

Ville Kallio

INFLUENSSAROKOTTEIDEN SYNNYTTÄMÄ
IMMUUNISUOJA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2021

Ville Kallio

INFLUENSSAROKOTTEIDEN SYNNYTTÄMÄ
IMMUUNISUOJA

Biolääketieteen laitos

Kevätlukukausi 2021

Vastuuhenkilöt: Ilkka Julkunen, LKT, Virusopin professori

Laura Kakkola, FT, Virusopin dosentti

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

KALLIO VILLE: Influenssarokotteiden synnyttämä immuunisuoja

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 22 s.

Virologia

Tammikuu 2021

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-järjestelmällä.

Ortomyksovirusiin kuuluvat influenssavirukset voidaan jakaa pintaproteiinien perusteella eri luokkiin, joista kausi-influenssaa aiheuttavat A- ja B-tyypin virukset. Influenssaviruksen aiheuttama infektio on varsinkin riskiryhmille vaarallinen, ja sillä on kyky aiheuttaa jopa pandemioita, kuten vuosina 2009–10 esiintynyt H1N1-pandemia.

Immuunipuolustuksen tehtävänä on torjua influenssainfektio. Immunitetti jaetaan luontaiseen ja hankittuun, joista jälkimmäiseen vaikutetaan rokotteilla. Rokotteen tarkoitus on saada aikaan puolustusvaste, josta jää immunitetti taudinaiheuttajan kohtaamisen varalle. Influenssarokote kuuluu kansalliseen rokotusohjelmaan riskiryhmäläisille ja heidän kanssaan toimiville. Influenssavirukset muuntuvat jatkuvasti ja rokotteen synnyttämä immuunisuoja heikkenee ajan myötä, joten uusi rokote tarvitaan vuosittain. Rokotteiden aiheuttamat haitat ovat hyvin harvinaisia, mutta mahdollisia, kuten narkolepsia Pandemrix-rokotteen yhteydessä.

Kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on selvittää, onko rokotevalmisteiden välillä eroja, ja minkälaisen suojan rokotteella saa verrattuna rokottamattomaan. Rokotevalmisteiden vertailussa Suomessakin rokotusohjelmaan valittu Vaxigrip oli tehokkain, vaikkakin rokotteiden tehossa oli vuosittaisia muutoksia. Rokottamisen jälkeinen suoja oli selvästi suurempi kuin ennen rokotusta, joten influenssarokotteen voidaan todeta toimivan. Rokotteisiin valitut viruskannat osuivat A-tyypin influenssaan B-tyyppiin verrattuna hieman paremmin. Rokotekriittisyys on sosiaalisen median myötä saanut paljon näkyvyyttä, mutta tutkimusten perusteella voidaan rokotteita kuitenkin pitää kansanterveyden kannalta turvallisina ja hyödyllisinä.

Asiasanat: Influenssa, rokotteet, immunogeenisyys

SISÄLLYS

1. Johdanto.....	1
2. Influenssavirukset.....	1
2.1. Influenssavirus.....	1
2.2. Influenssavirustyytit ja määritelmiä	2
2.3. Influenssainfektio	2
2.4. Epidemia ja pandemia	3
2.5. Influenssaepidemiat viimeisen kymmenen vuoden aikana.....	4
3. Immuunipuolustus	5
3.1. Immuunipuolustuksen yleiset toimintaperiaatteet	5
3.2. Luontainen immunitetti.....	6
3.3. Vasta-aineet	7
3.4. Soluvälitteinen immunitetti.....	8
4. Rokotukset.....	8
4.1. Rokotteiden toimintaperiaatteet.....	8
4.2. Rokotteiden immunogeenisyys.....	9
4.3. Kansallinen rokotusohjelma	9
4.4. Influenssa rokotusohjelmassa	11
4.5. Influenssarokotukset pohjoismaissa	11
4.6. Influenssarokotusten toimintaperiaatteet	12
4.7. Influenssarokotetyypit	12
4.8. Influenssarokotteiden vuosittaiset muutokset.....	13
4.9. Influenssarokotteiden immunogeenisyys.....	14
4.10. Rokotteiden mahdolliset haittavaikutukset.....	15
4.11. Narkolepsia ja rokotukset	15
5. Tulokset	17
6. Päätelmät	20
6.1. Rokotteiden teho.....	20
6.2. Rokotekriittisyys.....	21
6.3. Rokotteiden hyödyllisyys	22
Lähteet	23

1. Johdanto

Rokotteiden hyödyllisyydestä on ollut paljon keskustelua, ja rokotekriittisyys on viime aikoina jossain määrin lisääntynyt. Kausi-influenssarokotteiden tarpeellisuudesta on kansalaisten keskuudessa monia mielipiteitä. Varsinkin 2009–10 H1N1-pandemian Pandemrix-rokotteen aiheuttaman narkolepsian jälkeen influenssarokotteiden hyödyllisyyttä on epäilty. Joinain vuosina kausi-influenssarokote ei ole antanut kovin hyvää suojaa infektiota vastaan, mikä on lisännyt keskustelua influenssarokotteen ottamisen hyödyistä ja haitoista.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoitus on kuvata, millainen suoja saadaan rokotuksilla verrattuna rokottamattoman vasta-ainetasoon, sekä onko rokotteiden välillä selviä eroja suojan muodostumisessa. Lisäksi työssä pohditaan tulosten pohjalta rokottamisen hyödyllisyyttä sekä mahdollisia riskejä. Kirjallisuuskatsauksen lopussa pohditaan myös rokotekriittisyyttä.

Kirjallisuuskatsauksessa analysoidaan rokotteiden aikaansaamaa immuunisuojaa ja vertaillaan eri rokotevalmisteita. Rokotteiden immunogeenisyydestä on julkaistu paljon tutkimuksia, joita kirjallisuuskatsauksessa käydään läpi. Näiden julkaisujen pohjalta vertaillaan eri rokotteiden aikaansaamia immuunivasteita. Kirjallisuuskatsauksessa keskitytään ensisijaisesti Euroopassa yleisessä käytössä oleviin rokotevalmisteisiin ajalta 2009–10 H1N1-pandemian jälkeen.

2. Influenssavirukset

2.1. Influenssavirus

Kaikki ihmisille influenssainfektioita aiheuttavat virukset kuuluvat ortomyksoviruksiin ja ne ovat rakenteeltaan samankaltaisia. Viruspartikkeli muodostuu matriksiproteiineista ja nukleoproteiineista, joita ympäröi lipidivaippa. Influenssaviruspartikkeleiden pinnalla on myös pintaproteiineina hemagglutiniini (HA) ja neuraminidaasi (NA), joihin virusten infektointikyky perustuu.¹ Näiden pintaproteiinien avulla influenssavirukset voidaan luokitella tarkemmin.² Viruspartikkelit ovat yleisimmin muodoltaan pallomaisia tai hieman soikeita. Influenssavirusten halkaisija on useimmiten 80–120 nanometrin luokkaa. Viruspartikkelin sisällä sijaitsee tyypistä riippuen seitsemään tai kahdeksaan osaan jakautunut perintöaines, joka on yksijuosteista negatiivisäikeistä RNA:ta.¹ Negatiivisäikeinen RNA ei toimi suoraan mRNA:na, vaan siitä täytyy tehdä positiivisäikeistä RNA:ta geenien luentaa varten. Useiden erillisten RNA-juosteiden ansiosta influenssavirusten geenien vaihtelu eri kantojen välillä on helppoa. Tämän ansiosta influenssaviruksilla on kyky muodostaa nopeasti täysin uusi infektoiva viruskanta.³

2.2. Influenssavirustyyppit ja määritelmiä

Ihmisiä infektoivat influenssavirukset voidaan jakaa A-, B- ja C-tyyppisiin, joista B ja C ovat pääosin ihmisen viruksia, kun taas influenssa A-virus voi infektoida muitakin eläimiä.³ Influenssavirusten tyyppijako perustuu niiden eroavaisuuksiin nukleo- ja matriksiproteiinien suhteen. C-tyypin influenssavirus aiheuttaa yleensä vain hyvin lievän taudin, eikä sen tiedetä aiheuttaneen epidemioita. On myös olemassa tyyppin D influenssa, mutta se infektoi nautaeläimiä eikä sen tiedetä infektoineen ihmisiä.⁴ Kausi-influenssaviruksina pidetään käytännössä vain influenssa A:ta ja B:tä.³

Merkittävimmät influenssavirustyyppit A ja B jaetaan edelleen alatyyppeihin. Influenssa A jaetaan alatyyppeihin viruspartikkeleiden pinnalla olevien hemagglutiniini- ja neuraminidaasi-pintaproteiinien avulla, joiden perusteella influenssavirukset nimetään. Hemagglutiniini-tyyppijä on 18 erilaista ja vastaavasti neuraminidaasityyppijä 11.⁵ Yleisimmin ihmisissä kiertävät A-influenssavirukset ovat tällä tavoin nimettynä H1N1 ja H3N2. Myös H2N2 ja H3N8 ovat aiheuttaneet epidemioita. B-influenssavirukset jaetaan Yamagata- ja Victoria-kehityslinjoihin. Influenssavirukset on mahdollista jakaa vielä kehityslinjojen sisällä edelleen eri kehityshaaroihin.⁶

Influenssavirusten virallisessa nimeämisessä käytetään kansainvälisesti hyväksyttyä tapaa. Ensimmäisenä nimetään viruksen tyyppi, jonka perään lisätään isäntäeläin, jollei kyseessä ole alun perin ihmisen virus. Tämän jälkeen mainitaan paikka, missä virus on eristetty. Seuraavana kerrotaan viruskannan numero, jonka jälkeen lisätään viruksen eristysvuosi. Lopuksi nimen perään voidaan laittaa vielä sulkujen sisään hemagglutiniinin ja neuramidaasin alatyypit.² Esimerkiksi A/Denver/7/2015 (H3N2) olisi A-tyypin influenssavirus, joka olisi eristetty Denverissä vuonna 2015. Kyseisen viruksen kannan numero olisi 7 ja alatyypiltään esimerkin influenssavirus olisi H3N2. Influenssaviruksia nimetään ja luokitellaan myös niiden isäntäeläimen perusteella. Esimerkiksi sioista löytynyttä H1N1-virustyyppiä kutsutaan sikainfluenssaksi ja lintuja infektoivia A-tyypin viruksia lintuinfluenssoiksi.³

2.3. Influenssainfektio

Yleensä influenssavirus tarttuu joko kosketustartuntana tai hengitysilmosta pisaratartuntana infektoituneen henkilön yskiessä tai aivastaessa. Infektion torjunnassa tärkeää on hyvä käsihygienia. Sairastavien on myös mahdollista pienentää riskiä pisaratartunnalle yskimällä ja aivastamalla oikein. Influenssainfektioita torjutaan lisäksi rokotuksilla, joita tarjotaan varsinkin riskiryhmille.⁷ Suurimmassa riskissä ovat pienet lapset ja vanhukset. Riskiryhmään kuuluvat myös raskaana olevat naiset, hyvin ylipainoiset ja tupakoivat henkilöt. Myös henkilöiden muut sairaudet lisäävät riskiä

saada vakava infektio. Maailmanlaajuisesti influenssa on vakava tauti, johon kuolee vuosittain jopa puoli miljoonaa ihmistä.⁸

Influenssavirus itää yleensä muutaman päivän ennen kantajan sairastumista. Influenssainfektio kestää useimmiten muutamista päivistä reiluun viikkoon. Yleisimpinä oireina ovat korkea kuume, vilunväristykset, päänsärky, lihassärky, huonovointisuus ja kuiva yskä.⁷ Influenssainfektion alku on yleensä hyvin äkillinen ja raju, mikä erottaa sen muista yleisistä hengitystieinfektioista.⁸ Komplikaatioina voi seurata poskiontelotulehdus, välikorvan tulehdus, sekä keuhkokuume, joka on usein vakava tila. Yleensä influenssainfektio paranee itsestään pelkästään oireenmukaisella hoidolla. Joskus infektiosta seuraa kuitenkin vakavia oireita, kuten alahengitystieoireita ja yleistilan heikentymistä. Tällöin, samoin kuin riskiryhmien infektioissa, voidaan käyttää antiviraalista lääkitystä, kuten oseltamiviiria tai tsanamiviiria.⁷

2.4. Epidemia ja pandemia

Epidemialla tarkoitetaan yleensä infektioaudin esiintymistä poikkeuksellisen suurella osalla väestöstä. Määritelmällä ei kuitenkaan ole tarkkaan aseteltuja kriteerejä, joten sen käyttö riippuu tartunnan aiheuttajasta, tartunnan lähteestä ja tilanteesta. Epidemia-nimitystä käytetään tartuntatautien lisäksi myös muissa yhteyksissä, esimerkiksi itsemurhista tai tupakoinnista puhuttaessa. Tartuntatautien yhteydessä epidemian määritelmänä pidetään tartuntataudin esiintymistä alueella poikkeuksellisen suurella osalla väestöstä. Tämän määritelmän mukaisesti epidemiana voidaan pitää myös lihavuuden esiintymistä poikkeuksellisen suurella osalla tietyn alueen väestöstä.⁹

