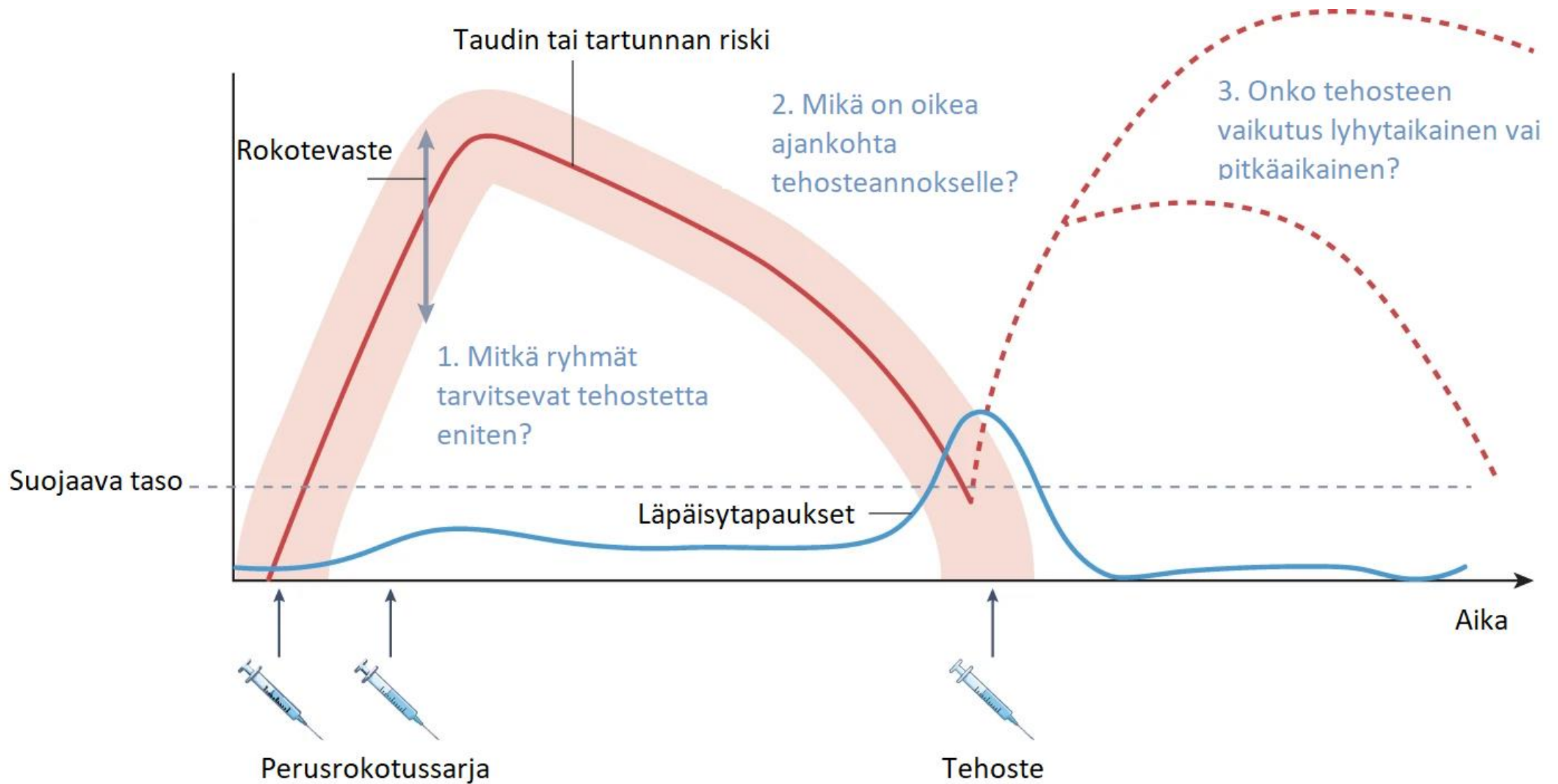


Koronarokotteiden immunogeenisuudesta



Kysymykset

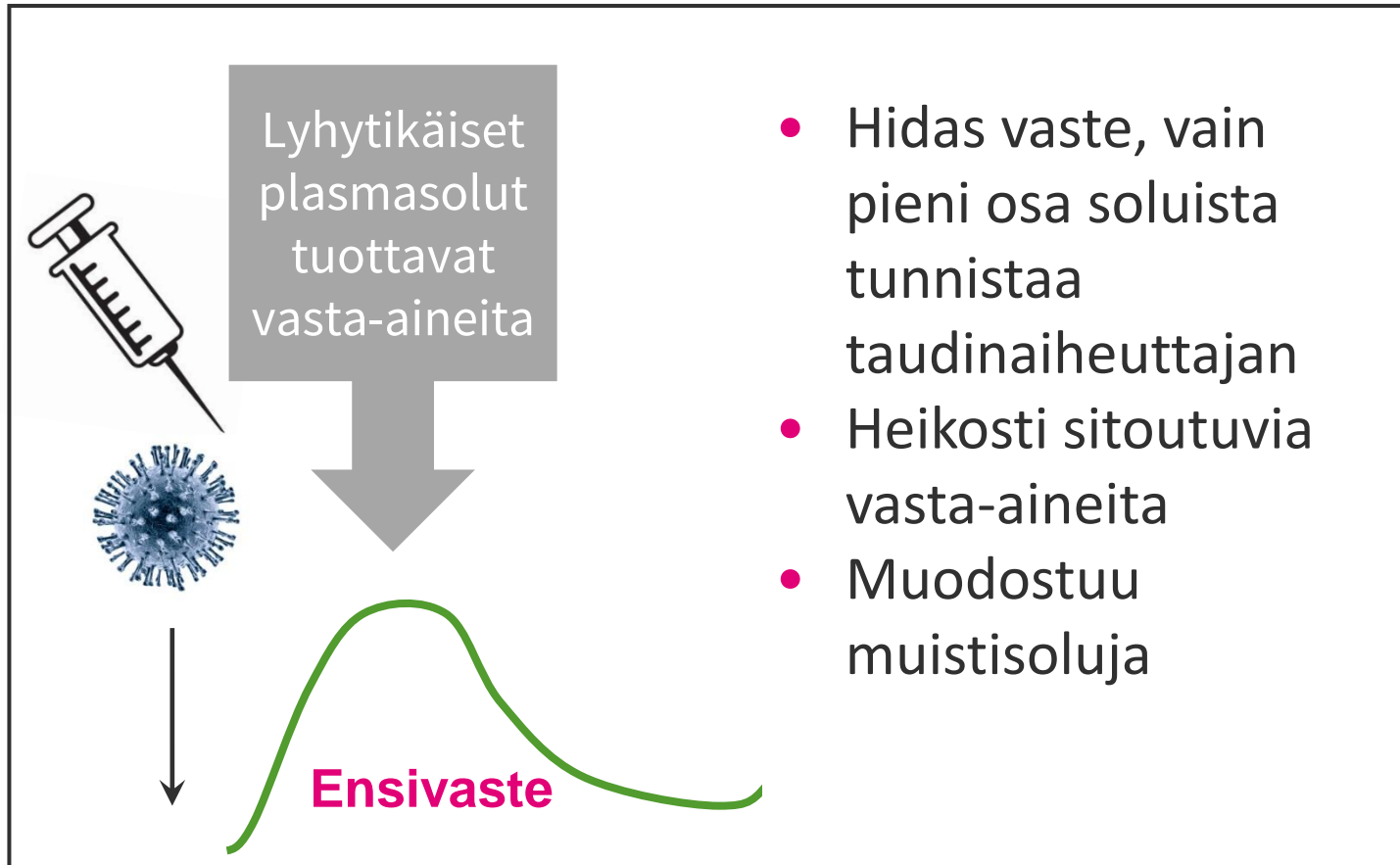
- Miten rokotusväli vaikuttaa immuunivasteeseen
- Millaisia immuunivasteita saadaan tehosterokotteella



[Kuva mukailen Juno et al. Boosting immunity to COVID-19 vaccines, Nature Medicine volume 27, pages1874–1875 \(2021\)](#)

Ensivaste

Vasta-ainepitoisuus



Tehostevaste

Vasta-ainepitoisuus

- Nopea vaste, muistisolut aktivoituvat
- Voimakkaasti sitoutuvia vasta-aineita
- Muodostuu muistisoluja
- Muodostuu pitkäikäisiä plasmajoukkoja



