



TERVEYDEN JA HYVINVOINNIN LAITOS

# Rokotteiden tehosteaineista Tartuntatautikurssi 14.-15.9.2011

Tutkija, rokotusturvallisuuslääkäri Ulpu Elonsalo  
THL, Rokotusohjelmayksikkö

# Rokotteiden koostumus

- **Immunogeenit eli antigeenit eli rokotteiden ns. vaikuttavat aineet**
  - herättävät elimistön immuunivasteen, elimistön puolustusjärjestelmä tunnistaa ne.
  - ovat aktiivisen vastustuskyvyn kehittymiselle tärkeitä taudinaiheuttajia, niiden rakenteiden osasia tai taudinaiheuttajien tuottamista aineista valmistettuja.
- **Antigeeninä käytetään esim.**
  - Eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia
  - Tapetun = inaktivoidun taudinaiheuttajan pieniä palasia, rakenteen osasia tai kokonaisia tapettuja taudinaiheuttajia
  - Toksoideja = taudinaiheuttajan tuottaman toksiinin myrkyttömäksi tehty muoto



# Rokotteiden koostumus

- **Apuaineet**

- Ovat välttämättömiä rokotteiden sopivan koostumuksen, hyvän tehon, helpon käytön ja pitkän säilyvyyden takaamiseksi.
- Tärkein on vesi, johon rokotteiden muut aineosat on liuotettu.
- Muita apuaineita ovat **tehosteaineet eli adjuvantit**, säilytysaineet, emulgaattorit, stabilointiaineet ja pH-indikaattorit.

- **Tuotantoprosessin jäämät**

- Niiden pitoisuus lopullisessa rokotteessa on hyvin pieni laimentumisen ja puhdistusvaiheiden jälkeen.



# Tehosteaineita eli adjuvantteja

- Alumiinisuolet
  - alumiinihydroksidi ja alumiinifosfaatti
- Kantajaproteiinit
  - Difteria- ja tetanustoksoidi
- Mineraaliöljy-pohjaiset
  - FCA ja FIA, eivät enää käytössä ihmisten rokotteissa
- Vesi-öljy –emulsio pohjaiset adjuvantit
  - ASO3 (Pandemiarokote, Pandemrix)
  - MF59 (ei Suomessa olevissa rokotteissa)
- Alumiinisuola + MLP: ASO4
- Virosoomit



# Rokotteiden tehosteaineet eli adjuvantit

- Rokotteiden tehon parantamiseksi vaikuttavat aineet voidaan kiinnittää (adsorboida) esimerkiksi
  - liukenemattomaan alumiinisuoloan
- ja/tai liittää kemiallisesti (konjugoida) kantajaproteiiniin esimerkiksi:
  - difteria- tai tetanustoksoidiin,
  - ei-tyypittyvästä *Haemophilus influenzae* kannasta tehtyyn proteiiniin
- Voidaan yhdistää kaksi `eri adjuvanttia´ -> potentimpi
- Viruksen kaltaiset partikkelit = virosomit, joiden avulla antigeeni esitellään elimistölle



# Rokotteen kehittäminen ja tehosteaineet

- **Rokotekehittelyn aikana** kaikki rokotteen ainesosat tutkitaan erikseen ja yhdessä.
  - Miten kukin komponentti reagoi muiden kanssa?
  - Haitat ja hyödyt.
- **Tarkkaan säädeltyä toimintaa:** rokotteet on tutkittava ja valmistettava Euroopan Farmacopean säädösten mukaan.
- **Jos eläinperäisiä,** puhtaus on tärkeää.
- **Turvallisuusseuranta** ja jatkuu myös markkinoille tulon jälkeen.



# Rokotteen kehittäminen ja tehosteaineet

## Selvitettävä myös

- reaktogeenisuus
- systeemiset vaikutukset:
  - Kuume, muut yleisoireet (vilutus, sairauden tunne, huonovointisuus, lihassäryt, puolustusjärjestelmän liiallinen stimulointi)
- teratogeenisuus, geenitoksisuus.

## Luonnollisesti kuvattava

- Mitä etua tehosteaineesta on?
- Mitä kautta adjuvantti toimii?
- Annosriippuvuus eli optimaalisin annos.



