pertussis immunization program in England 3 years following introduction. *Clin Infect Dis* 2016;63:S236-S243.
- Amarthalingam G, Brown CS, Campbell H, et al. New Public Health England guidelines for managing pertussis in England. *J Infect* 2016 Nov 11:1–3
- Antila M, He Q, de Jong C, et al. *Bordetella holmesii* DNA is not detected in nasopharyngeal swabs from Finnish and Dutch patients with suspected pertussis. *J Med Microbiol* 2006;55:1043–1051.
- Atkins KE, Fitzpatrick MC, Galvani AP, et al. Cost-effectiveness of pertussis vaccination during pregnancy in the United States. *Am J Epidemiol* 2016;183:1159–1170.
- Bart MJ, Harris SR, Advani A, et al. Global population structure and evolution of *Bordetella pertussis* and their relationship with vaccination. *MBio*. 2014;5:e01074.
- Blain AE, Lewis M, Banerjee E, et al. An assessment of the cocooning strategy for preventing infant pertussis – United States, 2011. *Clin Infect Dis* 2016;63:S221–S226.
- Bodilis H, Guiso N. Virulence of pertactin-negative *Bordetella pertussis* isolates from infants, France. *Emerg Infect Dis*. 2013;19:471–474.
- Bouchez, Hegerle N, Strati F, et al. New data on vaccine antigen deficient *Bordetella pertussis* infections. *Vaccines (Basel)* 2015;3:751–770.
- Bowden KE, Weigand MR, Peng Y, et al. Genome structural diversity among 31 *Bordetella pertussis* isolates from two recent U.S. whooping cough statewide epidemics. *mSphere* 2016;1:1–15.
- Campbell PT, McCawJM, McIntyre P et al. Defining long-term drivers of pertussis resurgence, and optimal vaccine control strategies. *Vaccine* 2015;33:5794–5800.
- Carcione D, Regan A, Tracey L, et al. The impact of parental postpartum pertussis vaccination on infection in infants: a population-based study of cocooning in Western Australia. *Vaccine* 2015;33:5654–5661.
- Carlsson RM, Gustafsson L, Hallander HO, et al. Two consecutive randomized controlled pertussis booster trials in children initially vaccinated in infancy with an acellular vaccine: The first with a five-component Tdap vaccine to 5-year olds and the second with five- or monocomponent Tdap vaccines at age 14–15 years. *Vaccine* 2015;33:3717–3725.
- Carlsson RM, von Segebaden K, Bergström J, et al. Surveillance of infant pertussis in Sweden 1998–2012; severity of disease in relation to the national vaccination programme. *EuroSurveill* 2015;20:pii=21031.

- CDC. Updated recommendations for use of tetanus, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have anticipate having close contact with an infant aged < 12 months – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR* 2011;60:1424–1426.
- CDC. Updated recommendations for use of tetanus, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR* 2012;62:131–135.
- Cherry JD. Why do pertussis vaccines fail? *Pediatrics* 2012;129:968–970.
- Choi, YH, Campbell H, Amirthalingam G, et al. Investigating the pertussis resurgence in England and Wales, and options for future control. *BMC Medicine* 2016;14:121
- Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, et al. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012–2013. *Clin Infect Dis* 2015;60:333–337.
- Donegan K. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ* 2015; 349:g4219.
- Elomaa A. Bordetella pertussis, vaccination and strain variation. Väitöskirja, Turun yliopisto 2008.
- Elomaa A, He Q, Minh NN, Mertsola J. Pertussis before and after the introduction of acellular pertussis vaccines in Finland. *Vaccine* 2009;25:918–926.
- Englund JA, Anderson EL, Reed GF, et al. The effect of maternal antibody on the serologic response and the incidence of adverse reactions after primary immunization with acellular and whole-cell pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus toxoids. *Pediatrics* 1995;96:580–584.
- Gall SA, Myers J, Pichichero M. Maternal immunization with tetanus-diphtheria-pertussis vaccine: effect on maternal and neonatal serum antibody levels. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:334.e1–5.
- Gröndahl-Yli-Hannuksela K. Pertussis: infection, vaccination and gene polymorphisms. Väitöskirja, Turun yliopisto 2015.
- Guiso N. Bordetella pertussis and pertussis vaccines. *Clin Infect Dis* 2009;49:1565–1569.
- Gustafsson L, Hallander H, Olin P, et al. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine. *N Engl J Med* 1996;334:349–355.
- Gustafsson L, Hessel L, Storsaeter J, Olin P. Long-term follow-up of Swedish children vaccinated with acellular pertussis vaccines at 3, 5 and 12 months of age indicates the need for a booster dose at 5 to 7 years. *Pediatrics* 2006; 118:978–84.
- He Q. Diagnosis of Bordetella pertussis. Infection and investigation of pertussis immunity by PCR and EIA serology. Väitöskirja, Turun yliopisto 1994.
- He Q, Mertsola J. Factors contributing to pertussis resurgence. *Future Microbiol* 2008;3:329–339.
- He Q. Evolution of Bordetella pertussis. *Ped Infect Dis J* 2016;35:915–917
- Healy CM, Rench MA, Wootton SH, et al. Evaluation of the impact of a pertussis cocooning program on infant pertussis infection. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:22–26.
- Heininger U. Vaccination of health-care workers against pertussis: meeting the need for safety within hospitals. *Vaccine* 2014;32:4840–4843.
- Hewlett EL. Pertussis: current concepts of pathogenesis and prevention. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:S78–S84.
- Huovila R. Hinkuyskä ja sen esiintyminen Suomessa vuosina 1920–1978. Väitöskirja, Helsingin yliopisto 1982.