B-muistisolut
(aktivoituneet)
tuottavat vasta-
aineita

Pitkäikäiset
plasmajoukot
tuottavat
vasta-aineita

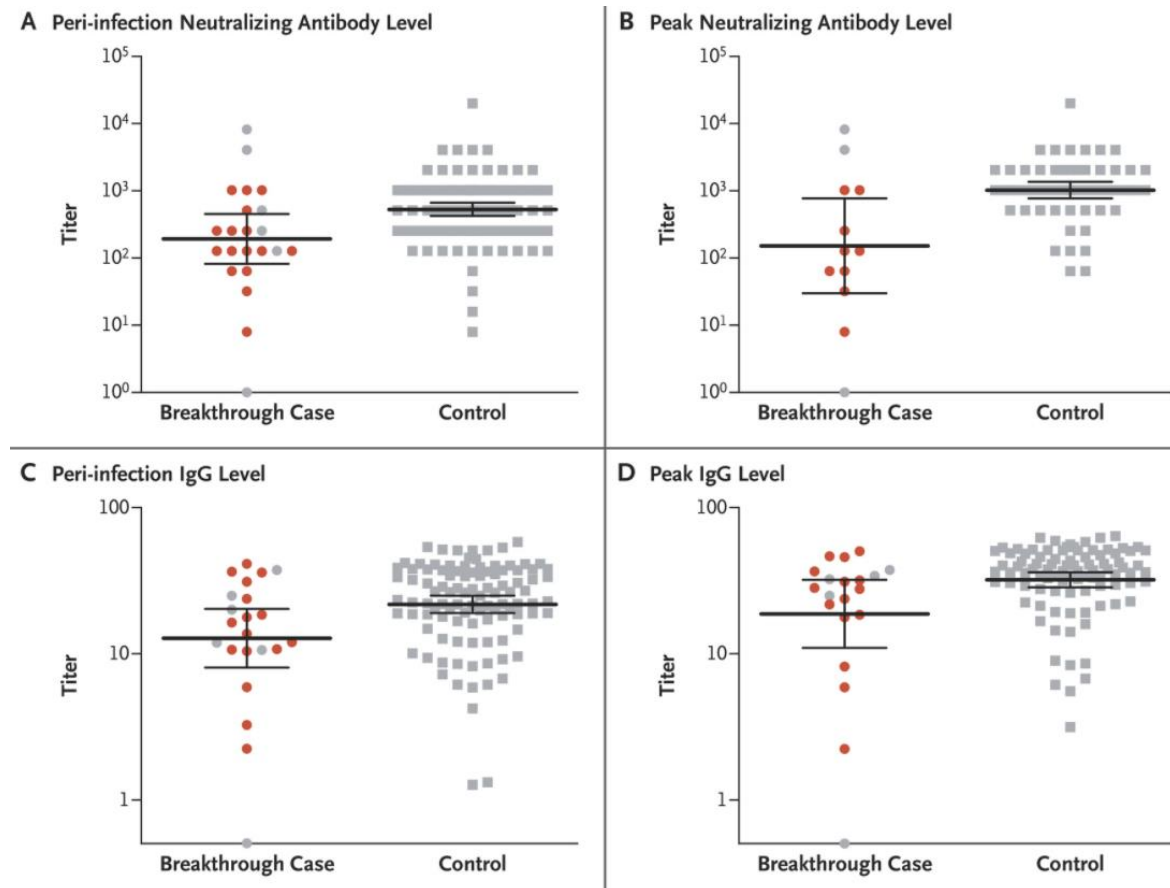
Tehostevaste

Aika

**Tehostevasteen
aikaansaamiseksi tarvitaan
riittävä aikaväli
rokoteannosten välillä (3-4kk)**

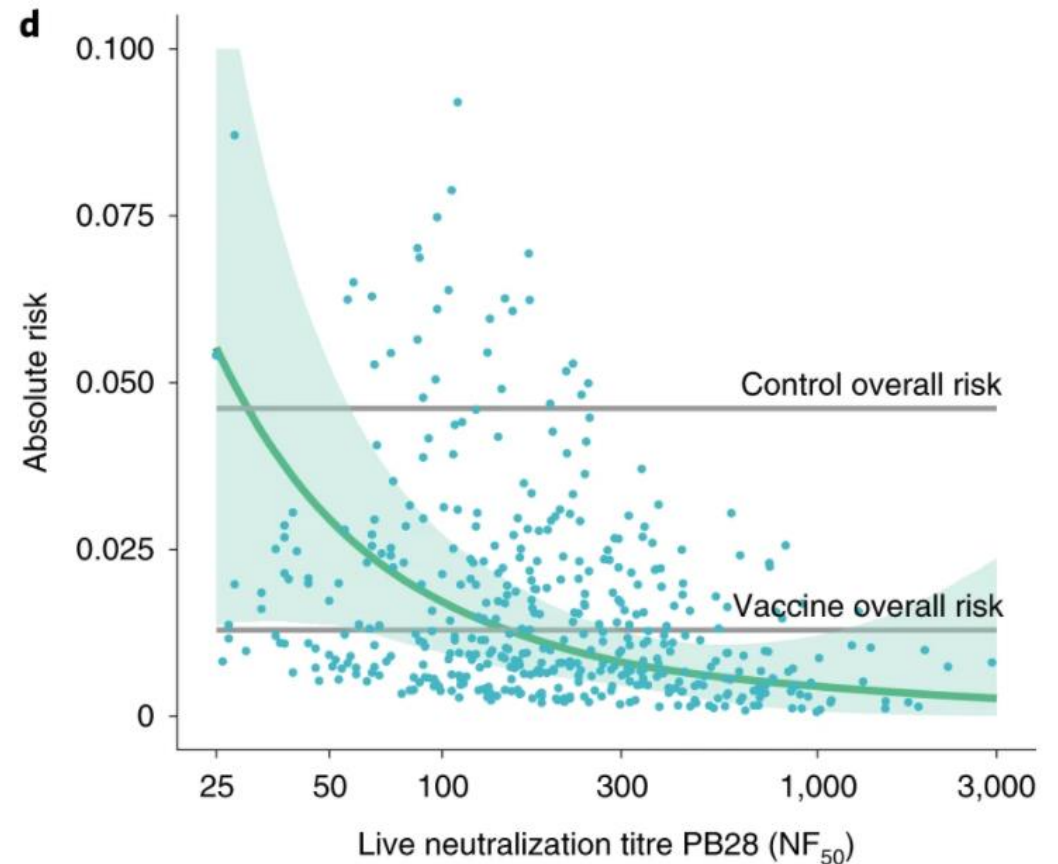
Vasta-aineet suojan korrelaattina

- Rokottamisen seurauksena muodostuneiden neutraloivien vasta-aineiden määrä [rokotuksen jälkeinen, sekä viikko ennen infektiota] korreloi läpäisyinfektion riskin kanssa [Bergwerk et al. Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers. July 28, 2021, NEJM.](#)



Vasta-aineet suojan korrelaattina

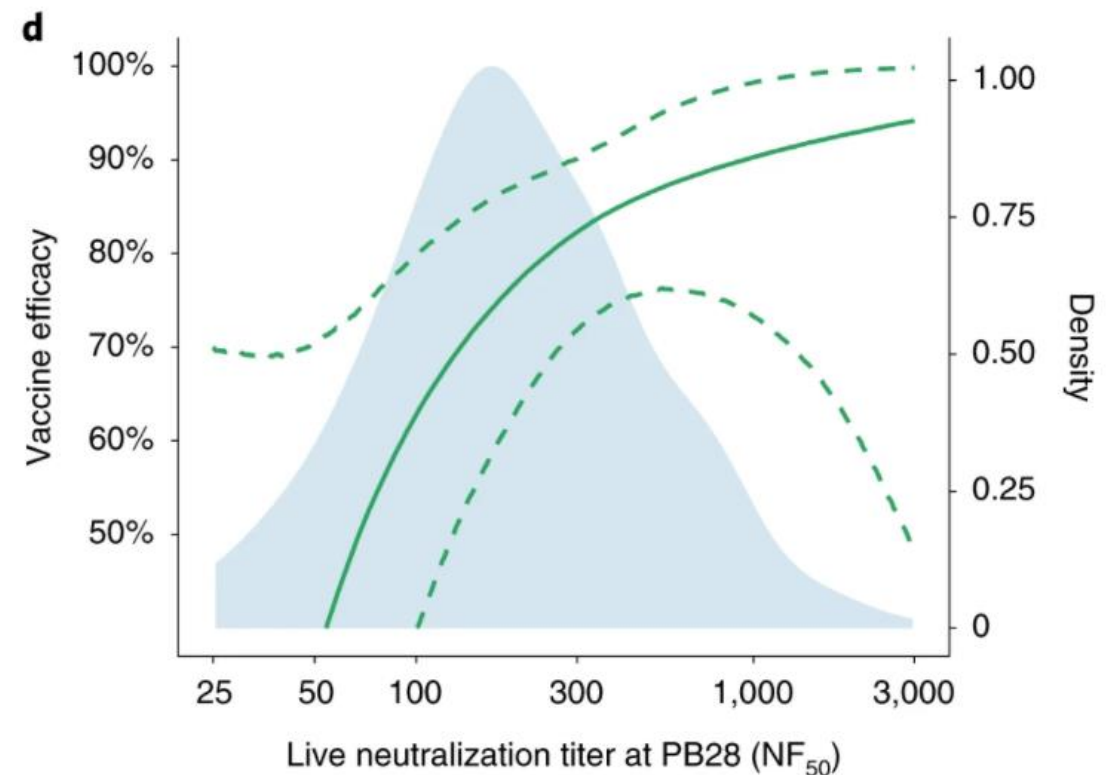
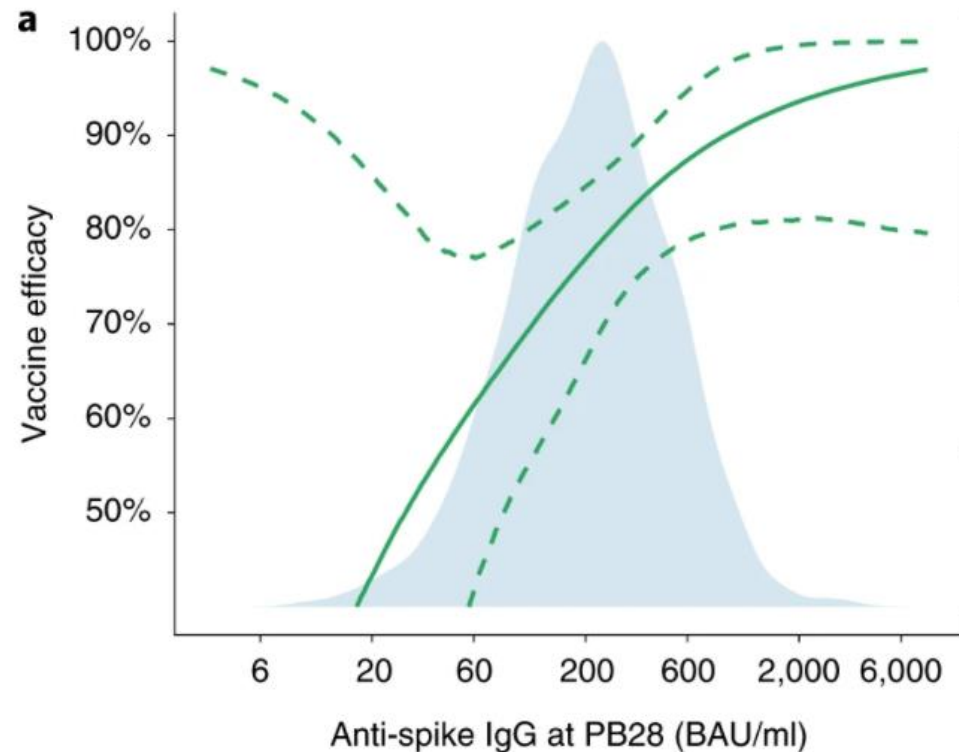
- Rokottamisen seurauksena muodostuneiden IgG- ja neutraloivien vasta-aineiden määrät [28 päivää toisen annoksen jälkeen] korreloivat suojaan oireista – mutta ei oireetonta – infektiota vastaan Britanniassa tehdyssä seurantatutkimuksessa.
- PCR-varmennettu tartunta todettiin 174/ 4372 seuratulta tutkittavalla (seuranta alkoi 7 päivää toisesta rokoteannoksesta ja jatkui 85-88 päivää)
- Oireisen koronavirustarunnan riski pieneni vasta-aineiden määrän noustessa
- Mikään vasta-ainepitoisuus ei korreloinut suojaan oireetonta tartuntaa vastaan ts. ei korrelaattia sterilisoivalle immuniteetille
- Vaikka oireisen tartunnan todennäköisyys on sitä pienempi, mitä voimakkaampi immuunivaste on, yksilöiden välillä on eroa tartunnan riskissä, vaikka vasta-aineiden määrä olisi yhtä korkea



