

Tanja Lähteinen ja Liisa Sihvonen

Rokotteet ja rokottaminen eläinlääketieteessä

Vaccines and vaccination in veterinary medicine

YHTEENVETO

Rokotteet ovat oleellinen osa tartuntatautien vastustusta ja niiden vaikutuksesta monien tautien esiintyvyys on laskenut merkittävästi. Koska rokottaminen on praktiikassa tärkeä toimi, eläinlääkäriin tulee hallita rokottamisen perusasiat voidakseen keskustella aiheesta eläimen omistajan kanssa. Eläinrokotteissa käytetään immunogeenina yleisimmin kokonaista mikrobia joko elävänä ja heikennettynä tai tapettuna. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää mikrobien puhdistettua antigeenia. Nykyisin rokotteita valmistetaan myös bioteknologisin menetelmin. Immunogeenin lisäksi joissain rokotteissa tarvitaan adjuvantteja, jotka vahvistavat rokotteen stimuloimaa immuunivastetta eri tavoin. Rokotteen on tarkoitus aktivoida immuunijärjestelmää siten, että muodostuva vaste antaa vahvan ja pitkäikäisen suojan kyseistä taudinaiheuttajaa vastaan. Rokotteiden stimuloiman suojan taso vaihtelee. Jotkut rokotteet suojaavat vain kliiniseltä taudilta tai vakavammilta oireilta, mutta eivät estä infektoitumista. Rokottamalla mahdollisimman suuri osuus populaatiosta pyritään yksilön suojaamisen lisäksi kontrolloimaan taudin esiintyvyyttä. Se, miten hyvin taudin esiintyvyyttä on mahdollista kontrolloida rokotuksin, riippuu paitsi rokotteen tehosta, myös taudin epidemiologiasta sekä populaation ominaisuuksista. Rokotteiden käyttöön liittyy aina myös riski sivuvaikutuksista, jotka vaihtelevat lievästä vakaviin ja voivat ilmaantua pian rokotuksen jälkeen tai viiveellä jopa vuosien kuluttua. Rokottamisen tulee aina perustua hyöty-riskiarvioon. Hyötyjen on oltava selvästi suurempia kuin riskien.

SUMMARY

Vaccines are essential in the control of infectious diseases and have significantly diminished the prevalence of many diseases. Since vaccination is a common procedure in practice, the veterinarian must be able to discuss the basics of vaccination with the animal owner. Immunogens in veterinary vaccines most often are attenuated and live or inactivated whole microbes, or antigens purified from microbes. Gene technology is also used in the vaccine production. In addition to immunogens, some vaccines need adjuvants, which stimulate the immune response in various ways. Vaccination aims to stimulate the immune system in order to develop a strong and long-lasting protection from a disease. The degree of protection achieved with the vaccination is variable. Some vaccines only protect from clinical disease or severe symptoms, but do not prevent infection. Achieving high vaccination coverage not only protects the vaccinated individual, but can also control the disease within a population. Vaccine efficacy, disease epidemiology and population characteristics affect the ability of a vaccine to control the disease. Any vaccination carries a risk for adverse effects, which can range from mild to severe and can manifest rapidly or delayed, up to years after vaccination. Vaccination should therefore be based on a risk assessment, and the benefits should far outweigh the risks.

JOHDANTO

Rokotteita pidetään yhtenä merkittävimmistä lääketieteen keksinnöistä, jotka yhdessä muun muassa parantuneiden elinolojen, hygienian ja antibioottien kanssa

ovat laskeneet tartuntatautien esiintyvyyttä ja infektiokuolleisuutta merkittävästi sekä ihmisillä että eläimillä. Rokottaminen lienee yksi yleisimmistä rutiinitoimenpiteistä eläinlääkäripraktiikassa, erityisesti pieneläinpuolella. Eläinten

omistajien lisääntynyt kiinnostus hoitotoimenpiteiden perusteisiin, ja toisaalta myös viime vuosina ilmennyt niin sanottu rokotekriittisyys voivat heijastua eläinten omistajien eläinlääkärille esittämiin kysymyksiin. Eläinlääkäriin tuleekin

osata kertoa omistajalle rokottamisen perusteista sekä toimenpiteen hyödyistä ja haitoista selkeästi ja yksinkertaisesti, jotta omistaja voi tehdä informoidun päätöksen eläimen rokottamisen suhteen.

ERI ROKOTETYYPI

Rokotteiden sisältämät aineet voidaan jakaa vaikuttaviin aineisiin eli immunogeeneihin (taulukko 1), sekä apuaineisiin. Yleisimmin eläinrokotteissa käytettyjä immunogeeneja ovat kokonaiset taudinaiheuttajat tai taudinaiheuttajien puhdistetut antigeenit.¹ Suurin osa Suomen markkinoiden eläinrokotteista sisältää kokonaista taudinaiheuttajaa joko elävänä heikennettynä eli attenuoituna tai tapettuna eli inaktivoituna. Eläviin taudinaiheuttajien attenuointi on perinteisesti ollut empiirinen ja monivaiheinen prosessi. Yleisimmin tämä on tehty adaptoimalla mikrobia epänormaaleihin kasvuoloihin, kuten mikrobien kannalta vieraasta eläinlajista peräisin oleviin soluviljelmiin tai kananmuniin.² Esimerkiksi joissain penikkatautirokotteissa käytettäviä Onderstepoort-kantoja on attenuoitu pasasoinnalla useita kymmeniä kertoja muun muassa freteissä, hedelmöitettyissä kananmunissa, kanansikiösoluviljelmässä sekä apinanmunuaisperäisissä Vero-soluissa.³⁻⁵ Prosessi on todennäköisesti johtanut lukuisiin mutaatioihin viruksen genomissa, joista johtuen nämä kannat soveltuvat käytettäväksi rokoteviruksena koiralle. Joillekin eläinlajeille ne voivat kuitenkin aiheuttaa kliinistä tautia, joten niitä ei voi käyttää esimerkiksi freteille.⁶ Rokotemikrobien inaktivointi puolestaan tehdään tyypillisesti kemiallisesti, esimerkiksi formaldehydillä tai β -propiolaktonilla, joka on alkyloiva yhdiste.² Mikrobien immunogeenisten rakenteiden tulee säilyä inaktivoinnista huolimatta muuttumattomina, jotta sen sti-

YDINKOHDAT:

- Rokotus stimuloi immuunijärjestelmää, jolloin muodostuu taudinaiheuttajalta suojaava vaste.
- Taudinaiheuttajasta riippuu, aktivoiko rokote vasta-aineiden tuotantoa, soluvälitteistä immunitettia vai molempia.
- Rokotteen teho, taudinaiheuttajan epidemiologia sekä populaation ominaisuudet vaikuttavat siihen, miten hyvin rokotus kontrolloi taudin esiintyvyyttä.
- Koska rokotteet aiheuttavat haittavaikutuksia, niiden käytön tulee perustua hyöty-riskiarviointiin.
- Vain terveitä eläimiä saa rokottaa.
- Rokotus on kontraindisoitu esimerkiksi, kun eläin on allerginen rokotteen ainesosalalle.