- Jogi P, Oona M, Toompere K, et al. Estimated and reported incidence of pertussis in Estonian adults: A seroepidemiological study. *Vaccine* 2015;33:4756–4761.
- Kallioinen M. Rutto ja rukous. Atena Kustannus Oy, Jyväskylä, 2005.
- Kallonen T. Evolution of Bordetella pertussis postvaccination. Väitöskirja, Turun yliopisto 2011.
- KTL. Toimenpideohje torjuntatoimista hinkuuskätapausten yhteydessä. Kansanterveyslaitoksen julkaisuja C10/2007.
- Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, et al. Evaluation of the association of maternal pertussis vaccination with obstetric events and birth outcomes. *JAMA* 2014;312:1897–1904.
- Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, et al. Maternal Tdap vaccination: coverage and acute safety outcomes in the vaccine safety datalink, 2007–2013. *Vaccine* 2016;34:968–973.
- Lam C, Octavia S, Ricafort L, et al. Rapid increase in pertactin-deficient Bordetella pertussis isolates, Australia. *Emerg Infect Dis.* 2014;20:626–633.
- Lavine JS, Björnstad ON, de Blasio BF, et al. Short-lived immunity against pertussis, age-specific routes of transmission, and the utility of a teenage booster vaccine. *Vaccine* 2012;30:544–551.
- Locht C. Pertussis: where did we go wrong and what can we do about it? *J Infect* 2016;72:S34–S40.
- Lugner AL, van der Maas N, van Boven M, et al. Cost-effectiveness of targeted vaccination to protect newborns against pertussis: comparing neonatal, maternal, and cocooning vaccination strategies. *Vaccine* 2013;31:5392–5397.
- Maertens K, Cabore RN, Huygen K, et al. Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: follow-up of infants until 1 month after the fourth infant pertussis vaccination at 15 months of age. *Vaccine* 2016;34:3613–3619.
- Martin SW, Pawloski L, Williams M, et al. Pertactin-negative Bordetella pertussis strains: evidence for a possible selective advantage. *Clin Infect Dis.* 2015;60:223–227.
- McGirr A, Fishman DN. Duration of pertussis immunity after DTaP immunization: a meta-analysis. *Pediatrics* 2015;135:1–13.
- Mertsola J. Whooping cough. Serological and epidemiological studies. Väitöskirja, Turun yliopisto 1985.
- Mooi FR, van Loo IH, van Gent M, et al. Bordetella pertussis strains with increased toxin production associated with pertussis resurgence. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:1206–1213.
- Moro PL, Cragan J, Tepper N, et al. Enhanced surveillance of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccines in pregnancy in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2011–2015. *Vaccine* 2016;34:2349–2353.
- Munoz FM, Bond NH, Maccato M, et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants, a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:1760–1769.
- Mäkinen J. Molecular characterization and evolution of Bordetella pertussis and Bordetella parapertussis, with special reference to pertactin and pertussis toxin. Väitöskirja, Turun yliopisto 2003.
- Plotkin SA. The pertussis problem. *Clin Infect Dis* 2014;58:830–833.
- Quinn HE, Snelling TL, Habig A, et al. Parental Tdap boosters and infant pertussis: a case-control study. *Pediatrics* 2014;134:713–720