[Feng et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. Nature Medicine volume 27, pages2032–2040 \(2021\)](#)

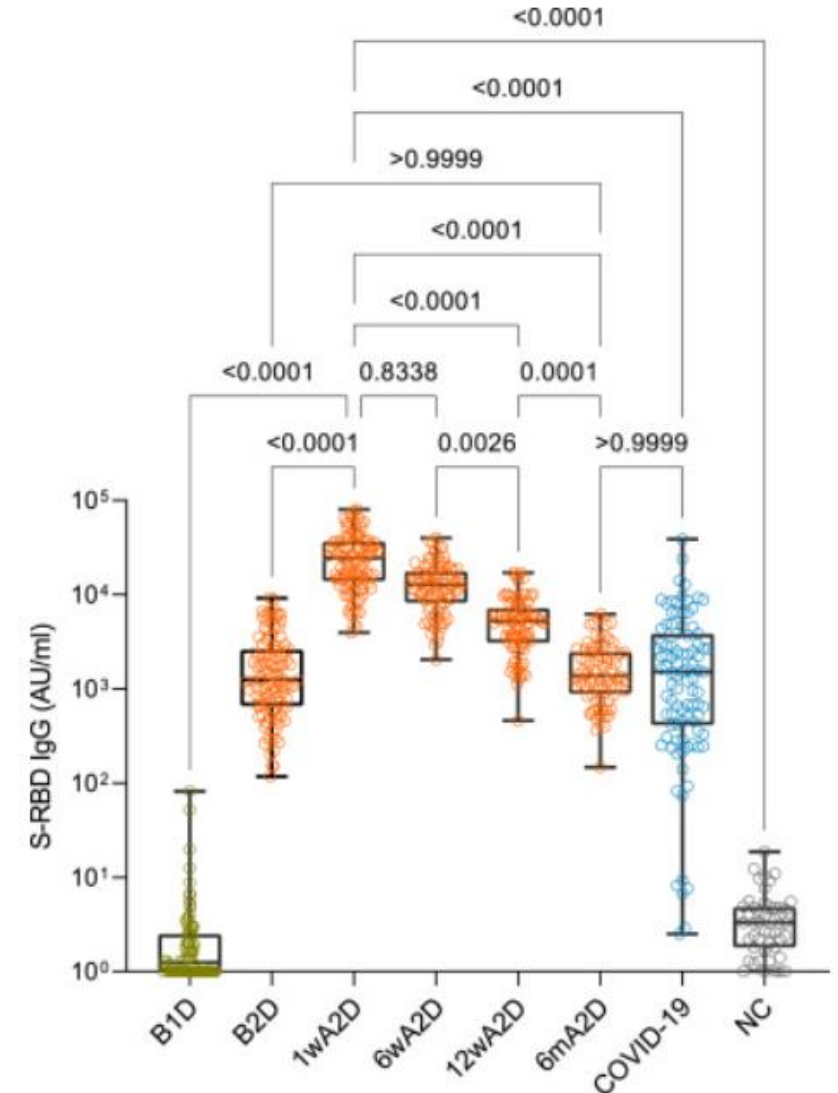
Vasta-aineet suojan korrelaattina

- [Feng et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. Nature Medicine volume 27, pages2032–2040 \(2021\)](#)



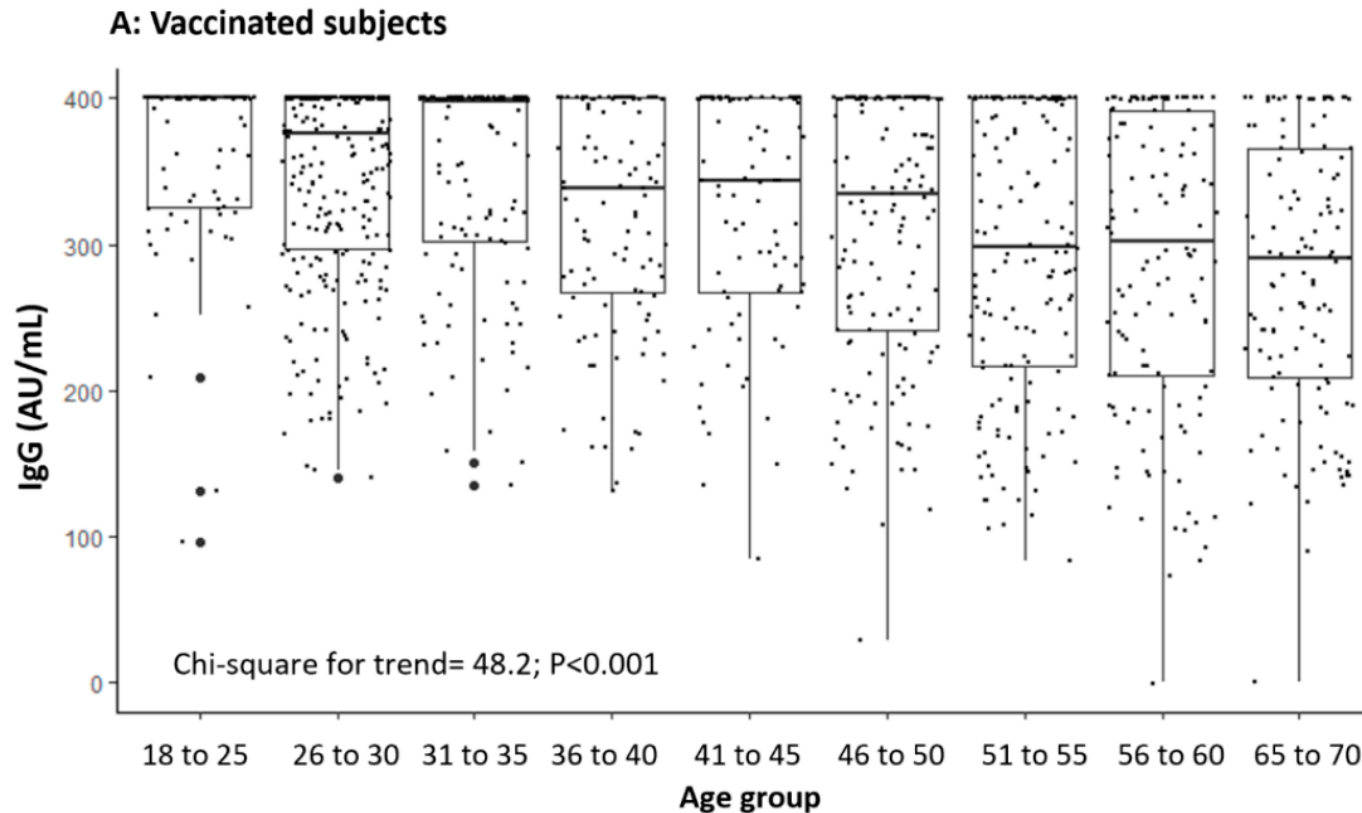
Immunitetin säilyminen rokottamisen jälkeen

