

15.8.2024

Sosiaali- ja terveysministeriö
Taneli Puumalainen
Anni Virolainen-Julkunen

Puolustusvoimat
Richard Lundell
Marjaana Pitkäpaasi

Viite: Täydennyslausuntopyyntöne 19.6.2024 ja viestinne 20.6.2024

Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen lausunto adenovirusrokotteen tehosta, turvallisuudesta, saatavuudesta ja käytettävyydestä

Sosiaali- ja terveysministeriö (STM) on pyytänyt Terveyden ja hyvinvoinnin laitosta (THL) täydentämään kesäkuussa 2024 antamaansa adenovirusrokotetta koskevaa lausuntoa. Lausunto on pyydetty täydentämään tällä hetkellä saatavilla olevilla tiedoilla vakavan adenovirustaudin torjumiseen tarkoitettun rokotteen tehosta, turvallisuudesta, saatavuudesta ja mahdollisesta käytettävyydestä Suomessa. Lausunnon täydennystä pyydettiin keväällä 2024 Suomessa todetun, varuskuntiin keskittyneen, adenovirusepidemian uusiutumisriskiin varautumiseksi ja adenovirusrokotteen mahdollisen tarpeen arvioimiseksi. Lausunto pyydettiin antamaan viimeistään 15.8.2024.

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos on lisäksi vastaanottanut Puolustusvoimilta (PV) pyynnön arvioida oraalisen adenovirusrokotteen käyttökelpoisuutta mahdollisesti varuskunnissa toistuvan adenovirus tyyppin 7 aiheuttaman epidemian ehkäisemiseksi, sekä tällaisen rokottamisen hyötyjä ja riskejä. Koska nämä pyynnöt ovat käytännössä sisällöltään hyvin yhtenevät, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos vastaa niihin molempiin tällä lausunnolla.

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos toteaa lausuntonaan seuraavaa:

15.8.2024

1. Yhteenveto

Suomessa todettiin keväällä 2024 laaja adenovirus tyyppin 7 aiheuttama epidemia, jossa useita varusmiehiä joutui sairaalahoitoon ja näistä osa tehohoitoon. STM pyysi THL:lta selvitystä Yhdysvalloissa valmistetun, rekisteröidyn ja käytetyn vakavan adenovirustaudin torjumiseen tarkoitetun elävän heikennetyn rokotteen tehosta, turvallisuudesta, saatavuudesta ja mahdollisesta käytettävyydestä Suomessa. Julkaistujen vertaisarvioitujen tutkimusten perusteella adenovirustyyppijä 4 ja 7 vastaan kehitetty rokote (4/7 adenorokote) on varsin tehokas. Rokotetta on käytetty yksinomaan Yhdysvalloissa ja sielläkin vain armeijassa. Sen tehoa ja turvallisuutta on ennen laajaa käyttöönottoa tutkittu runsaan 3000 rokotetun aineistolla. Rokotteen turvallisuutta on sen käyttöönoton jälkeen Yhdysvalloissa tutkittu myös vertaamalla 100 000 rokotetun kuuden rokotuksen jälkeisen viikon sairausdiagnooseja ja oireita rokottamattomien vastaavan ikäisten oireisiin. Lisäksi on julkaistu vuosilta 2010–2018 Yhdysvaltain tautivirasto CDC:n ja lääkeviranomaisen FDA:n ylläpitämään passiiviseen rokotteiden haittaseurantajärjestelmään (VAERS) ilmoitettuja haittavaikutuksia. Odottamattomia haittoja ei näissä tutkimuksissa ole tullut ilmi. Tutkijat ovat kuitenkin suositelleet lisää prospektiivisiä tutkimuksia, jotta rokotteen turvallisuusprofiili tulisi vielä paremmin ymmärretyksi, varsinkin pitkäaikaisessa seurannassa. Rokotevirusten tiedetään erittyvän ulosteeseen useita viikkoja. Tämä muodostaa mahdollisen turvallisuusriskin rokotetun immuunipuutteiselle lähipiirille. Jos varusmiesten rokottamiseen ryhdyttäisiin, pitäisi varmistaa, että tällainen lähipiiri ei altistuisi. Immunologisten tutkimusten perusteella rokotteen suojateho kestää pitkään, useita vuosia, joskin tähän saattaa vaikuttaa myöhempi altistuminen kiertäville adenoviruksille. Koska rokotteella ei ole myyntilupaa EU:ssa, alustavien yhteydenottojen perusteella vaikuttaa siltä, että adenovirusrokotetta ei ole mahdollista hankkia yksinomaan Suomeen nopealla aikataululla.

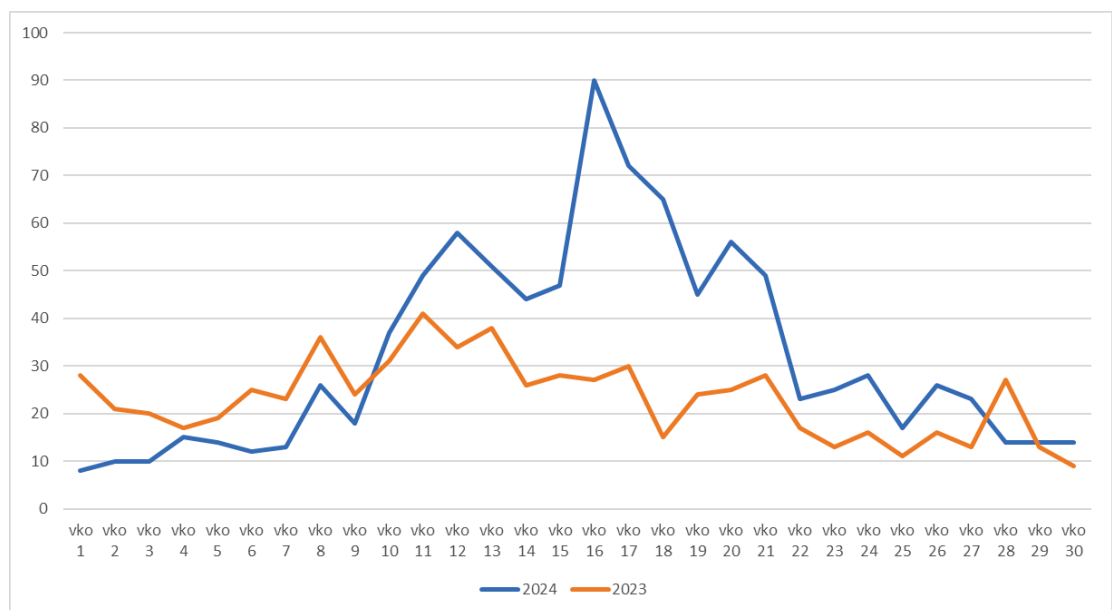
Lausuntoon on koottu julkisesti saatavilla oleva tieto 4/7 adenorokotteen tehosta, turvallisuudesta ja käyttökokemuksista. Myyntiluvan antamiseen EU:ssa ja/tai Suomessa tarvitaan lääkeviranomaisen arvio tehosta ja turvallisuudesta.

15.8.2024

2. Adenovirusinfektion epidemiologinen tilanne Suomessa elokuussa 2024

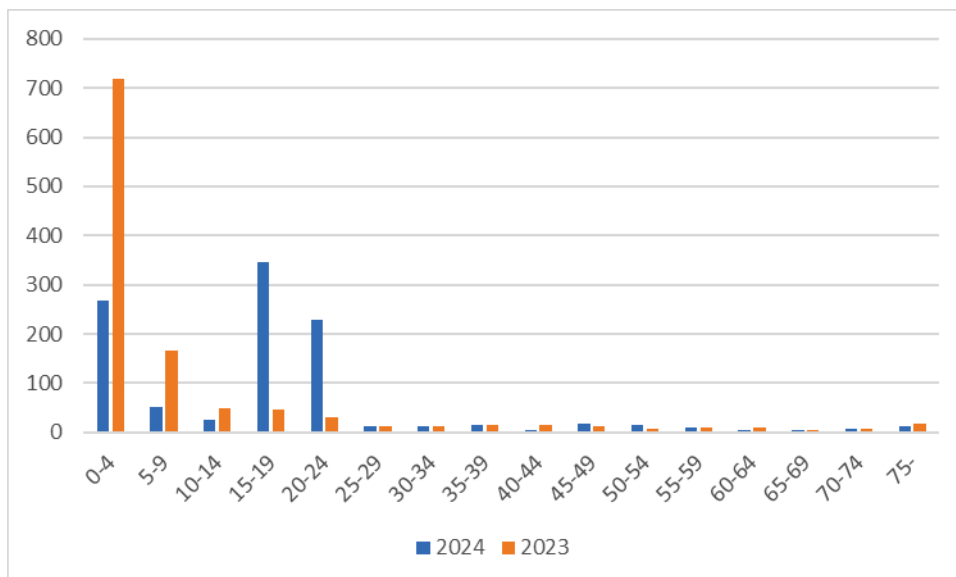
THL antoi STM:lle lausunnossaan katsauksen adenovirusinfektioiden epidemiologiaan ylipäänsä ja tilanteesta Suomessa 13.6.2024 (Liite 1).

Tuon katsauksen jälkeen laboratoriovarmistettujen adenovirustapausten määrä on pysynyt suunnilleen samalla tasolla kuin viime vuonna samana ajankohtana (**kuvio 1**). Ikäryhmissä korostuu viime vuoteen verrattuna varusmiespalvelusikäiset 15–19- ja 20–24-vuotiaat (**kuvio 2**).



Kuvio 1. Vuoden 2024 aikana (9.8.2024 mennessä) tartuntatautirekisteriin kirjatut tapaukset (n = 1030) verrattuna edelliseen vuoteen kalenteriviikoittain.

15.8.2024



Kuvio 2. Vuoden 2024 aikana (9.8.2024 mennessä) tartuntatautirekisteriin kirjatut tapaukset (n = 1030) ikäryhmittäin (vuotta) verrattuna edelliseen vuoteen.

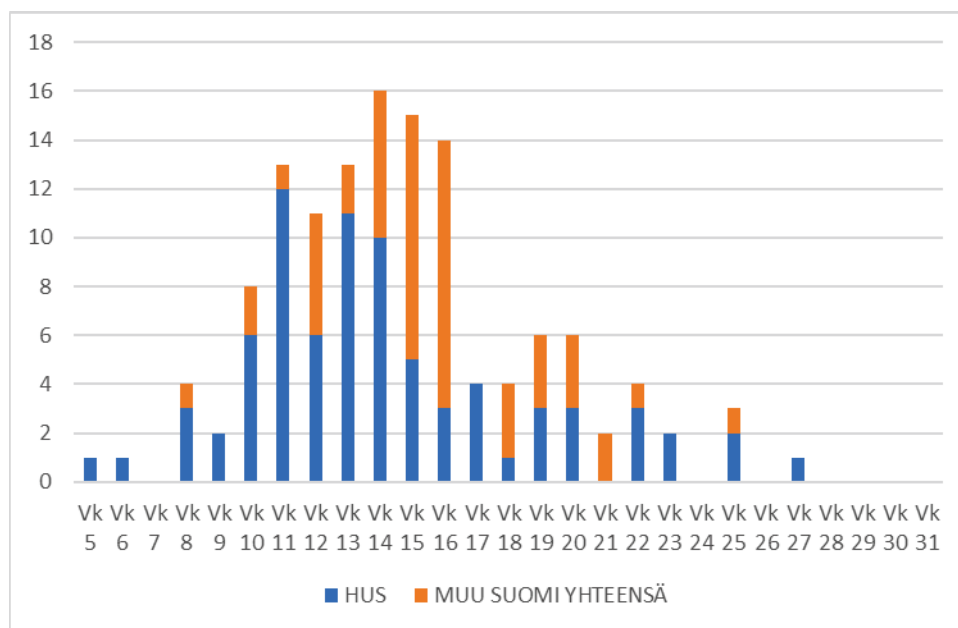
Rekisteripohjaisen seurannan lisäksi THL on seurannut sairaalahoitoon joutuneiden adenoviruspotilaiden määrää yliopistosairaaloiden infektioeläimäköille lähetetyillä sähköpostikyselyillä myös kesän 2024 aikana. Hyvinvointialueet ovat toimittaneet tietoa sairaalahoitoon joutuneista potilaista THL:n tartuntatautieläimäköille rivielistoilla. Tapausmääritelmänä epidemiologisessa seurannassa on ollut ”sairaalahoitoon joutunut potilas, jolla laboratoriovarmennettu adenovirusinfektio”.