Käsikirjoitus on saatu toimitukseen kesäkuussa 2013.

muloima immuunivaste muodostuu oikeanlaiseksi. Kokonaisten mikrobien sijaan niin sanotuissa komponenttirokotteissa käytetään immunogeenina vain sitä mikrobien antigeenista rakennetta, joka on oleellinen immuunisuojaan muodostumisessa (taulukko 1).

Nykyisin markkinoilla on myös yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettuja rokotteita, joista yleisimpiä ovat rekombinanttiorganismit.⁷ Näissä johonkin kantajamikrobiin eli vektoriin on viety haluttua proteiinia koodaava geeni, jota kantaja ilmentää.² Poxviruset ovat tyypillisimmin käytettyjä vektoreita, ja erityisesti kanarialinturokkovirusvektori (ALVAC) on yleistynyt eläinrokotteissa. Kyseinen virus ei pysty viemään lisääntymisensä kaikkia vaiheita läpi nisäkkäsoluissa, mutta käynnistää kuitenkin proteiinisynteesin, joka johtaa soluvälitteisen immuunivasteen stimuloitumiseen sekä vasta-ainetuotantoon.⁷ Yhdistelmä-DNA-tekniikkaa voidaan käyttää myös rokotemikrobien

attenuointiin, jolloin virulentista mikrobista poistetaan jokin taudinaiheutuksen kannalta välttämätön geeni.⁸ Tällaiset deletiomutantit mikrobit voivat toimia myös DIVA-rokotteina (differentiate infected from vaccinated), joiden aiheuttama immuunivaste voidaan erottaa luontaisesta infektiosta,^{8,9} mikä helpottaa rokotteiden käyttöä tautivastustusohjelmien yhteydessä. Myös komponenttirokotteita voidaan tuottaa geeniteknisin menetelmin siirtämällä haluttua antigeeniä koodaava geeni sopivaan tuottajaorganismiin, kuten *Escherichia coli* -bakteeriin tai hyönteisiin infektoivaan bakulovirukseen, jolloin antigeeni tuotetaan hyönteissoluviljelmissä.¹⁰ Kasvisolujen käyttäminen antigeenien tuottajaorganismeina mahdollistaisi syötettävät rokotteet,^{2,11} mutta toistaiseksi tällaisia valmisteita ei ole markkinoilla. Yksinkertaisimmillaan immunogeenina voidaan käyttää pelkkää antigeeniä koodaavaa DNA:ta sopivaan plasmidiin yhdistettynä.^{2,10} Kyseinen antigeeni ilmentyy rokotteen antopaikan lähisoluisissa, kuten lihassoluissa stimuloiden immuunivasteen käynnistymisen. DNA-rokotteet ovat pääosin vasta tutkimusasteella, joskin muutama on jo markkinoilla Pohjois-Amerikassa (taulukko 1).¹²

Rokotteiden apuaineet

Immunogeenin lisäksi monissa rokotteissa käytetään tehosteaineita eli adjuvantteja, joiden tarkoitus on vahvistaa immuunivastetta. Adjuvantilla voidaan myös vaikuttaa muodostuvan immunitetin laatuun ja ohjata sitä suojan kannalta oleelliseen suuntaan.¹³ Erityisesti tapetut organismit ja puhdistetut antigeenit ovat yksinään heikosti immunogeenisiä ja tarvitsevat adjuvanttia stimuloidakseen immuunijärjestelmää. Adjuvantit jaotellaan usein karkeasti toimintaperiaatteen mukaisesti ryhmiin. Niin sanottujen depo-adjuvanttien vaikutuksen ajatellaan perustuvan antigeenin

TAULUKKO 1 TABLE

*Eläinrokotteissa käytettävät immunogeenit**Immunogens used in veterinary vaccines*

Immunogeeni Immunogen	Esimerkki käytössä olevasta rokotteesta Example of a vaccine in use
Kokonainen taudinaiheuttaja Whole cell	
Elävä heikennetty mikrobi Live attenuated microbe Inaktivoitu mikrobi Inactivated microbe	Penikkatauti, kissarutto Distemper, feline panleukopenia Raivotauti Rabies Naudan RS- ja parainfluenssavirus Bovine RS and parainfluenzavirus
Puhdistettu antigeeninen rakenne Purified antigen subunit	
Hemagglutiniini Hemagglutinin Toksoidi Toxoid F4-, F5-, F6- ja F41-adhesiinit F4, F5, F6 and F41 adhesins	Influenssa Influenza Jäykkäkouristus, sian Escherichia coli Tetanus, swine Escherichia coli Sian Escherichia coli Swine Escherichia coli
Geneettisesti muunneltu organismi Genetically modified organism	
Rekombinanttiorganismi Recombinant organism Kanarialinturokkovirus, jossa hemagglutiniinantigeenin geeni Canarypoxvirus carrying gene for hemagglutinin antigen Sian sirkovirus 1, jossa ORF2-proteiinin geeni Swine circovirus 1 carrying gene for ORF2 protein	Hevosen influenssa Influenza for horses Sirkovirus Circovirus
Organismi, joista poistettu virulenssigeeni Organism with deletion of virulence gene Pseudorabiesvirus, josta poistettu gE-glykoproteiinia koodaava geeni Pseudorabiesvirus virus with deletion of gene for glykoprotein gE	Pseudorabies (ei käytössä Suomessa) Pseudorabies (not in use in Finland)
Antigeenisen rakenteen tuottajaorganismi Productionorganism for antigen subunit Baculovirus, jossa glykoproteiini E2-antigeenin geeni Baculovirus carrying gene for E2 glykoprotein	Klassinen sikarutto (ei käytössä Suomessa) Classical swine fever (not in use in Finland)
DNA-rokote DNA vaccine	
Plasmidi, jossa PrM- ja E-geenit Plasmid carrying genes for PrM and E Plasimidi, jossa glykoproteiini G antigeenin geeni Plasmid carrying gene for glykoprotein G antigen	Länsi-Niilin kuume (USA:ssa hevoselle) West Nile fever (in USA for horses) Tarttuva kalojen vertamudostavan kudoksen kuolio (IHN) (Kanadassa) Infectious hematopoietic necrosis (in Canada)

pidättämiseen injektio paikalla, jolloin immuunivasteelle on enemmän aikaa muodostua.²