- [Naaber et al. Dynamics of antibody response to BNT162b2 vaccine after six months: a longitudinal prospective study. The Lancet Regional Health, Sept 6, 2021](#)
- Comirnaty, rrokotusaikataulu kaksi annosta 3 viikon välein, n=122
- Rokotettujen ikä 21-69 vuotta
- Vertailuryhmänä taudin sairastaneet n=97
 - [Naaber et al. PloS One Oct 27, 2020](#)
 - Vakava, sairaalahoitoa vaatinut tauti 20%:lla
 - Näytteet kerätty 7-57 päivää oireiden alkamisesta, mediaani 28



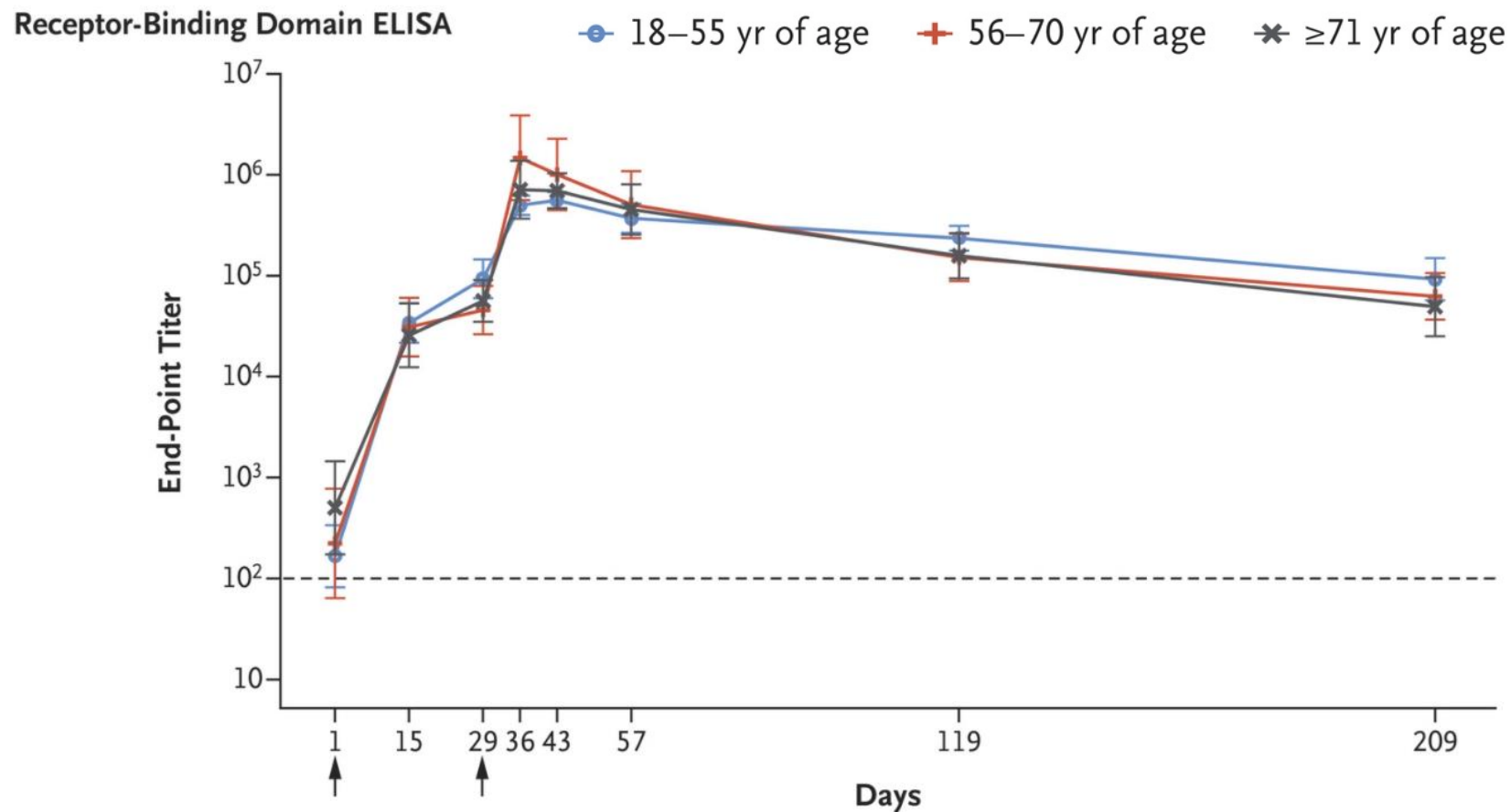
Iän vaikutus rokotevasteeseen

- Ikä vaikuttaa [tilastollisesti merkitsevästi] vasta-ainevasteeseen, mutta myös yksilöiden välillä eroja. [Amodio et al. Antibodies Responses to SARS-CoV-2 in a Large Cohort of Vaccinated Subjects and Seropositive Patients. Vaccines, July 1, 2021, 9, 714.](#)



Immuneetin säilyminen rokottamisen jälkeen

- [Doria-Rose et al. Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19. N Engl J Med 2021; 384:2259-2261 June 10, 2021](#)

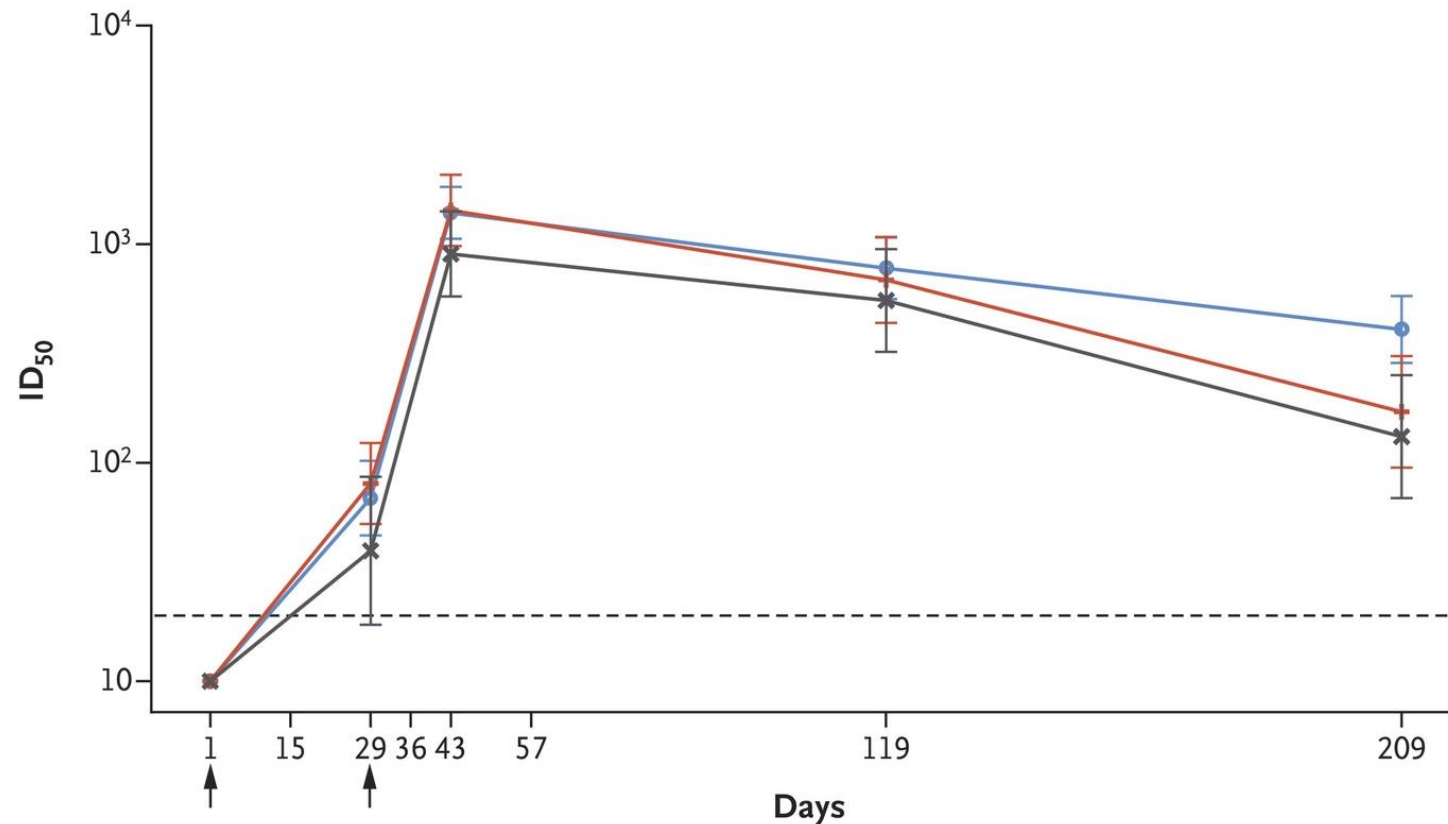


Immuneetin säilyminen rokottamisen jälkeen

- [Doria-Rose et al. Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19. N Engl J Med 2021; 384:2259-2261 June 10, 2021](#)