Sairaalahoitoisia tapauksia todettiin eniten maaliskuuhuhtikuun aikana. Loppukeväästä tapauksien määrä alkoi vähentyä, ja kesällä on todettu lähinnä yksittäisiä tapauksia. 1.2.-9.8.2024 THL:lle on ilmoitettu yhteensä 130 osastohoitoa vaatinutta tapaus, joista yli puolet on hoidettu HUS-alueen sairaaloissa (79/130; 61 %) (**kuvio 3**). Valtaosa tapauksista on todettu varusmiehillä (78/130; 60 %) tai heidän kanssaan kontaktissa olleilla siviileillä (32/130; 25 %). 16/130 (12 %) tapauksella ei ole tiedossa olevaa kontaktia varusmiehiin tai

15.8.2024

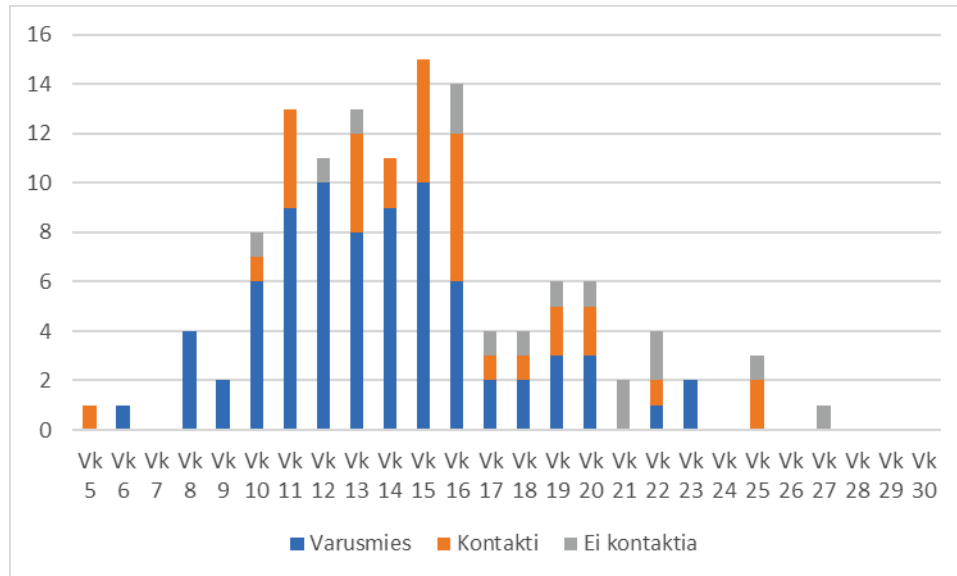
varuskuntiin (**kuvio 4**). Neljän tapauksen mahdollisesta varuskuntakontaktista ei ole tietoa.

Osalla potilaista taudinkuva on ollut vaikea. 30/130 (23 %) potilaista on hoidettu teho-osastolla, ja 10/130 (7,7 %) on tarvinnut kehonulkoista hapetushoitoa (ECMO). 6 potilasta on menehtynyt tautiin.



Kuvio 3. Sairaalahoitoisten tapausten jakautuminen HUS-alueen ja muun Suomen välillä.

15.8.2024



Kuvio 4. Sairaalahoitoisten tapausten jakautuminen varusmiehiin, varusmiesten kanssa kontaktissa olleisiin sekä sellaisiin henkilöihin, joilla ei ole tiedossa varuskuntakontaktia.

THL:n kesäkuussa STM:lle toimittamassa epidemiologislääketieteellisessä katsauksessa on tarkempi kuvaus Suomen viruslöydöksistä ja taudinkuvista serotyyppitietoineen.

3. Elävä heikennetty suun kautta otettava adenovirusrokote

Yhdysvaltain markkinoilla on paikallisen lääkeviranomaisen Food and Drug Administrationin (FDA) hyväksymä yksinomaan Yhdysvaltain armeijan käyttöön, palvelukseen astuville, terveille, ei-raskaana oleville tarkoitettu elävä heikennetty, suun kautta otettava adenovirusrokote. Rokote on rekisteröity 17–50-vuotiaille ja se koostuu yhdestä annoksesta, joka sisältää kaksi erillistä, samalla kertaa nieltävää tablettia, joissa toisessa on elävää heikennettyä adenovirus 4:a ja toisessa adenovirus 7:a. Kussakin tabletissa viruskomponentin vahvuus on vähintään 32 000 kudosviljelmässä infektoivaa annosta (4.5 log₁₀ TCID₅₀). Sen lisäksi tabletissa on laktoosia, mikrokristalloitua selluloosaa, kaliumia sekä

15.8.2024

magnesiumstearaattia. Tabletin ulkokuori koostuu selluloosa-asetaatiftalaatista, alkoholista, asetonista ja risiiniöljystä. Adenovirus 7:a sisältävässä tabletissa on myös väriainetta.

3.1. Rokotteen historia

Jo 1960-luvulla Yhdysvalloissa havaittiin, että suun kautta otettava adenoviruksen serotyyppin 4 elävä heikennetty rokote suojasi adenoviruksen aiheuttamalta taudilta lähes 90 prosenttisesti (Gray & Erdman 2022). Adenovirusinfektioiden kokonaismäärä ei kuitenkaan oleellisesti laskenut rokotettujen keskuudessa, sillä serotyyppin 4 lisäksi tyyppin 7 aiheuttamia infektoita esiintyi huomattavasti. Myös adenovirus tyyppiä 7 vastaan kehitettiin rokote. 4/7 adenorokotetta käytettiin Yhdysvaltojen armeijassa 1970-luvulta aina vuoteen 1999 asti, jolloin valmistaja Wyeth lopetti rokotteen valmistuksen. Adenovirusinfektioiden määrä sotamiesten keskuudessa lisääntyi siinä määrin, että Yhdysvaltain armeija teki vuonna 2001 sopimuksen Barr Laboratories (nykyisin Teva) kanssa samanlaisen rokotteen kehittämisestä ja tuotannosta. Rokote osoittautui immunogeeniseksi ja tutkijoiden mukaan riittävän turvalliseksi pienessä faasi II tutkimuksessa, jossa 30 rokotettua verrattiin 28 placeboa saaneeseen (Lyons 2004). Yhdysvaltain lääkeviranomainen FDA myönsi rokotteelle myyntiluvan armeijan käyttöön vuonna 2011 faasi III teho- ja turvallisuustutkimuksen jälkeen (Kuschnera 2013). Yhdysvaltain armeija on siitä lähtien käyttänyt rokotetta uusille sotamiehille heidän aloittaessa palveluksensa, ja adenovirusinfektiot vakavine komplikaatioineen on pääosin vältetty armeijassa (Yun 2015).

3.2. Rokotteen myyntilupaa edeltävä tehotutkimus

Yhdysvaltain armeija sponsoroi faasi III turvallisuus- ja tehotutkimuksen rokotteen myyntilupaa varten (Kuschnera 2013). Satunnaistetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa uutta 4/7-adenorokotetta annettiin noin 3000:lle ja lumevalmistetta 1000 terveelle alokkaalle. Seuranta-aika oli kaikkineen 8 viikkoa, jona aikana tutkittavat kävivät neljästi tutkimuskäynnillä näytteenotolla ja raportoimassa mahdollisista haittavaikutuksista. Tutkimuksen päävastemuuttujat olivat kuumeinen adenovirus 4:n aiheuttama tauti

15.8.2024

ja seerumin neutraloivien vasta-aineiden serokonversio adenovirus 7:n osalta, koska kyseisen viruksen ei oletettu kiertävän tutkittavien keskuudessa tutkimuksen aikana. Yhteensä 4151 vapaaehtoista alokasta rekrytoitiin tutkimukseen, joista 4040 (97 %) satunnaistettiin ja otettiin mukaan pääanalyysiin. Tutkimuksen aikana havaittiin yhteensä 49 kuumeista adenovirus 4:n aiheuttamaa tautia, joista 48 oli lumeryhmässä ja yksi rokotusryhmässä (ilmaantuvuus 4,76 % rokottamattomilla vs. 0,03 % rokotetuilla). Tästä laskettuna rokotteen tehoksi saatiin 99,3 % (95 % luottamusväli, 96,0–99,9; $P < 0,001$). Serokonversion ilmaantuvuus oli rokotetuilla adenovirus 4 vastaan 94,5 % (95 % LV, 93,4–95,5 %) ja adenovirus 7 vastaan 93,8 % (95 % LV: 93,4–95,2 %). Yli 90 % kaikista tutkimukseen osallistuneista raportoi jonkin etukäteen määritellyn haitan, mutta näiden ilmaantuvuus oli molemmissa ryhmissä sama. Tutkimuksen loppupäätelmä oli, että rokote oli hyvin siedetty. Näiden tulosten perusteella Yhdysvaltain lääkeviranomainen FDA antoi rokotteelle myyntiluvan vuonna 2011. Lääkeviranomaisen hyväksymän tuotteen selostetta on viimeksi muutettu lokakuussa 2019 (FDA 2019).

3.3. Rokotteen vaikuttavuus

4/7 adenorokotteesta on julkaistu rokotteen rekisteröintiä varten 2000- ja 2010-luvulla toteutettujen faasi I ja III satunnaistettujen ja lumekontrolloitujen tutkimusten tuloksia (kts. yllä). Rokotteen rekisteröinnin ja laajan käyttöönoton jälkeen Yhdysvaltain armeijan infektioseurannan tuloksia julkaistiin vuosina 2014 ja 2015. Lisäksi vuonna 2016 on julkaistu Yhdysvaltojen rekisteriviranomaisen vaatima turvallisuusseurantatutkimus, vuonna 2019 Yhdysvaltain tartuntatautiviraston turvallisuusraportti ja vuonna 2023 rannikkovartijoiden rokotusten aloittamiseen liittyvä turvallisuusselvitys.

3.3.1. Tehokkuus ja tehon kesto

Faasi III tehotutkimuksessa rokotteen teho oli lähes 100 % (Kuschnera 2013). Armeijan seurantatietojen mukaan, kun rokotukset lopetettiin 1990-luvun lopulla, havaittujen hengitystieinfektioiden määrä kolminkertaistui, osoitettujen kuumeisten adenovirusinfektioiden

15.8.2024

määrä moninkertaistui ja adenovirusinfektio johti kahdeksan sotamiehen kuolemaan (Gray 2000; Russel 2006; Potter 2012). Kun rokotukset aloitettiin uudestaan vuonna 2011, adenovirusinfektioiden määrä romahti puolustusvoimissa: kahden ensimmäisen seurantavuoden 2012–2013 aikana sotamiesten adenovirusinfektioiden ilmaantuvuus laski vuosien 2000–2011 ilmaantuvuudesta 5,8 tapasta per 1000 henkilöviikkoa 0,02 tapaukseen per 1000 henkilöviikkoa (Radin 2014, Yun 2015).

Suojatehon kestosta on tällä hetkellä käytössä ainoastaan vasta-ainepitoisuuden pohjalta tehtyjä analyyseja. Kyseessä on Yhdysvaltain armeijan seeruminäytteiden pohjalta tehty julkaisu, jossa 60 sotamieheltä oli käytössä näytteet ennen 4/7 adenorokotteen antamista, kuukausi sen jälkeen, sekä vuosittain otettuja näytteitä aina kuudenteen rokotuksen jälkeiseen vuoteen asti (Collins 2020). Neutraloivien vasta-aineiden hiipumista nähtiin vain alle 5 prosentilla adenoviruksen tyyppiä 7 vastaan eikä kenelläkään viruksen tyyppiä 4 vastaan; sen sijaan seuranta-aikana vasta-aineissa nähtiin jopa nelinkertaisia geometrisen keskiarvon nousuja ilman oireita, mikä kertoo mahdollisesta homo- tai heterotyyppisestä virusaltistuksesta, joka siten voisi ylläpitää pitkäaikaista suojaa.

Tuoreempia kliinisen suojatehon seurannan lukuja ei ole tällä hetkellä käytettävissä.