Sekä eläin- että ihmisrokotteissa hyvin yleisten alumiiniadjuvanttien toiminnan on ajateltu perustuvan depo-vaikutukseen. Tämä ei yksin selitä alumiiniadjuvanttien toimintaa, sillä injektio kohta voidaan poistaa pian injektion jälkeen immuunivasteen häiriintymättä.¹⁶ Alumiiniadjuvanttien toiminta vaikuttaakin perustuvan myös luonnollisen immunitetin solujen, kuten dendriittisolujen, makrofagiin ja monosyyttien toiminnan stimulointiin.^{17,18} Partikkeliadjuvantit puolestaan kuljettavat antigeneita partikkelimuodossa, mikä parantaa immunostimulaatiota, sillä immuunijärjestelmän solujen on vaikeampi käsitellä liukoisia molekyylejä.² Eläinrokotteissa käytössä olevia partikkeliadjuvantteja ovat esimerkiksi lipidikaksoiskalvosta koostuvat liposomit, ISCOM-partikkelit (immunostimulatory complexes) sekä geneettisestä materiaalista tyhjät viruksen kaltaiset partikkelit (virus-like particles, VLP).¹⁹ Adjuvantteina voidaan käyttää myös hyvin spesifisti immuunijärjestelmää stimuloivia molekyylejä, kuten luonnollisen immuunijärjestelmän hahmontunnistusreseptoreihin (pattern recognition receptors) sitoutuvia molekyylejä. Esimerkiksi bakteerigenomissa runsas metyloimaton CpG-DNA sitoutuu Tollin kaltaiseen reseptoriin 9 (TLR-9) stimuloiden immuunivasteen käynnistymistä.²⁰

Immunogeenin ja mahdollisen adjuvantin lisäksi rokotteissa on myös muita aineita, kuten emulgaattoreita, jotka tehostavat liukenemista, tai stabilaattoreita, jotka parantavat säilyvyyttä.¹ Moniannospulloihiin pakatuissa rokotteissa käytetään myös säilöntäaineita, joiden tarkoitus on estää kontaminoivien organismien kasvua. Yleisin säilöntäaine on elohopeapohjainen tiomersaali.¹ Valmistuksessa voi esiintyä jämiä

myös rokotteen tuotantoprosessissa käytetyistä aineista, esimerkiksi mikrobin inaktivointiin käytetyistä kemikaaleista. Vaikka pitoisuudet ovat pieniä, voivat nämä aineet aiheuttaa allergisia reaktioita.

Rokotteiden myyntilupa

Jotta eläinrokote voidaan ottaa Suomessa käyttöön, sillä on oltava Fimean tai EU:n toimielimen myöntämä myyntilupa.²¹ Myyntiluvan hakijan tuottama myyntilupadokumentaatio arvioidaan perustuen EU:n direktiiviin 2001/82/EY, Euroopan farmakopeaan sekä Euroopan lääkeviraston (EMA) asettamiin vaatimuksiin ja ohjeistuksiin.²² Myyntilupaprosessissa arvioidaan rokotteelle tehdyt tutkimukset, joiden on osoitettava valmisteen laatu, turvallisuus ja teho. Lisäksi rokotteella saavutetun hyödyn on oltava suurempi kuin sen käyttöön liittyvien riskien.²² Voimassa olevasta myyntiluvasta huolimatta jäsenmaa voi tarvittaessa kieltää immunologisen valmisteen jakelun, myynnin ja käytön alueellaan esimerkiksi tautivapauden tai vastustusohjelmien perusteella. Tämän vuoksi useaa Euroopan alueella käytössä olevaa rokotetta, kuten naudan tarttuvaa rinotrakeiittia (IBR), Aujeskyntautia tai Newcastlentauti-rokotetta ei ole sallittua käyttää Suomessa.

Ainoastaan lääketehtaat, lääketukku kaupat ja apteekit, joilla on lääkkeiden maahantuontilupa, saavat tuoda Suomeen rokotteita. Immunologisten valmisteen maahantuonti ei ole sallittua yksityishenkilöille, mukaan lukien eläinlääkäreille, edes yksityiseen käyttöön.²³ Suomessa eläinrokotteiden virallisena laadunvalvontalaboratoriona (OMCL, Official Medicines Control Laboratory) toimii Evira, joka tarkastaa maahantuotavien rokote-erien analyysidokumentaatiot ja vapauttaa rokote-erät myyntiin.²⁴ Rokote-eriä tutkitaan satunnaisesti tai epäiltäessä esimerkiksi rokotteen puutteel-

listä turvallisuutta, tehoa tai laatua.

ROKOTTAMISEN PERUSTEET

Rokotteiden tarkoitus on yksinkertainen: stimuloida elimistön immuunijärjestelmää siten, että tuloksena syntyy aktiivisen immuunivasteen myötä immunologinen muisti ja kestävä suoja kyseistä mikrobia vastaan. Rokotteella pyritään matkimaan luonnollista infektiota mahdollisimman hyvin erityisesti muodostuvan immuunivasteen laadun osalta kuitenkin niin, ettei aiheuteta sairauteen liittyviä oireita ja muita mahdollisia vakavia seurauksia. Se, mitä immuunivasteen osaa rokotteen erityisesti tulisi aktivoida, riippuu kyseistä mikrobia vastaan suojaavan immuunivasteen tyypistä.

Aktiivinen immuunivaste voidaan karkeasti jakaa vasta-ainevälitteiseen ja soluvälitteiseen. Näistä ensimmäistä on ollut huomattavasti helpompi tutkia. Rokotteiden stimuloimaa vasta-ainetuotantoa onkin usein pidetty pääasiallisena infektiosuojan mittana.²⁵ Seerumin vasta-ainepitoisuus korreloi usein hyvin infektiosuojaan, sillä monet taudinaihuttajat ovat jossain patogeneesinsä vaiheessa elimistössä solun ulkopuolisessa tilassa, alttiina vasta-aineiden sitoutumiselle.²⁵ Esimerkiksi infektion alkuvaiheessa rabiesviruksen pinnalle sitoutuvat neutralisoivat vasta-aineet estävät viruksen pääsyn hermosolujen sisälle ja näin infektion etenemisen keskushermostoon.²⁶

Aina seerumin vasta-ainepitoisuus ei korreloi infektiosuojaan kovin hyvin. Tällöin tulee myös arvioida soluvälitteisen immuunivasteen vahvuutta. Esimerkiksi immuunisuoja kissan herpesvirusta (FHV-1) vastaan on todennäköisesti neutralisoivien vasta-aineiden ja soluvälitteisen vasteen yhdistelmä, eikä pelkkä vasta-ainetiitteri luotettavasti kerro kissan infektiosuojasta.²⁷ Herkällä ELISA-testillä

havaitut pienetkin FHV-1-vasta-aineipitoisuudet vaikuttavat korreloivan kohtuullisen hyvin suojan kanssa, mutta negatiivinen vasta-aineitiitteri ei välttämättä tarkoita alttiutta infektiolle, jos soluvälitteinen muisti edelleen kykenee reagoiman nopeasti infektiotilanteessa.²⁸ Monia mikrobeja vastaan muodostuu myös ei-neutraloivia vasta-aineita, joiden merkitys infekti suojan kannalta voi olla epäselvä. Neutraloivia vasta-aineita pidetään monissa taudeissa, kuten raivotaudissa ja koiran penikkataudissa, parhaiten infekti suojan korreloivina vasta-aineina.^{29, 30}