Kausi-influenssat ovat myös laajasta levinneisyydestään huolimatta epidemioita.¹⁰ Epidemiat voidaan jakaa edelleen alakategorioihin tarttumistavan mukaan. Karkeasti epidemiat jaetaan ruuan välityksellä tarttuviin, suoraan ihmisten välillä tarttuviin ja vektorivälitteisiin. Vektorivälitteiset epidemiat tarttuvat eläinten välityksellä ihmiseen, esimerkkinä Länsi-Niilin kuume hyttysten välityksellä. Influenssaepidemiat ovat yleisimpiä suoraan ihmisestä toiseen tarttuvia epidemioita.⁹

Myöskään pandemian määritelmällä ei ole virallisia yhtenäistettyjä kriteereitä. Yleisesti pandemiaa pidetään epidemiana, joka on levinnyt maailmanlaajuisiin mittasuhteisiin. Pandemiolla sekä epidemiolla on ihmisten keskuudessa hyvinkin negatiivinen ja vaarallinen kuva, vaikkei määritelmässä oteta useinkaan mitään kantaa taudin aiheuttamaan kuolleisuuteen. Osa epidemioista aiheuttaa enemmän kuolemia kuin pandemiat.⁹ Kausittaisia säännöllisiä epidemioita ei kuitenkaan pidetä pandemioina.¹⁰

Maailmanlaajuisia kausi-influenssaepidemioita ei suuresta levinneisyydestä huolimatta luokitella pandemioiksi. Influenssaepidemioille on sen sijaan asetettu erilaisia kriteerejä, jotka

määrittelevät, milloin niitä voidaan pitää pandemiaina. Seuraavaksi esitellään muutamia yleisimmin käytettyjä pandemiakriteereitä. Ensimmäinen kriteereistä on, että uusi influenssavirus ilmaantuu tietyssä maantieteellisessä paikassa tai maassa, josta se lähtee nopeasti leviämään ihmisten välityksellä muihin valtioihin. Toinen esitellyistä kriteereistä on influenssan oma hemagglutiniinityyppi, joka ei reagoi jo kiertävien influenssavirusten vasta-aineiden kanssa. Viimeisimpänä kriteerinä on, ettei merkittävällä osalla väestöstä ole seerumissa vasta-aineita kyseiselle virukselle. Eri tulkintatavoista riippuen vuoden 1890 jälkeen on maailmalla ollut kuudesta yhdeksään influenssapandemiaa. Uusimpana influenssapandemiana pidetään vuoden 2009 H1N1-influenssaa, joka tunnetaan kansan kielessä sikainfluenssana.¹⁰

2.5. Influenssaepidemiat viimeisen kymmenen vuoden aikana

Kauden 2009–10 influenssapandemian jälkeen on koettu vuotuisia kausi-influenssan aiheuttamia epidemioita, joista yksikään ei ole täyttänyt pandemian kriteereitä. Virukset ovat kuitenkin eronneet tyypiltään hieman toisistaan. Epidemiakauden 2010–11 aikana Euroopassa 60 % tautitapauksista oli influenssa A- ja 40 % influenssa B -viruksen aiheuttamia. Influenssa A:sta suurin osa oli tyypiltään H1N1 ja B:stä Victoria-linjaa. Epidemian huippu ajoittui helmikuun loppupuolelle.¹¹ Seuraavana epidemia kaudella 2011–12 huippu osui myös helmikuulle, mutta tällä kertaa aiheuttaja oli suurimmaksi osaksi influenssa A(H3N2) yli 87 prosentilla tapauksista. Kauden 2011–12 epidemia oli kuitenkin hyvin lievä, kun verrataan edellisiin vuosiin.¹²

Kaudella 2012–13 influenssa-aalto oli aikaisempia vuosia tappavampi ja tapauksia oli paljon enemmän kuin edellisillä kausilla. Influenssaepidemia jatkui pitkään ja sen huippu oli helmikuun alussa. Epidemian aiheuttajina oli tuona vuonna useita eri tyyppisiä, jotka jakautuivat Euroopan sisällä melko tasan influenssa A:n ja B:n välillä. Influenssa B -viruksesta suurin osa oli Yamagata-linjaa ja A-viruksesta suurempi osa oli jälleen A(H1N1)pdm09-virusta, mutta suuren alueellisen vaihtelun vuoksi myös A(H3N2) oli osassa Euroopan maista vallitseva influenssatyyppi.¹³ 2013-14 kauden influenssaepidemia oli Euroopassa melko lievä, ja sen huippu ajoittui jo tammikuulle. Melkein kaikki testatut virukset olivat tyyppiä A, ja sekä A(H1N1)pdm09 että A(H3N2) kiersivät tasaisesti.¹⁴

Kauden 2014–15 influenssaepidemia oli jälleen edeltävää vuotta rajumpi osaksi huonon rokotevirusten ja kiertävien viruskantojen yhteensopivuuden takia. Suurin osa Euroopassa kiertäneestä viruksesta oli tyypiltään A(H3N2), ja tartuntojen huippu oli tyypilliseen tapaan helmikuussa. Euroopassa kiersi myös Yamagata-linjan influenssa B -virusta, jonka huippu osui myöhemmälle keväälle, kuten useina vuosina influenssa B -aallon tullessa hieman influenssa A -aaltoa myöhempään.¹⁵ Influenssakausi 2015–16 oli ajankohdan ja vakavuuden suhteen edellisen

kanssa samankaltainen. Influenssaa aiheuttavista viruksista noin puolet oli tyypiltään A(H1N1)pdm09 ja puolet B (Victoria).¹⁶ Kaudella 2016–17 epidemia alkoi aiemmin kuin edeltävinä vuosina, sillä suurin tautipiikki osui jo tammikuulle. Influenssaepidemia oli A(H3N2) aiheuttama yli 92 % tapauksista.¹⁷

Seuraavalla kaudella influenssaepidemia alkoi jälleen aikaisin, mutta vuoden 2017–18 epidemia kesti pidempään kuin influenssaepidemat edellisinä vuosina. Influenssan ilmaantuvuus oli Euroopassa korkea viikosta 51/2017 aina viikkoon 13/2018 asti. Tämä selittää osaltaan normaalia vakavampaa epidemiaa. Tällä kaudella Euroopassa kiersi monia eri virustyyppisiä. Influenssa B oli vallitseva tyyppi 64 prosentilla influenssa A:n jäädessä 36 prosenttiin. Influenssa B -viruksista lähes kaikki (97 %) olivat Yamagata-linjaa. Influenssa A:sta taas 62% oli vuoden 2009 pandemiavirusta A(H1N1)pdm09-virusta, ja loput A(H3N2)-alatyyppejä.¹⁸ Epidemiakaudella 2018-19 epidemia oli jälleen keskiarvoon verrattuna pitkä, mutta kuitenkin lyhyempi kuin 2017-18. Influenssakausi oli edellisen tapaan raju. Tällä kaudella epidemiahuippu oli kuitenkin edeltävästä kaudesta poiketen tavalliseen tapaan helmikuussa. Epidemian aiheuttajana voidaan pitää influenssa A:ta, sillä yli 99 % diagnosoiduista influenssatartunnoista oli sen aiheuttamia. Influenssa A:n sisällä kiertävät virukset jakautuivat tasaisesti A(H1N1)pdm09 ja A(H3N2) välille.¹⁹

3. Immuunipuolustus

3.1. Immuunipuolustuksen yleiset toimintaperiaatteet

Immuunipuolustuksen tehtävänä on suojella isäntäeliötä mahdollisilta infektioilta. Immunitetti on ensisijaisen tärkeää yksilön hengissä selviämisen kannalta. Immunitetin säätely on tarkkaa, sillä puolustuksen pitää olla riittävän tehokas suojaamaan elimistöä vierailta eliöiltä. Immunitetin pitää tunnistaa ja eliminoida elimistölle vieraita ja haitallisia rakenteita, kuten patogeeneja ja syöpäsoluja, muttei kuitenkaan tuhota elimistön omia terveitä soluja. Ihmisen immuunipuolustus jaetaan luontaiseen eli synnynnäiseen immunitettiin ja hankittuun eli adaptiiviseen immunitettiin, joka taas jaetaan edelleen vasta-ainevälitteiseen sekä soluvälitteiseen immunitettiin.²⁰ Luontainen immunitetti eroaa hankitusta siten, että se ei tunnista spesifisiä antigeenejä, eikä sille kehity immunologista muistia immuunipuolustuksen ja patogeenin kohtaamisista.²¹

Yksinkertaistettuna immuunipuolustuksen toiminta perustuu ensin epiteelien, kuten ihon ja limakalvon kykyyn estää taudinaiheuttajien pääsy sisään elimistöön. Jos taudinaiheuttaja kuitenkin

pääsee elimistöön, luontaisen immunitetin solut alkavat vaurioittaa ja tuhota mahdollisia taudinaiheuttajia. Mikäli synnynnäisen immunitetin solut eivät pysty hoitamaan uhkaa, alkaa hankitun immunitetin reaktio. Hankittu immunitetti adaptoituu tämän taudinaiheuttajan tuhoamiseen. Luontaisen immunitetin tehtävä on hidastaa infektiota, kunnes adaptiivinen puolustusjärjestelmä alkaa toimia tehokkaasti. Lisäksi luontainen immunitetti ohjaa ja tehostaa adaptiivisen immunitetin aktivoitumista. Mikäli kyseessä on järjestelmälle tuttu taudinaiheuttaja, hankittu immunitetti aiheuttaa muistisolujen avulla paljon tehokkaamman ja nopeamman immuunivasteen.²⁰

3.2. Luontainen immunitetti

Ihmisen luontainen immunitetti alkaa toimia jo ennen kuin patogeeni on päässyt sisälle elimistöön. Ensimmäisenä mikrobin leviämistä estävät ehjä iho ja limakalvo, jotka toimivat elimistöön tunkeutumiselle fyysisenä esteenä. Lisäksi elimistön pinnoilla on epädulliset olot mikrobien kiinnittymiselle: esimerkiksi syljessä, hiessä sekä nenän limakalvolla erittyvä entsyymi, lysotsyymi pystyy tuhoamaan mikrobeja, ja mahahapot tappavat bakteereita, jotka ovat päässeet ruuansulatuskanavaan. Elimistön normaalimikrobisto estää myös haitallisten mikrobien lisääntymistä elimistössä, joten sen ylläpito on hyvinvoinnin kannalta tärkeää.²⁰

Immuunivasteen ensimmäisissä vaiheissa tärkeimmät solut ovat luontaisen immunitetin syöjäsolut, joita kutsutaan fagosyyteiksi. Fagosyytit eli neutrofiilit ja makrofagit tappavat taudinaiheuttajia tehokkaasti erittämällä mikrobeja tuhoavia entsyymejä ja tämän jälkeen fagosytoimalla heikentyneet mikrobit. Puolustusolot tunnistavat tiettyjä taudinaiheuttajien samankaltaisia rakenteita, joiden avulla ne erottavat ne elimistön omista soluista. Näitä taudinaiheuttajien rakenteita, joita fagosyytit tunnistavat, kutsutaan PAMP-molekyyleiksi eli patogeeniassosioituneiksi molekyylirakenteiksi. Ne tunnistetaan esimerkiksi makrofagien pinnalla olevien TLR-reseptorien avulla, jotka taudinaiheuttajaan kiinnittyessään saavat aikaan sytokiinien tuotannon ja vapautumisen. Sytokiinit stimuloivat immuunivasteen toimintaa monin eri tavoin, kuten kuumeen nousulla ja valkosolujen lisääntymisellä.²⁰

NK-solut eli luontaiset tappajasolut ovat syöjäsolujen lisäksi toinen tärkeä luontaisen immunitetin solutyyppejä. Ne ovat T- ja B-solujen tapaan lymfosyyttejä, mutta eivät ilmennä niiden antigeenejä pinnoillaan. NK-solujen toiminta perustuu MHC (Major histocompatibility complex) -pintamolekyyleihin, joita ihmisillä kutsutaan HLA (Human leucocyte antigen) -pintamolekyyleiksi.²¹ Ne ovat lähes kaikkien ihmisen solujen pinnalla olevia tunnistusproteiineja, joiden avulla solut esittelevät antigeenejä puolustusjärjestelmälle.²⁰ NK-solut siis kiertävät elimistössä ja niiden

tehtävänä on tappaa solut, joiden pinnalla on epänormaaleja MHC-pintaproteiineja. Tällaisia tuhottavia soluja ovat esimerkiksi syöpäsolut, elimistölle vieraat solut ja virusten infektoimat solut.²¹

