

Työryhmä
Ulrike Baum
Tuija Leino
Merit Melin
Hanna Nohynek
Eero Poukka
Simopekka Vänskä

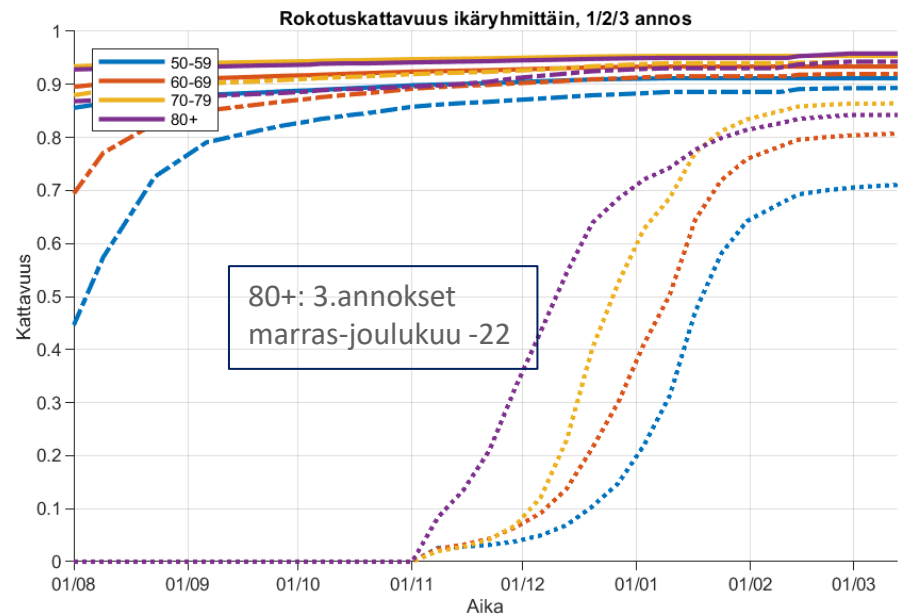
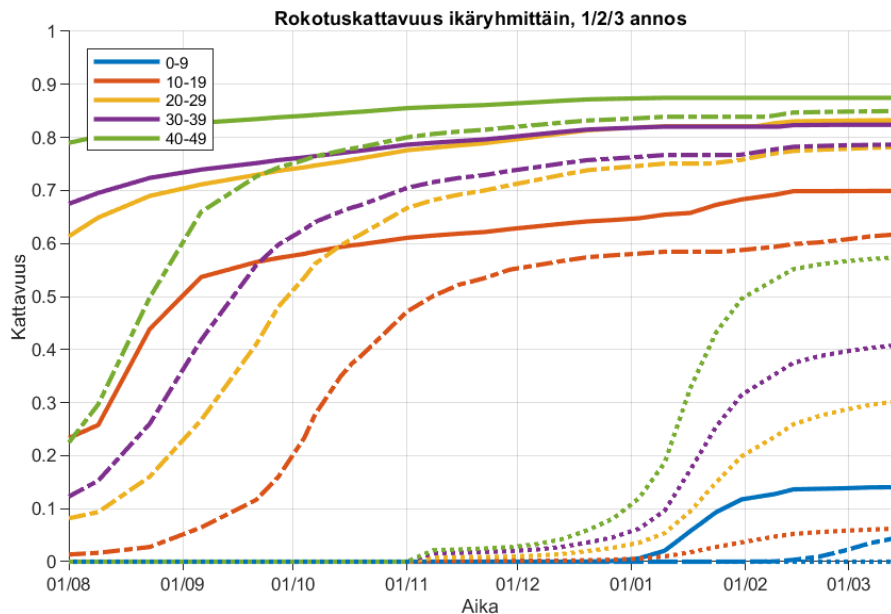
Lukupaketti KRAR:lle koronarokotteiden 4.annoksien tarpeesta

19.3.2022

Sisältöä

- Tarve?
- Tarpeeseen vastaaminen?