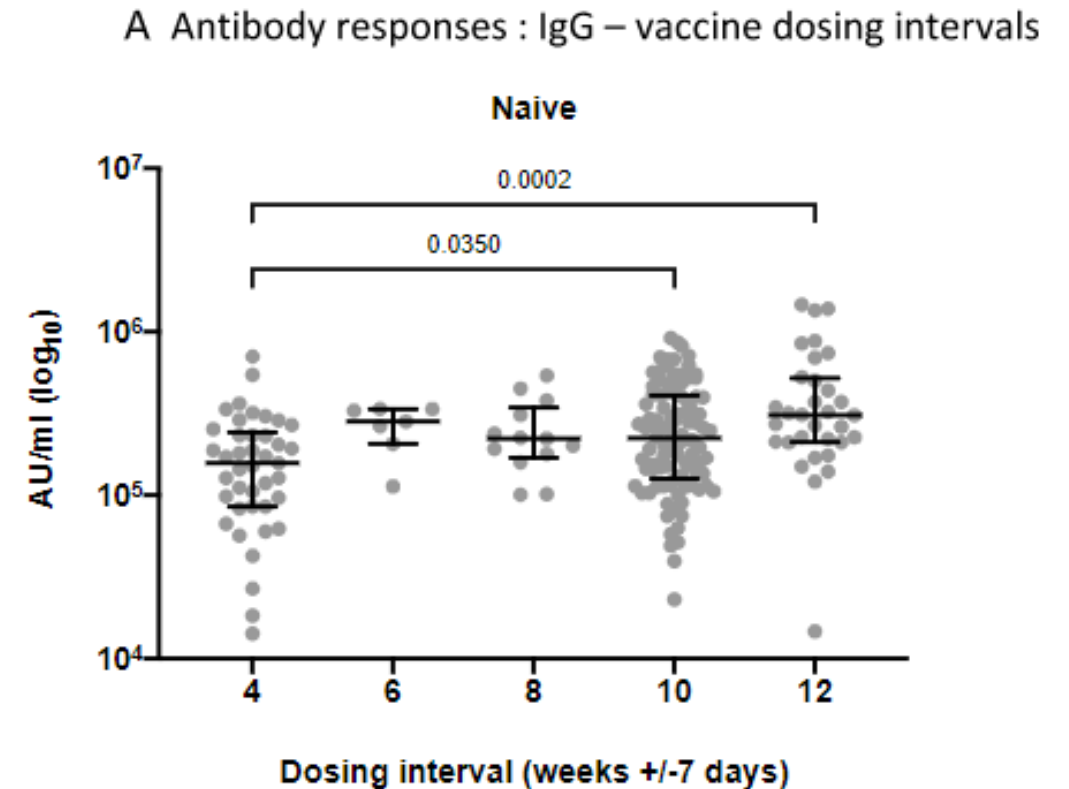
C Live-Virus Neutralization Assay (FRNT-mNG)

● 18–55 yr of age + 56–70 yr of age * ≥71 yr of age



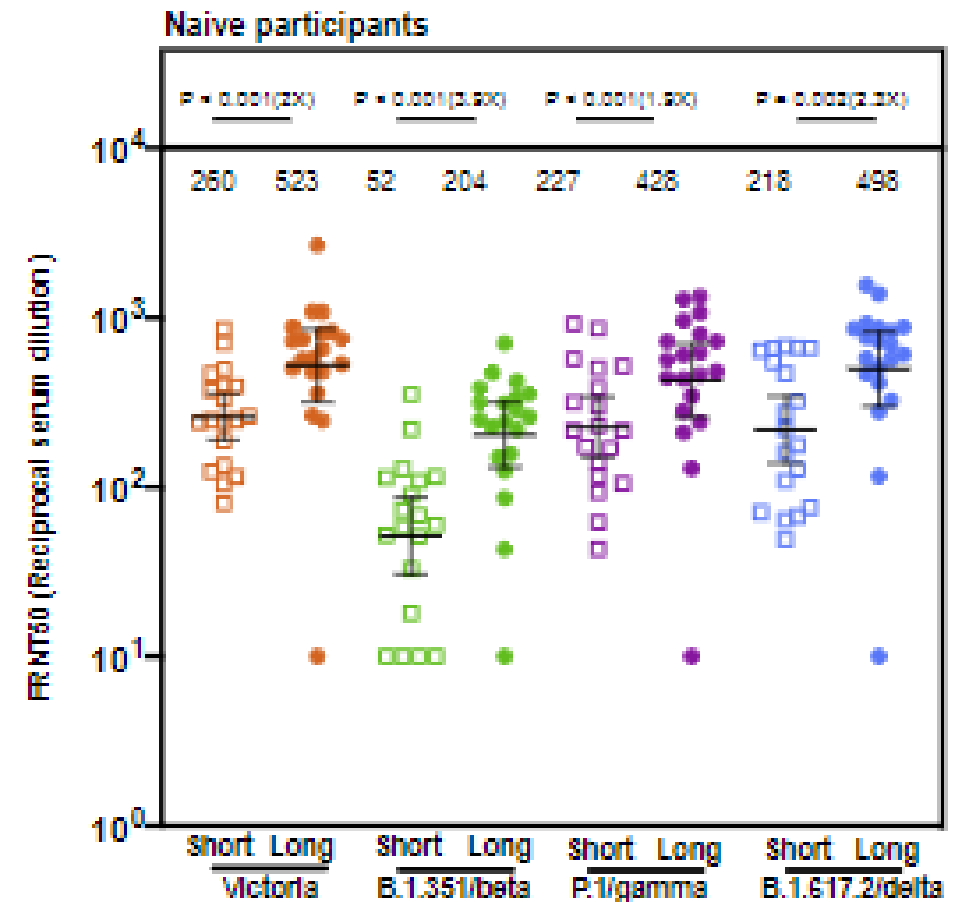
Rokotusvälin vaikutus vasta-ainevasteeseen aikuisilla

- [Payne et al. Immunogenicity of standard and extended dosing intervals of BNT162b2 mRNA vaccine](#)
- Eri annosvälillä toisen annoksen saaneilla havaittiin merkitsevä ero IgG-pitoisuuksissa 4 ja 10 sekä 4 ja 12 viikon välillä



Rokotusvälin vaikutus vasta-ainevasteeseen aikuisilla

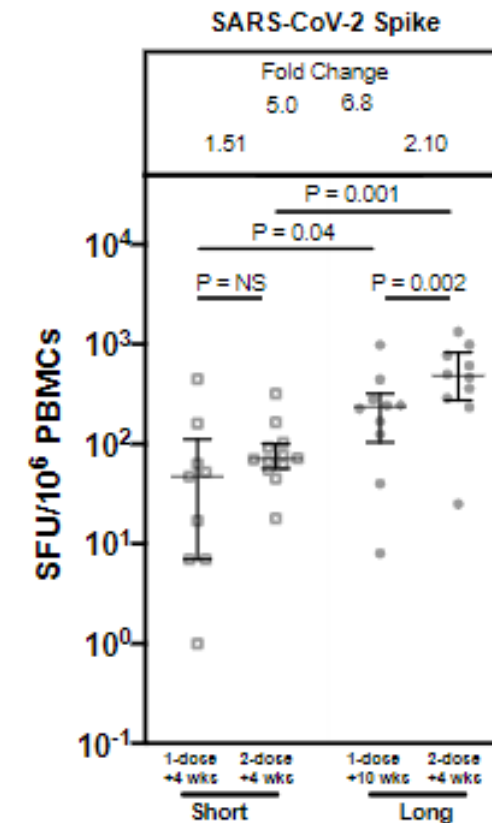
- [Payne et al. Immunogenicity of standard and extended dosing intervals of BNT162b2 mRNA vaccine](#)
- Terveystieteiden tutkimuskeskusta, rokotettu 2 annoksella BNT162b2 Pfizer/BioNTech tai Oxford/AstraZeneca -rokotetta
 - Pitkä rokotusväli, 6-12 viikkoa, n=334, mediaani-ikä 45v
 - Lyhyt rokotusväli, 2-5 viikkoa, n=57, mediaani-ikä 42v
- Neutraloivien vasta-aineiden tiitteri 2-4-kertainen eri virusmuunnoskia vastaan pidemmällä rokoteannosten aikavälillä (4 viikkoa 2. annoksen jälkeen)