Synnynnäiseen immunitettiin kuuluu myös komplementtijärjestelmä, joka koostuu maksan tuottamista liukoisista proteiineista. Komplementtijärjestelmä voidaan lukea sekä luonnolliseen, että hankittuun immunitettiin, sillä se voi aktivoitua eri tavoin. Klassisessa aktivaatiossa komplementtijärjestelmä aktivoituu mikrobien pintaan kiinnittyneiden vasta-aineiden vaikutuksesta, eli hankitun immunitetin avulla. Vaihtoehtoisessa reitissä taas taudinaiheuttajien pintamolekyylit puolestaan aktivoivat komplementtijärjestelmän suoraan, jolloin se on osa luontaista immunitettia. Komplementtijärjestelmän proteiineilla on useita tehtäviä puolustuksessa: mikrobien ja solujen hajottaminen, niiden opsonointi fagosytoosin helpottamiseksi sekä muiden puolustussolujen aktivaatio ja säätely.²¹

3.3. Vasta-aineet

Immuunipuolustuksessa B-solujen tärkein tehtävä on tuottaa vasta-aineita. Jokaisen B-solun pinnalla on useita keskenään samanlaisia antigeenireseptoreita, jotka tunnistavat tietyn antigeenin.²¹ Luuytimessä muodostetaan jatkuvasti erilaisilla reseptoreilla varustettuja B-soluja, joista jokainen voi tunnistaa tietyn patogeenin. Nopean ja satunnaisen tuotannon ansiosta voidaan tunnistaa lukemattomia taudinaiheuttajia. Kun B-solu tunnistaa antigeenin, se jakautuu nopeasti. Näin ollen ainoastaan antigeenispesifinen B-solu jakautuu ja siten valikoituu. Suurin osa uusista B-soluista on niin sanottuja plasmakoluja, jotka tuottavat vasta-aineita. Osa B-soluista jää kuitenkin kiertämään elimistöön muistisoluna uuden mahdollisen infektion varalle. Muistisolujen ansiosta seuraava puolustusreaktio on paljon tehokkaampi, eikä oireita välttämättä ehdi edes syntyä.²⁰

B-solujen erittämät vasta-aineet ovat spesifisiä tietyille taudinaiheuttajalle, ja niillä on monia tärkeitä tehtäviä infektion torjunnassa. Vasta-aineet neutraloivat mikrobeita ja toksineja kiinnittymällä niihin ja estämällä niiden kiinnittymisen kohdesoluun. Tätä kautta estyy patogeenien haitallinen vaikutus sekä sisään pääsy soluun. Vasta-aineet myös helpottavat syöjäsolujen fagosytoosia opsonoimalla, joka tarkoittaa mikrobin pintaan kiinnittymistä, minkä avulla fagosyytit tunnistavat syötävän ja tuhottavan solun. Lisäksi vasta-aineet aktivoivat komplementin vaihtoehtoisen tien ja avustavat soluvälitteisen sytotoksisuuden toiminnassa sekä eosinofiilivälitteisissä reaktioissa.²¹

Vasta-aineet jaetaan viiteen eri päätyyppiin, ja niillä jokaisella on eri tehtäviä immuunipuolustuksessa. Vasta-ainetyypit eroavat toisistaan raskaan ketjun osalta, minkä takia ne saavat hieman eri ominaisuudet.²⁰ Immunoglobuliini A eli IgA on tyyppin A vasta-aine, jota erittyy

limakalvoille toimimaan niiden immuunipuolustuksessa. Immunoglobuliini A:ta esiintyy myös eritteissä, kuten syljessä ja kyynelissä.²¹ Immunoglobuliini D toimii B-soluissa, jotka eivät vielä ole altistuneet antigeenille. Sen tehtävänä on toimia uuden antigeenin tunnistajana.²⁰

Immunoglobuliini E:tä esiintyy varsinkin allergisissa reaktioissa ja loisinfektioissa, joissa se laukaisee esimerkiksi histamiinin erityksen ja eosinofiilien houkuttelemisen tulehduspaikalle.²⁰ Immunoglobuliini G on immuunijärjestelmässä pääasiallinen puolustaja, mutta sen ilmaantumisessa paikalle kestää jonkin aikaa. IgG jaetaan edelleen neljään eri alaluokkaan.²¹ Ennen kuin IgG-tyypin vasta-aineet ehtivät paikalle, immuunipuolustuksen vasta-ainetoiminnan päävastuu on M-tyypin vasta-aineilla, immunoglobuliini M:llä.²⁰

3.4. Soluvälitteinen immunitetti

Soluvälitteinen immunitetti koostuu sekä luonnollisen, että hankitun immunitetin osista. Aiemmin käsiteltyjen makrofagien, neutrofiilien ja NK-solujen lisäksi soluvälitteiseen immunitettiin kuuluvat hankitun immunitetin T-solut. T-lymfosyytit voidaan jakaa karkeasti kahteen osaan, auttajasoluihin ja sytotoksisiin tappajasoluihin. T-auttajasolut ovat pintarakenteeltaan CD4-positiivisia ja tappajat CD8-positiivisia. Lisäksi on vielä niin sanottuja regulatorisia (Treg) ja IL-17 sytokiinia tuottavia (T17) T-soluja, joiden tehtävänä on hillitä tai aktivoida tulehdusreaktion voimakkuutta.²¹

Syöjäsolun esitellessä T-soluille taudinaiheuttajan antigeeniä, CD4+ T-solut eli auttajasolut aktivoituvat ja alkavat edelleen aktivoimaan puolustussoluja. Auttajasolujen vaikutuksesta B-solut alkavat tuottaa vasta-aineita ja sytotoksiset T-solut tappaa infektoituneita soluja. Sytotoksiset T-solut tunnistavat vieraat antigeenit solujen pinnalta, joten ne eivät käy terveiden solujen kimppuun. Lisäksi auttajasolut aktivoivat myös luonnollisen immuunijärjestelmän soluja, kuten makrofageja. Myös T-soluista jää elimistöön pidemmäksi aikaa kiertämään muistisoluja.²⁰

4. Rokotukset

4.1. Rokotteiden toimintaperiaatteet

Rokotettaessa lihakseen viedään yleensä pistämällä taudinaiheuttajan antigeeni jossain muodossa.²² Rokotteiden tehtävänä on nopeuttaa spesifisten vasta-aineiden tuotantoa ilman, että kyseistä tautia on tarvinnut sairastaa. Tämän mahdollistavat antigeenin tunnistavat muistisolut, jotka reagoivat kyseiseen taudinaiheuttajaan nopeasti. Rokotettava saa siis kyseiselle antigeenille immunitetin, sillä hankittu immuunipuolustus toimii niin nopeasti, ettei taudista ehdi tulla oireita.²⁰

Rokotteet voidaan antaa pistämisen lisäksi myös esimerkiksi sumutteena nenään tai liuoksena suun kautta. Rokotteet voidaan jakaa kahteen ryhmään sen mukaan, sisältävätkö ne elävää virusta vai eivät. Eläviä viruksia alettiin käyttää rokotuksissa jo 1880-luvulla. Viruksia heikennetään tai inaktivoidaan esimerkiksi kuumentamalla, jolloin ne eivät enää pysty aiheuttamaan merkittäviä oireita, mutta pystyvät silti aikaansaamaan immuunivasteen. Rokotteita, jotka eivät sisällä eläviä taudinaiheuttajia, on useita eri tyyppisiä. Osassa niistä on kokonaisia inaktivoituja viruksia, kun taas osassa rokotteista käytetään vain heikennettyjä patogeenien erittämiä toksiineja. Monissa rokotteissa taas käytetään osia viruksista, esimerkiksi pelkkiä pintaproteiineja tai virusten pilkottuja inaktivoituja osia. Rokotteissa on usein mukana apuaineita, kuten vettä ja öljyä, joihin reaktion aiheuttavat aineet on liuotettu. Joskus käytetään myös tehosteaineena alumiinisuoloja, jotka edistävät tulehdusvastetta ja joiden uskotaan aiheuttavan rokoteaineen vapautumisen elimistöön vähitellen.²²

Normaali puolustusreaktio alkaa rokotteen sisältämän patogeeniantigeenin tai oireita aiheuttavan toksiinin päätyessä elimistöön. Tämän takia rokottamisen jälkeen voi hetkellisesti esiintyä lieviä oireita.²² Taudinaiheuttaja on kuitenkin niin heikentynyt, ettei se pysty aiheuttamaan varsinaista tautia elimistöön päätyessään. Antigeeni esitellään silti normaalisti T-soluille, jotka aktivoivat adaptiivisen immuunipuolustuksen. Kun uhka on torjuttu, elimistöön jää kiertämään muistisoluja. Näin taudinaiheuttaja tuhotaan nopeasti sen ilmaantumisen jälkeen. Taudinaiheuttajasta riippuen vasta-ainetasot saattavat ajan kuluessa laskea, jolloin tehosterokote auttaa niitä pysymään koholla entistä pidempään.²⁰

4.2. Rokotteiden immunogeenisyys

Immunogeenisyys tarkoittaa lyhyesti yhdisteen tai molekyylin kykyä aiheuttaa immuunireaktio. Rokotteen immunogeenisyys siis tarkoittaa sen kykyä saada aikaan vasta-ainetuotantoa, eli toisin sanoen vaikuttaa immunitetin muodostumiseen. Rokotteen immunogeenisyyden ollessa hyvä rokotettava saa useimmiten hyvän suojan tautia vastaan. Rokotteen sisältämät antigeenit aiheuttavat puolustusreaktion ja tätä kautta pitkään jatkuvan vasta-ainetuotannon. Vasta-ainetyypeistä immunoglobuliini G:tä alkaa esiintyä vasta myöhemmin, mutta se pysyy elimistössä pitkään. Immunogeenisyyttä voidaan täten tutkia mittaamalla verestä IgG-vasta-ainepitoisuuksia.²³

4.3. Kansallinen rokotusohjelma

Kansallinen rokotusohjelma on kaikille suomalaisille veloituksetta tarjottava sarja rokotuksia. Rokotteilla suojataan ihmisiä monilta taudeilta, ja ne onkin pyritty ajoittamaan parhaaseen mahdolliseen aikaan lapsen kasvussa. Rokotteiden tärkeänä tehtävänä on luoda niin sanottu

laumaimmunitteetti, jonka ansiosta tartuntataudit eivät leviä, ja rokottamattomatkin säästyvät taudilta. Rokotteet annetaan terveysasemalla, neuvolassa tai kouluterveydenhuollossa, ja ne ovat Suomessa vapaaehtoisia.^{7,24}

Lapsen ensimmäinen rokotus on kahden kuukauden iässä annettava rotavirusrokote, joka annetaan suun kautta liuksena. Kolmen kuukauden iässä lapsi saa sekä pneumokokkirokotteen, rotavirusrokotteen että viitosrokotteen. Viitosrokotteella ehkäistään viiden eri taudinaiheuttajan aiheuttamia tauteja, kuten kurkkumätää, jäykkäkouristusta, hinkuyskää, poliota ja *Haemophilus influenzae* aiheuttamia tauteja. Nämä samat kolme rokotetta annetaan uudelleen viiden kuukauden iässä. Kun lapsi on vuoden ikäinen, annetaan uudelleen pneumokokkirokote ja viitosrokote, sekä ensimmäistä kertaa MPR-rokote. MPR-rokotteen tarkoituksena on ehkäistä tuhkarokkoa, sikotautia ja vihurirokkoa.^{7,24}

Influenssarokote kausi-influenssaa vastaan annetaan vuosittain lapsille kuuden kuukauden iästä kuusivuotiaaksi asti. Neljävuotiaana annetaan nelosrokote, joka on koostumukseltaan samanlainen kuin viitosrokote, mutta *Haemophilus influenzae* -komponentti on pudotettu pois. Vesirokkorokotteita on alettu antaa kaikille 2006 tai sen jälkeen syntyneille lapsille. Jos ensimmäinen rokote annetaan lapsen ollessa alle kuusivuotias, hän saa kuusivuotiaana tehosteen, joka voidaan yhdistää tällöin annettavaan MPR-rokotteeseen. Jos taas lapselle annetaan vesirokkorokote vasta kuuden ikävuoden jälkeen, tulee tehoste antaa 12-vuotiaana. Nuorille tytöille ja nyttemmin myös pojille annetaan yleensä 10–12 vuoden iässä HPV-rokote, ja toinen nuorille annettava rokote, dtap-tehoste, annetaan kaikille 14–15-vuotiaana. Dtap-rokote on edelleen karsittu versio nelosrokotteesta, jossa jäljellä on vielä kurkkumätä, jäykkäkouristus ja hinkuyskä.^{7,24}

Kansallisessa rokotusohjelmassa on myös aikuisille kuuluvia rokotteita. 25-vuotiaana annetaan dtap-tehoste, ja sekä 45- että 65-vuotiaana dT-tehoste, joka suojaa kurkkumädältä ja jäykkäkouristukselta. Yli 65-vuotiaille tarjotaan myös influenssarokotetta. Riskiryhmiin kuuluvilla on oikeus saada veloituksetta muutamia muitakin rokotteita, kuten influenssarokotus. BCG- eli tuberkuloosirokotetta tarjotaan vain alle seitsemänvuotiaille lapsille, joilla on suurentunut vaara tartunnalle. Lisäksi esimerkiksi hepatiittirokotteita tarjotaan yksilöille, joilla on suurentunut tartuntariski. Myös elinpaikka voi vaikuttaa siihen, mitkä rokotteet kuuluvat saatavaksi veloituksetta, kuten puutiaisaivuumerokotteen tapauksessa. Riskiryhmistä esimerkiksi kantasolusiirron saaneiden potilaiden rokotussuoja pitää iästä riippumatta rakentaa uudestaan.^{7,24}