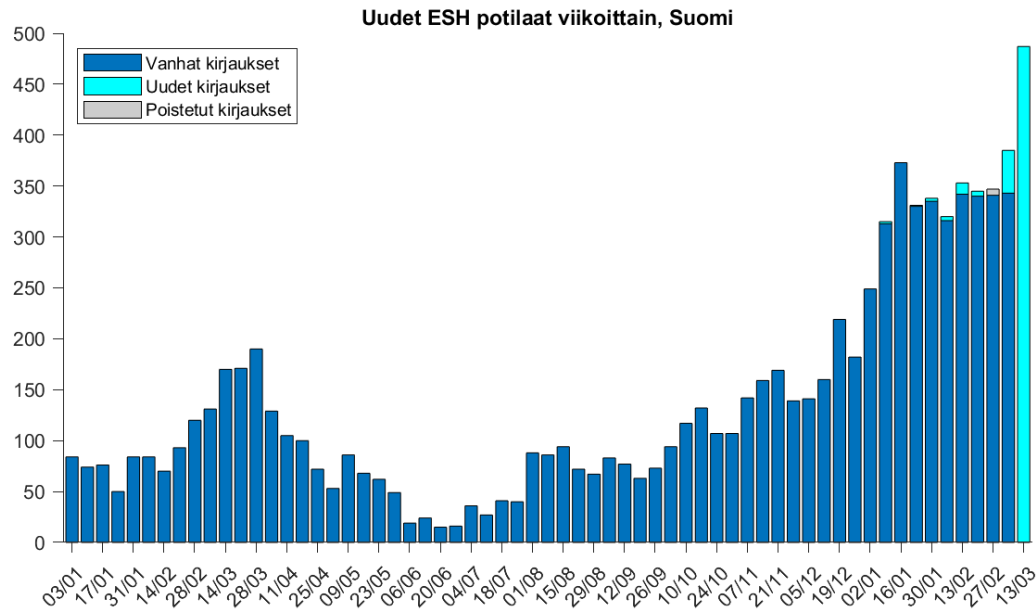
Rokotussuoja annos-lkm mukaan väestössä



Erikoissairaanhoidon uudet tapaukset per viikko

Täsmentyvä rekisteritieto ESH-potilaista

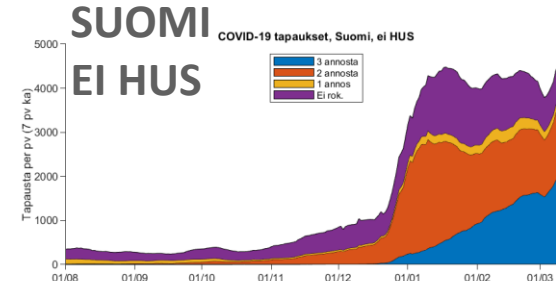
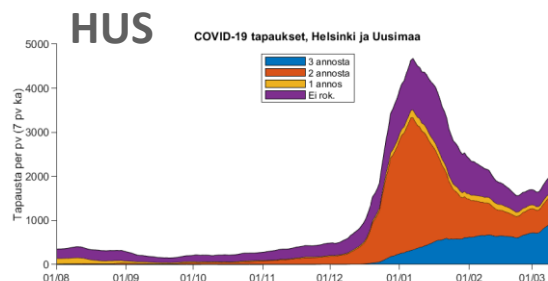
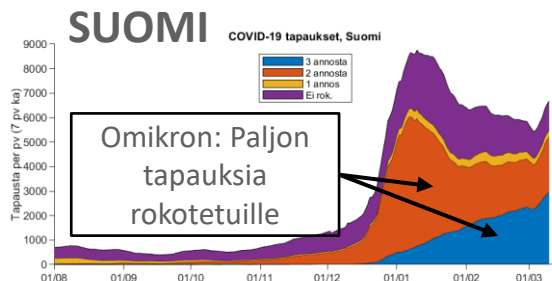
1. Alkuilmoitus + TTR-linkkaus
 - TTR -14/+7 pv tulopäivämäärästä
2. Diagnoosi + TTR-linkkaus
 - Vaikka alkuilmoitus puuttuisi
 - Muut poistetaan