- Saadatian-Elahi M, Plotkin S, Mills KHG. Pertussis: biology, epidemiology and prevention. *Vaccine* 2016;34:5819–5826.
- Schmitt J, Wirsing von König CH, Neiss A, et al. Efficacy of acellular vaccine in early childhood after household exposure. *JAMA* 1996;275:37–41.
- Shoreland's Tarvax News Alert – Nov.18, 2016.
- Talbot EA, Brown KH, Kirkland, KB, et al. The safety of immunizing with tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) less than 2 years following previous tetanus vaccination: experience during a mass vaccination campaign of healthcare personnel during a respiratory illness outbreak. *Vaccine* 2010;28:8001–8007.
- Terranella A, Asay GR, Messonnier ML, et al. Pregnancy dose Tdap and postpartum cocooning to prevent infant pertussis: a decision analysis. *Pediatrics* 2013;131:1748–1756.
- Tiwari TSP, Baughman AL, Clark TA. First pertussis vaccine dose and prevention of infant mortality. *Pediatrics* 2015;135:990–999.
- Thierry-Carstensen B, Dalby B, TStevner MA, et al. Experience with monocomponent acellular pertussis combination vaccines for infants, children, adolescents and adults-a review of safety, immunogenicity, efficacy and effectiveness studies and 15 years of field experience. *Vaccine* 2013;31:5178–5191.
- Tran Minh NN. Immune responses to booster immunization with acellular pertussis vaccines and infection with *Bordetella pertussis*. *Väitöskirja, Turun yliopisto* 1999.
- Van der Maas NAT, Mooi FR, de Greef S, et al. Pertussis in the Netherlands, is the current vaccination strategy sufficient to reduce disease burden in young infants? *Vaccine* 2013;31:4541–4547.
- van Gent M, Heuvelman KJ, van der Heide HGJ, et al. Analysis of *Bordetella pertussis* clinical isolates circulating in European countries from 1998–2012. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34:821–830.
- van Hoek AJ, Campbell H, Amirthalingam G, et al. Cost-effectiveness and programmatic benefits of maternal vaccination against pertussis in England. *J Infect* 2016;73:28–37.
- Vizzotti C, Juarez MV, Bergel E, et al. Impact of a maternal immunization program against pertussis in a developing country. *Vaccine* 2016;34:6223–6228.
- Wang Z, He Q. *Bordetella pertussis* isolates circulating in China where whole cell vaccines have been used for 50 years. *Clin Infect Dis*. 2015;61:1028–1029.
- Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *PNAS* 2014;111:787–792.
- Warfel JM, Papin JF, Wolf RF, et al. Maternal and neonatal vaccination protects newborn baboons from pertussis infection. *J Infect Dis* 2014;210:604–610.
- Wendelboe AM, van Rie A, Salmaso S, et al. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis* 2005;24:S58–S61
- Wiley KE, Zuo Y, Macartney KK, et al. Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. *Vaccine* 2013;31:618–625.
- Winter K, Nickell S, Powell M, et al. Effectiveness of prenatal versus postpartum tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination in preventing infant pertussis. *Clin Infect Dis* 2017;64:3–8.
- Winter K, Cherry JD, Harriman K. Effectiveness of prenatal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination on pertussis severity in infants. *Clin Infect Dis* 2017;64:9–14.

- Witt MA, Arias L, Truong ET, et al. Reduced risk of pertussis among persons ever vaccinated with whole cell pertussis vaccine compared to recipients of acellular pertussis vaccines in a large US cohort. *Clin Infect Dis* 2013;56:1248–1254.
- Xu Y, Liu B, Gröndahl-Yli-Hannuksila K, et al. Whole-genome sequencing reveals the effect of vaccination on the evolution of *Bordetella pertussis*. *Sci Rep* 2015;5:12888.
- Yang Y, Yao K, Ma X, et al. Variation in *Bordetella pertussis* susceptibility to erythromycin and virulence-related genotype changes in China (1970–2014). *PLoS One*. 2015;10:e0138941.
- Zeddeman A, van Gent M, Heuvelman K, et al. Investigations into the emergence of pertactin deficient *Bordetella pertussis* isolates in six European countries, 1996 to 2012. *Euro Surveill*. 2014;19:20881.

Jussi Mertsola

Hinkuyskän torjunta Suomessa 2017–2021



TERVEYDEN JA
HYVINVOINNIN LAITOS

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos
PL 30 (Mannerheimintie 166), 00271 Helsinki
Puhelin: 029 524 6000
www.thl.fi