4.4. Influenssarokotukset rokotusohjelmassa

Influenssarokote suositellaan otettavaksi joka vuosi, sillä viruskannat vaihtelevat, ja rokotteen aiheuttama suoja kestää noin vuoden verran. Influenssarokote tarjotaan maksuttomana osana kansallista rokotusohjelmaa ryhmille, joille influenssarokotteesta on merkittävästi hyötyä tai influenssa aiheuttaisi uhan terveydelle. Tästä huolimatta kuka tahansa voi kuitenkin saada influenssarokotuksen maksua vastaan.^{7,24}

Sosiaalialan sekä terveydenhuollon henkilöstöt saavat influenssarokotteen maksutta kansallisen rokotusohjelman osana, ja sitä suositellaankin otettavaksi, sillä heillä on suuri riski saada tartunta ja tartuttaa tauti jo ennestään huonokuntoiseen potilaaseen. Lisäksi asiakastyössä olevat lääkehuollon ammattilaiset saavat rokotteen maksutta. Raskaana olevat äidit kuuluvat myös maksuttoman rokotuksen piiriin. Tällöin suojellaan sekä odottavia äitejä että vielä syntymättömiä vauvoja. Ikänsä puolesta oikeutettuja ovat alle seitsemänvuotiaat lapset ja yli 65-vuotiaat, sillä heille influenssavirus olisi todennäköisesti merkittävästi vaarallisempi kuin 7–65-vuotiaille. Myös varusmiespalveluksessa varusmiehet rokotetaan, sillä varuskunnat ovat otollisia paikkoja influenssaepidemian leviämislle.^{7,24}

Rokotteita ei tarjota veloituksetta pelkästään henkilöille, jotka työnsä tai terveystensä puolesta sitä tarvitsisivat, vaan esimerkiksi sairautensa vuoksi riskiryhmiin kuuluvien lähipiirikin on oikeutettu ilmaiseen rokotukseen. Lähipiiriin luetaan suuren riskin potilaan kanssa samassa taloudessa asuvat, jotka todennäköisesti taudin saadessaan tartuttaisivat riskiryhmäläisen. Sairautensa vuoksi riskiryhmään kuuluvia ovat esimerkiksi kroonista sydän-, keuhko- tai aineenvaihduntasairautta sairastavat. Myös suuri osa neurologisista sairauksista lisää vakavan influenssainfektion riskiä, joten nekin luetaan riskiryhmiin. Vastustuskykyä heikentäviä tauteja sairastavat ovat lisäksi oikeutettuja maksuttomaan rokotukseen, sillä heille influenssainfektio olisi hengenvaarallinen. Myös potilaat, joilla on vastustuskykyä heikentävä lääkitys, saavat rokotteen veloituksetta.^{7,24}

4.5. Influenssarokotukset pohjoismaissa

Pohjoismaiden rokotusohjelmat ovat keskenään hyvin samanlaisia, mutta pieniä eroavaisuuksiakin löytyy. Suomessa rokotetaan yleisesti enemmän ja laajemmin muihin pohjoismaihin verrattuna.²⁵ Esimerkiksi kaikille pienille lapsille suositellaan influenssarokotuksia, kun taas muissa pohjoismaissa suositukset koskevat vain riskiryhmäläisiä. Vanhuksille suositellaan rokotetta 65 ikävuodesta alkaen kaikissa muissa maissa paitsi Islannissa, jossa suositus on jo 60-vuotiaasta eteenpäin. Riskiryhmille rokotetta tarjotaan maasta riippumatta hyvin kattavasti. Kaikille

raskaana oleville naisille tarjotaan rokote raskauden vaiheesta riippumatta Suomessa ja Islannissa, kun taas muissa pohjoismaissa terveille naisille suositellaan rrokotusta vasta toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Vastaavasti Suomessa ja Islannissa kaikille terveydenhuollon henkilökuntaan kuuluville tarjotaan rokote, kun taas muissa maissa vain tietyille ryhmille. Rrokotusten kattavuus ikäihmisille on ollut viime vuosina noin 50 % pohjoismaissa lukuun ottamatta Norjaa, jossa yli 65-vuotiaista alle 40 % on ottanut influenssarokotteen.²⁶

4.6. Influenssarokotusten toimintaperiaatteet

Influenssarokotusten toimintaperiaatteet ovat samankaltaiset kuin muissakin rokotuksissa. Elimistöön annetaan pilkottuja influenssan pintaproteiineja yleensä lihakseen pistämällä. Myös heikennettyä elävää virusta sisältäviä nenäsumutteena annettavia rokotteita on käytössä.²⁷ Kun pintaproteiinit ovat päätyneet elimistöön joko erillisinä osina tai viruksen pinnalla, ne saavat aikaan puolustusreaktion. Rokotteen sisältämä influenssavirus ei kuitenkaan pysty aiheuttamaan varsinaista influenssaa, vaikka vähäisiä oireita rokotteesta voikin seurata.²²

Puolustussoluista esimerkiksi makrofagit ja dendriittisolut esittelevät T-soluille pinnallaan influenssarokotteen tuomia pintaproteiineja, joiden vaikutuksesta auttaja-T-solut alkavat aktivoitua. Auttaja-T-solut alkavat aktivoitua B-soluja tuottamaan spesifisiä vasta-aineita rokotteen sisältämille erilaisille influenssan pintaproteiineille. B-solut alkavat tuottaa vasta-aineita, ja jonkin ajan päästä osa niistä on erilaistunut muistisoluiksi. Elimistössä alkaa vasta parin viikon jälkeen kiertää pitkäaikaisia vasta-aineita, jotka auttavat tuhoamaan mahdolliset influenssavirukset ennen kuin ne ehtivät aiheuttaa oireita.²⁰ Influenssarokotteen tarkoitus on saada aikaan vasta-ainetuotanto turvallisesti niitä influenssavirustyyppiä vastaan, joiden oletetaan aiheuttavan tulevan kauden epidemian.²⁷

4.7. Influenssarokotetyypit

Influenssarokotteet voidaan jakaa kolmeen eri ryhmään sillä perusteella, missä muodossa influenssavirus niissä on. Ryhmät ovat inaktivoituvat influenssarokotteet, rekombinoituvat influenssarokotteet ja heikennettyä elävää virusta sisältävät influenssarokotteet. Inaktivoituvat rokotteen on jaettu vielä alaluokkiin sen mukaan, missä muodossa inaktivoitu virus rokotteen on. Virus voi olla esimerkiksi kokonaisena, hajotettuna tai erillisinä proteiineina. Inaktivoituvat ja rekombinoituvat rokotteen annetaan pistoksena lihakseen. Heikennettyä elävää virusta sisältävät rokotteen annetaan sumutteena nenän kautta.²⁷

Maailmanlaajuisesti eniten käytetään inaktivoituvia influenssavirusrokotteita. Euroopan talousalueella näistä käytetään vain hajotettuja viruspartikkeleita tai niiden osia sisältäviä rokotteen.

Aiemmin yleisimmin käytetyt inaktivoitujen rokotteet ovat olleet kolmikantaisia, eli niissä on ollut kaksi influenssa A- ja yksi influenssa B-viruskanta. Nyt on haluttu siirtyä pääsääntöisesti nelikantaisiin rokotteisiin, jotka antavat laajemman suojan.²⁸ Rekombinoituja rokotteita ei vielä ole käytössä Euroopassa, mutta esimerkiksi Yhdysvalloissa käytetään jo yhtä valmistetta. Rekombinoitujen rokotteiden eroavaisuus muista siinä, että niiden tekemisessä ei käytetä influenssavirusta, vaan niissä viruksen antigeeneinä toimivat pintaproteiinit rakennetaan keinotekoisesti. Tämä valmistusmenetelmä ei myöskään vaadi virusten kasvattamista kananmunissa, joten ne ovat turvallisia allergikoille.²⁹ Heikennettyä virusta sisältävät nenäsumutteet ovat Euroopassa käytössä vain 2–17-vuotiaille lapsille ja nuorille. Kaikki Euroopassa käytettävät elävää virusta sisältävät rokotteet ovat nykyään nelikantaisia, eli niissä on neljää eri virustyyppiä.²⁸

Euroopassa on tällä hetkellä käytössä viisitoista eri rokotevalmistetta, joista Suomessa on saatavilla kahdeksaa.³⁰ Rokotteista yhtä lukuun ottamatta kaikki sisältävät inaktivoituja influenssaviruksia. Suomessakin lapsille annettava Fluenz Tetra on ainoa elävää virusta sisältävä rokote, ja se annetaan nenäsumutteena. Kaikki laajasti käytössä olevat rokotteet ovat kananmunassa valmistettuja.²⁸ Vakavan allergisen reaktion saaminen on kuitenkin hyvin epätodennäköistä, sillä kananmunan jäännökset ovat häviävän pieniä.²⁹ Yksi Euroopassa käytössä olevista rokotteista on tehty kananmunan sijaan solussa, mutta se on käytössä ainoastaan Iso-Britanniassa, Virossa ja Saksassa. Osa muistakin valmisteista on käytössä hyvin rajatulla alueella, esimerkiksi 3Fluart on käytössä vain Unkarissa.³⁰

Suomessa on saatavilla kahdeksan rokotevalmistetta.³⁰ Niistä seitsemän on inaktivoituja ja yksi, Fluenz Tetra, sisältää elävää virusta. Kolmikantaisia valmisteita Suomessa ovat Afluria, Agrippal ja Inluvac xanaflu, joista Afluriasta ja Inluvacista on maailmalla käytössä myös nelikantaiset valmisteet. Loput Suomessa saatavilla olevista rokotteista ovat Fluarix, Fluarix Tetra, Vaxigrip ja Vaxigrip Tetra, jotka ovat kahden rokotetyypin kolmi- ja nelikantaiset muodot.²⁸ Kaudella 2020–21 kansalliseen rokotusohjelmaan kuuluu kaikille ikäryhmille pistettävä Vaxigrip Tetra -rokote, joka on nelikantainen. Rokotusohjelmassa on lisäksi tarjolla 2–6 -vuotiaille lapsille nenäsumutteena annettava Fluenz Tetra, joka sisältää myös neljää eri viruskantaa.²⁴

4.8. Influenssarokotteiden vuosittaiset muutokset

Influenssavirukset yrittävät välttää immuunipuolustusta muuttamalla jatkuvasti. Tämä asettaa haasteita rokotteiden valmistamiselle, sillä edellisen vuoden rokotteen viruskannat eivät enää välttämättä toimi parhaalla mahdollisella tavalla seuraavalla epidemiakaudella. Influenssavirukset pystyvät muuttamaan usealla tavalla. Virusten replikaatiossa tapahtuu geenimutaatioita. Joskus nämä

muutokset vaikuttavat pinnan antigeeniproteiineihin, joita vasta-aineet tunnistavat. Toinen tapa, jolla influenssavirukset muuttuvat, on viruskantojen välillä tapahtuva geeninvaihto. Tällöin virukset vaihtavat keskenään genejä sattumanvaraisesti ja syntyy uudenlainen geeniyhdistelmä.²⁷

Maailman terveysjärjestö eli WHO tekee joka kaudeksi uudet suositukset rokotteiden sisältämistä viruskannoista. Suositukset tehdään erikseen eteläiselle ja pohjoiselle pallonpuoliskolle. WHO käy yleensä helmikuussa läpi mahdollisia rokoteviruksia ja seurantatietoa, joiden pohjalta valitaan tulevan kauden rokotteen viruskannat pohjoiselle pallonpuoliskolle.²⁹ Esimerkiksi kaudella 2018–19 suositellut kannat olivat A-tyypin viruksista A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 sekä A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) ja B-tyypin viruksista B/Colorado/06/2017 sekä B/Phuket/3073/2013. Kaudelle 2019–20 suositellut B-tyypin virukset pysyivät samoina, mutta uudet A-tyypin suositukset olivat A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09 sekä A/Kansas/14/2017 (H3N2). Epidemiakaudelle 2020–21 suositukset ovat A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09, A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2), B/Washington/02/2019 ja B/Phuket/3073/2013.³¹

4.9. Influenssarokotteiden immunogeenisyys

Influenssarokotteiden immunogeenisyys ei eroa oleellisesti muiden rokotteiden immunogeenisyydestä, vaan periaatteet ovat pääosin samat. Influenssarokotteen immunogeenisyys tarkoittaa lyhyesti sen kykyä aiheuttaa immuunireaktio ja tätä kautta saada aikaan vasta-ainetuotanto sekä vaikuttaa immunitetin muodostumiseen. Kun influenssarokotteen immunogeenisyys on hyvä, rokotettava saa hyvän suojan kyseistä influenssatyyppiä vastaan. Influenssarokotteen sisältämät influenssaviruksen pintaproteiinit eli sen antigeenit aiheuttavat puolustusreaktion ja tätä kautta vasta-ainetuotannon. Vasta-ainetyypeistä immunoglobuliini G alkaa esiintyä hieman igM-luokan vasta-aineita myöhemmin, mutta pysyy elimistössä pitkään.³²

Influenssarokotteiden immunogeenisyyttä voidaan täten tutkia mittaamalla verestä IgG-vasta-ainepitoisuuksia, sillä ne kiertävät elimistössä pitkään uuden infektion varalta. Tutkimuksissa immunogeenisyyden tutkimiseen käytetään yleensä hemagglutinaation inhibitiio -testiä eli HI-testiä. Hemagglutinaatio tarkoittaa influenssaviruksen kykyä agglutinoida eli kiinnittää punasoluja yhteen. Jos seeruminäytteessä on tämän tutkittavan influenssaviruksen vasta-aineita, ne estävät tämän reaktion. Tutkimuksessa potilaan seeruminäytteeseen lisätään punasoluja sekä influenssaviruksia ja katsotaan, tapahtuuko hemagglutinaatiota.³³

Yleensä otetaan näytteet sekä rikutushetkellä että muutaman viikon päästä, jotta voidaan vertailla vasta-ainetuotantoja tai tutkia muutosta vasta-ainetuotannossa. Immuunisuojaaja tutkittaessa etsitään suurin seerumin laimennos, joka pystyy vielä estämään hemagglutinaation vasta-aineillaan.