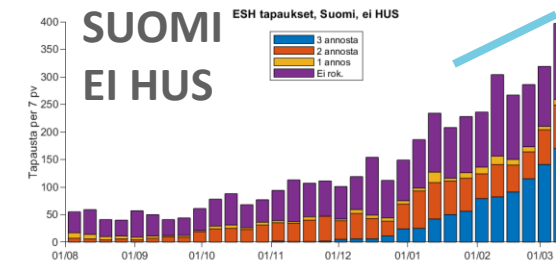
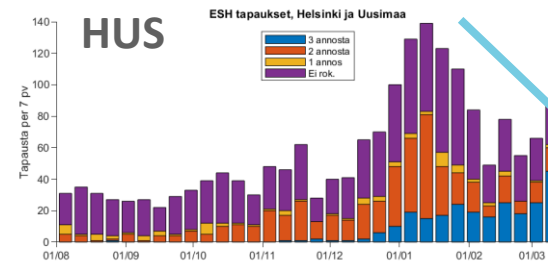
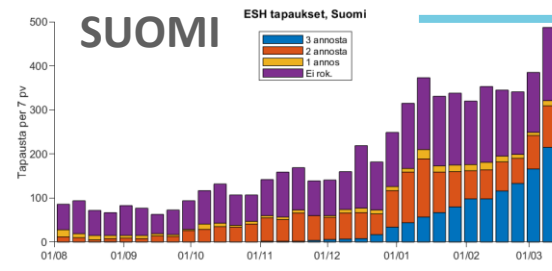
Diagnoosit: U07.1/2, J00-22, J46, J80-84, J85.1, J86

Suomi, HUS ja Muu Suomi

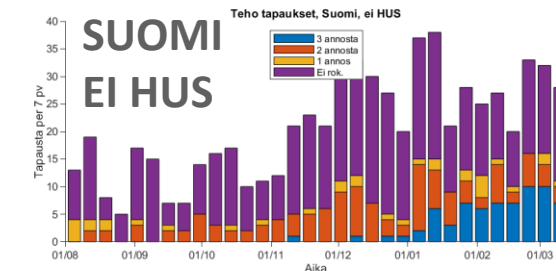
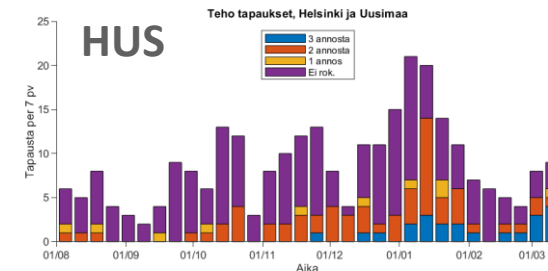
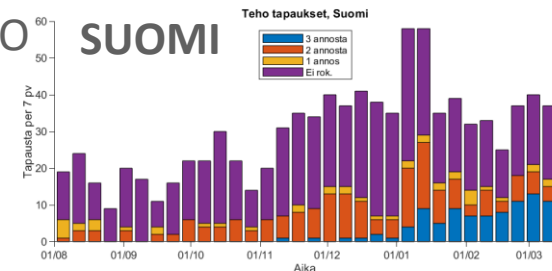
TTR