Joidenkin mikrobien kohdalla infekti suojaa vaatii erityisesti soluvälitteisen immuunivasteen stimuloitumisen; tällaisia ovat muun muassa isännän solujen, kuten makrofagien, sisällä elämään kykenevät *Mycobacterium*- ja *Brucella*-lajit. Kaikkien mikrobien kohdalla ei suojaavan immuunivasteen laadusta ole vielä varmuutta. Esimerkiksi sikaruusurokotteiden stimuloimasta immuunivasteesta ei toistaiseksi ole tunnistettu parhaiten suojan kanssa korreloivia komponentteja.³¹

Ideaalitilanteessa rokote stimuloi vasteen, joka suojaaa yksilöä täydellisesti paitsi kliiniseltä taudilta, myös infektoitumiselta. Tällöin mikrobi ei pääse lisääntymään eikä leviämään muihin yksilöihin. Monet rokotteet kuitenkin suojaavat vain kliiniseltä taudilta tai vähentävät sairastuvuutta tai kuolleisuutta.²⁶ Rokotteen tehon määrittäminen tehdään yleensä altistamalla rokotettuja ja rokotamattomia eläimiä virulentille mikrobille kontrolloiduissa olosuhteissa ja vertaamalla esimerkiksi tautikuolleisuutta.³²⁻³⁴ Aina tämä ei ole mahdollista esimerkiksi toimivan tautimallin puuttuessa. Tällöin teho voidaan osoittaa myös sopivilla kenttäkokeilla.^{33,35} Näihin tutkimuksiin perustuen rokotteen valmisteyhteenvedon kirjataan käyttöaiheet EMA:n hyväksymien

standardilausuntojen mukaisesti.³⁴ Esimerkiksi sian sirkovirusrokotteessa (Porcilis PCV) käyttöaihe on muotoiltu ”Porsaiden aktiiviseen immunisointiin vähentämään virusmäärää veressä ja imukudoksessa sekä vähentämään PCV2-infektion aiheuttamaa kuolleisuutta ja painonmenetystä lihotuskaudella.” Tällaisen rokotteen ei katsota estävän infektoitumista tai kliinistä tautia täydellisesti, vaan se ainoastaan lieventää oireita. Valmisteyhteenvedon käyttöaihe-osa antaa eläinlääkärille tärkeää tietoa rokotteen odotetusta tehosta, joskin markkinoilla on myös vanhempia rokotteita, joiden valmisteyhteenvedon käyttöaiheissa ei tarkasti kuvata rokotteen odotettua tehoa.

Immuneiteetin kesto on tärkeä osa rokotteen tehon. Sen perusteella määritetään uusintarokotusten tarve sekä tiheys. Koska eläinrokotteiden stimuloiman suojan kestosta tehdyt tutkimukset ovat perinteisesti olleet lyhyitä, on pääsääntöisesti suositeltu vuosittaisia uusintarokotuksia. Monien infektioiden, kuten koiran penikkataudin ja kissaruton tiedetään stimuloivan hyvin pitkäkestoisen, jopa elinikäisen suojan. Viime vuosikymmeninä rokotteen suojan kestoa onkin tutkittu useiden vuosien mittaisilla kliinisillä kokeilla.³⁶ Koirien tärkeimpien rokotteen (penikkatauti, tarttuva maksatauti, parvo) uusintarokotusten suositusväli on pidennetty kolmeen vuoteen.³⁷ Jopa elinikäinen immuuteetti penturokotusten jälkeen vaikuttaa mahdolliselta,^{36,38} mutta valmistekohtaisia eroja todennäköisesti esiintyy. Kissojen perusrokotteista ainakin kissarutto näyttää stimuloivan vuosien kestoisen suojan,^{39,40} mutta kissoilla tutkimuksia on tehty vähemmän kuin koirilla. Muiden eläinlajien osalta pitkäkestoisia tutkimuksia rokotesuojan kestosta ei ole juuri julkaistu, vaan tutkimusten kesto on yleensä vuoden, jos sitäkin. Hevosien tetanusrokotteen

suojan kestosta löytyy ainakin yksi hieman pidempikestoisen tutkimus, jossa vasta-aineitiitterin todettiin pysyvän riittävällä tasolla kolmen perusrokotuksen jälkeen vähintään kaksi vuotta.⁴¹ Suositusväli onkin nykyisin kaksi vuotta tai enemmän.⁴²

Nuoren eläimen rokotamista vaikeuttavat emolta ternimaidon ja istukan kautta saadut maternaaliset vasta-aineet, jotka häiritsevät yksilön oman aktiivisen immuunivasteen muodostumista rokotteelle.⁴³ Maternaalisten vasta-aineiden pitoisuus veressä on suurimmillaan pian syntymän jälkeen ja laskee sen jälkeen proteiinien katabolian myötä. Koska lähtöpitoisuus ja katabolian nopeus vaihtelevat yksilöllisesti, vaihtelee myös maternaalisten vasta-aineiden pitoisuuden kannalta sopiva rokotusten aloitusikä. Esimerkiksi maternaaliset penikkatautivasta-aineet katoavat koiranpennuilta 6–16 viikon iässä. Samanlaista vaihtelevuutta esiintyy muilla eläinlajeilla.⁴³ ALVAC-pohjaiset penikkatautirokotteet vaikuttavat stimuloivan aktiivista immuunivastetta myös pennuilla, joilla on maternaalisia vasta-aineita,⁴⁴ joten maternaalisten vasta-aineiden vaikutus rokotevasteeseen voi vaihdella valmisteittain.