# Tehosteaineista

- Jos useampi tehosteaine samassa rokotteessa, niin jokainen niistä on tutkittava erikseen ja yhdessä antigeenin/ien kanssa sekä vielä koko kokonaisuus.
- Paikallinen siedettävyys, oli annostelureitti mikä tahansa.
- Testattava kuinka reaktogeenisia ne ovat:
  - onko kuumetta tai paikallisreaktioita aiheuttava.
- Testattava voiko olla allergisoiva, voiko aiheuttaa anafylaksiaa (ei ole tarkoitus, että elimistö alkaisi tuottaa vasta-aineita itse tehosteainetta kohtaan).



# Mihin tehosteaineilla pyritään

- Tarkoituksena tietysti parantaa rokotteen tehoa
  - Rokotteiden immunogeenisuuden lisääminen
  - Vasta-ainetasojen nostaminen.
- Rokottamalla aikaan saadaan
  - immunologisen muistin herättäminen → saada pitkäaikainen immuniteetti,
  - T -solujen aktivaatio,
  - B -solut tuottamaan vasta-aineita,
  - Pitkäikäisiä Muisti T- ja B-soluja.



# Tehosteaineen tarkoituksena voi olla

- Antigeenin pysyminen paikalla riittävän pitkään
- Antigeenin esittely kohdesoluille
- Antigeeni+adjuvantin sisäänotto soluihin
- Levittäminen kohdesoluille
- Immunopotentiaatio / modulaatio => elimistön puolustusjärjestelmän aktivoituminen
- Antigeenin suojaaminen hajoamiselta tai eliminaatiolta



# Rokotteet, jotka eivät sisällä tehosteita

- **Eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävät:**
  - BCG-, MPR- ja rotavirusrokotteet
  - Vesirokko, Varilrix, ja keltakuumerokote, Stamaril
  - Lavantautirokotteista, Vivotif p.o.
- **Ns. inaktivoidut rokotteet:**
  - Poliorokote, Imovax polio
  - Kaikki kausi-influenssarokotteet
  - Pneumokokkipolysakkaridirokote, Pneumovax
  - Japaninaivotulehdusrokotteista Japanese Encephalitis Vaccine-GCC eli JEV-GCC
  - Kolerarokote, Dukoral p.o., lavantautirokotteista Typherix ja vesikauhurokotteet
  - Meningokokkipolysakkaridirokote, Mencevax ACWY



# Rokotteet, jotka sisältävät alumiinisuoloja + toksoidin tai muun kantajaproteiinin

- Uudet yhdistelmärokotteet:
  - Ns. viitosrokote, DTaP-IPV-Hib: Pentavac ja Infanrix-polio+Hib
  - Ns. kuutosrokote, DTaP-IPV-Hib+HBV, Infanrix Hexa
- Pneumokokkikonjugaattirokotteet:
  - Prevenar ja Synflorix
- Hib rokotteessa, Hiberix, ei alumiinisuoloa, liitetty pelkkään tetanustoksoidiin
- Meningokokkikonjugaattirokotteet:
  - Neisvac-C ja Menveo



# Rokotteet, jotka sisältävät alumiinisuoloja tehosteaineena

- **Kurkkumätä- (D), jäykkäkouristus- (T), hinkuyskä- ja polio- komponentteja sisältävät rokotteet**
  - Ns. nelosrokote, DTaP-IPV, (Tetravac ja Infanrix-Polio)
  - dtap- (Boostrix) ja dt-rokotteet (diTeBooster)
- **Hepatiitti A (näistä Havrix, ei Epaxal)**
- **Hepatiitti B ja hepatiitti A ja B – yhdistelmärokotteet**
- **Puutiaisaivotulehdus eli TBE-rokotteet**
- HPV-rokotteista Gardasil
- Japaninaivotulehdusrokotteista Ixiaro



# Rokotteet, joissa jokin muu tehosteaine

- Hepatiitti A rokotteista Epaxalissa on influenssaviruksen virosomeja
- HPV-rokotteista Cervarixissa on ASO4-adjuvantti: alumiini + MPL yhdistelmä
- Pandemiarokote (Pandemrix) ASO3-adjuvantti on ns. öljy-vesi -pohjainen tehosteaine, joka koostuu
  - Skvaleenista: liittyy steroidi-kolesterolisynteesiin ja on solukalvojen luonnollinen komponentti
  - DL-alfa-tokoferolista (synteettinen E-vitamiini)
  - Polysorbaatti 80:sta (jauhonparanne)



# Taustatietoa alumiinista

- Alumiini on maapallon kolmanneksi yleisin alkuaine maapallolla
- Sitä on vedessä, maassa ja ilmassa
- Sitä on ruoassa ja hygieniatuotteissa
- Äidinmaidossa 40 µg/l ja äidinmaidonkorvikkeessa 255 µg/l.
- Saamme elimistöömme päivittäin n. 5-15 mg alumiinia pääasiassa ruoan mukana.