ESH

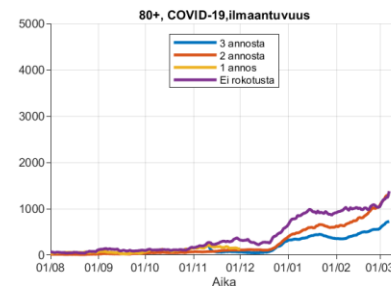
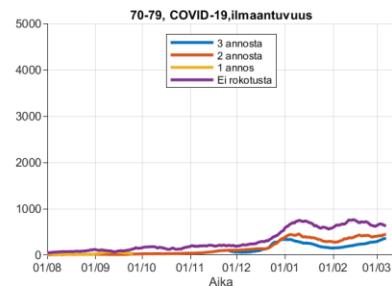
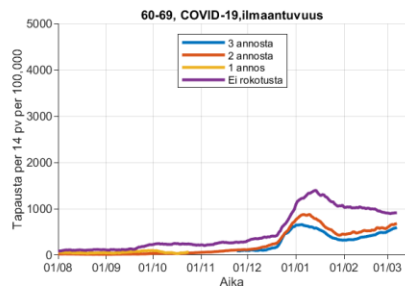
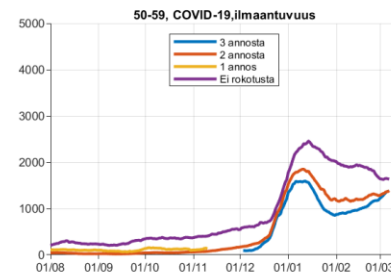
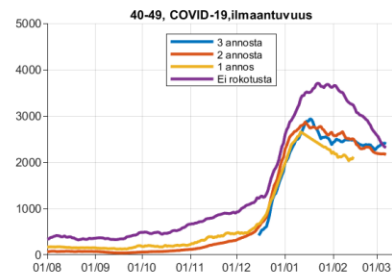
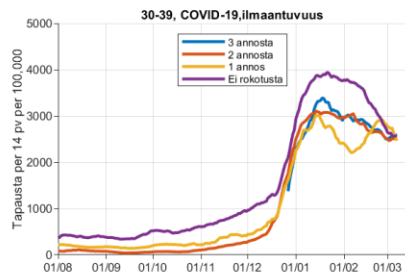
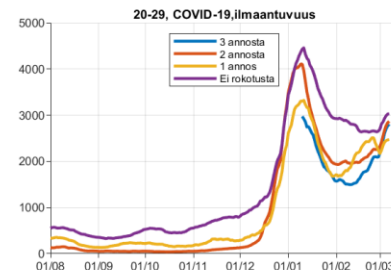
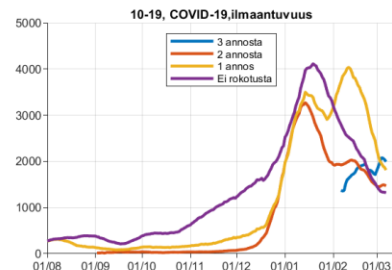
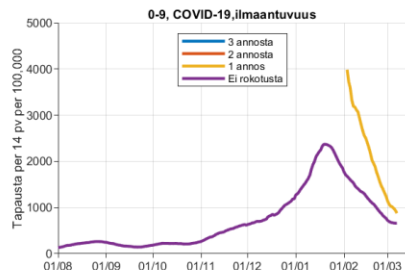


TEHO



Tartuntojen ilmaantuvuus iän ja rokotussuojan mukaan

Heikko rokottamisen
vaikuttavuus
TARTUNTA vastaan
pääasiallinen selittäjä
omikronin suurille
tapausmäärille