3.3.2. Turvallisuus

Rekisteröimiseen tähtäävissä kliinisissä tutkimuksissa 4/7 adenorokote oli hyvin siedetty (Lyons 2008, Kuschnera 2013). Yllä esitellyssä faasi II tutkimuksessa, jossa 30 rokotettua verrattiin 28 placeboa saaneisiin, tyypillisiä haittatapahtumia olivat nenän tukkoisuus, (33 %), yskä (33%), kurkkukipu (27%), päänsärky (20%), vatsakipu (17%), nivelsäryt (13%), pahoinvointi (13%) ja ripuli (13%). Vastaavia oireita esiintyi yhtä paljon rokottamattomilla (Lyons 2008). Oireiden kirjo ja ilmaantuvuus oli rokotetuilla samanlainen kuin rokottamattomilla myös myöhemmin tehdyssä, niin ikään yllä mainitussa faasi III tutkimuksessa (Kuschnera 2013). Myös vakaviksi luokiteltujen haittatapahtumien ilmaantuvuus oli rokotetuilla yhtä

15.8.2024

suuri kuin rokottamattomilla eli 1 %; näitä olivat muun muassa psykiatriset oireet sekä erilaiset onnettomuudet.

Osana lääkeviranomaisen vaatimaa rokotteen rekisteröinnin jälkeistä seuranta Yhdysvaltain armeija toteutti turvallisuustutkimuksen, jossa armeijan seurantajärjestelmän (Defense Medical Surveillance System, DMSS) avulla tarkasteltiin rokotetuilla sotamiehillä esiintyneitä erilaisia mahdollisia haittatapahtumia 42 päivän ajan rokottamisesta (Choudhry 2016). Retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa verrattiin 100 000 rokotteen saaneen sotamiehen terveystapahtumia historialliseen 100 000 rokottamattoman sotamiehen kohorttiin. Etukäteen määriteltujen 20 haittatapahtuman ilmaantuvuudessa ei havaittu merkitseviä eroja. ICD9 mukaisen tautiluokituksen mukaisissa diagnooseissa, joita ei ollut etukäteen määriteltä, havaittiin 19 diagnoosikoodin olevan tilastollisesti merkitsevästi yleisempiä rokotetussa kuin rokottamattomassa kohortissa. Tutkimuksen tieteellinen komitea valitsi näistä 7, joita tutkittiin tarkemmin. Yksilöllisen tapausvalidaation pohjalta rokotetuilla havaittiin enemmän haittoiksi luokiteltavia tapahtumia rokottamattomiin verrattuna kahden tautiluokituksen mukaisessa kokonaisuudessa, joita olivat psoriasis (21 vs. 7 tapausta) ja seerumireaktio (12 vs. 4 tapausta; ICD-9 koodi 999.52 other serum reaction due to vaccination; sekä koodi 999.59 other serum reaction, jotka on tulkittu rokotteen aiheuttamiksi allergisiksi reaktioiksi). Näiden osalta syy-seuraussuhteen varmistus ei kuitenkaan onnistunut, koska erilaisia sekoittavia tekijöitä ei pystytty poissulkemaan samanaikaisten muiden rokotteiden antamisen ja osin puuttuvien terveysmerkintöjen vuoksi. Tutkijat painottivatkin yhteenvedossaan, että tarvitaan lisää prospektiivisiä tutkimuksia tämän havainnon selvittämiseksi.

Vuonna 2019 julkaistiin ne haittatiedot, joita oli ilmoitettu 10/2010–7/2018 välisenä aikana Yhdysvaltain tautivirasto CDC:n ja lääkeviranomaisen FDA:n ylläpitämään passiiviseen rokotteiden haittaseurantajärjestelmään (VAERS), kun 4/2018 mennessä Yhdysvalloissa oli annettu yhteensä 1,3 miljoonaa annosta uutta 4/7 adenorokotetta (McNeil 2019). Aiemmin havaittujen haittatapahtumien lisäksi ilmoitusten joukossa oli 39 vakavaa tapahtumaa, joiden

15.8.2024

joukossa 8 anafylaksia- ja 12 Guillan Barre tapaista, ja joiden syy-seuraussuhdetta ei sekoittavien tekijöiden (erityisesti samanaikaiset muut rokotukset ja antibiootit) vuoksi kuitenkaan pystytty osoittamaan. Tutkijoiden yhteenveto oli, että adenovirusrokotteen kohdalla vakavien haittatapahtumien osuus kaikista ilmoituksista oli kaksinkertainen muihin puolustusvoimissa annettuihin rokotuksiin verrattuna, mutta mitään odottamatonta ei ilmoitusten joukossa ollut.

Vuonna 2023 julkaistiin lyhyt turvallisuusraportti koskien 10 päivän oireseurantaa, johon osallistui 294 rannikkovartiostossa rokotettua henkilöä. Vertailuryhmää ei ollut. Tulokset olivat hyvin yhteneväiset rokotteen rekisteröintiä edeltävien ja sen jälkeisten tutkimusten kanssa. Rokote oli hyvin siedetty ja mahasuolikanavan oireita ilmaantui tässä tutkimuksessa vähemmän (Iskander 2023).

4. Rokotteen myyntilupa, mahdollisuus hankkia Suomeen sekä logistiikka

4/7 adenovirusrokotteen myyntiluvan haltija ja jakelija on Teva Pharmaceuticals USA (jatkossa Teva). Adenovirusrokotteella ei ole myyntilupaa EU-alueella. THL:n tämänhetkinen käsitys on, ettei Tevalla ole suunnitelmaa hakea myyntilupaa adenovirusrokotteelle Suomeen tai EU-alueelle.

Alustavien yhteydenottojen perusteella vaikuttaa siltä, että adenovirusrokotetta ei ole mahdollista hankkia Suomeen nopealla aikataululla.

5. Mitä rokottamisella voidaan saavuttaa

5.1. Yhdysvaltojen kokemukset adenovirusrokotteen vaikuttavuudesta

Yhdysvalloissa Radinin ym. analyysien perusteella vuoden ympäri annettuna noin 200 000 sotamiehelle 150 dollaria maksava rokote ehkäisisi 6000–13000 oireista adenovirusinfektiota ja 1100–2700 sairaalahoitoa vuosittain. Näiden arvioiden ja aiemman kokemuksen pohjalta Yhdysvalloissa rokottamista pidetäänkin tärkeimpänä keinona

15.8.2024

estää adenovirusinfektioita puolustusvoimissa. Ei-farmaseuttiset toimenpiteet kuten käsien pesu, ilmanvaihto, väljemmät oleskelutilat, sänkyjen samansuuntaisuus nukkumatiloiissa, oireisten kohortointi jne nähdään sekundaarisina ennaltaehkäisyn toimenpiteinä.

Yhdysvalloissa armeija rokottaa edelleen adenovirusrokotteella asepalveluksen aloittavat sekä rannikkovartioston uudet jäsenet heti palveluksen alkaessa. Rokotetut pysyttelevät erillään muusta väestöstä noin 8–12 viikon ajan koulutuksellisista syistä, mistä on hyötyä myös viruksen mahdollisen ulosteeseen erittymisen ja lähimpiin jatkotartuntojen näkökulmasta. Tutkimuksia siitä, kuinka paljon virusta erittyy rokotetun ulosteeseen ja mikä on infektio- ja sairastumisriski esimerkiksi immuunisuppressoidulle lähiomaiselle, ei ole käytettävissä. Yhdysvaltain tartuntatautiviraston CDC:n rokotettavan tiedotteessa varoitetaan, että virusta voi erittyä ulosteeseen 28 vuorokauden ajan (Liite 2). Faasi III tutkimuksessa (Kuschnera 2013) tarttunut elävä rokotevirus (Ad4) aiheutti todetun kuumeisen ylähengitystieinfektion yhdelle plaseboa saaneista.

5.2. Mitä adenovirusrokotteella voisi olettaa saavutettavan Suomessa

Mikäli Suomessa adenoviruksen tyyppi 7:n aiheuttama epidemia edelleen jatkuu, on todennäköistä, että varusmiesten rokottaminen elävällä heikennetyllä adenovirusrokotteen ja paikallisten torjuntatoimien yhdistelmällä voitaisiin epidemia pysäyttää. Vastaavalla tavalla epidemioita on saatu hallintaan Yhdysvalloissa. Koska tietoa ei ole siitä, kuinka pitkään rokotevirus erittyy ulosteessa ympäristöön, rokotetun kohortin olisi pysyttävä erillään muusta väestöstä neljän viikon ajan.

6. Huomioita rokottamiseen adenovirusta vastaan

Mikäli 4/7 adenorokotetta hankittaisiin Suomeen ja mikäli rokote hyväksyttäisiin varushenkilöiden rokotusohjelmaan, on ennen rokotusten aloittamista huomioitava seuraavia seikkoja:

15.8.2024

Rokotteella ei ole EMA:n myyntilupaa Euroopassa, eikä siitä siten ole kertynyt käyttökokemusta Suomessa tai EU/ETA-alueella. Vaikka suurimman osan rokotteen haittavaikutuksista on kuvattu olevan lieviä (kuten päänsärky, hengitystieoireet, nivelkipu, vatsakipu, ripuli ja pahoinvointi), myös vakavammat haittavaikutukset ovat mahdollisia. Osan haitoista voisi ajatella ilmaantuvan myös viiveellä, esimerkiksi autoimmuunireaktiot kuuden kuukauden kuluttua rokotteen ottamisesta. Koska varusmiespalvelus lyhimmillään kestää 165 päivää, on mahdollista, että haittavaikutuksia ilmaantuisi vasta palvelusajan päätyttyä. Tämä olisi otettava huomioon jo rokottamisvaiheessa.

Jotta mahdollisia haittavaikutuksia olisi ylipäättään mahdollista havainnoida, olisi tarkasti suunniteltava, mikä olisi sopiva rokottamisen ajankohta: samanaikaisesti muiden rokotteiden kanssa vai esimerkiksi yhden kuukauden kuluttua muiden rokotteiden antamisen jälkeen.

Suuri osa adenovirusinfektioista on lieviä ja seurantajärjestelmän mahdollisuudet tunnistaa epidemian alku lievien infektioiden perusteella on rajallinen. Olisi vaikeaa arvioida, milloin rokotukset kannattaisi aloittaa ja miten pitkään rokotuksia eri saapumiserille jatkettaisiin. Jos rokotusten tavoitteena olisi jo alkaneen epidemian leviämisen estäminen.

Varusmiehille nykyisin annettavat rokotukset on lueteltu STM:n tartuntatautiasetuksessa. Rokotuksien aloittaminen vaatisi siten asetustekstin päivittämistä.

Kun rokottamisen kohderyhmänä olisivat varusmiehet, olisi todennäköisesti odotettavissa, että aiheesta syntyisi runsaasti keskustelua sekä kysymyksiä, joihin käyttökokemuksen ja riittävän kirjallisuuden puuttuessa ei voitaisi antaa selviä vastauksia. Vaikka rokotuksien ottaminen Suomessa on vapaaehtoista, lain mukaan varusmiespalveluksen suorittamiseen velvoitettuja ovat kaikki asevelvolliset miehet, joilla ei ole perusteluja olla sitä suorittamatta. Rokotteen ottaminen tässä kontekstissa voitaisiin kokea painostavana.

15.8.2024

Kirjallisuuden mukaan ei ole tiedossa, että rokottaminen adenovirustyyppinä 4 ja 7 vastaan lisääisi muiden adenovirustyyppien aiheuttamia infektioita. Koska joukko muita adenovirustyyppinä (esimerkiksi tyypit 1, 2, 3, 5) voivat aiheuttaa ylä- ja alahengitysteiden infektioita, olisi respiratoristen virusten seuranta varusmiehillä myös adenovirusten osalta luonnollista jatkaa.

Pääjohtajan sijainen

Mia Nykopp

Johtaja

Otto Helve

Liitteet

Liite 1. Epidemiologis-lääketieteellinen katsaus Suomen varuskuntien adenovirusepidemiaan ja kirjallisuuteen

Liite 2. Yhdysvaltain CDC:n rokotettavalle jaettava tiedote

Kirjallisuutta

Choudhry A, Mathena J, Albano JD, Yacovone M, Collins L. Safety evaluation of adenovirus type 4 and type 7 vaccine live, oral in military recruits. *Vaccine* 2016;34:4558–4564

Collis PB, Dudding BA, Winter PE, Russell PK, Buescher EL. Adenovirus vaccines in military recruit populations: a cost-benefit analysis. *J Infect Dis.* 1973;128:745–752.