Rajana pidetään 1:40 laimennosta, eli jos reaktio vielä tässä laimennoksessa estyy, voidaan todeta tällä henkilöllä olevan immuunisuoja kyseistä virusta vastaan. Tämän lisäksi tutkitaan usein myös serokonversiota, joka tarkoittaa vasta-aineiden muodostumista rokotuksen tai infektion seurauksena. Rokotteen katsotaan aiheuttaneen serokonversion, jos toimivan laimennoksen suhde on HI-testissä vähintään nelinkertaistunut alkutilanteeseen verrattuna.³³

4.10. Rokotteiden mahdolliset haittavaikutukset

Influenssarokotteiden, kuten kaikkien muidenkin rokotteiden, haittavaikutukset ovat mahdollisia. Ne ovat kuitenkin harvinaisia, ja vakavat haitat vielä harvinaisempia. Tutkimuksissa noin yhden kymmenestä tuhannesta on havaittu saavan haitallisen reaktion rokotukseen. Haitat ovat todennäköisesti hieman yleisempiä, sillä ihmiset eivät yleensä raportoi vähäisiä oireita, kuten kuumeilua ja kipua. Rokotettava voi myös saada allergisen reaktion rokotteen sisältämästä ainesosasta, esimerkiksi kananmunasta, mutta tämä on muita haittavaikutuksia harvinaisempaa. On arvioitu, että sadasta tuhannesta influenssarokotteen saaneesta vain yhdestä kahteen saa allergisen reaktion.³⁴

Rokotteiden aiheuttamia haittoja seurataan tarkasti, ja vakavista tapauksista ilmoitetaan Fimeaan, joka ylläpitää rokotteiden haittavaikutusrekisteriä.⁷ Sieltä tiedot menevät eteenpäin valmistajalle, Euroopan lääkevirastolle (EMA) ja yhä edelleen WHO:lle. Rokotteiden turvallisuutta seurataan siis hyvin tarkasti.³⁵ Yleisimpiä haittoja ovat paikallisreaktiot, joista useimmiten esiintyvät pistoskohdan kipu ja kuumotus, sekä joskus myös punoitus ja turvotus. Vakavat reaktiot ovat hyvin harvinaisia. Yleisreaktioista yleisimpiä ovat kuume tai ihottuma, jotka hoidetaan oireenmukaisesti. Vakavin sivuvaikutus anafylaktinen reaktio on äärimmäisen harvinainen, ja sitä tavataan noin yhdellä miljoonasta rokotetusta.⁷

Vakavien haittavaikutusten välttämiseksi rokottamiselle on annettu vasta-aiheita, jotka estävät rokottamisen. Vasta-aiheet eroavat hieman rokotteitten mukaan, mutta pääpiirteiltään ne ovat samat. Yksi rokottamisen vasta-aiheista on kuumeinen infektio. Tämä ei kuitenkaan päde silloin, kun rokotuksella yritetään pysäyttää epidemiaa. Immuniipuutoksille potilaille voidaan antaa inaktivoituja influenssarokotteita, muttei yleensä elävää virusta sisältäviä. Jos samasta rokotteesta on aiemmin saanut vakavan reaktion, pyritään välttämään uudelleen rokottamista. Myös esimerkiksi selvittelyvaiheessa oleva kouristelutauti on rokottamisen vasta-aihe.⁷

4.11. Narkolepsia ja rokotukset

Narkolepsia on puhuttanut mediassa vuoden 2009–10 sikainfluenssaepidemian jälkeen, kun siihen kehitettyyn Pandemrix-rokotteeseen yhdistettiin kasvanut narkolepsiariski. Tämä on varsinkin

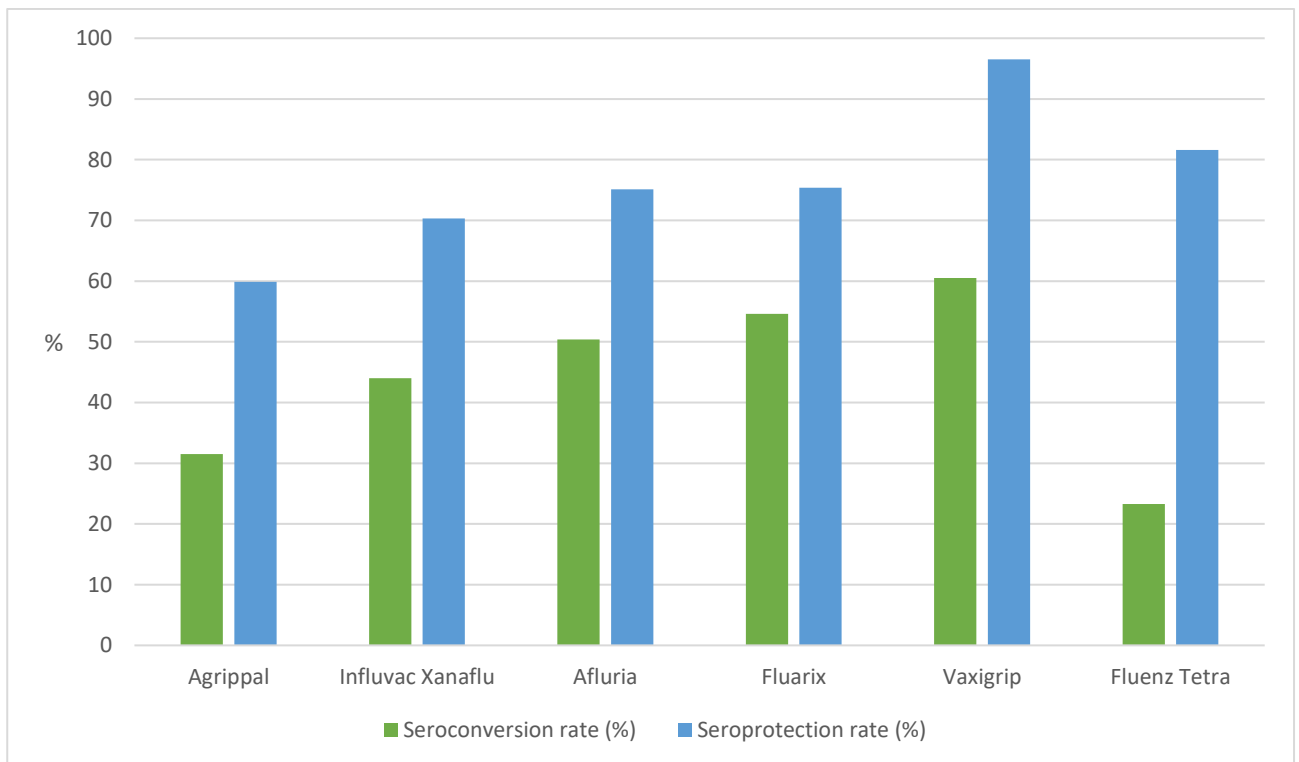
rokotekriittisten ihmisten parissa entisestään lisännyt keskustelua rokotteista. Narkolepsia on tautina keskushermostoperäinen unihäiriö. Yleisesti narkolepsiapotilaan oireisiin kuuluvat poikkeava väsymys ja nukahtelu, nukahtamisen harha-aistimukset, unihalvaukset ja katapleksia. Katapleksia tarkoittaa lihasjänteävyyden molemminpuolista menetystä tunnereaktioiden yhteydessä: narkolepsiaa sairastavalta voi esimerkiksi nauraessa mennä jalat alta.³⁶ Narkolepsian syntymekanismia ei vielä tarkalleen tunneta.³⁷

Narkolepsia on harvinainen tauti. Länsimaissa sen esiintyvyyden arvioidaan olevan 20–50 tapausta sataatuhatta henkilöä kohden.³⁶ Vuonna 2010 narkolepsian ilmaantuvuus kasvoi lapsilla ja nuorilla Suomessa edelliseen vuoteen verrattuna 17-kertaiseksi. Verrattaessa Pandemrix-rokotettuja ja rokottamattomia ilmaantuvuus rokotetuilla oli 12-kertainen rokottamattomiin verrattuna.³⁸ Samankaltaista nousua havaittiin myös muissa Euroopan maissa, esimerkiksi Ruotsissa, Norjassa, Ranskassa, Irlannissa ja Iso-Britanniassa.³⁶ Merkittävää ilmaantuvuuden nousua tapahtui myös esimerkiksi Kiinassa, jossa rokote ei ollut merkittävässä käytössä, joten Pandemrix-rokotteella tuskin pystytään selittämään ilmaantumisen nousua kokonaan. Sekä Kiinassa että Euroopassa narkolepsian ilmaantuvuus laski H1N1-pandemian jälkeen takaisin aiemmalle tasolle.³⁹

Narkolepsian lisääntymisen syistä H1N1-pandemian ja Pandemrix-rokotteen käytön yhteydessä on esitetty monia teorioita, mutta varmaa tietoa ei ole vielä saatu. H1N1-infektion ajateltiin olevan osasyynä narkolepsian lisääntymiselle, mikä olisi selittänyt kasvun Kiinassa rokotteesta riippumatta. Tutkimuksissa ei kuitenkaan löydetty narkolepsiapotilailta merkkejä virusinfektiosta kuin hyvin pieneltä osalta, joten virusinfektiolla ei todennäköisesti ole osaa narkolepsiariskin lisääntymisessä.^{38,39} Vallitsevan teorian mukaan aiheuttaja olisi Pandemrix-rokotteen osa. Samaa tehosteainetta on käytetty myös muissa rokotteissa ilman narkolepsian esiintyvyyden lisääntymistä, joten syypää on todennäköisesti rokotteen tietty virusantigeenirakenne.⁴⁰ Tehosteaine on tosin saattanut avustaa tämän antigeenin aiheuttamaa reaktiota, joka on aiheuttanut epäspesifisen autoreaktiivisen vasteen, joka taas on aktivoinut narkolepsian puhkeamisen.³⁶ Tutkimuksissa rokotetuilla narkolepsian saaneilla henkilöillä on havaittu suurempi IgG-vaste Pandemrix-rokotteen pinta-antigeeneille kuin henkilöillä, jotka eivät saaneet narkolepsiaa. Lisäksi kaikkien suomalaisten tutkittujen narkolepsiapotilaiden huomattiin kantavan samaa genotyyppiä HLA DQB1*06:02, joka on tunnetusti lisännyt riskiä narkolepsialle.^{36,41} Rokotteiden aiheuttama narkolepsia on todennäköisesti yhdistelmä rokotteen antigeeneistä, riskiä lisäävästä genotyypistä ja voimakkaasta tulehdusreaktiosta rokotteelle.

5. Tulokset

Kirjallisuuskatsauksen tuloksista on koottu kolme havainnollistavaa kaaviota, kaaviot 1,2 ja 3. Kaavioissa on vertailtu serokonversiota (seroconversion rate), joka kertoo, kuinka suurella osalla tutkittavasta joukosta rokote on nostanut veren vasta-ainetasot nelinkertaiseksi verrattuna tilanteeseen ennen rokotusta. Toinen vertailtava arvo (seroprotection rate) kertoo, kuinka suurella osalla tutkimusjoukosta on todennäköinen suoja tutkittua influenssavirusta vastaan. Immuunisuojaaja tutkittaessa etsitään suurin seerumin laimennos, jonka vasta-aineet pystyvät vielä estämään hemagglutinaation. Rajana pidetään 1:40 laimennosta, eli jos reaktio vielä tässä laimennoksessa estyy, voidaan todeta tällä henkilöllä olevan immuunisuojaaja tutkittua virusta vastaan. Kaikissa taulukoissa jokaiset keskiarvot on painotettu tutkimusten otoskoon mukaan.