Rokotusvälin vaikutus vasta-ainevasteeseen aikuisilla

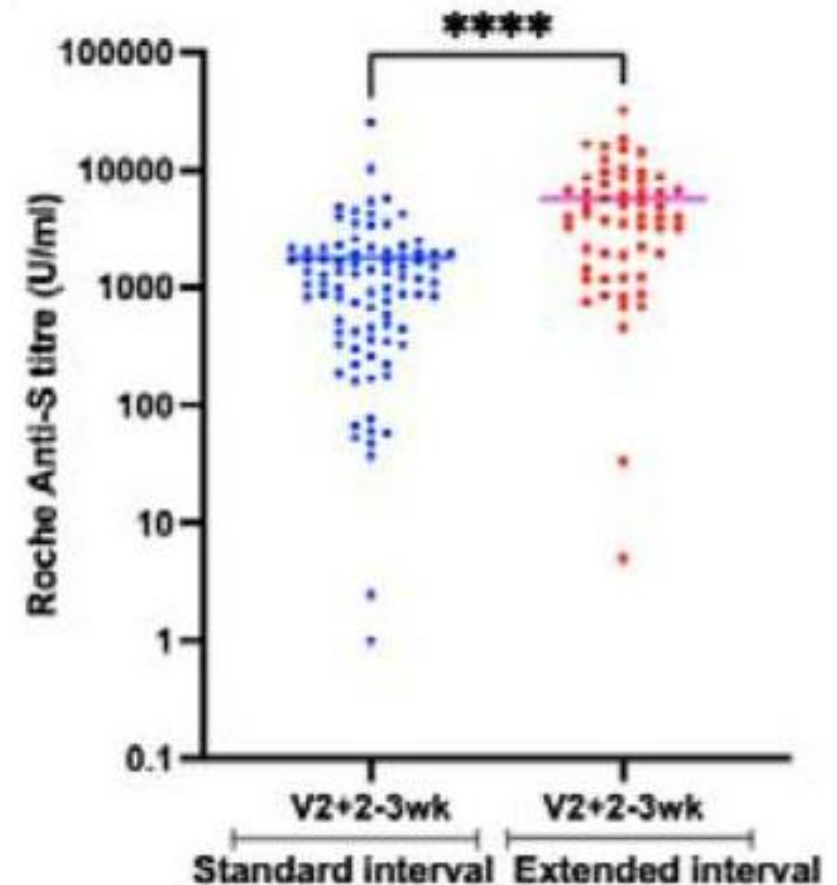
- [Payne et al. Immunogenicity of standard and extended dosing intervals of BNT162b2 mRNA vaccine](#)
- B-muistisoluvaste 7 kertaa voimakkaampi pitkällä annosvälillä rokotetuilla
- Todennäköisesti sekä B-muistisolujen että CD4+ T-solujen kypsyminen pidemmällä annosvälillä vaikuttaa parempaan vasta-ainevasteeseen

D B cell responses Short versus Long



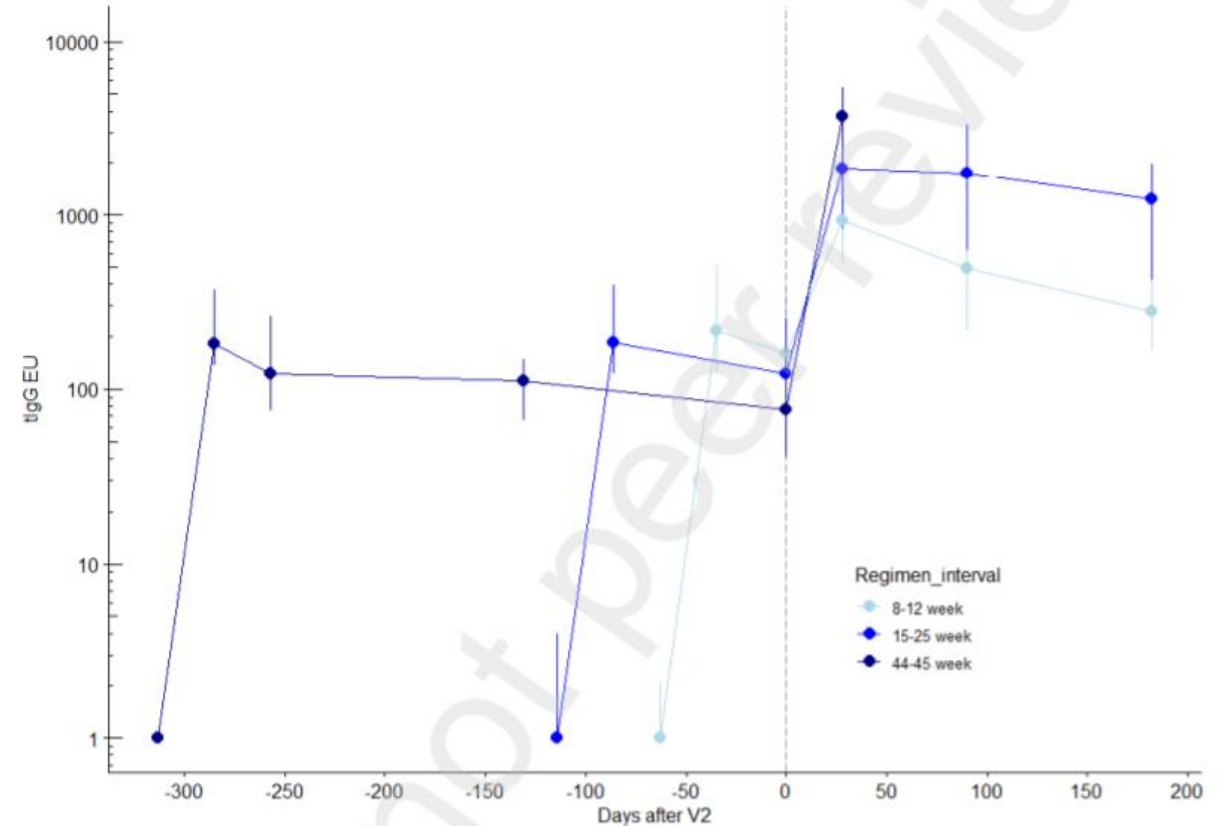
Rokotusvälin vaikutus vasta-ainevasteeseen ikääntyneillä

- [Bruton et al. Extended interval BNT162b2 vaccination enhances peak antibody generation in older people. medRxiv 2021.05.15.21257017](#)
- N=172, ≥ 80 v
- Rokotettu 2 annoksella BNT162b2 Pfizer/BioNTech rokotetta joko 3 viikon aikavälillä tai 12 viikon aikavälillä.
- Vasta-ainepitoisuudet olivat 3.5-kertaisia pidemmällä rokoteannosten aikavälillä.



Rokotusvälin vaikutus vasta-ainevasteeseen aikuisilla

- Vasta-ainevaste paranee annosvälin pidentyessä
- [Flaxman et al. Tolerability and Immunogenicity After a Late Second Dose or a Third Dose of ChAdOx1 nCoV-19 \(AZD1222\). Jun 28, 2021. Preprints with the Lancet.](#)
- IgG-vasta-ainepitoisuudet
 - 923 [IQR 525-1764] rokotusvälillä 8-12 viikkoa
 - 1860 [IQR 917-4934] rokotusvälillä 15-25 viikkoa
 - 3738 [IQR 1824-6625] rokotusvälillä 44-46 viikkoa

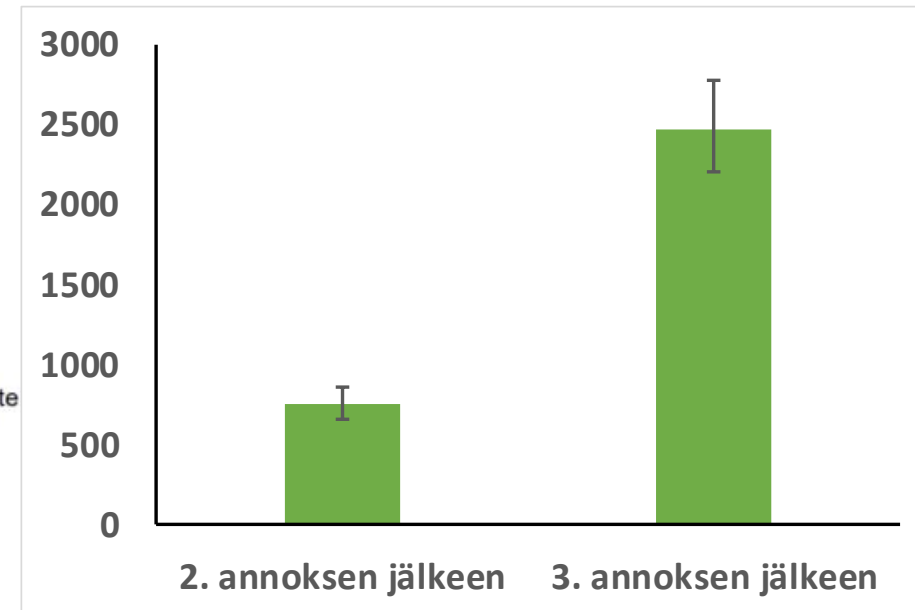


Pfizerin tutkimustulokset tehosteannoksesta

- Immuunivasteita arvioitiin, 18-55 -vuotiailla, jotka saivat yhden tehosteannoksen noin 6kk toisen annoksen jälkeen. Otos n. 200.
- Vasta-ainevastetta 1kk kahden annoksen primaarisarjan jälkeen verrattiin vasta-ainevasteseen 1kk tehosteannoksen jälkeen
- IgG-vasta-ainepitoisuus tehosterokotteen jälkeen oli 3-kertainen verrattuna toisen annoksen jälkeen mitattuun pitoisuuteen