FDA:n hyväksymä adenovirus 4 ja 7 –rokotteen tuoteseloste, 10/2019. <https://www.fda.gov/media/80211/download>

15.8.2024

Gray GC, Goswami PR, Malasig MD, Hawksworth AW, Trump DH, Ryan MA, Schnurr DP, Adenovirus Surveillance group. Adult adenovirus infections: loss of orphaned vaccines precipitates military respiratory disease epidemics. Clin Infect Dis 2000;31:663–670.

Gray GC, Erdman DD. Human Adenovirus Vaccines. Kirjassa Orenstein W. Plotkin's Vaccines. Elsevier Ebooks+ (8th edition), OHCE 2023.

Howell M, Nang R, Gaydos C, Gaydos J. Prevention of adenoviral acute respiratory disease in Army recruits: costeffectiveness of a military vaccination policy. Am J Prev Med 1998;14:168–175.

Hyer RN, Howell MR, Ryan MA, Gaydos JC. Cost-effectiveness analysis of reacquiring and using adenovirus types 4 and 7 vaccines in naval recruits. Am J Trop Med Hyg 2000;62:613–618.

Iskander J, Blanchet S, Springer C, Rockwell P, Thomas D, Pillai S. Enhanced adenovirus vaccine safety surveillance in military setting, United States. Emerg Infect Dis 2023 Jun;29(6):1283–1285. doi: 10.3201/eid2906.230331.

Kuschnera RA, Russell KL, Abujab M, et al. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of the live, oral adenovirus type 4 and

type 7 vaccine, in U.S. military recruits. Vaccine 2013;31:2963–2971.

Lyons A, Longfield J, Kushner R, et al. A double blind, placebo-controlled study of the safety and immunogenicity of live, oral type 4 and type 7 adenovirus vaccines in adults. Vaccine 2008;26:2890–8.

McNeil M, Paradowska-Stankiewicz I, Miller EB, Marquez PL, Seshadri S, Collins Jr LC, Cano MV. Adverse events following adenovirus type 4 and type 7 vaccine, live, oral in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), United States, October 2011–July 2018. Vaccine 2019;37:6760–6767.

15.8.2024

Potter RN, Cantrell JA, Mallak CT, Gaydos JC. Adenovirus-associated deaths in US Military during postvaccination period, 1999–2010. *Emerg Infect Dis* 2012 March;3(18):507–509. DOI: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1803.111238>

Radin JM, Hawksworth AW, Blair PJ, Faix DJ, Raman R, Russell KI, Gray GC. Dramatic decline of respiratory illness among US military recruits after the renewed use of adenovirus vaccines. *Clin Infect Dis* 2014;59(7):962–8.

Russell KL, Hawksworth AW, Ryan MAK, Strickler J, Irvine M, Hansen CJ, Gray GC, Gaydos JC. Vaccine-preventable adenoviral respiratory illness in US military recruits, 1999–2004. *Vaccine* 2006;24:2835–2842.

Yun HC, Young AN, Caballero MY, Lott L, Cropper TL, Murray CK. Changes in clinical presentation and epidemiology of respiratory pathogens associated with acute respiratory illness in military trainees after reintroduction of adenovirus vaccine. *Open Forum Inf Dis* 2015. DOI: 10.1093/ofid/ofv120

13.6.2024

Lääketieteellis-epidemiologinen katsaus adenovirusepidemiasta ja adenovirusrokotteen turvallisuudesta, tehosta ja käyttötarkoituksesta

Adenovirus on DNA virus, josta tällä hetkellä tunnetaan yli 100 virustyyppiä. Nämä jaetaan kahdeksaan ryhmään (A-G). Lisäksi kokogenomisekvenoinnin perustella eri tyyppejä voidaan jakaa alatyyppeihin. Adenovirus aiheuttaa tyypillisesti lieviä, itsestään rajoittuvia ylähengitystienfektioita ja esiintyvyys on suurinta lapsilla. Hengitystieoireiden lisäksi adenovirus voi kuitenkin aiheuttaa muita taudinkuvia, jotka vaihtelevat maha-suolikanava oireista konjunktiviittiin ja keskushermostoinfektioihin. Eri adenovirustyyppit aiheuttavat tälle tyyppille ominaisia taudinkuvia. Adenovirus voi kuitenkin aiheuttaa myös vaikeampaa, jopa hengenvaarallista taudinkuvaa yleensä immuunipuutteisilla ja perussairailta henkilöillä, mutta harvinaisissa tilanteissa myös perusterveillä lapsilla ja aikuisilla.

Adenoviruksen rooli varuskunnissa on merkittävä ja hyvin osoitettu. 1950-luvun puolivälissä on Yhdysvalloista julkaistu useita tutkimuksia adenoviruksen merkittävästä roolista juuri varuskuntaepidemioissa (Woolridge 1956, Hilleman 1957). Adenoviruksen nimeäminen ja määrittely osuvat tähän samaan aikaan, ja varuskuntatapauksilla on ollut siinäkin roolinsa (Rove 1953, Hilleman 1954, Enders 1956). Sittemmin varuskuntaepidemioita on kuvattu Yhdysvalloissa runsaasti (Forsyth 1964, McNamara 1962), aiheuttajina ovat pääasiassa olleet tyypit 7 ja 4 (Dudding 1973, Friedman 1956, Sanzhes 2002), tosin myös mm. tyyppi 14 aiheuttamia epidemioita on kuvattu (Trei 2007). Taudinaiheuttajan samanaikaisesti maantieteellisesti erillään olevissa varuskunnissa on myös julkaisuja (Trei 2007).

Yhdysvalloissa adenovirusta pidetään kaikkein tärkeimpänä varusmiehiä sairastuttavana mikrobina (Russel 2006). Adenovirustyypeille 4 ja 7 on tyypillistä, että ne aiheuttavat oireisia respiratorisia taudinkuvia, ja jopa 80 % uusista alokkaista on saanut oireisen adenovirusinfektion ja joka viides näistä joutunut turvautumaan sairaalahoitoon (Hilleman 1957, Hilleman 1967). Toisen lähteen mukaan juuri adenovirustyyppit 4 ja 7 ovat aiheuttaneet 60 % sairaalahoitoon johtaneista adenovirusinfektioista varuskunnissa (Dudding 1973).

Adenovirustaudin itämisaika on yleensä n. 4–5 vuorokautta mutta vaihtelee 2–14 vrk:n välillä. 25 000 tapauksen perusteella WHO arvioi, että etenkin tyyppi 7 noudattaa noin 10 vuoden sykliä esiintymisessään (Schmitz 1983). Tyyppi 7 todetaan tavanomaisesti kouluikäisistä aikuisiin ja tyyppi 4 puolestaan etenkin aikuisilla (Schmitz 1983). Yhdysvaltalaiskartoituksessa epidemiologia varuskunnissa selittyi pitkälti sillä, että tullessa noin 20–25 % alokkaista eritti tyyppi 4:n adenoviruksia, tämän jälkeen noin 30 % sairastui kuumeiseen adenovirustauttiin ja palvelun loppuessa kaikki olivat serologisesti osoitettuna kohdanneet tyyppi 4:n adenoviruksen (Russel 2005). Huomattavaa oli myös, että tyyppi 4:n vasta-aineet ristireagoivat myös tyyppi 7 kanssa.

13.6.2024

Rokote adenovirus 4 tyyppiä vastaan otettiin käyttöön Yhdysvalloissa, mutta pian tyyppi 7 tuntui valtasi rokotetyypiltä 4 jääneen ekologisen lokeron ja jatkoi epidemioiden aiheuttamista varuskunnissa (Top 1975). Rokotukset yhteisellä tyyppi 4/7 rokotteella alkoivat 1971. Vuonna 1994 rokotevalmistaja lopetti kuitenkin kyseisen suun kautta annettavan rokotteen valmistuksen ja rokotukset jäivät tauolle. Vuodesta 2011 lähtien uutta rokotevalmistetta on annettu Yhdysvalloissa varuskunnissa.

Varuskuntien aiheuttamasta suorasta väestöleviämisestä ei ole julkaisuja

1980-luvulla käsitys oli, että adenoviruksen tyyppi 4 oli vain 2–3 % kaikista adenoviruksista maailmanlaajuisesti (Schmitz 1983, Gomes 1988). Varuskuntaepidemioiden lisäksi se aiheutti epidemioita erinäisissä laitoksissa (Levandowski 1981). Adenovirus 7 katsottiin samaan aikaan aiheuttavan väestössä noin 20 % adenovirustaudista maailmanlaajuisesti (Schmitz 1983), ja senkin tiedettiin aiheuttavan paljon epidemioita (Harris 1971, Straube 1983, Finn 1988). Adenovirus 7:lla on myös havaittu olevan merkittävä rooli alle 5-vuotiaiden lasten sekä immuunipuutteisten henkilöiden vakavissa adenoviruksen aiheuttamissa taudinkuvissa (Similä 1981, Spiegelblat 1983, Cho 1973).

Sekä adenoviruksen laboratoriodiagnostiikka, että etenkin todetun viruksen tarkempi tyypitys on terveydenhuollossa, mm. kohtalaisen korkean hintansa vuoksi, harvinaista esimerkiksi verrattuna influenssadiagnostiikkaan. Adenovirus onkin todennäköisesti taudinaiheuttajana aliraportoitu yleisesti väestössä. Kun tietoa adenoviruksen roolista varuskunnissa oli jo merkittävästi, Yhdysvalloissa herättiin kysymään, onko adenoviruksen rooli muussakin väestössä merkittävä ja leviävätkö varuskuntaepidemiat väestöön. National Institutes of Allergy and Infectious Disease (NIH) rahoitti tutkimuksen adenoviruksen kyvystä levitä ja aiheuttaa epidemioita tavallisessa väestössä. Tutkimuksessa hyödynnettiin nielunäytteitä, serologiaa ja ympäristönäytteitä sekä varuskunnista että niiden ulkopuolelta, jotta transmissiota pystytäisi kuvaamaan mahdollisimman luotettavasti (Gray 2006, 2007). Tutkimuksessa todettiin, että varuskunnissa vuosina 2004–6 merkittävässä roolissa oli adenovirus 4, joka löytyi lähes 93 % tutkituista kuumeisista adenovirusinfektioista (Gray 2007). Sen sijaan varuskuntien ulkopuolisessa väestössä variositeetti oli korkea eli erilaisia adenovirusia oli paljon, eikä varuskunnissa samanaikaisesti yleinen tyyppi 4 noussut merkittävimpien adenovirustyyppien joukkoon. Se vastasi vain alle 5% adenoviruslöydöksistä (Gray 2007).

Adenovirus 7 epidemioita niin varuskunnissa kuin muissakin laitoksissa on kuvattu myöhemmin laajasti mm. Aasiassa ja Afrikassa (Yusof 2012, Gheng 2016, Wang 2023). Monikansallisessa tuhansien sotilaiden harjoituksessa Turkissa todettiin sairastuneen niin ikään satoja henkilöitä adenovirusinfektion seurauksena, osa vakavastikin (Chmielewicz 2005). Kiinalaistutkimuksessa verrattiin seroprevalenssia Kiinassa ja Sierra Leonessa, joissa molemmissa tyyppi 7 on aiheuttanut laitos- ja varuskuntaepidemioita. Seropositiivisia oli noin 60 % tutkituista vajaasta 2500 näytteestä, jotka oli otettu 18–65 vuotiailta vapaaehtoisilta,

13.6.2024

mutta merkittävää oli, että titterit olivat valtaosalla matalia verrattuna esim. adenovirus 5:n tittereihin (Wang 2023). Kiinalaistutkimuksessa myös mainitaan tyyppi 7:n yleistyneen 20 vuoden aikana väestössä serologisten tutkimusten valossa.