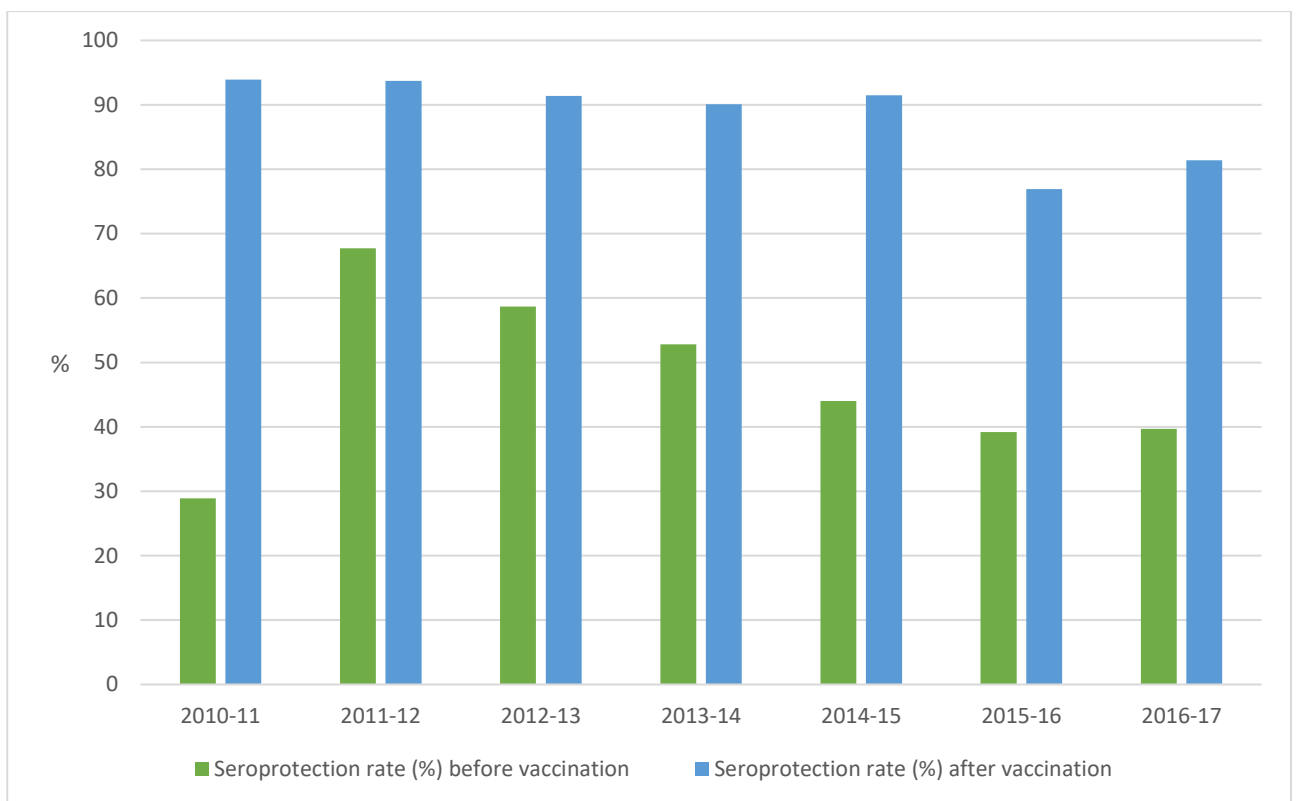


Kaavio 1. Eri rokotevalmisteiden aiheuttama immuunisuoja rokotamisen jälkeen ja serokonversio.⁴²⁻⁵⁵

Ensimmäisessä kaaviossa (kaavio 1) vertaillaan Suomessa saatavilla olevien influenssarokotevalmisteiden serokonversiota ja suojaavaa vasta-ainetasoa rokotteen antamisen jälkeen. Tutkimuksia on valittu neljatoista kappaletta kausilta 2010–17. Agrippal-rokotevalmisteella (N=150) oli pienin rokotuksen jälkeinen vasta-ainetaso. Vain 59,9 prosentilla rokotetuista oli suoja tutkittuja influenssaviruksia vastaan. Serokonversion Agrippal on saanut aikaan 31,5 % rokotetuista.

Seuraavana taulukossa on Influvac Xanaflu, jonka otoskoko oli pienin (N=56). Serokonversio tapahtui 44,0 prosentilla rokotetuista ja suojaavan vasta-ainetason sai 70,3 %.

rokotevalmisteella 50,4 prosentilla saatiin aikaan serokonversio (N=3159) ja 75,1 prosentilla suojaava vasta-ainetaso (N=1455). Fluarix-rokotevalmisteella (N=229) osuudet olivat serokonversiossa 54,6 % ja riittävässä vasta-ainetasossa 75,4 %. Vaxigrip-rokotevalmiste sai parhaat arvot tutkimuksen rokotteista. Tutkituista henkilöistä (N=2139) serokonversio tapahtui 60,5 prosentilla ja suojaavan vasta-ainetason sai 96,5 %. Viimeisenä taulukossa on ainut elävää virusta sisältävä rokote Fluenz Tetra, jota annetaan pienille lapsille. Otoksesta (N=217) ainoastaan 23,3 prosentilla tapahtui serokonversio, kun taas 81,6 prosentilla oli suojaava vasta-ainetaso rokotteen antamisen jälkeen.

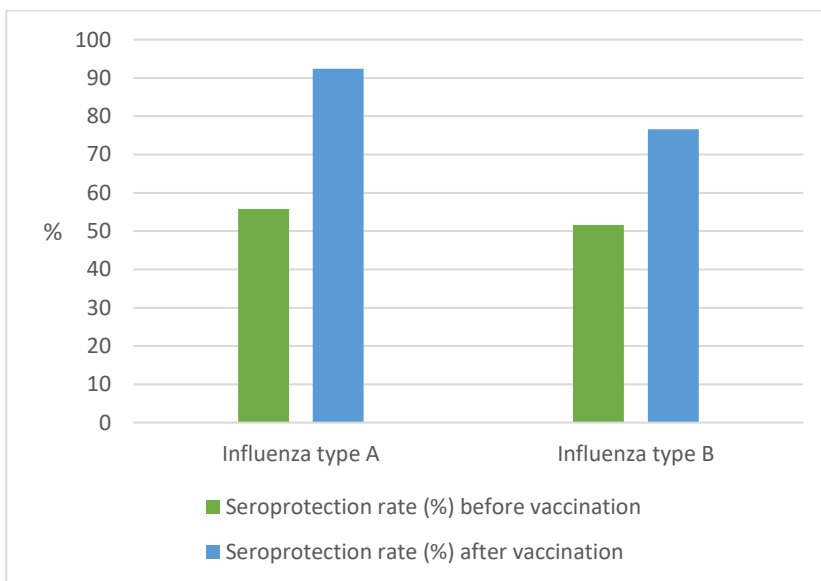


Kaavio 2. Immuunisuojaus ennen rokotusta ja rokotuksen jälkeen vuosina 2010–2017.^{42,44–63}

Toisessa kaaviossa kuvataan influenssakausilla 2010–17 influenssarokotteiden vaikutusta immuunisuojaan. Kaaviossa ei ole influenssarokotteita rajattu valmisteiden mukaan, vaan kaikkia valittujen julkaisujen influenssarokotteita tarkastellaan kausittaisena kokonaisuutena. Tutkimuksia on valittu 21 kappaletta. Vihreät pylväät kertovat, kuinka suurella osalla tutkimushenkilöistä keskimäärin on ollut suoja tutkittuja influenssaviruksia vastaan ennen rokotusta. Siniset pylväät puolestaan kertovat, kuinka suurella osalla rokotetuista on muutamien viikkojen jälkeen riittävä vasta-ainetaso veressä, jotta voitaisiin laskea heillä olevan suoja influenssaa vastaan.

Kaudella 2010–11 ennen rokotetta immuunisuoja omaavia oli vertailuajalla vähiten 28,9 % (N=82), kun taas rokotteen annon jälkeen 93,9 prosentilla (N=310) oli suoja influenssaa vastaan.

2011–12 vastaavat luvut olivat 67,7 % (N=1722) ennen ja 93,7 % (N=1951) jälkeen rokotuksen. Kauden 2011–12 jälkeen ennen rokotetta suojan omaavien osuus lähti laskuun: 2012–13 58,7 % (N=565), 2013–14 52,8 % (N=966), 2014–15 44,0 % (N=390), 2015–16 39,2 % (N=708), 2016–17 39,7 % (N=540). Influenssarokotteen antamisen jälkeen riittävän vasta-ainetason osuus oli myös kausina 2012–15 samankaltainen verrattuna kausiin 2010–12. Tarkemmat osuudet olivat 2012–13 91,4 % (N=633), 2013–14 90,1 % (N=1016), 2014–15 91,5 % (N=377). Kaudella 2015–16 influenssarokotteen antama suoja laski, vain 76,9 % (N=876) rokotetuista sai riittävän vasta-ainetason. Viimeisimmällä tarkastellulla kaudella 2016–17 81,7 prosentilla (N=2118) oli rokottamisen jälkeen suoja influenssavirusta vastaan.



Kaavio 3. Immunisuoja A-tyypin influenssaa ja B-tyypin influenssaa vastaan ennen ja jälkeen rokottamisen vuosina 2010–17.^{42,44–65}

Kolmannessa kaaviossa vertaillaan riittävän vasta-ainetason omaavien osuutta ennen ja jälkeen rokotuksen. Vasemmanpuoleiset pylväät kertovat suojasta A-tyypin influenssaa vastaan ja oikealla olevat palkit suojasta B-tyypin influenssaa vastaan. Julkaisuja valittiin 23 kappaletta influenssakausilta 2010–2017.

Tutkituista henkilöistä 55,8 prosentilla (N=4973) oli suoja kauden A-tyypin influenssaviruksia vastaan ennen kyseisen kauden influenssarokotteen saamista. Rokotteen jälkeen suoja A-tyypin influenssalle oli 92,4 prosentilla (N=7341). B-tyypin influenssaviruksille suoja ennen rokottamista todettiin 51,6 (N=4973) prosentilta tutkituista. 76,6 % tutkituista omasi riittävän vasta-ainetason B-tyypin influenssaviruksia vastaan rokotteen antamisen jälkeen.

6. Päätelmät

6.1. Rokotteiden teho

Rokotteita, jotka ovat olleet pitkään käytössä, pidetään yleisesti toimivina. Influenssarokotteita on annettu vuosikymmenien ajan, ja niitä pidetään turvallisina ja toimivina. Kuten katsauksessa nähdään, influenssarokotteiden teho vaihtelee suuresti valmisteiden ja vuosien välillä. Kun vertaillaan ensimmäisen kaavion tapaan serokonversiota, osuuksiin vaikuttaa itse rokotteen lisäksi moni muukin asia. Mikäli tutkittavasta ryhmästä moni on ottanut edeltävinä vuosina rokotteen tai sairastanut influenssan, on heillä jo valmiiksi immuniteettiä tutkittavia viruksia vastaan. Tällöin vaikka rokote toimisi hyvin, vasta-ainetasot eivät välttämättä nelinkertaistu.

Ensimmäisessä kaaviossa (kaavio 1) ensimmäiset viisi rokotevalmistetta noudattavat kuitenkin samaa kaavaa. Sitä mukaa kun serokonversio-osuudet nousevat, myös immuunisuojan omaavien henkilöiden osuus nousee. Kaikkein parhaat arvot ovat Vaxigrip-rokotteella, jonka nelikantainen muoto onkin valittu kansallisen rokoteohjelman influenssarokotteeksi. Ainut rokotevalmisteista, joka ei käyttäydy samalla tavalla muiden kanssa, on viimeisenä taulukossa oleva Fluenz Tetra. Tällä rokotetuista suurella prosentilla on suoja influenssaa vastaan, mutta serokonversio-osuus on pieni.

Pientä serokonversio-osuutta selittää Fluenz Tetra -rokotteen kohderyhmä. Rokotetta annetaan pienille lapsille, joista suuri osa on saanut influenssarokotteen vuosittain kuuden kuukauden iästä alkaen. Lisäksi heille on jo sikiöaikana muodostunut immuunisuojaa äidin rokottamisen kautta, joskin äidiltä saadut vasta-aineet yleensä häviävät yhteen ikävuoteen mennessä. Kaavion luotettavuutta laskee pieni otoskoko osassa tutkimuksista. Lisäksi joinain vuosina WHO:n suositellut rokotevirukset osuvat paremmin kuin toisina vuosina, mikä antaa etua rokotteille, joista tutkimukset ovat valikoituneet hyviltä rokotevuosilta, verrattuna niihin, joista tutkimuksia on enemmän huonoilta rokotevuosilta.

Vuosittain vertailtuna influenssarokotteet lisäävät selvästi vastuskyvyn omaavien osuutta (kaavio 2). Kausilla 2010–15 osuudet liikkuvat hyvillä luvuilla yli 90 prosentissa. Influenssakausi 2014–15 oli kuitenkin raju, vaikka rokotteesta saikin suojan 91,5 %. Seuraava influenssakausi oli myös samankaltainen, ja rokotteesta sai suojan sillä kertaa vain 76,9 %. Influenssakausien vakavuus ei siis täysin riipu rokotevalintojen onnistumisesta.