Rokottaminen tautivastustuksen osana

Yksilön suojaamisen lisäksi rokotteilla voidaan pyrkiä vähentämään taudin ilmaantuvuutta ja vallitsevuutta populaatiossa tavoittelemalla mahdollisimman kattavaa laumaimmuneiteettia. Rokotteen tehokkuus taudin kontrolloinnissa kenttäolosuhteissa riippuu paitsi rokotteen tehosta, myös populaation ja taudinaiheuttajan ominaisuuksista.⁴⁵ Tiheässä populaatiossa taudinaiheuttaja leviää helpommin kuin harvassa. Toisaalta myös taudinaiheuttajamikrobien leviämiskyky on erilainen. Näistä syistä rokotettavien osuus populaatiosta vaihtelee, jotta saavutettaisiin

riittävä laumaimmuneetti taudin epideemisen leviämisen estämiseksi. Esimerkiksi penikkatautivirus sekä sen lähisukuinen tuhkarokkovirus ovat hyvin helposti leviäviä viruksia; tuhkarokkoviruksesta on arvioitu yhden infektiivisen yksilön tuottavan jopa parisenkymmentä uutta tapausta, ja epidemioiden estämiseen arvioidaan vaadittavan 90–95 %:n rokotekattavuus.⁴⁶ Penikkatautiviruksesta vastaavia arvioita ei löydy, mutta Rikula ym.⁴⁷ ovat arvioineet Suomen alle 2-vuotiaiden koirien laumaimmuneetin tasoa penikkatautia vastaan vuosien 1990–1996 aikana tarkastellessaan vuosien 1994–1995 epidemian syitä. Hyvästä rokotekattavuudesta huolimatta laumaimmuneetin taso oli ennen epideemiaa vain 50–65 %, mikä johtui joidenkin runsaasti käytettyjen rokotteiden heikosta immunogeenisyydestä. Epidemian loppuessa laumaimmuneetti oli noussut 90 %:iin. Vuonna 1996 se oli hieman yli 70 % ja tämä vaikutti riittävältä ehkäisemään penikkataudin leviämistä, sillä epidemia ei uusunut huolimatta tautipaineesta, jonka tuontikoirilla esiintyneet tapaukset aiheuttivat.

Raivotautivirus ei ole kovin helposti leviävä virus, sillä tarttuminen uuteen yksilöön vaatii lähikontaktin. Toisaalta viruksen erityisaika ei ole kovin pitkä.⁴⁵ Esimerkiksi kettupopulaatioissa on arvioitu yhden infektoituneen yksilön tuottavan keskimäärin 2–5 uutta infektiota ja kentällä suoritettujen syöttirokotekampanjoiden perusteella 50–80 %:n rokotekattavuus riittää endeemisen raivotauti-infektion juurimiseen.⁴⁵ Koirilla riittäväksi rokotekattavuudeksi on arvioitu 70 %.⁴⁸

Aina taudin tehokas kontrollointi ei onnistu rokottein. Esimerkiksi naudan hengitystieinfektiokompleksi on monisyytauti, jonka etiologisia tekijöitä ovat paitsi useat eri virukset ja bakteerit, myös monet ympäristötekijät. Käytössä on jo

pitkään ollut erilaisia yhdistelmärokotteita naudan hengitystiepatogeeneja vastaan, mutta niiden teho tautikompleksin kontrolloinnissa on kenttäoloissa ollut vaatimaton, jopa olematon.^{49–51} Monisyytaudin kontrolloinnissa rokottaminen onkin vain yksi monista ehkäisevistä toiminnaista. Taudille altistavien tekijöiden poistaminen eläinten ympäristöstä on tarpeen taudin kontrolloimiseksi.⁵¹

Joidenkin tautien kohdalla hyvä rokotekattavuus ei alenna tartunnan riskiä rokottamattomilla yksilöillä, eli laumaimmuneettihyötyä ei saavuteta. Tällaisia ovat taudit, jotka tarttuvat ympäristöstä eivätkä toisista yksilöistä. Yksilön riski sairastua jäykkäkouristukseen ei pienene, vaikka kaikki muut lauman yksilöt olisivat immuuneja jäykkäkouristukselle. Ainoastaan yksilön oma immuunistatus vaikuttaa tartuntariskiin.

ROKOTTEIDEN HAITTAVAIKUTUKSET

Kun rokote aktivoi immuunijärjestelmää, syntyy aina riski haittavaikutuksista. Yleisimmät sivuvaikutukset: kuume, lievä väsymys ja syömättömyys sekä injektiokohdan paikallisreaktiot, liittyvät nimenomaan immuunivasteen käynnistymiseen ja ovat yleensä nopeasti ohimeneviä.^{32, 52} Lyhytaikaista immunosuppressiota on joissain tutkimuksissa havaittu rokottamisen jälkeen, mutta tällä tuskin on kliinistä merkitystä.⁵³ Rokotteet voivat laukaista myös yliherkkyysoireita, joiden kohteena voi olla mikä tahansa rokotteiden ainesosa.^{32,52} Näistä yleisimpiä ovat nopeasti rokotteiden annon jälkeen ilmenevät IgE-välitteiset tyypin I yliherkkyysoireat. Rokotteiden sisältämistä aineista ainakin fetaalivasikanseerumi on yhdistetty IgE-välitteiseen rokotereaktioon.⁵⁴ Toisaalta myös koirilla, joilla ei esiintynyt rokottamisen yhteydessä sivuvaikutuksia, on havaittu kohonneita IgE-tasoja

rokotekomponentteja vastaan,^{52,55} joten antigeenispesifinen IgE-vaste ei yksin riitä aiheuttamaan rokote-reaktiota.

Rokotteet voivat laukaista myös muita yliherkkyysoireita, esimerkiksi tyypin II yliherkkyysoireita immuunivälitteinen hemolyttinen anemia (IMHA) on koirilla yhdistetty rokottamiseen. Tapaus-verrokkitutkimukset aiheesta ovat kuitenkin ristiriitaisia.^{52,56,57} Autovasta-aineiden ilmaantumista rokotusten jälkeen on havaittu sekä ihmisillä että eläimillä,⁵⁸ mutta ilmiön kliininen merkitys esimerkiksi autoimmuunitalautien laukaisussa on epäselvä. Kissarokotteiden valmistuksessa käytettävien kissan munuaissolulinjojen on havaittu stimuloivan vasta-ainereaktion näitä soluja vastaan, mutta tämä ei johtanut munuaissairauksiin vuoden seurantaajaksella.⁵⁹ Koirilla puolestaan on havaittu kilpirauhasvasta-aineiden nousua raivotautirokotteiden jälkeen, mutta kuuden vuoden seuranta-ajan aikana ei todettu muutoksia kilpirauhasen histopatologiassa.^{60,61}

Kissoilla raportoitiin 1990-luvun alkupuolella tyypillisissä injektio-paikoissa esiintyvien sarkoomien lisääntymistä. Nämä kasvaimet on epidemiologisissa tutkimuksissa yhdistetty lähinnä rokotteisiin, erityisesti adjuvantillisiin tapettuihin FeLV- ja rabies-rokotteisiin.^{62,63} Injektioapaikan sarkoomien esiintyvyys on eri tutkimuksissa vaihdellut välillä 0,63–10/10 000 rokotettua kissaa,⁶² mutta koska aikaväli injektion ja kasvaimen havaitsemisen välillä voi olla useita vuosia,⁶⁴ on ilmaantumisuuden arviointi vaikeaa. Sarkoomat ovat tyypillisesti aggressiivisia ja niiden täydellinen poistaminen kirurgisesti on vaikeaa, joten paikallinen uusiminen on yleistä ja ennuste on yleensä huono.⁶⁵