Tuoreen adenovirusepidemiologiaa käsittelevän 950 artikkelia käsittävän systemaattisen katsauksen mukaan seuranta-aineistoihin perustuvissa tutkimuksissa adenovirustyyppi 7 oli toiseksi yleisin tyyppi Kiinassa adenovirustyyppi 3 jälkeen. Tarkasteltaessa yksittäisiä epidemioita käsitteleviä julkaisuja suurin osa (46 %) epidemioista oli tyyppi 7 aiheuttamia. Adenovirus 7 epidemiat olivat yleisimpiä aikuisväestössä ja yleisin ympäristö oli varuskunta (Liu 2023).

Suomessa varuskuntaepidemiat ovat olleet hyvin yleisiä

Varhaisia epidemiakuvauksia varuskunnista on julkaistu myös Suomesta (Mäntylä 1965, 1966, 1967). Suomessa varusmiehillä adenovirusinfektiot esiintyivät epidemioina tyypillisesti uusien saapumiserien astuttua palvelukseen, erityisesti helmi–maaliskuussa. Vanhemmissa ikäluokissa tapauksia on vähemmän, ja niitä esiintyy tavallisesti tasaisesti vuoden ympäri. Viime vuosilta varuskuntaepidemioita on niin ikään todettu runsaasti mm. vuonna 2017 Porin varuskunnassa (<https://yle.fi/a/3-9936218>) ja Karjalan prikaatissa Vekarajärvellä keväällä 2016 (<https://www.iltalehti.fi/uutiset/a/2016030221206213>).

Suomalaisessa tutkimuksessa kartoitettiin vuosina 2008–2012 varuskunnissa kiertäneitä adenoviruskantoja (Mölsä 2016). Näytteitä kerättiin varusmiehiltä hengitystieinfektio-oireiden yhteydessä ympäri vuoden yhteensä 3577, joista adenoviruspositiivisia oli 837. Adenoviruskiersi varuskunnissa käytännössä joka talvi ja epidemiahuiput ajoittuivat yleensä maaliskuuhuhtikuulle. Adenoviruksen tyyppi saatiin määritettyä 672/837 näytteen osalta ja valtaosa (487/672; 72 %) oli tyyppiä 4. Toiseksi yleisin tyyppi oli tyyppi 3 (181/672; 27 %). Lisäksi todettiin yksittäisiä tyyppi 1 ja 2 kantoja, mutta ei adenovirustyyppi 7 kanta.

Adenoviruksen alatyppi 7d yhdistetty vakavaan taudinkuvaan

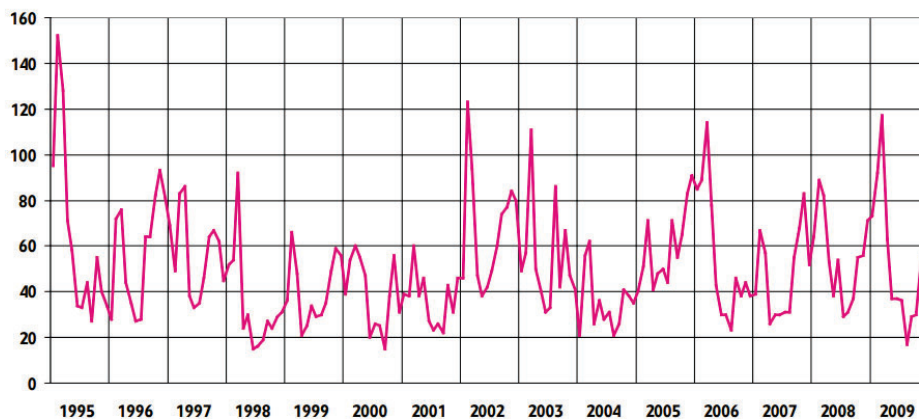
Suomessa kevään 2024 adenovirusepidemian yhteydessä THL:n virologian laboratoriossa on määritetty 25 viruskannan kokogenomisekvenssi ja kaikki ovat olleet alatyyppejä 7d. Suomalaiset kannat ovat pintaproteiinia koodaavan hexon-geenin osalta geneettisesti identtisiä ja geneettisesti hyvin samankaltaisia vuodesta 2009 lähtien USA:sta, Kiinasta ja Venäjältä julkaistujen geenisekvenssien kanssa. Alatyppi 7d on yhdistetty vakavaan taudinkuvaan (Kajon 2016) ja kyseinen kanta on ollut valtatyyppinä myös Yhdysvaltojen Oregonissa 2013–2014 väestössä todettuun adenovirusepidemiaan, jossa tehohoitoon joutuneiden ja menehtyneiden potilaiden osuudet todetuista tapauksista olivat hyvin samankaltaisia, kuin Suomessa käynnissä olevassa epidemiassa (Scott 2016). Ennen Oregonin 2013–2014 epidemia, adenovirus 7d alatyyppejä oli havaittu edeltävästi Kiinassa ja muualla

13.6.2024

Aasiassa vuodesta 2009 lähtien. Ennen vuotta 2009 adenovirus 7d alatyyppejä ei ollut havaittu kahteenkymmeneen vuoteen ja edelliset havainnot olivat Kiinasta 1990 luvulta (Zhao 2014).

Rekisteripohjainen seuranta

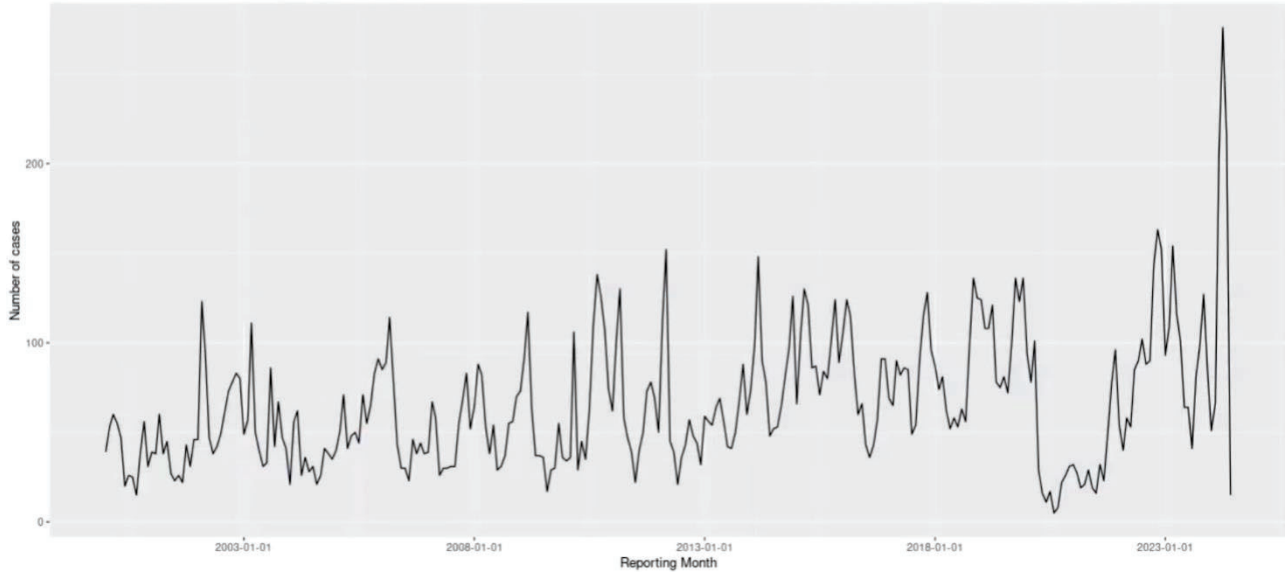
THL on seurannut ja raportoinut adenoviruslöydöksiä tartuntatautirekisterin avulla vuodesta 1995 lähtien. Kotimaisesta rekisteriaineistosta ei ole mahdollista nähdä adenovirustyyppien jakaumaa raportoitujen tapausten joukossa. Alla on kuvaaja vuosien 1995–2009 raportoitujen tapausten kuukausittaisista lukumääristä THL:n julkaisusta Tartuntataudit Suomessa (THL:n Raportti 17/2010).



Alla kuvataan viime vuosien tartuntatautirekisterin löydökset. Kuvaajassa voidaan nähdä korona-ajan vähentyneet raportoinnit, sekä myös viime kuukausien runsaat löydökset. On huomattava, että näytteenottokriteerit eivät viime kuukausina ole vertailtavissa aikaisempiin vuosiin.

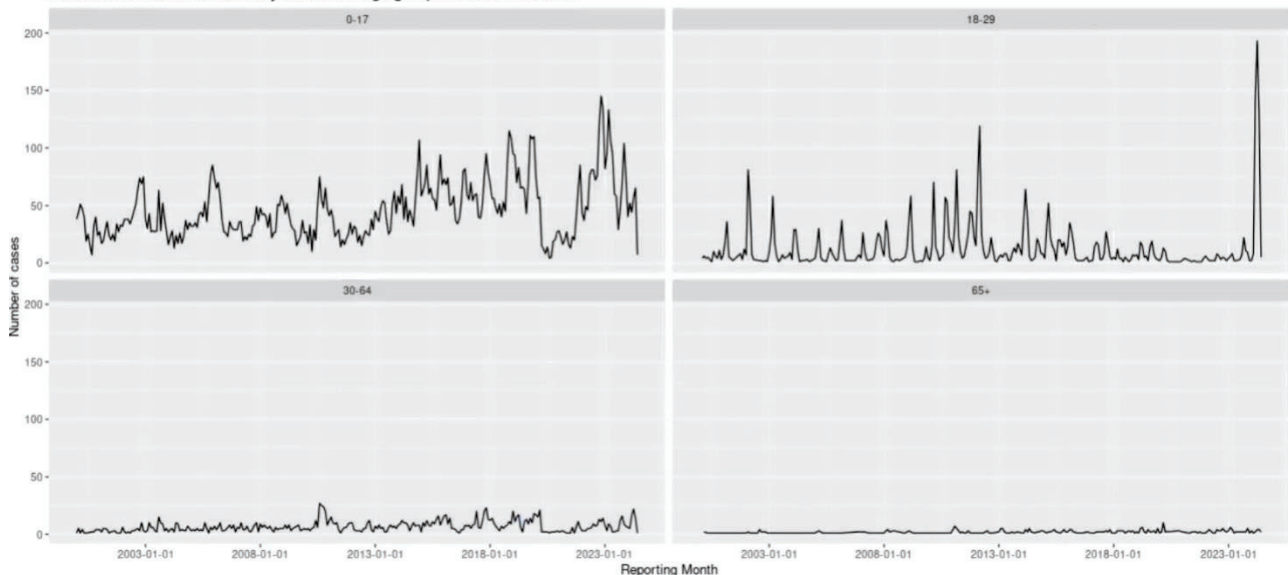
13.6.2024

Adenovirus cases in the NIDR by month from 2000 onwards



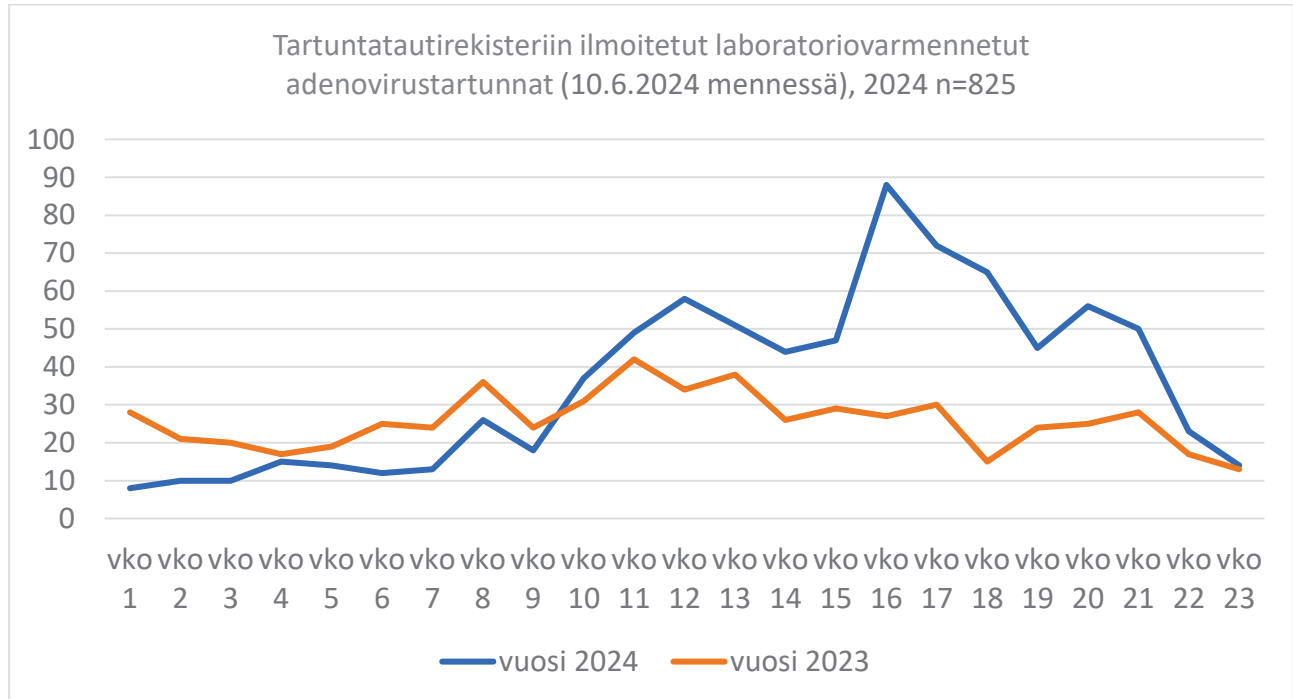
Ikäryhmittäinen tarkastelu alla olevassa ruudukossa osoittaa raportoitujen löydösten osuvan sekä lapsiin, nuoriin että varusmiesikäisiin.