Riittävän vasta-ainetason omaavien osuus ennen rokottamista nousee hyvin ensimmäisen tarkasteltavan kauden jälkeen, minkä jälkeen se lähtee tasaiseen laskuun. Matalat suojatasot ennen rokotusta 2010–11 selittyvät todennäköisesti H1N1-viruksen tulosta uudeksi kausi-influenssavirukseksi. Tätä virusta vastaan ei vielä suurelle osalle väestöstä ollut ehtinyt muodostua

suoja edellisen kauden aikana, jolloin se alkoi kiertää maailmalla. Hyppäys korkeimpiin rokotusta edeltäviin immuniteettiosuuksiin saattaa myös selittyä H1N1-pandemian seuraamuksilla. Ihmiset ottivat kausi-influenssarokotteen edeltävällä kaudella uuden viruksen takia mahdollisesti herkemmin, minkä vuoksi kaudella 2011–12 tutkittavista monilla oli suoja jo ennestään. Lisäksi kauden alkaessa H1N1 oli kiertänyt maailmassa jo kaksi vuotta, joten yhä useampi oli sairastanut sen. Korkeat immuunisuojatasot ennen rokotusta selittävät varmasti myös sitä, miksi kyseinen 2011–12 influenssakausi jäi hyvin lieväksi. Tämän jälkeen tilanteen normalisoituessa rokotusta edeltävät vasta-ainetasot alkoivat taas vähitellen laskea.

Erot immuunisuojan omaavien osuuksissa A- ja B-tyypin influenssaa vertailtaessa ovat melko luotettavia, sillä otoskoko on useita tuhansia. Selvästi useammilla on ennen ja jälkeen rokotuksen suoja influenssa A:ta kuin influenssa B:tä vastaan. Varsinkin rokotuksen jälkeisessä osuudessa B-tyyppi jää selvästi jälkeen. Yksi selitys tälle on pitkäaikainen kolmikantaisten rokotteiden käyttö ennen nelikantaisten suosiota. Kolmikantaisessa rokotteessa on vain yhtä B-tyypin virusta, joten suoja toisen linjan virusta vastaan ei lisäännä kovin hyvin. A-tyypin virukset aiheuttavat yleensä suurimman epidemian, joten ne myös saavat suurimman huomion. B-tyypin virusten valinta voi lisäksi olla hankalaa varsinkin vuosina, jolloin niiden aiheuttamat infektiot ovat harvinaisia ja ne esiintyvät myöhemmin keväällä. Rokotteet osuvat yleensä hyvin A-tyypin viruksiin, sillä ne ovat yleensä vallitsevia, ja B-tyypin virukset jäävät silloin luonnollisesti vähemmälle huomiolle. Rokotteet kuitenkin lisäävät suojaosuuksia selvästi myös B-tyypin influenssalle.

6.2. Rokotekriittisyys

Rokotekriittisyys on tullut aiempaa voimakkaammin pinnalle Pandemrix-rokotteen aiheuttaman narkolepsian ja sosiaalisen median suosion myötä. Rokotekriittisiä ihmisiä on ollut niin kauan kuin rokotteitakin. Nykyään kuitenkin sosiaalinen media on mahdollistanut jokaisen ihmisen mielipiteen jakamisen koko maailmalle. Samanhenkiset ihmiset löytävät toisiaan ympäri maata ja yhteisissä ryhmissä ruokkivat toistensa käsityksiä rokotteiden vaarallisuudesta.

Toki rokotteilla on omat haittansa, eikä niitä voi väittää täysin turvallisiksi. Lähes aina rokotteesta mahdollisesti aiheutuvat haitat ovat kuitenkin selvästi pienempiä kuin rokotteen estämän taudin haitat. Vain noin yksi kymmenestä tuhannesta saa rokotteesta vakavan reaktion. Yleisiä haittavaikutuksia ovat pistospaikan kipu ja kuumotus. Nämäkin ovat tilastojen valossa harvinaisia, johtuen tosin osittain siitä, ettei pieniä vaivoja raportoida.

Osa rokotekriittisistä henkilöistä kieltää myös rokotteiden toimivuuden. Rokotteilla on heidän mielestään aina jokin muu tarkoitus, kuten asentaa mikrosiru ihmisten seuraamiseksi tai aiheuttaa

sairauksia, joista lääketeollisuus nyhtää rahaa. Rokotteet toimivat isossa mittakaavassa kiistattomasti; kaikki yksittäiset ihmiset eivät välttämättä saa suojaa tautia vastaan. Kuitenkin noin yhdeksän kymmenestä saa sen, joten rokotteiden voidaan todeta tehoavan. Nykyään unohdetaan myös helposti, mitä tauteja rokotteilla on saatu estettyä esimerkiksi isorokkon tapauksessa. Monet nykyajan nuoret eivät enää edes tunne ketään, joka olisi sairastanut esimerkiksi tuhkarokkoa, joten on unohdettu, millaisilta taudeilta nykyään välttyään.

Narkolepsian lisääntyminen Pandemrix-rokotteen yhteydessä on vieläkin pinnalla rokotteista puhuttaessa. Se todennäköisesti vähentää esimerkiksi halukkaiden koronarokotuksen ottajien määrää, jos ja kun se tulevaisuudessa saapuu. Pandemrixin haittavaikutukset ovat lisänneet vettä rokotekriittisten myllyyn. Narkolepsian puhkeaminen on äärimmäisen valitettava tapahtuma, joka oli monen eri tekijän summa. Sitä ei olisi luultavasti havaittu, vaikka rokotetutkimuksia olisi jatkettu pidempään. Narkolepsian lisääntyminen oli todennäköisesti yhdistelmä rokotteen tiettyä pinta-antigeeniä, riskiä lisäävää genotyyppiä ja voimakasta reaktiota rokotteelle.

Rokotteet ovat kuitenkin pääosin hyödyllisiä ja turvallisia, mutta niille löytyy vastustajia, kuten jokaiselle asialle. Rokotekriittiset ihmiset ja rokotukset saavat paljon julkisuutta, sillä nykyään laaditaan skandaalihakuisia otsikoita varsinkin terveyteen liittyvistä asioista.

6.3. Rokotteiden hyödyllisyys

Rokotteiden hyödyllisyys perustuu laumaimmunitettiin. Vaikka kaikille ei tule rokotteesta suojaa, sen saa riittävän moni, minkä ansiosta taudit eivät pääse leviämään yhteiskunnassa. Niin kuin monesti edellä on todettu, rokotteet ovat toimivia. Kansallinen rokotusohjelma on laadittu alan asiantuntijoiden toimesta tarkkaan harkiten, joten sen noudattaminen on jokaiselle yksilölle parhaaksi. Ilman rokotteita maailmalla kiertäisi paljon enemmän vaarallisia tauteja. Rokotteista saatavat haitat ovat paljon harvinaisempia kuin niillä estettävien tautien haitat. Todennäköisyys saada rokotteesta jokin vaarallinen sivuvaikutus on häviävän pieni, sillä rokotteiden testaus on jo nyt todella tarkasti säädelty ja lääketeollisuus erittäin kehittynyttä.

Influenssarokote tarjotaan rokotusohjelmassa pääosin riskiryhmäläisille ja heidän kanssaan toimiville. Tämä ei tarkoita, etteikö muille olisi siitä hyötyä. Mitä useampi sen ottaa, sitä pienemmäksi epidemia yleensä jää. Tutkimustulosten ja julkaisujen valossa voidaan niin influenssarokotteita kuin muitakin rokotteita pitää hyödyllisinä kansanterveyden kannalta.

Lähteet

1. Noda, T. (2011) Native morphology of influenza virions. *Frontiers in microbiology*. 2, 269. [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22291683> Luettu 10.2.2020.
2. Assaad, F. A., Brès, P., Chu, C-M., Dowdle, W. R., Kendal, P., Kilbourne, D., Lam, S. K., Milouchine, V., Nejmi, S., Noble, G., Oya, A., Palese, P., Schild, G. C., Scholtissek, G., Skehel, J. J., Webster, R. G., Yakhno, M. (1980) A revision of the system of nomenclature for influenza viruses: a WHO Memorandum. *Bulletin of the World Health Organization*, 58 (4), 585-591. [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2395936/>. Luettu 10.2.2020.
3. Julkunen, I., Waris, M., Heikkinen, T., Puumalainen, T. (2018) Pandeemiset Influenssarokotevaihtoehdot.
4. Hause BM, Collin EA, Liu R, et al. (2014) Characterization of a novel influenza virus in cattle and swine: Proposal for a new genus in the orthomyxoviridae family. *mBio*. 5 (2), 14-31. [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24595369>. Luettu 10.2.2020.
5. Su S, Fu X, Li G, Kerlin F, Veit M. (2017) Novel influenza D virus: Epidemiology, pathology, evolution and biological characteristics. *Virulence*. 8 (8), 1580. [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.utu.fi/pmc/articles/PMC5810478/>. Luettu 10.2.2020.
6. Caini S, Kroneman M, Wiegers T, Guerche-Séblain CE, Paget J. (2018) Clinical characteristics and severity of influenza infections by virus type, subtype, and lineage: A systematic literature review. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 12 (6), 780. [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.utu.fi/pmc/articles/PMC6185883/>. Luettu 10.2.2020.
7. Jousimaa Jukkapekka, Alenius Heidi, Atula Sari, et al. (2017) Lääkärin käsikirja. 12.painos. Helsinki: Duodecim; 17-52.
8. Chow EJ, Doyle JD, Uyeki TM. (2019) Influenza virus-related critical illness: Prevention, diagnosis, treatment. *Critical Care*. 23, 214. [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.utu.fi/pmc/articles/PMC6563376/>. Luettu 12.2.2020.
9. Green M. S., Swartz T., Mayshar E., et al. (2002) When is an epidemic an epidemic? *The Israel Medical Association journal*. 4 (1), 3-6. [online] <https://www.ima.org.il/MedicineIMAJ/viewarticle.aspx?aid=2351>. Luettu 17.2.2020.
10. Potter C. W., Jennings, Roy. (2011) A definition for influenza pandemics based on historical records. *Journal of Infection*. 63 (4), 252-259. [online] <https://www.sciencedirect.com.ezproxy.utu.fi/science/article/pii/S0163445311001228>. Luettu 17.2.2020.
11. European Centre for Disease Prevention and Control. (2012) Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe 2012. [online] <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/annual-epidemiological-report-2012-2010-data>. Luettu 16.3.2020.
12. European Centre for Disease Prevention and Control. (2013) Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe 2013. [online] <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/annual-epidemiological-report-2013-2011-data>. Luettu 16.3.2020.
13. European Centre for Disease Prevention and Control. (2014) Respiratory tract infections - annual epidemiological report for 2012-13. [online] <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/respiratory-tract-infections-annual-epidemiological-report-2012-13>. Luettu 16.3.2020.

14. European Centre for Disease Prevention and Control. (2014) Seasonal influenza - annual epidemiological report for 2013-14 season. [online] <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-annual-epidemiological-report-2013-14-season>. Luettu 16.3.2020.
15. European Centre for Disease Prevention and Control. (2016) Seasonal influenza - annual epidemiological report for 2014-15 season. [online] <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-annual-epidemiological-report-2014-15-season>. Luettu 17.3.2020.
16. European Centre for Disease Prevention and Control. (2017) Seasonal influenza - annual epidemiological report for 2015-16 season. [online] <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-annual-epidemiological-report-2015-16-season>. Luettu 17.3.2020.
17. European Centre for Disease Prevention and Control. (2018) Seasonal influenza - annual epidemiological report for 2016-17 season. [online] <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-annual-epidemiological-report-2016-17-season>. Luettu 17.3.2020.
18. European Centre for Disease Prevention and Control. (2018) Seasonal influenza - annual epidemiological report for 2017 - 2018. [online] <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-annual-epidemiological-report-2017-18-season>. Luettu 17.3.2020
19. European Centre for Disease Prevention and Control. (2019) Seasonal influenza, annual epidemiological report for 2018–2019. [online] <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-annual-epidemiological-report-2018-2019>. Luettu 17.3.2020
20. Nicholson LB. (2016) The immune system. *Essays in Biochemistry*. 60 (3), 275. [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.utu.fi/pmc/articles/PMC5091071/>. Luettu 18.3.2020.
21. Alam, R. (1998) A brief review of the immune system. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 25 (4), 727-738. [online] <https://www.sciencedirect-com.ezproxy.utu.fi/science/article/pii/S0095454305700841>. Luettu 18.3.2020.
22. Casey, G. (2016) Vaccines - how and why they work . *Kai Tiaki: Nursing New Zealand*. 22 (1), 20-24. [online] <https://search-proquest-com.ezproxy.utu.fi/docview/1799378384?accountid=14774>. Luettu 25.3.2020.
23. Mahanty S, Prigent A, Garraud O. (2015) Immunogenicity of infectious pathogens and vaccine antigens. *BMC Immunol*. 16, 31. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4446803/>. Luettu 25.3.2020.
24. Rokotusohjelma lapsille ja aikuisille - infektioaudit ja rokotukset - THL. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos. [online] <https://thl.fi/fi/web/infektioaudit-ja-rokotukset/tietoa-rokotuksista/kansallinen-rokotusohjelma/rokotusohjelma-lapsille-ja-aikuisille>. Luettu 26.3.2020.
25. Vierula, H. (2018) Pohjoismaiset rokotusasiantuntijat koolla helsingissä. *Lääkärilehti.fi*. [online] <https://www.laakarilehti.fi/ajassa/ajankohtaista/pohjoismaiset-rokotusasiantuntijat-koolla-helsingissa/?public=c5d8ffdfaf568d31174c573d58ce5ef1>. Luettu 30.3.2020.
26. European Centre for Disease Prevention and Control. (2018) Seasonal influenza vaccination and antiviral use in EU/EEA member states. [online] <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-vaccination-antiviral-use-eu-eea-member-states>. Luettu 30.3.2020.
27. Kim H, Webster RG, Webby RJ. (2018) Influenza virus: Dealing with a drifting and shifting pathogen. *Viral Immunology*. 31 (2), 174-183. [online] <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/vim.2017.0141>. Luettu 6.4.2020.