Haittavaikutuksiin liittyvät tutkimukset ovat eläinlääketieteessä voimakkaasti keskittyneet koiriin

ja kissoihin. Laajassa pohjoisamerikkalaisten pieneläinklinikoiden potilasaineistoon perustuneessa retrospektiivisessä tutkimuksessa havaittiin kolmen päivän sisällä rokotuksesta hättävää vaikutuksia 38,2:lla 10 000 rokotetusta koirasta.⁶⁶ Hättävää vaikutuksista valtaosa (66 %) luokiteltiin kliinisten oireiden perusteella epäspesifisesti rokotereaktioksi, noin kolmannes allergisiksi reaktioiksi ja 2 % anafylaktisiksi reaktioiksi.⁶⁶ Sivuvaikutusten riski oli suurempi pienikokoisemmilla koirilla sekä koirilla, jotka saivat useamman rokotteen kerralla. Enimmillään rokotteita annettiin jopa kuusi samalla käynnillä. Kissoilla vastaavassa tutkimuksessa havaittiin hieman koiria suurempi sivuvaikutusten ilmaantuvuus kolmen päivän sisällä rokotuksesta: 47,4 / 10 000 rokotettua kissaa.⁶⁷ Myös näistä suurin osa (84 %) luokiteltiin rokotereaktioiksi. Allergisia ja anafylaktisia reaktioita oli hieman koiria vähemmän (15 % ja 0,7 %).⁶⁷ Tulokset sisältävät kuitenkin vain klinikoilla todetut hättävää vaikutukset, joten lieväoireiset kotihoitoiset tapaukset ja mahdolliset myöhemmin ilmenevät haitat jäivät huomiotta.

Epäiltyjen rokotehaittojen esiintymistä seurataan yleensä lähinnä passiivisesti. Suomessa hättävää vaikutusilmoitukset tehdään Fimealle. Epäilystä hättävää vaikutuksesta kannattaa aina tehdä ilmoitus, sillä vain siten voidaan havaita mahdolliset yliherkkyysoireita lisäävät poikkeavuudet esimerkiksi valmistajien laadussa.

Eläviä heikennettyjä mikrobeja sisältävien rokotteen käytössä voi olla riski mikrobin leviämisestä rokotetusta yksilöstä rokotettomaan tai jopa muihin eläinlajeihin. Jos mikrobin genomissa tapahtuu virulenssin palauttavia muutoksia, voi seurauksena olla kliininen tauti. Esimerkiksi elävän heikennetyn PRRS-rokoteviruksen havaittiin Tanskassa muuntuneen

takaisin virulentiksi ja levinneen rokotetuilta tiloilta rokotamattomille aiheuttaen kliinistä tautia.⁶⁸ Villieläimille syötteinä annettavat elävät heikennetyt raivotautirokotteet ovat herättäneet huolta siitä, että rokotevirus alkaisi levitä rokotetuista eläimistä muihin eläimiin,⁶⁹ mutta toistaiseksi tällaista ei ole todettu.

Osana rokotteen myyntilupaprosessia tehdään valmisteen hyöty-riskinarviointi, missä arvioidaan rokotteesta aiheutuvia riskejä paitsi rokotetulle yksilölle, muille eläimille sekä tarvittaessa kansanterveydelle. Rokotteen hyötyjen on oltava suurempia kuin sen aiheuttamien riskien, jotta rokote kannattaa ottaa käyttöön.

Rokottamisen vasta-aiheet

Rokotteen hyötyjä ja haittoja on punnittava jokaisen rokotettavan yksilön kohdalla. Joissakin tilanteissa rokotamista tulee harkita erityisen tarkkaan. Eläimen tulee olla rokotushetkellä terve, joten esimerkiksi kuumeinen infektio on vasta-aihe rokotukselle.⁷⁰ Ehdottomia vasta-aiheita ovat myös voimakas yliherkkyys rokotteen ainesosalta sekä aiempi vakava rokotusreaktio kyseisen rokotteen jälkeen.^{70,71} Tällaisessa tilanteessa voi olla mahdollista käyttää jotakin toista vastaavaa valmistetta, joten valmisteyhteenvedo kannattaa lukea tarkkaan.

Suhteellisia vasta-aiheita ovat tiineys ja immuunipuutostilat, jolloin eläviä organismeja sisältäviä rokotteita ei suositella käytettäväksi.⁷⁰ Kaikentyyppisten rokotteen turvallisuutta tiineyden aikana on tutkittu vähän, joten rokotteen soveltuvuus tiineelle tulee aina tarkistaa valmisteyhteenvedosta. Jatkuvalle lääkityksellä olevan kroonisesti sairaan potilaan rokotusta voi joutua harkitsemaan, varsinkin jos lääkitys on immunosuppressiivista. Myös taudin epidemiologian tilanne on otettava huomioon rokotusta pohdittaessa; epidemian

keskellä voidaan hyväksyä suuremmat hättävää vaikutusriskit kuin tilanteessa, jossa tartunta on epätodennäköinen. Keskusteleminen hyödyistä ja haitoista omistajan kanssa on oleellista, jotta yhteistyössä päädytään sopivaan lopputulokseen.

KIRJALLISUUS

1. Elintarviketurvallisuusvirasto Evira [Kotisivu internetissä] Rokotteiden koostumus [päivitetty 6.10.2011, luettu 17.1.2013]. http://www.evira.fi/portal/fi/elaimet/elainten_terveys_ja_elaintaudit/rokokoteneuvonta/rokokotteiden_koostumus/.
2. Tizard IR. Vaccines and their production. Kirjassa: Tizard IR. toim. Veterinary Immunology. Missouri: Saunders; 2013, 258–71.
3. Lan NT, Yamaguchi R, Kai K, Uchida K, Kato A, Tateyama S. The growth profiles of three types of canine distemper virus on Vero cells expressing canine signaling lymphocyte activation molecule. J Vet Med Sci. 2005;67:491–5.
4. Carmichael LE. Vaccines for dogs. Kirjassa: Pastoret PP, Blancou J, Vannier P, Verschueren C. toim. Veterinary Vaccinology. Amsterdam: Elsevier Science; 1997, 326–35.
5. Martella V, Blixenkrone-Møller M, Elia G, Lucente MS, Cirone F, Decro N, ym. Lights and shades on an historical vaccine canine distemper virus, the Rockborn strain. Vaccine. 2011;29:1222–7.
6. Carpenter JW, Appel MJ, Erickson RC, Novilla MN. Fatal vaccine-induced canine distemper virus infection in black-footed ferrets. J Am Vet Med Assoc. 1976;169:961–4.
7. Poulet H, Minke J, Pardo MC, Juillard V, Nordgren B, Audonnet JC. Development and registration of recombinant veterinary vaccines. The example of the canarypox vector platform. Vaccine. 2007;25:5606–12.
8. Gomez-Sebastian S, Perez-Filgueira DM, Gomez-Casado E, Nunez MC, Sanchez-Ramos I, Tabares E, ym. DIVA diagnostic of Aujeszky's disease using an insect-derived virus glycoprotein E. J Virol Methods. 2008;153:29–35.
9. Meeusen EN, Walker J, Peters A, Pastoret PP, Jungersen G. Current status of veterinary vaccines. Clin Microbiol Rev. 2007;20:489–510.
10. Chalmers WS. Overview of new vaccines and technologies. Vet Microbiol. 2006;117:25–31.
11. Ling HY, Pelosi A, Walmsley AM. Current status of plant-made vaccines for