Adenovirus cases in the NIDR by month and age group from 2000 onwards



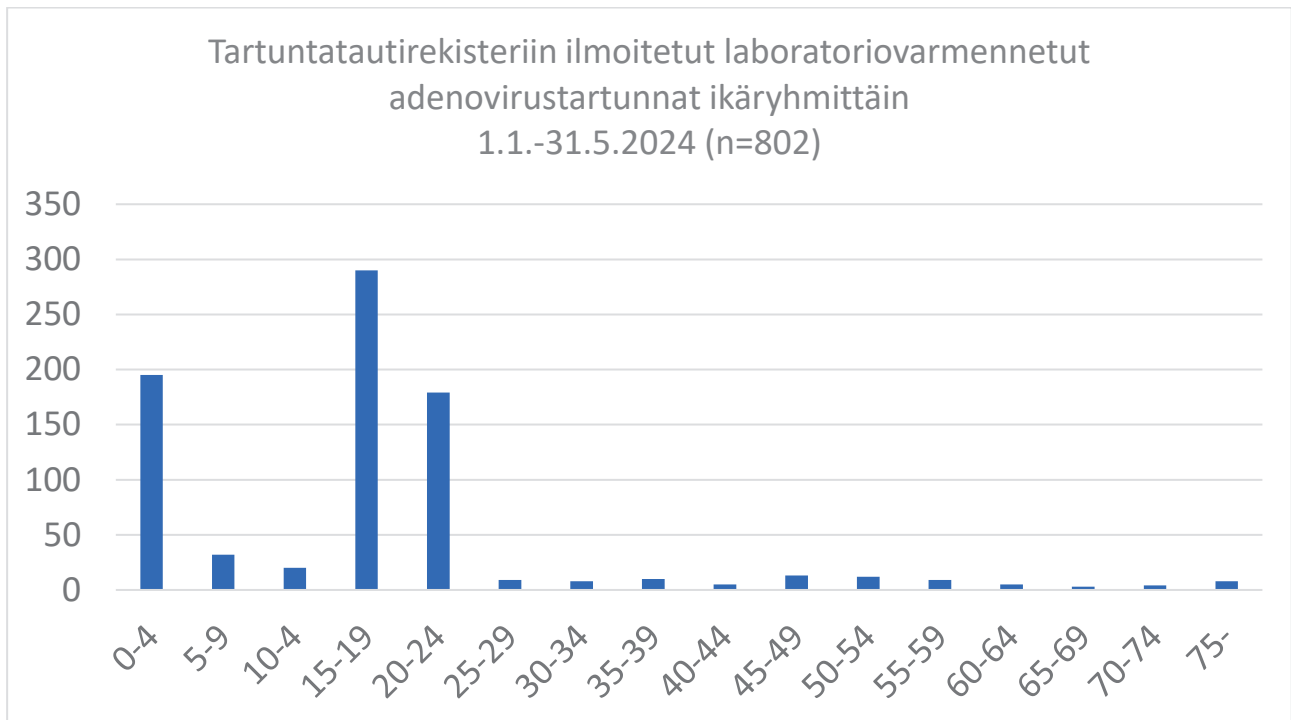
13.6.2024

Vuoden 2024 aikana (10.6. mennessä) tartuntatautirekisteriin kirjattujen tapausten määrä (n=825) verrattuna edelliseen vuoteen kalenteriviikoittain (huom. vko 23 osalta tapausmäärät saattavat vielä hieman lisääntyä kirjautumisviiveen vuoksi)



Vuoden 2024 aikana (31.5.) mennessä tartuntatautirekisteriin kirjatut tapaukset (n=802) ikäryhmittäin.

13.6.2024



Viime vuosilta on tarkasteltu myös hoitoilmoitusrekisteriin (HILMO) kirjattujen erikoissairaanhoidon käyntien lukumäärän seuraaville ICD koodeilla:

Adenovir. aivokalvo-aivotulehd	Adenovirus aivokalvo-aivotulehduksen syynä	THL - Tautiluokitus ICD-10	Tautiluokitus ICD-10 1999	
A85.1+G05.1	Adenovir.enkefal/meliitti	Adenovirusinfektioon liittyvä aivotulehdus/selkäydintulehdus/aivo-selkäydintulehdus	THL - Tautiluokitus ICD-10	Tautiluokitus ICD-10 1999
A87.1	Adenovirus aivokalvotulehduks	Adenovirus aivokalvotulehduksen syynä	THL - Tautiluokitus ICD-10	Tautiluokitus ICD-10 1999
B30.0	Adenovirus sarveiskalvon ja si	Adenovirus sarveiskalvon ja sidekalvon tulehduksen syynä	THL - Tautiluokitus ICD-10	Tautiluokitus ICD-10 1999
B30.1	Adenovirus sidekalvotulehduks	Adenovirus sidekalvotulehduksen syynä	THL - Tautiluokitus ICD-10	Tautiluokitus ICD-10 1999

13.6.2024

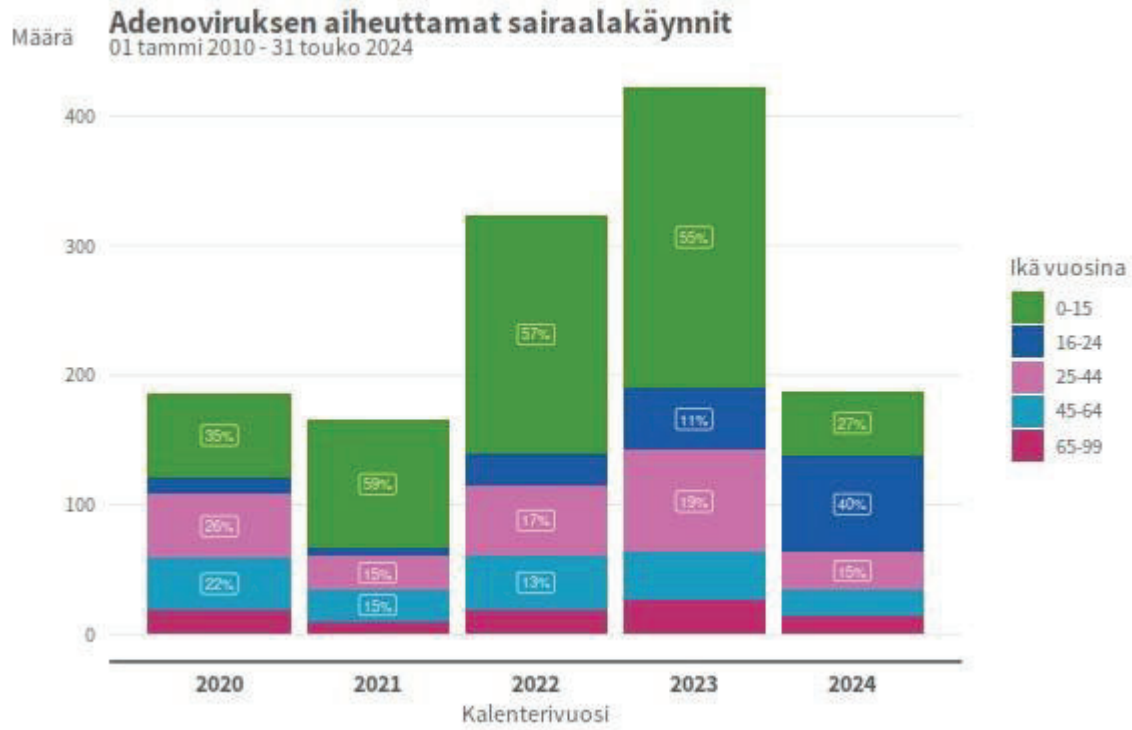
B34.0	Määrittämätön adenovirusinfektio	Määrittämätön adenovirusinfektio	THL - Tautiluokitus ICD-10	Tautiluokitus ICD-10 1999
B97.0	Adenovirus sair. aiheuttama	Adenovirus muussa luvussa luokitetun sairauden syynä	THL - Tautiluokitus ICD-10	Tautiluokitus ICD-10 1999

Alla olevassa kuvaajassa on esitelty käynnit ja hoitojaksot erikoissairaanhoidossa kuukausittain. Eniten kuukausittaisia löydöksiä on ollut vuosina 2017–8.



Vuosittain ja ikäryhmittäin adenoviruslöydökset erikoissairaanhoidossa viime vuosina on esitetty seuraavassa kuvaajassa. Lasten raportoidut löydökset ovat olleet yleisempiä, mutta kuluvana keväänä painopiste on selvästi siirtynyt varusmiesikäisiin.

13.6.2024



Ajassa yllä mainituilla spesifisillä koodeilla poimitut sairaanhoidot alla olevan kuvan tapaan. Kuvassa vasemmalla on pandemiavuodet, jolloin myös adenovirus ilmeisesti kiersi vähemmän, ainakin diagnooseja tehtiin vähemmän. Rajoitusten poistuttua sairaalahoitoja on etenkin lapsilla ja kuluvan vuoden aikana varusmiesikäisillä.



Aktiivinen seuranta

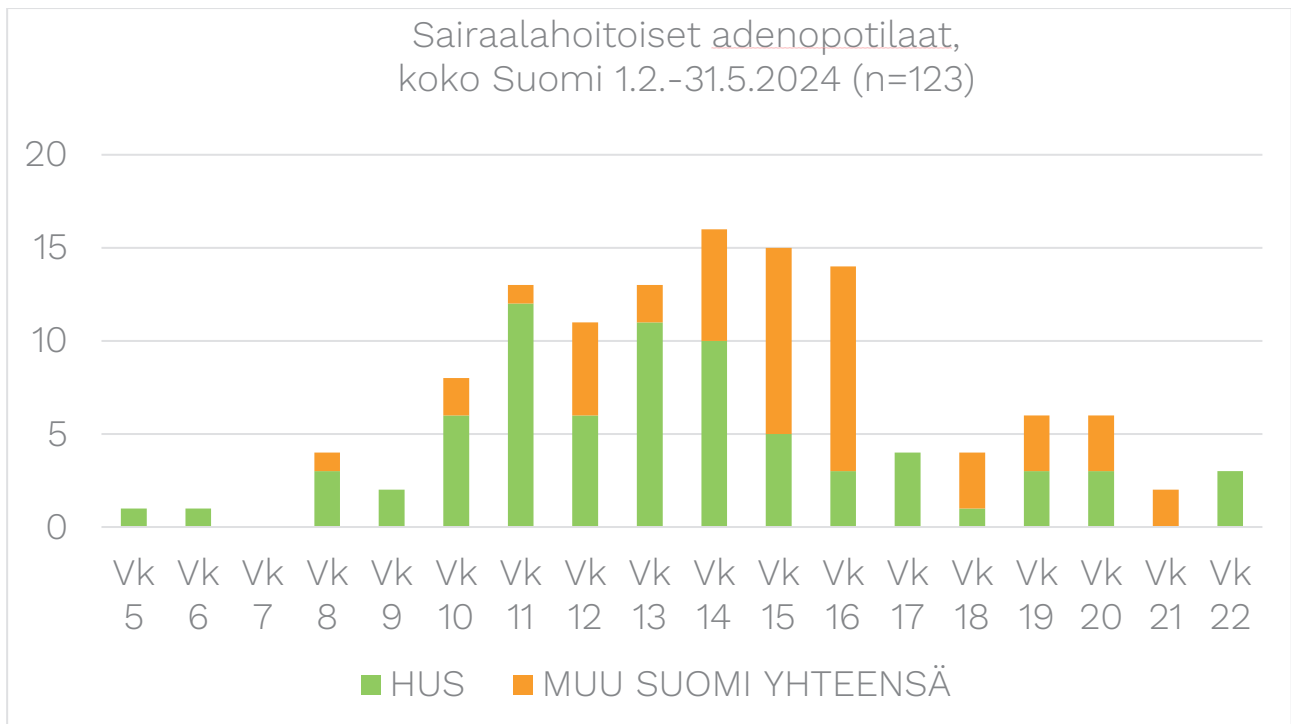
13.6.2024

Rekisteripohjaisen seurannan lisäksi THL on seurannut sairaalahoitoon joutuneiden adenoviruspotilaiden määrää yliopistosairaaloiden infektiolääkäreille lähetetyillä sähköpostikyselyillä. Hyvinvointialueet ovat toimittaneet tietoa sairaalahoitoon joutuneista potilaista THL:n tartuntatautilääkärille rivilistoilla.