28. European Centre for Disease Prevention and Control. (2019) Types of seasonal influenza vaccine. [online] <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/prevention-and-control/vaccines/types-of-seasonal-influenza-vaccine>. Luettu 4.2.2020.
29. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. (2016) Prevention and control of seasonal influenza with vaccines recommendations of the advisory committee on immunization practices -- united states, 2016-17 influenza season. *MMWR Recommendations & Reports*. 65 (5), 1-52. [online] <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=aph&AN=117754864&site=ehost-live>. Luettu 6.4.2020.
30. European Centre for Disease Prevention and Control. (2019) Availability of influenza vaccines by country in EU/EEA in the 2019/20 season. [online] <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/availability-influenza-vaccines-country-eueea-201920-season>. Luettu 9.4.2020.
31. WHO recommendations on the composition of influenza virus vaccines. WHO Website. [online] <http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/en/>. Luettu 14.4.2020.
32. Mahanty S, Prigent A, Garraud O. (2015) Immunogenicity of infectious pathogens and vaccine antigens. *BMC Immunol*. 16, 31. [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4446803/>. Luettu 6.4.2020.
33. Kaufmann L, Syedbasha M, Vogt D, et al. (2017) An optimized hemagglutination inhibition (HI) assay to quantify influenza-specific antibody titers. *J Vis Exp*. 130, 55833. [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5755515/>. Luettu 15.4.2020.
34. HJ Clothier, N Crawford, MA Russell ², JP Buttery. (2017) Allergic adverse events following 2015 seasonal influenza vaccine, victoria, australia. *Euro Surveill*. 22 (20), 30535 [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5479975/>. Luettu 15.4.2020.
35. Rokotuksen haittavaikutuksesta ilmoittaminen - infektioaudit ja rokotukset - THL. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. [online] <https://thl.fi/fi/web/infektioaudit-ja-rokotukset/tietoa-rokotuksista/haittavaikutukset-rokotuksista/rokotuksen-haittavaikutuksesta-ilmoittaminen>. Luettu 16.4.2020.
36. Sarkanen T, Vaarala O, Julkunen I, Partinen M. (2015) Narkolepsia autoimmuunisairautena. *Duodecim*. 131 (12) 1153-60. [online] <https://www.duodecimlehti.fi/duo12316>. Luettu 16.4.2020.
37. Julkunen I, Partinen M. (2014) Neuroimmunology: Disease mechanisms in narcolepsy remain elusive. *Nature reviews. Neurology*. 10 (11), 616-617. [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25311588>. Luettu 16.4.2020.
38. Melén K, Partinen M, Tynell J, et al. (2013) No serological evidence of influenza A H1N1pdm09 virus infection as a contributing factor in childhood narcolepsy after pandemrix vaccination campaign in finland. *PLoS one*. 8 (8), 68402. [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23950869>. Luettu 16.4.2020.
39. Sarkanen T, Alakuijala A, Julkunen I, Partinen M. (2018) Narcolepsy associated with pandemrix vaccine. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 18 (7), 1-10. [online] <https://search.proquest.com/docview/2047858870>. Luettu 16.4.2020.
40. Partinen M., Kornum BR., Plazzi G., Jennum P., Julkunen I., Vaarala O. (2014) Narcolepsy as an autoimmune disease: The role of H1N1 infection and vaccination. *Lancet Neurology*, The. 13 (6), 600-613. [online] <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S1474442214700754>. Luettu 16.4.2020.
41. Vaarala O, Vuorela A, Partinen M, et al. (2014) Antigenic differences between AS03 adjuvanted influenza A (H1N1) pandemic vaccines: Implications for pandemrix-associated narcolepsy risk. *PLoS one*. 9(12), 114361. [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25501681>. Luettu 16.4.2020.

42. Statler VA, Albano FR, Airey J, et al. (2019) Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children 6–59 months of age: A phase 3, randomized, noninferiority study. *Vaccine*. 37(2), 343-351. [online] <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X18310053>. Luettu 22.8.2020.
43. Treanor, J. T., Albano, F. R., Sawlwin, D. C., Jones, A. G., Airey, J., Formica, N., Matassa, V., Leong, J. (2017) Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine compared with two trivalent inactivated influenza vaccines containing alternate B strains in adults: A phase 3, randomized noninferiority study. *Vaccine*. 35(15), 1856-1864. [online] <https://www.sciencedirect-com.ezproxy.utu.fi/science/article/pii/S0264410X17302918>. Luettu 22.8.2020.
44. Höschler, K., Southern, J., Thompson, C., Warburton, F., Andrews, N. J., Miller, E., Zambon, M. (2018) Responses to live attenuated influenza vaccine in children vaccinated previously with pandemrix (ASO3B adjuvanted pandemic A/H1N1pdm09). *Vaccine*. 36(21), 3034-3040. [online] <https://www.sciencedirect-com.ezproxy.utu.fi/science/article/pii/S0264410X18304869>. Luettu 22.8.2020.
45. Kostinov MP, Cherdantsev AP, Akhmatova NK, et al. (2018) Immunogenicity and safety of subunit influenza vaccines in pregnant women. *ERJ open research*. 4(2), 60. [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29637079>. Luettu 22.8.2020.
46. Seo YB, Choi WS, Lee J, Song JY, Cheong HJ, Kim WJ. (2014) Comparison of the immunogenicity and safety of the conventional subunit, MF59-adjuvanted, and intradermal influenza vaccines in the elderly. *Clinical and vaccine immunology*. 21(7), 989-996. [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24828092>. Luettu 22.8.2020.
47. Wumkes, M. L., van der Walten, A. M. T., et al. (2013) Serum antibody response to influenza virus vaccination during chemotherapy treatment in adult patients with solid tumours. *Vaccine*. 31(52), 6177-6184. [online] <https://www.sciencedirect-com.ezproxy.utu.fi/science/article/pii/S0264410X1301431X>. Luettu 22.8.2020.
48. Principi N, Marchisio P, Terranova L, et al. (2013) Impact of vitamin D administration on immunogenicity of trivalent inactivated influenza vaccine in previously unvaccinated children. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 9(5), 969-974. [online] <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/hv.23540>. Luettu 22.8.2020.
49. Esposito, S., Marchisio, P., Prada, E., et al. (2014) Impact of a mixed bacterial lysate (OM-85 BV) on the immunogenicity, safety and tolerability of inactivated influenza vaccine in children with recurrent respiratory tract infection. *Vaccine*. 32(22), 2546-2552. [online] <https://www.sciencedirect-com.ezproxy.utu.fi/science/article/pii/S0264410X14004241>. Luettu 22.8.2020.
50. Munoz, F. M., Patel, S.M., Jackson, L. A., et al. (2020) Safety and immunogenicity of three seasonal inactivated influenza vaccines among pregnant women and antibody persistence in their infants. *Vaccine*. 38(33), 5355-5363. [online] <https://www.sciencedirect-com.ezproxy.utu.fi/science/article/pii/S0264410X20307040>. Luettu 22.8.2020.
51. Sharma S, Singh VB, Kumar S, et al. (2018) Immunogenicity and safety of the first indigenously developed indian tetravalent influenza vaccine (split virion) in healthy adults \geq 18 years of age: A randomized, multicenter, phase II / III clinical trial. *Hum Vaccin Immunother*. 14(6), 1362-1369. [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6037459/>. Luettu 22.8.2020.
52. Sarsenbayeva G, Volgin Y, Kassenov M, et al. (2017) Immunogenicity and safety of a novel seasonal influenza preservative-free vaccine manufactured in Kazakhstan: Results of a randomized, comparative, phase II clinical trial. *Hum Vaccin Immunother*. 14(3), 609-614. [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5861806/>. Luettu 22.8.2020.
53. Chan, T.-C., Hung, I.,F.-N., Chan, K.-H., et al. (2014) Immunogenicity and safety of intradermal trivalent influenza vaccination in nursing home older adults: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Directors*

Association. 15(8), 607. [online] <https://www-sciencedirect-com.ezproxy.utu.fi/science/article/pii/S1525861014002850>. Luettu 22.8.2020.

54. Narang V, Lu Y, Tan C, et al. (2018) Influenza vaccine-induced antibody responses are not impaired by frailty in the community-dwelling elderly with natural influenza exposure. *Frontiers in immunology*. 9, 2465. [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30405641>. Luettu 22.8.2020.

55. Tsurudome Y, Kimachi K, Okada Y, et al. (2015) Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine in healthy adults: A phase II, open-label, uncontrolled trial in japan. *Microbiology and Immunology*. 59(10), 597-604. [online] <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.utu.fi/doi/full/10.1111/1348-0421.12316>. Luettu 22.8.2020.

56. Olafsdottir TA, Alexandersson KF, Sveinbjornsson G, et al. (2017) Age and influenza-specific pre-vaccination antibodies strongly affect influenza vaccine responses in the icelandic population whereas disease and medication have small effects. *Front Immunol*. 8, 1872. [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5766658/>. A Luettu 22.8.2020.

57. Coleman, B. L., McGeer, A. J., Halperin, S. A., et al. (2012) A randomized control trial comparing immunogenicity, safety, and preference for self- versus nurse-administered intradermal influenza vaccine. *Vaccine*. 30(44), 6287-6293. [online] <https://www-sciencedirect-com.ezproxy.utu.fi/science/article/pii/S0264410X12011723>. Luettu 22.8.2020.

58. Park JK, Lee YJ, Shin K, et al. (2018) Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: A randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 77(6), 898-904. [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5965360/>. Luettu 22.8.2020.

59. Mo Z, Nong Y, Liu S, et al. (2017) Immunogenicity and safety of a trivalent inactivated influenza vaccine produced in shenzhen, china. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 13(6), 1272-1278. [online] <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/21645515.2017.1285475>. Luettu 22.8.2020.

60. Chia-Yuan, C., Ching-Yi, C., Chou-Cheng, L., et al. (2020) Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in healthy subjects aged 3 to 17 years old: A phase III, open label, single-arm study. *Vaccine*. 38(22), 3839-3846. [online] <https://www-sciencedirect-com.ezproxy.utu.fi/science/article/pii/S0264410X20304370>. Luettu 22.8.2020..

61. Montomoli E, Torelli A, Manini I, Giancetti E. (2018) Immunogenicity and safety of the new inactivated quadrivalent influenza vaccine vaxigrip tetra: Preliminary results in children ≥ 6 months and older adults. *Vaccines (Basel)*. 6(1), 14. [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5874655/>. Luettu 22.8.2020.

62. Shirai S, Hara M, Sakata Y, et al. (2018) Immunogenicity of quadrivalent influenza vaccine for patients with inflammatory bowel disease undergoing immunosuppressive therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 24(5), 1082-1091. [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6176891/>. Luettu 22.8.2020.

63. Lee JH, Cho HK, Kim KH, et al. (2019) Evaluation of waning immunity at 6 months after both trivalent and quadrivalent influenza vaccination in korean children aged 6–35 months. *Journal of Korean medical science*. 34(46), 279. [online] <https://search.datacite.org/works/10.3346/jkms.2019.34.e279>. Luettu 22.8.2020.

64. Ji YN, Ye SJ, Saem NL, et al. (2019) Randomized, single-blind, active-controlled phase I clinical trial to evaluate the immunogenicity and safety of GC3114 (high-dose, quadrivalent influenza vaccine) in healthy adults. *Vaccine*. 37(36), 5171-5176. [online] <https://www-sciencedirect-com.ezproxy.utu.fi/science/article/pii/S0264410X19309971>. Luettu 22.8.2020.

65. Belongia, E. A., Levine, M. Z., Olaiya, O., et al. (2020) Clinical trial to assess immunogenicity of high-dose, adjuvanted, and recombinant influenza vaccines against cell-grown A(H3N2) viruses in adults 65 to 74 years, 2017–2018. *Vaccine*.38(15), 3121-3128. [online] <https://www.sciencedirect-com.ezproxy.utu.fi/science/article/pii/S0264410X20302784>. Luettu 22.8.2020.