- veterinary purposes. *Expert Rev Vaccines*. 2010;9:971–82.
12. Redding L, Weiner DB. DNA vaccines in veterinary use. *Expert Rev Vaccines*. 2009;8:1251–76.
13. Schijns VE, Degen WG. Vaccine immunopotentiators of the future. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;82:750–5.
14. Pulendran B, Ahmed R. Translating innate immunity into immunological memory: implications for vaccine development. *Cell*. 2006;124:849–63.
15. Heegaard PM, Dedieu L, Johnson N, Le Potier MF, Mockey M, Mutinelli F, ym. Adjuvants and delivery systems in veterinary vaccinology: current state and future developments. *Arch Virol*. 2011;156:183–202.
16. Hutchison S, Benson RA, Gibson VB, Pollock AH, Garside P, Brewer JM. Antigen depot is not required for alum adjuvanticity. *FASEB J*. 2012;26:1272–9.
17. Marrack P, McKee AS, Munks MW. Towards an understanding of the adjuvant action of aluminium. *Nat Rev Immunol*. 2009;9:287–93.
18. Aimaniananda V, Haensler J, Lacroix-Desmazes S, Kaveri SV, Bayry J. Novel cellular and molecular mechanisms of induction of immune responses by aluminium adjuvants. *Trends Pharmacol Sci*. 2009;30:287–95.
19. Scheerlinck JP, Greenwood DL. Particulate delivery systems for animal vaccines. *Methods*. 2006;40:118–24.
20. Bode C, Zhao G, Steinhagen F, Kinjo T, Klinman DM. CpG DNA as a vaccine adjuvant. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10:499–511.
21. Jakava-Viljanen M, Lehmann K. Eläinrokotteet ja seerumit – Euroopan farmakopean asiantuntijatyöryhmä 15V. Sic!, 2011; 1. http://sic.fimea.fi/elainrokotteet_ja_seerumit.aspx.
22. Eläinrokotuskäytäntö ja eläinlääkärin vastuu. *Suom Eläinlääkäril*. 2004;110:434–5.
23. Fimea. [Kotisivu internetissä] Henkilökohtainen maahantuonti [luettu 19.2.2013]. http://www.fimea.fi/elainlaakkeet/henkilokohtainen_maahantuonti.
24. Elintarviketurvallisuusvirasto Evira [Kotisivu internetissä] Eläinrokotteiden laadunvalvonta [päivitetty 6.10.2011, luettu 12.12.2012]. http://www.evira.fi/portal/fi/elaimet/elaintaudit/rokoteneuvonta/elainrokotteiden_laadunvalvonta/.
25. Plotkin SA. Vaccines: correlates of vaccine-induced immunity. *Clin Infect Dis*. 2008;47:401–9.
26. McVey S, Shi J. Vaccines in veterinary medicine: a brief review of history and technology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2010;40:381–92.
27. Gaskell R, Dawson S, Radford A, Thiry E. Feline herpesvirus. *Vet Res*. 2007;38:337–54.
28. Lappin MR, Andrews J, Simpson D, Jensen WA. Use of serologic tests to predict resistance to feline herpesvirus 1, feline calicivirus, and feline parvovirus infection in cats. *J Am Vet Med Assoc*. 2002;220:38–42.
29. Greene CE, Appel MJ. Canine distemper. Kirjassa: Greene CE. toim. *Infectious diseases of the dog and cat*. Missouri: Saunders; 2006, 25–41.
30. Johnson N, Cunningham AF, Fooks AR. The immune response to rabies virus infection and vaccination. *Vaccine*. 2010;28:3896–901.
31. Eamens GJ, Chin JC, Turner B, Barchia I. Evaluation of *Erysipelothrix rhusiopathiae* vaccines in pigs by intradermal challenge and immune responses. *Vet Microbiol*. 2006;116:138–48.
32. Tizard IR. The use of vaccines. Kirjassa: Tizard IR. toim. *Veterinary Immunology*. Missouri: Saunders; 2013, 272–82.
33. Heldens JG, Patel JR, Chanter N, Ten Tj GJ, Gravendijck M, Schijns VE, ym. Veterinary vaccine development from an industrial perspective. *Vet J*. 2008;178:7–20.
34. Revised position paper on indications for veterinary vaccines Products. Committee for Veterinary Medicinal Products 2003 [luettu 15.12.2012] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/02/WC500070640.pdf.
35. Note for guidance: field trials with veterinary vaccines Products Committee for Veterinary Medicinal Products 2001 [luettu 31.5.2012] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004598.pdf.
36. Schultz RD. Duration of immunity for canine and feline vaccines: a review. *Vet Microbiol*. 2006;117:75–9.
37. Elintarviketurvallisuusvirasto Evira [Kotisivu internetissä] Koirarokotteet [päivitetty 17.1.2013, luettu 17.1.2013]. http://www.evira.fi/portal/fi/elaimet/elaintaudit/rokoteneuvonta/elainlajikohtaiset_rokotteet/koirarokotteet/.
38. Schultz RD, Thiel B, Mukhtar E, Sharp P, Larson LJ. Age and long-term protective immunity in dogs and cats. *J Comp Pathol*. 2010;142, Suppl 1:102–8.
39. Scott FW, Geissinger CM. Long-term immunity in cats vaccinated with an inactivated trivalent vaccine. *Am J Vet Res*. 1999;60:652–8.
40. Mouzin DE, Lorenzen MJ, Haworth JD, King VL. Duration of serologic response to three viral antigens in cats. *J Am Vet Med Assoc*. 2004;224:61–6.
41. Heldens JG, Pouwels HG, Derks CG, Van de Zande SM, Hoeijmakers MJ. Duration of immunity induced by an equine influenza and tetanus combination vaccine formulated adjuvanted with ISCOM-Matrix. *Vaccine*. 2010;28:6989–96.
42. Elintarviketurvallisuusvirasto Evira [Kotisivu internetissä] Hevosrokotteet [päivitetty 19.10.2011, luettu 15.12.2012]. http://www.evira.fi/portal/fi/elaimet/elaintaudit/rokoteneuvonta/elainlajikohtaiset_rokotteet/hevosrokotteet/.
43. Tizard IR. Immunity in the fetus and newborn. Kirjassa: Tizard IR. toim. *Veterinary Immunology*. Missouri: Saunders; 2013, 225–39.
44. Pardo MC, Tanner P, Bauman J, Silver K, Fischer L. Immunization of puppies in the presence of maternally derived antibodies against canine distemper virus. *J Comp Pathol*. 2007;137, Suppl 1:72–5.
45. Woolhouse MEJ, Bundy DAP. Epidemiological aspects of vaccination programmes. Kirjassa: Pastoret PP, Blancou J, Vannier P, Verschuere C. toim. *Veterinary Vaccinology*. Amsterdam: Elsevier Science; 1997, 565–73.
46. Mori N, Ohkusa Y, Ohya T, Tanaka-Taya K, Taniguchi K, Kobayashi JM, ym. Estimation of measles vaccine coverage needed to prevent transmission in schools. *Pediatr Int*. 2008;50:464–8.
47. Rikula U, Nuotio L, Sihvonen L. Vaccine coverage, herd immunity and occurrence of canine distemper from 1990–1996 in Finland. *Vaccine*. 2007;25:7994–8.
48. Coleman PG, Dye C. Immunization coverage required to prevent outbreaks of dog rabies. *Vaccine*. 1996;14:185–6.
49. Peters AR. Vaccines for respiratory disease in cattle. *Vaccine*. 1987;5:164.
50. Larson RL, Step DL. Evidence-based effectiveness of vaccination against *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, and *Histophilus somni* in feedlot cattle for mitigating the incidence and effect of bovine respiratory disease complex. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*. 2012;28:97–106.
51. Taylor JD, Fulton RW, Lehenbauer TW, Step DL, Confer AW. The epidemiology of bovine respiratory disease: what is the evidence for preventive measures? *Can Vet J*. 2010;51:1351–9.
52. Moore GE, HogenEsch H. Adverse vaccinal events in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2010;40:393–407.
53. Datz CA. Noninfectious causes of immunosuppression in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*.