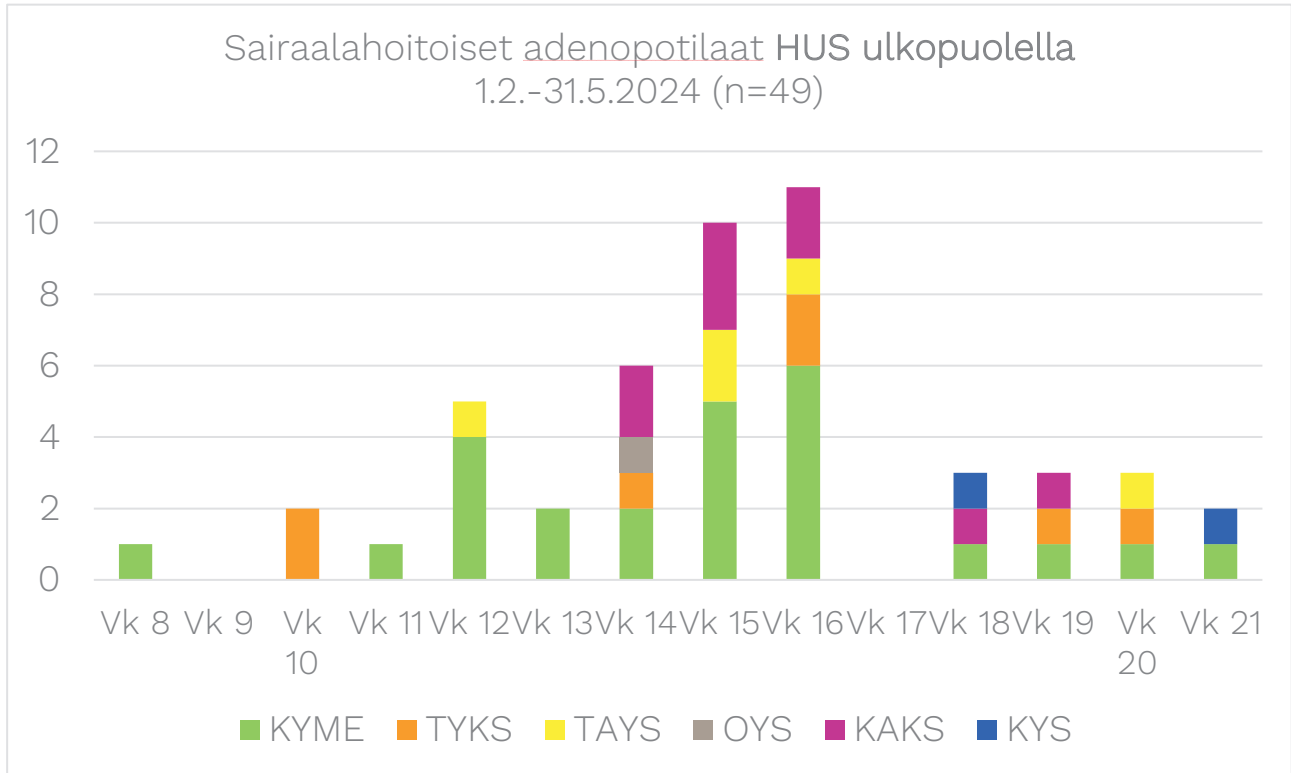
Tapausmääritelmänä epidemiologisessa seurannassa on ollut ”sairaalahoitoon joutunut potilas, jolla laboratoriovarmennettu adenovirusinfektio”.

1.2.-31.5.2024 THL:lle on ilmoitettu yhteensä 123 osastohoitoa vaatinutta tapausta. Yli puolet näistä on hoidettu HUS-alueen sairaaloissa (74/123; 60%). Valtaosa tapauksista on ollut varusmiehiä (75/123; 61%) tai heidän kanssaan kontaktissa olleita siviilejä (30/123; 24%). 13/123 (11%) tapauksella ei tiedossa olevaa kontaktia varusmiehiin tai varuskuntiin. Osalla potilaista taudinkuva on ollut vaikea ja 29/123 (24%) potilaista hoidettu teho-osastolla ja 9/123 (7%) tarvinnut kehonulkoista hapetushoitoa (ECMO). 5 potilasta on menehtynyt.

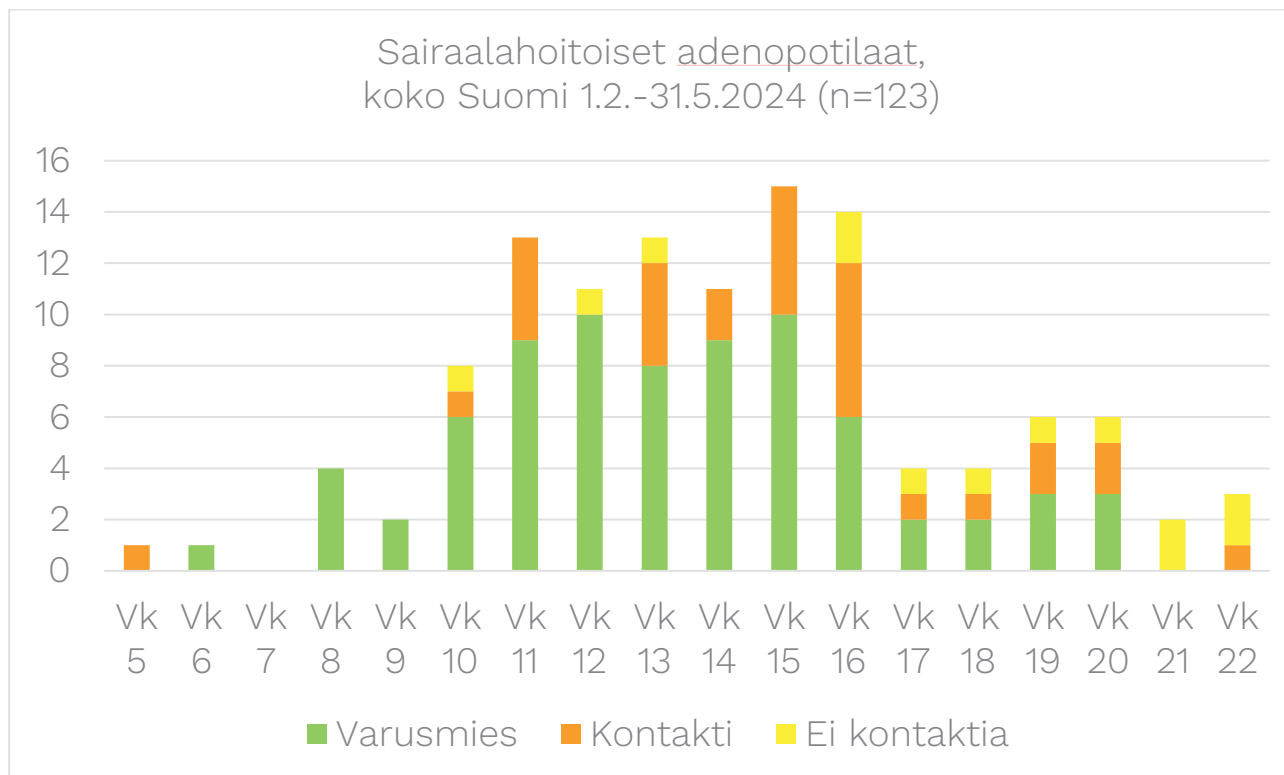
Valtaosa sairaalahoitoon joutuneista potilaista on hoidettu HUS-alueella. Oheisessa kuvaajassa sairaalahoitoon joutuneiden tapausten epidemiakuvaaja, jossa tapaukset on jaoteltu HUS- alueella ja muualla Suomessa sairaalahoitoon joutuneisiin. Lisäksi toisessa kuvaajassa HUS:in ulkopuoliset tapaukset jaoteltuna hyvinvointialueittain / sairaaloittain.



13.6.2024



Valtaosa sairaalahoitoon joutuneista potilaista on ollut varusmiehiä. Oheisessa kuvaajassa sairaalahoitoon joutuneiden tapausten epidemiokuvaaja, jossa tapaukset on jaettu varusmiehiin, varusmiesten kanssa kontaktissa olleisiin sekä sellaisiin henkilöihin, joilla ei ole tiedossa varuskuntakontaktia.



Yhteenveto

Epidemiologiselle tilanteelle tyypillistä on, että laboratoriovarmistettuja adenovirustapauksia on viime vuosikymmeninä ollut eniten lapsilla. Myös sairaalahoidot, joissa adenovirus on hoitoon hakeutumisen pääsyy, ovat olleet yleisimpiä lapsilla. Sekä ilmoitetut tapaukset, että spesifisellä koodilla koodatut sairaalahoidot ovat lisääntyneet 2000-luvulla. Tämä voi selittyä lisääntyneellä diagnostiikalla, tai johtua maltillisesti lisääntyneestä viruskierrosta tai hiukan useammin sairaalahoitoon johtavista taudinkuvista. Sairaalahoitojen valossa voimakas epidemia koettiin edellisen kerran vuonna 2017. Koronapandemian aikana sekä diagnostiikka että viruskierto olivat todennäköisesti aikaisempaa vähäisempää, ja siksi kuluvan vuoden ilmaantuvuutta ei suoraan kannata verrata viiden viime vuoden tilanteeseen. Kuluneen kevään aikana todetut vakavat taudinkuvat sopivat tyyppi 7:n alatyypin 7d aiheuttamaksi.

Kirjallisuus

Cheng Jym. Epidemiology and transmission characteristics of human adenovirus type 7 caused acute respiratory disease outbreak in military trainees in East China. Am J Transl Res 2016; 15;8(5):2331–42.

Chmielewicz B, Benzler J, Pauli G, Krause G, Bergmann F. Respiratory disease caused by a species B2 adenovirus in a military camp in Turkey. J Med Virol 2005 77: 232–7)

Cho CT, Hiatt WO, Behbehani AM. Pneumonia and massive pleural effusion associated with adenovirus type 7. Am J Dis Child 1973; 126 (1): 92–4.

13.6.2024

Dudding, BA ym. Acute respiratory disease in military trainees: the adenovirus surveillance program. *Am J Epidemiol* 1973; 97(3): 187–98.

Enders JF ym. Adenoviruses": Group Name Proposed for New Respiratory-Tract Viruses. *Science*. 1956; 124(3212): 119–120

Finn A, E. Anday, G.H. Talbot An epidemic of adenovirus 7a infection in a neonatal nursery: course, morbidity, and management. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1988; 9 (9): 398–404.