Geometric Mean Ratio of Neutralization Titers Non-inferiority Criterion (Post-dose 3 vs. Post-dose 2) was Met, with Titers ~3-fold Higher

Assay	N	Booster Evaluable Immunogenicity Population			
		1 Month Post Booster (Dose 3)	1 Month After Dose 2	1M Post Booster/1M PD2 ^a	
		GMT (95% CI)	GMT (95% CI)	GMR (97.5% CI)	Met NI (Y/N)
SARS-CoV-2 neutralization assay - NT50 (titer)	210	2476.4 (2210.1, 2774.9)	753.7 (658.2, 863.1)	3.29 (2.76, 3.91)	Yes

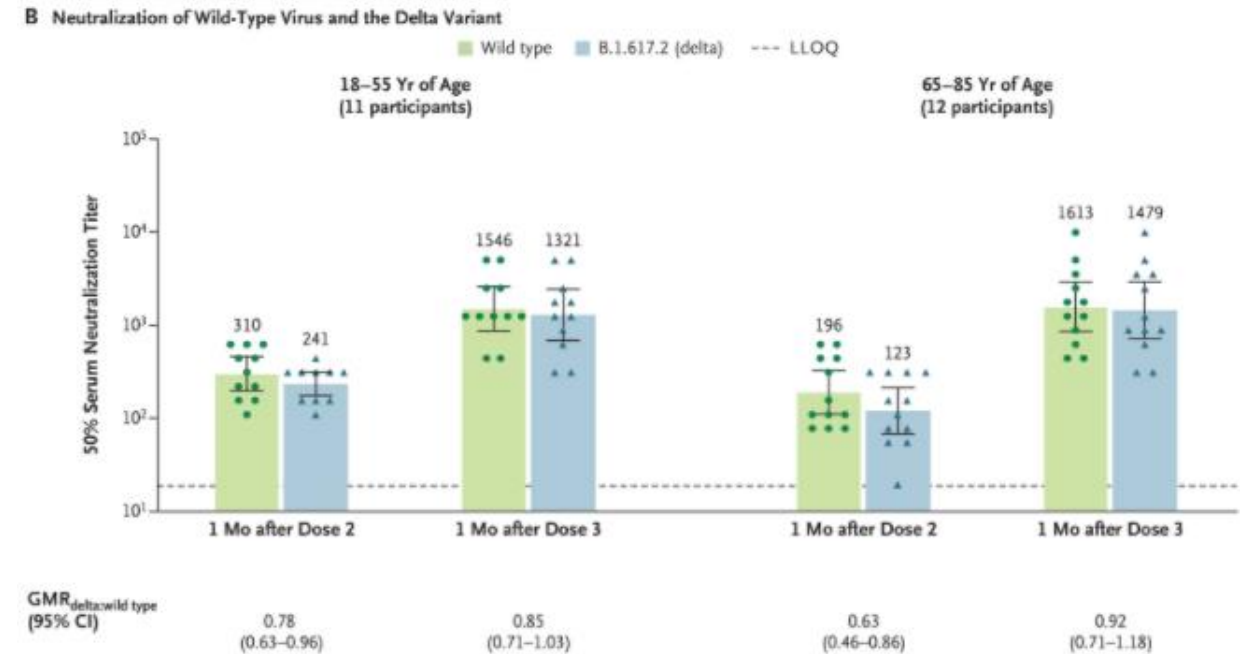


a. Noninferiority is declared if the lower bound of the 97.5% confidence interval is > 0.67 and the point estimate NT50 = 50% neutralizing titers (Booster Evaluable Immunogenicity Population)

<https://www.fda.gov/media/152240/download>

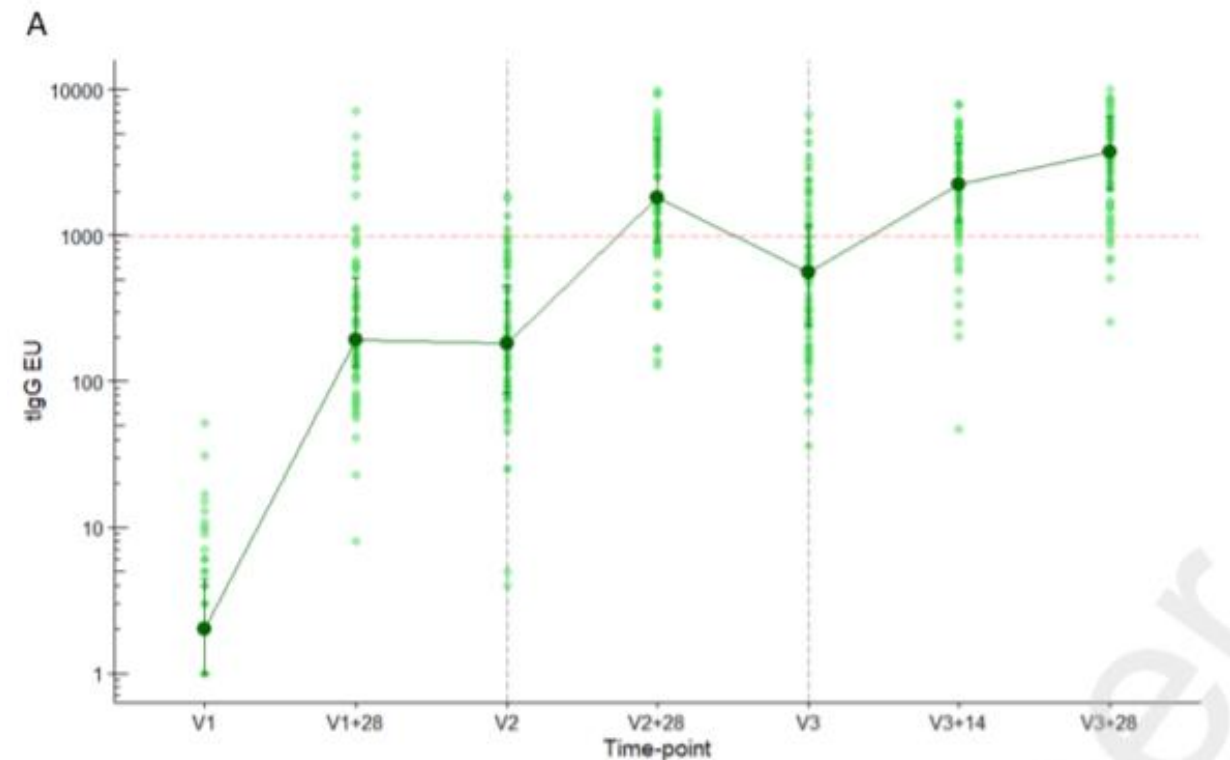
Vaste tehosteelle, neutraloivat vasta-aineet

- [Falsey et al. SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine Dose 3. October 21, 2021. N Engl J Med 2021; 385:1627-1629](#)
- Kolmas rokoteannos 8-9kk toisen annoksen jälkeen (21 päivää 1. ja 2. annoksen välillä)
 - 18-55v, n=11
 - 65-85, n=12
- IgG-vasta-ainepitoisuudet tehosteen jälkeen 5-kertaiset nuoremmilla ja 7-kertaiset vanhemmilla aikuisilla verrattuna toisen annoksen jälkeisiin pitoisuuksiin
- Neutraloivissa vasta-aineissa nousu verrattuna toisen annoksen jälkeiseen tasoon



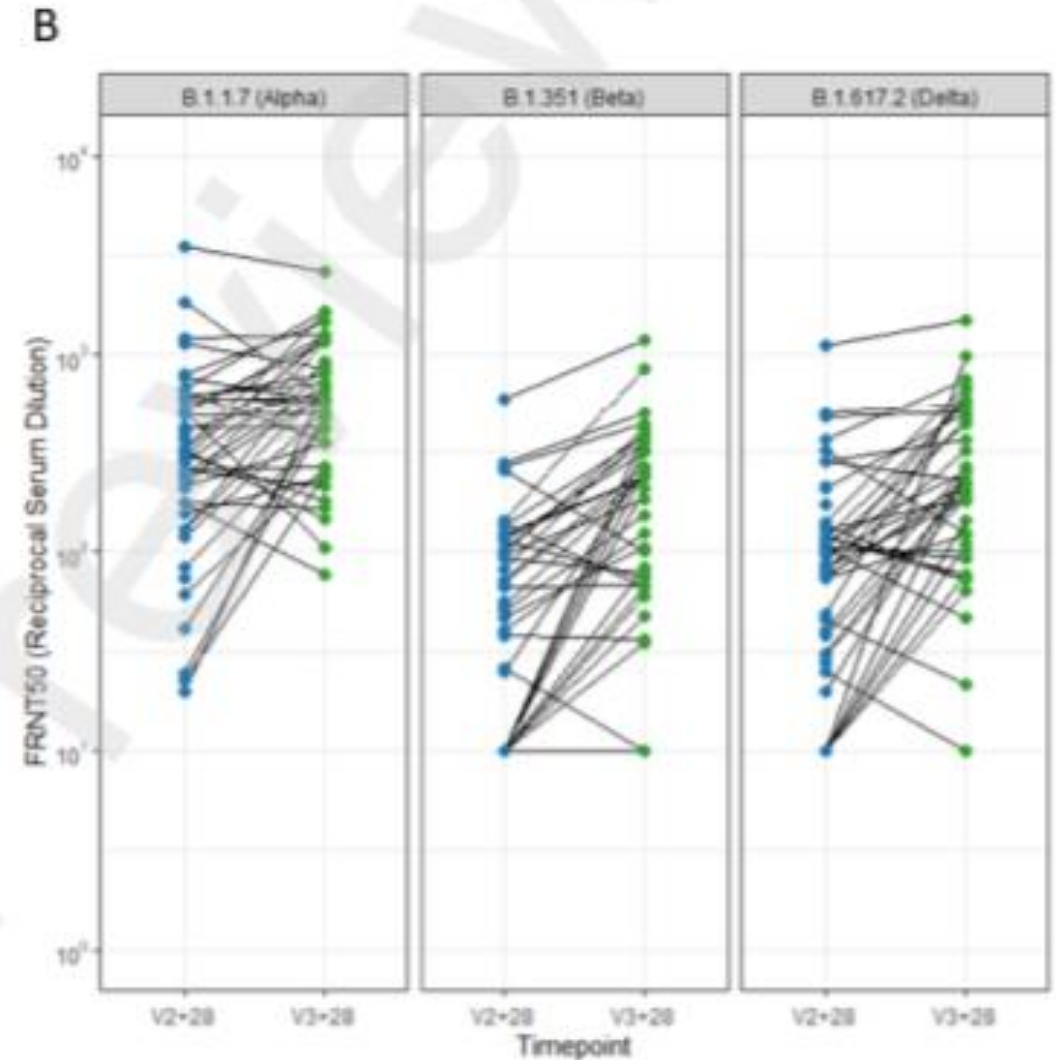
Tehosteannoksen vaikutus, kun 1. ja 2. annos saatu pitkällä annosvälillä