2010;40:459–67.

54. Ohmori K, Masuda K, Maeda S, Kaburagi Y, Kurata K, Ohno K, ym. IgE reactivity to vaccine components in dogs that developed immediate-type allergic reactions after vaccination. *Vet Immunol Immunopathol.* 2005;104:249–56.

55. HogenEsch H, Dunham AD, Scott-Moncrieff C, Glickman LT, DeBoer DJ. Effect of vaccination on serum concentrations of total and antigen-specific immunoglobulin E in dogs. *Am J Vet Res.* 2002;63:611–6.

56. Duval D, Giger U. Vaccine-associated immune-mediated hemolytic anemia in the dog. *J Vet Intern Med.* 1996;10:290–5.

57. Carr AP, Panciera DL, Kidd L. Prognostic factors for mortality and thromboembolism in canine immune-mediated hemolytic anemia: a retrospective study of 72 dogs. *J Vet Intern Med.* 2002;16:504–9.

58. Toplak N, Avcin T. Vaccination of healthy subjects ad autoantibodies: from mice through dogs to humans. *Lupus.* 2009;18:1186–91.

59. Lappin R, Jensen WA, Jensen TD, Basaraba RJ, Brown CA, Radecki SV, ym. Investigation of the induction of antibodies against Crandell-Rees feline kidney cell lysates and feline renal cell lysates after parenteral administration of vaccines against feline viral rhinotracheitis, calicivirus, and panleukopenia in cats. *Am J Vet Res.* 2005;66:506–11.

60. Scott-Moncrieff JC, Azcona-Olivera J, Glickman NW, Glickman LT, HogenEsch H. Evaluation of antithyroglobulin antibodies after routine vaccination in pet and research dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2002;221:515–21.

61. Scott-Moncrieff JC, Glickman NW, Glickman LT, HogenEsch H. Lack of association between repeated vaccination

and thyroiditis in laboratory Beagles. *J Vet Intern Med.* 2006;20:818–21.

62. Martano M, Morello E, Buracco P. Feline injection-site sarcoma: past, present and future perspectives. *Vet J.* 2011;188:136–41.

63. Wilcock B, Wilcock A, Bottoms K. Feline postvaccinal sarcoma: 20 years later. *Can Vet J.* 2012;53:430–4.

64. McEntee MC, Page RL. Feline vaccine-associated sarcomas. *J Vet Intern Med.* 2001;15:176–82.

65. Hershey AE, Sorenmo KU, Hendrick MJ, Shofer FS, Vail DM. Prognosis for presumed feline vaccine-associated sarcoma after excision: 61 cases (1986–1996). *J Am Vet Med Assoc.* 2000;216:58–61.

66. Moore GE, Guptill LF, Ward MP, Glickman NW, Faunt KK, Lewis HB, ym. Adverse events diagnosed within three days of vaccine administration in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2005;227:1102–8.

67. Moore GE, DeSantis-Kerr AC, Guptill LF, Glickman NW, Lewis HB, Glickman LT. Adverse events after vaccine administration in cats: 2,560 cases (2002–2005). *J Am Vet Med Assoc.* 2007;231:94–100.

68. Nielsen HS, Oleksiewicz MB, Forsberg R, Stadejek T, Botner A, Storgaard T. Reversion of a live porcine reproductive and respiratory syndrome virus vaccine investigated by parallel mutations. *J Gen Virol.* 2001;82:1263–72.

69. Pastoret PP, rochier B. Epidemiology and control of fox rabies in Europe. *Vaccine.* 1999;17:1750–4.

70. Elintarviketurvallisuusvirasto Evira [Kotisivu internetissä] Rokottamisen vasta-aiheet [päivitetty 6.10.2011, luettu 28.2.2014]. <http://www.evira.fi/portal/fi/elaimet/elainten+terveys+ja+elaintaudit/rokoteneuvonta/rokottamisen+vastaaiheet/>.

71. Atkinson WL, Kroger AL, Pickering LK. General immunization practices. Kirjassa: Plotkin S, Otenstein W, Offit P. toim. *Vaccines.* China: Elsevier Inc.; 2008, 83–209.

KIRJOITTAJEN OSOITTEET

Tanja Lähteinen, ELL, Tarttuvien eläintautien erikoiseläinlääkäri Eläinlääketieteellisten biotieteiden osasto, ELTDK, Helsingin yliopisto, PL 66, 00014 HY
tanja.lahteinen@helsinki.fi

Liisa Sihvonon, ELT, tutkimusjohtaja, professori, Elintarviketurvallisuusvirasto Evira Eläintautivirologian professori, Helsingin yliopisto
liisa.sihvonon@evira.fi, liisa.sihvonon@helsinki.fi

KIITOKSET

Kiitokset tarttuvien tautien erikoiseläinlääkäri Kristina Lehmannille (Fimea) sekä ELT Karoliina Almpackalennille (Evira) rokotteiden lisensointia ja valvontaa koskevista keskusteluista sekä ELT Joanna Koortille käsikirjoituksen kommentoinnista.