Forsyth BR ym. Patterns of adenovirus infections in Marine Corps personnel II. Longitudinal study of successive advanced recruit training companies *Am J Hyg* 1964; 80: 343–355

Friedman M ym. Studies on acute respiratory illness in naval recruits, with emphasis on the adenoviruses (APC-RI). *J Infect Dis* 1956; 99 (2): 182–187.

Gomes SA ym. Genome analysis of adenovirus 4a, a causative agent of pharyngoconjunctival fever and respiratory diseases in Brazil. *J Med Virol* 1988; 26(4): 453–459.

Gray GC. Adenovirus Transmission—Worthy of Our Attention, *The Journal of Infectious Diseases* 2006;194(7): 871–873, <https://doi.org/10.1086/507435>

Gray GC, ym. Genotype Prevalence and Risk Factors for Severe Clinical Adenovirus Infection, United States 2004–2006, *Clinical Infectious Diseases* 2007;45 (9): 1120–1131. <https://doi.org/10.1086/522188>

Harris D ym. Viruses and disease 3. An outbreak of adenovirus type 7A in a children's home. *Am J Epidemiol*, 1971: 93 (5): 399–402

Hilleman MR, Werner JH. Recovery of new agent from patients with acute respiratory illness *Proc Soc Exp Biol Med* 1954; 85 (1): 183–188

Hilleman MR. ym. Appraisal of occurrence of adenovirus-caused respiratory illness in military populations. *Am J Epidemiol* 1957; 66 (1): 29–41, <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a119882>

Hilleman MR. Epidemiology of adenovirus respiratory infections on military recruit populations, *Ann N Y Acad Sci* 1967; 67: 267–272.

Kajon AE, Ison MG. Severe Infections with Human Adenovirus 7d in 2 Adults in Family, Illinois, USA, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(4):730–733. <https://doi.org/10.3201/eid2204.151403>

Levandowski RA, Rubenis M. Nosocomial conjunctivitis caused by adenovirus type 4 *J Infect Dis* 1981;143 (1): 28–31

Liu Mei-Che , Xu Qiang, Ting-Ting Li, Tao Wang, Bao-Gui Jiang, Chen-Long Lv, Xiao-Ai Zhang, Wei Liu, Li-Qun Fang Prevalence of human infection with respiratory adenovirus in China: A systematic review and meta-analysis. *Plos Neglected Tropical Diseases*. Feb 22, 2023. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011151>

13.6.2024

McNamara MJ ym. Patterns of adenovirus infection in the respiratory diseases of naval recruits A longitudinal study of two companies of naval recruits. *Am Rev Respir Dis* 1962; 86: 485–497.

Mäntyjärvi R, Halonen P, Cantell K, Lapinleimu K, Lahikainen E, Peltonen T, Vuori M, Seppä U, Lumme R, Somer P. Studies in viral respiratory infections among Finnish servicemen. *Ann Med Exp Biol Fenn.* 1967;45(4):442–6. PMID: 4300126.

Mäntyjärvi R, Lahikainen EA. Varusmiesten hengotstieoireiston epidemiologia. *Ensiraportti Turun varuskunnasta. Sotilaslaak Aikak.* 1965;40(4):142–6.

Mäntyjärvi R. Adenovirus infections in servicemen in Finland. *Ann Med Exp Biol Fenn.* 1966;44:Suppl 4:1-43. PMID: 4287775.

Mölsä M, Hemmilä, H, Rönkkö E, Virkki M, Nikkari S, Ziegler T. Molecular characterization of adenoviruses among finnish military conscripts *J. Med. Virol.* 88:571–577, 2016

Rowe WP ym. Isolation of a cytopathogenic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture. *Proc Soc Exp Biol Med* 1053;84 (3): 570–573.

Russell KL, ym. Vaccine-preventable adenoviral respiratory illness in US military recruits, 1999–2004, *Vaccine* 2006; 24 (15): 2835–2842, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.12.062>

Räty R, Kleemola M, Melén K, Stenvik M, Julkunen I. Efficacy of PCR and other diagnostic methods for the detection of respiratory adenoviral infections. *J Med Virol.* 1999 Sep;59(1):66–72. PMID: 10440810

Sanchez SB, ym. Large epidemic of adenovirus type 4 infection among military trainees: epidemiological, clinical, and laboratory studies. *Clin Infect Dis* 2002; 35 (7): 808–818

Scott M, Chommanard C, Lu X, Appelgate D, Grenz L, Schneider E, et al. Human Adenovirus Associated with Severe Respiratory Infection, Oregon, USA, 2013–2014. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(6):1044–1051. <https://doi.org/10.3201/eid2206.151898>

Schmitz H, R. Wigand, W. Heinrich. Worldwide epidemiology of human adenovirus infections *Am J Epidemiol* 1983; 117(4): 455–466

Simila S, O. Linna, P. Lanning, E. Heikkinen, M. Ala-Houhala. Chronic lung damage caused by adenovirus type 7: a ten-year follow-up study *Chest*, 80 (2) (1981), pp. 127–131

Spigelblatt, R. Rosenfeld. Hyperlucent lung: long-term complication of adenovirus type 7 pneumonia *Can Med Assoc J* 1983;128 (1): 47–49

Straube RC ym. Adenovirus type 7b in a children's hospital *J Infect Dis* 1983; 147 (5): 814–819

Top FH Jr. Control of adenovirus acute respiratory disease in U.S. Army trainees, *Yale J Biol Med* 1975; 48: 185–95.

Trei JS ym. Spread of Adenovirus to Geographically Dispersed Military Installations, May–October 2007. *Em Infect Dis.* 2010;16(5):769–775. doi:10.3201/eid1605.091633.

13.6.2024

Wang B, ym. A seroepidemiological survey of adenovirus type 7 circulation among healthy adults in China and in Sierra Leone, West Africa. Front Public Health. 2023, Feb 6;11:1095343. doi: 10.3389/fpubh.2023.1095343.

Woolridge RL ym. Studies on Acute Respiratory Illness in Naval Recruits, with Emphasis on the Adenoviruses (APC-RI) The Journal of Infectious Diseases 1956; 99(2): 182–187. <https://academic.oup.com/jid/article-abstract/99/2/182/820703?redirectedFrom=fulltext>

Yusof MA, ym. Human adenovirus type 7 outbreak in police training center, Malaysia. Emerg Infect Dis. 2012; 18:852–4. doi: 10.3201/eid1805.110865.

Zhao, S., Wan, C., Ke, C. et al. Re-emergent Human Adenovirus Genome Type 7d Caused an Acute Respiratory Disease Outbreak in Southern China After a Twenty-one Year Absence. Sci Rep 4, 7365 (2014). <https://doi.org/10.1038/srep07365>

VACCINE INFORMATION STATEMENT

Adenovirus Vaccine

What You Need to Know

Many Vaccine Information Statements are available in Spanish and other languages. See www.immunize.org/vis

Hojas de información sobre vacunas están disponibles en español y en muchos otros idiomas. Visite www.immunize.org/vis

1 What is adenovirus?

Adenoviruses are very common and come in many types. Depending on the virus type, adenoviruses can cause:

- respiratory (breathing) problems that can include cough, fever, and runny nose
- headache
- sore throat
- eye infections

These symptoms can last up to 10 days.

Infection with adenovirus can also rarely lead to more serious problems, such as **pneumonia, stomach and bowel problems**, and even **death**. Some people who are infected may have to be hospitalized.

Adenovirus infection can be spread from person to person through the air (for example, by sneezing or coughing). It can also be spread by personal contact, such as touching an infected person or handling objects that an infected person has touched.

Two types of adenovirus (Type 4 and Type 7) have caused severe outbreaks of respiratory illness among military recruits.

2 Adenovirus vaccine

Adenovirus vaccine contains live adenovirus Type 4 and Type 7. It will prevent most illness caused by these two virus types.

Adenovirus vaccine comes as **two tablets**, taken orally (by mouth) at the same time. The tablets should be swallowed whole, not chewed or crushed.

Adenovirus vaccine may be given at the same time as other vaccines.

Who should get adenovirus vaccine?

The vaccine is approved for military personnel 17 through 50 years of age. It is recommended by the Department of Defense for **military recruits entering basic training**. It may also be recommended for other military personnel at high risk for adenovirus infection.

3 Precautions

Some people should not get adenovirus vaccine:

- Anyone with a severe (life-threatening) allergy to any component of the vaccine. *Tell the doctor if you have any severe allergies.*
- Pregnant women or nursing mothers.
- Anyone who is unable to swallow the vaccine tablets whole without chewing them.
- Anyone younger than 17 or older than 50 years of age.

Other precautions:

- Talk with a doctor if:
 - you have HIV/AIDS or another disease that affects the immune system, or
 - your immune system is weakened because of cancer or other medical conditions, a transplant, or radiation or drug treatment (such as steroids or cancer chemotherapy).
- Women should not become pregnant for 6 weeks following vaccination.
- Vaccination should be postponed for anyone with vomiting or diarrhea.
- Virus from the vaccine can be shed in the stool for up to 28 days after vaccination. To minimize the risk of spreading vaccine virus to other people during this period, observe proper **personal hygiene**, such as frequent hand washing, especially following bowel movements. This is especially important if you have close contact with children 7 years of age and younger, with anyone having a weakened immune system, or with pregnant women.



U.S. Department of
Health and Human Services
Centers for Disease
Control and Prevention

4**What are the risks from adenovirus vaccine?**

A vaccine, like any medicine, could cause a serious reaction. But the risk of a vaccine causing serious harm, or death, is extremely small.

Mild problems

Several mild problems have been reported within 2 weeks of getting the vaccine:

- headaches, upper respiratory tract infection (about 1 person in 3)
- stuffy nose, sore throat, joint pain (about 1 person in 6)
- abdominal pain, cough, nausea (about 1 person in 7)
- diarrhea (about 1 person in 10)
- fever (about 1 person in 100)

Serious problems

More serious problems have been reported by about 1 person in 100, within 6 months of vaccination. These problems included:

- blood in the urine or stool
- pneumonia
- inflammation of the stomach or intestines

It is not clear whether these mild or serious problems were caused by the vaccine or occurred after vaccination by chance.

As with all vaccines, adenovirus vaccine will continue to be monitored for unexpected or severe problems.

5**What if there is a serious reaction?****What should I look for?**

Look for any unusual condition, such as a high fever, severe stomach pain or diarrhea.

Signs of an allergic reaction can include difficulty breathing, hoarseness or wheezing, hives, paleness, weakness, a fast heartbeat, or dizziness within a few minutes to a few hours after swallowing the tablets.

What should I do?

- If you think it is a severe allergic reaction or other emergency that can't wait, call 9-1-1 or get the person to the nearest hospital. Otherwise, call your doctor.
- Afterward, the reaction should be reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Your doctor might file this report, or you can do it yourself through the VAERS web site at **www.vaers.hhs.gov**, or by calling **1-800-822-7967**.

VAERS is only for reporting reactions. They do not give medical advice.

6**How can I learn more?**

- Ask your doctor.
- Contact the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) at **1-800-232-4636 (1-800-CDC-INFO)**
- Contact the U.S. Department of Defense (DoD):
 - Call **1-877-438-8222 (1-877-GET-VACC)**
 - Visit the DoD website at **www.vaccines.mil**

**Vaccine Information Statement
Adenovirus Vaccine****6/11/2014**

Office Use Only



This documents contains 33 pages before this page

Dokumentet inneholder 33 sider før denne siden

Tämä asiakirja sisältää 33 sivua ennen tätä sivua

Dette dokument indeholder 33 sider før denne side

Detta dokument innehåller 33 sidor före denna sida

Mia Johanna Nykopp

da96c7f1-6828-4e54-994d-d91fe65ff469 - 2024-08-16 16:11:28 UTC +03:00

BankID / MobileID - 29f47786-24e1-4d73-9867-bc4e3cb57b60 - FI

OTTO MATIAS HELVE

f6eccbce-e4e0-4194-914c-8203640ea875 - 2024-08-16 16:20:21 UTC +03:00

BankID / MobileID - 2352e87d-971b-4e75-b413-359546e3958c - FI

authority to sign	asemavaltuus	ställningsfullmakt	autoritet til å signere	myndighed til at underskrive
representative	nimenkirjoitusoikeus	firmittekningsrätt	representant	repræsentant
custodial	huoltaja/edunvalvoja	förvaltare	foresatte/verge	frihedsberøvende