# Taustatietoa alumiinista

- Syödystä alumiinista osa on kiinnittynyt fosforiin eikä ole imeytyvässä muodossa.
- > 99 % kulkee kiinnittymättömänä suolistossa.
- Erittäy pääasiassa suoliston kautta, varastoituu luustoon.
- Koko eliniän aikana tapahtuu kumuloitumista.
- Kumuloitumispelko heräsi, kun
  - Aikaisemmin dialyysipotilaille saatiin korkeita alumiinipitoisuuksia (hanavesi) → dialyysi dementia, neurologiset oireet, neurotoksisuus.



# Alumiinisuoloat

## - tuttuja, turvallisia ja käytetyimpiä

- Määritelty ruoan mukana tuleva ns. turvallinen alumiinialtistustaso on 2 mg/kg/pv.
- Suomessa markkinoilla olevissa alumiiniadjuvantillisissa rokotteissa alumiinia on yleensä  $\leq 0,5$  mg / annos -> ei nosta sanottavasti seerumin Al-tasoa eikä ns. kuormita elimistöä
- 66-70 % injektoidusta alumiinista eritetään pois 24 tunnissa, 86 % 13 päivässä ja sitten erittyminen hidastuu.
- Rokotteissa alumiinisuoloja on käytetty 1920-luvulta asti.



# Alumiinitehosteen vaikutusmekanismit

- Inflammaatio injektiopaikassa
- Houkuttelee oikeanlaisia soluja paikalle
- Pitää antigeenin pistosalueella
- Edistää antigeenin sisäänottoa oikeisiin soluihin
  - antigeenin prosessointi ja esittely T-soluille
  - antigeenin sisäänotto B-soluun
- B- ja T-solujen yhteisvaikutus johtaa vasta-ainetuotantoon



# Mitä haittoja alumiiniadjuvantista voi ilmetä?

- Paikalliset reaktiot
  - Viivästynyt yliherkkyysreaktio on harvinainen, ei ole IgE-välitteinen, ei lisää riskiä saada anafylaksiaa
  - Patti pistosalueella, voi kestää useita kuukausiakin
    - Yleensä tällöin on kyse siitä, että rokotetta on päässyt ihonalaiskudokseen
- Steriili absessi on harvinainen
- Ei ole näyttöä siitä, että alumiiniadjuvantti itsessään olisi kuumetta nostava, ei ole karsinogeeninen, eikä teratogeeninen.
- Miltei 100 v kokemuksella on turvallinen.



# Alumiinisuoloat ja steriili absessi

- Absessi todetaan tavallisesti viikkojen, joskus jopa kuukausien kuluttua rokotuksesta. Se on yleensä steriili, vaikka sisältö näyttäisikin märkäiseltä.
- Absessin välttämiseksi pistostekniikkaan kannattaa kiinnittää huomiota. Hyvästä pistostekniikasta huolimatta rokoteainetta voi joskus joutua ihonalaiskudokseen, jolloin ihonalaisen kyhmyn kehittyminen on todennäköisempää.
- Joskus absessi aukeaa, hoidoksi suihkuttelut, antibiootille ei tarvetta, mutta usein se määrätään.
- Ei estä jatkorokottamista.



# Tehosteaineet, ikävä yllätys?

- Useita eri rokotetutkimuksia tehty sekä ASO3 että MF59 –tehosteaineilla eri taudinaiheuttajien kanssa
- Vastaavanlainen skvaleenipohjainen, hieman eri komponentteja sisältävä tehosteaine ollut 10 v käytössä Euroopassa ikäihmisille tarkoitetussa kausi- influenssarokotteessa
  - MF59 käytetty kymmeniä miljoonia annoksia ongelmitta Euroopassa
- 4-19 v lasten ja nuorten narkolepsia, mekanismi?
- Selvittelyssä parhaillaan onko ASO3:lla ja jos on niin minkälainen osuus havaittuun lisääntyneeseen riskiin.



# KIITOS TARKKAAVAISUUDESTA!