- [Flaxman et al. Tolerability and Immunogenicity After a Late Second Dose or a Third Dose of ChAdOx1 nCoV-19 \(AZD1222\). Jun 28, 2021. Preprints with the Lancet.](#)
- Otoksessa 75 henkilöä, jotka saaneet 1. ja 2. annoksen 8-16 viikon annosvälillä, mediaani-ikä 37v
- IgG-vasta-ainepitoisuudet
 - 2. annoksen jälkeen (28 päivää) 1792 [IQR 899-4634]
 - 3. annoksen jälkeen 3746 [IQR 2047-6420]



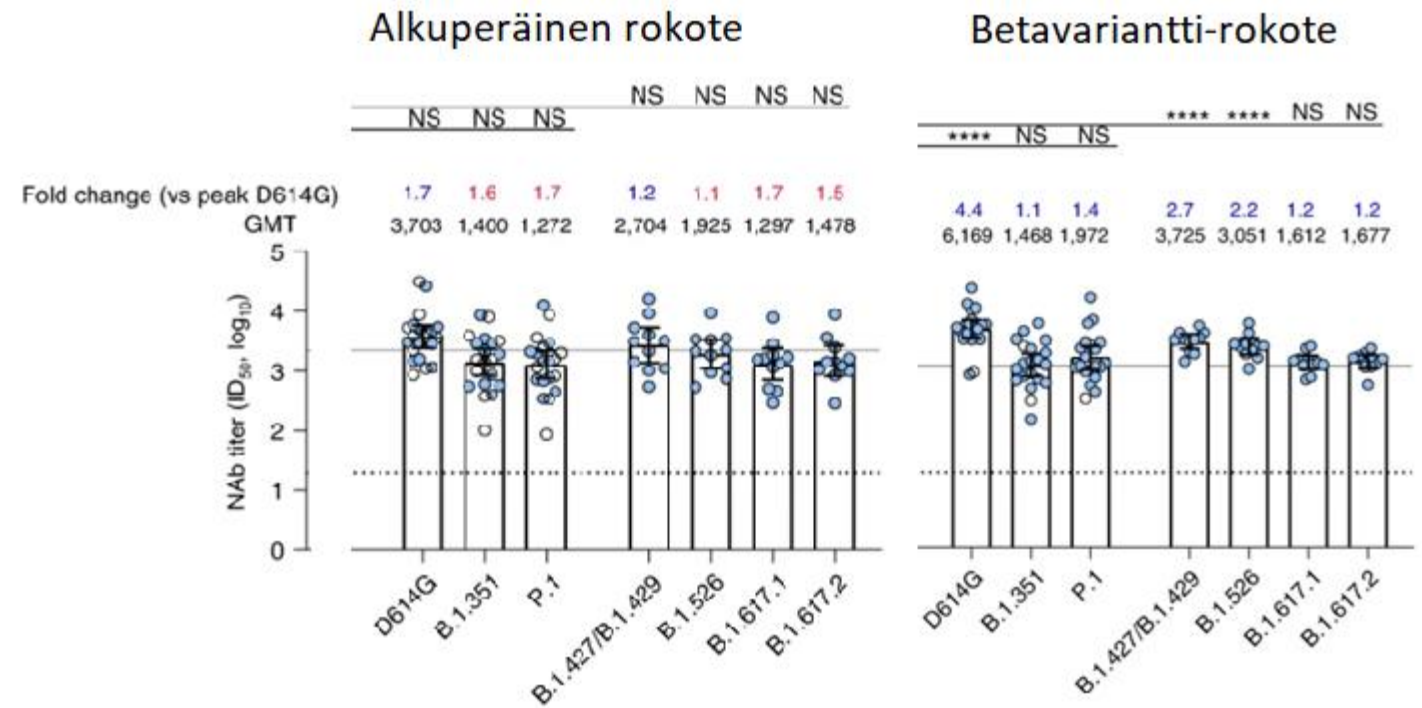
Tehosteannoksen vaikutus, kun 1. ja 2. annos saatu pitkällä annosvälillä

- [Flaxman et al. Tolerability and Immunogenicity After a Late Second Dose or a Third Dose of ChAdOx1 nCoV-19 \(AZD1222\). Jun 28, 2021. Preprints with the Lancet.](#)
- Otoksessa 75 henkilöä, jotka saaneet 1. ja 2. annoksen 8-16 viikon annosvälillä, mediaani-ikä 37v
- Neutraloivien vasta-aineiden määrä myös nousi, keskimäärin (alfa, beta, delta)



Tehosteannoksen vaikutus, kun 1. ja 2. annos saatu pitkällä annosvälillä

- Tehostaminen rokotteella, joka perustui betavariantin piikkiproteiiniin tuotti paremman vasteen betavariantille kuin alkuperäinen rokote
- Kuva mukailtu: nosu neutraloivien vasta-aineiden määrässä 2 viikkoa tehosteen jälkeen mitattuna
- [Choi et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 variant mRNA vaccine boosters in healthy adults: an interim analysis. Nature Medicine volume 27, pages2025–2031 \(2021\)](#)



Johtopäätöksiä

- Ensimmäisen ja toisen rokoteannoksen väli vaikuttaa vasta-ainevasteeseen; pidemmällä annosvälillä saadaan aikaiseksi korkeammat vasta-ainepitoisuudet, jotka säilyvät pidempään korkeammalla tasolla
- Vasta-aineet säilyvät rokottamisen jälkeen ainakin puolen vuoden ajan suhteellisen hyvin
- Ikä vaikuttaa immuunivasteen voimakkuuteen ja immuniteetin säilymiseen
- Vasta-aineiden korkea pitoisuus korreloi suojaan oireista koronavirustartuntaa vastaan, mutta sterilisoivaa, oireettomalta tartunnalta suojaavaa vasta-ainetasoa ei välttämättä saavuteta; yksilöiden välisistä eroista johtuen korkeallakin vasta-ainepitoisuudella oireeton tartunta voi olla mahdollinen
- Tehosteannoksella saadaan aikaiseksi voimakkaampi vaste kuin kahdella rokoteannoksella, myös virusvariantteja vastaan
- Seurantatietoa vasta-aineiden säilymisestä ja tehon säilymisestä tartuntoja vastaan tehosteannoksen jälkeen odotetaan
- Suoja vakavaa tautia vastaan perustu myös T-soluihin ja muisti-B-soluihin; immuniteetti säilyy paljon pidempään kuin verenkierrosta mitattavat vasta-aineet

Immuunivaste raskauden aikana

- Raskaus on riskitekijä vakavalle koronavirustaudille, minkä vuoksi rokottamista on suositeltu myös raskauden aikana.
- Raskaus ei kuitenkaan vaikuta rokottamisella aikaansaattavaan immuunivasteeseen.
- Raskaanaolevilla ja imettävillä naisilla on mitattu yhtä korkeita vasta-ainepitoisuuksia rokottamisen jälkeen kuin ei-raskaanaolevilla naisilla (Beharier et al. 2021; Collier et al. 2021; Gray et al. 2021; Prabhu et al. 2021).
- Katsauksessa (Shook et al. 2021) viitataan myös tutkimuksiin, joissa on katsottu vasta-aineiden toiminnallisuutta ja T-soluvälitteistä immuniteettia – ei eroa raskaana olevien ja ei-raskaana-olevien välillä.
- [Shook et al. 2021. COVID-19 Vaccination in Pregnancy and Lactation: Current Research and Gaps in Understanding.](#)
- Kuva: [Gray et al. 2021. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study](#)