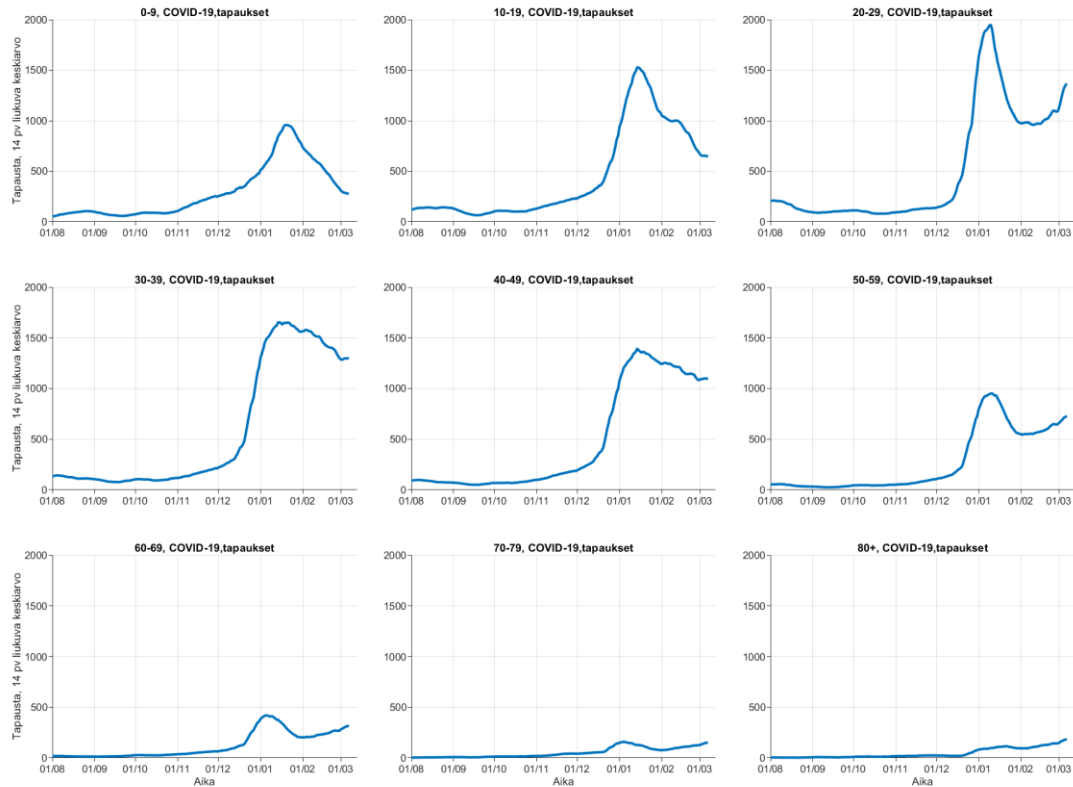
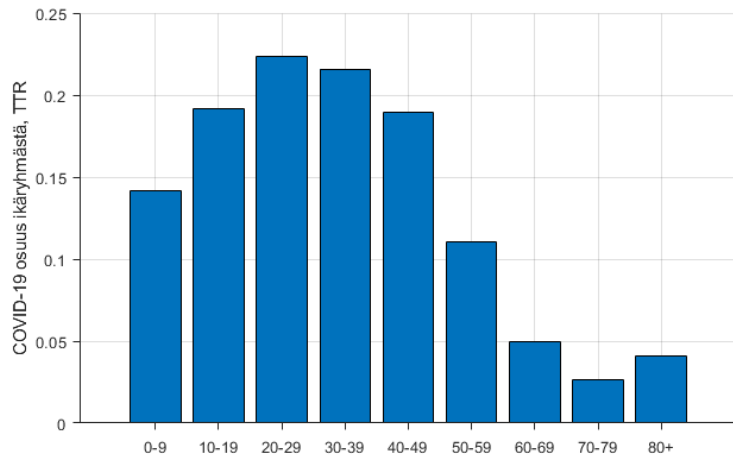


Rekisteröidyt tartunnat ikäryhmittäin

Tartuntoja on rekisteröity iäkkäillä hyvin vähän suhteessa nuorempiin

→ Alttiutta on suhteessa enemmän jäljellä (?)

- Lisäksi rekisteröimättömät!

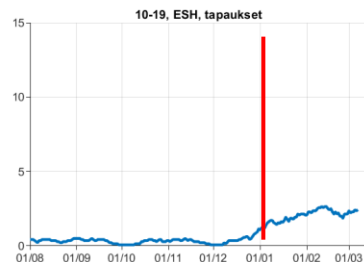


ESH-tapaukset ikäryhmittäin

ESH-tapauksia paljon
vanhimmissa

- Vaikka vähän
tartuntoja

[0-9: ESH-tapaukset
keskittyneet aivan
nuorimpiin, keston mean
2,1 vrk & mediaani 1,1 vrk]

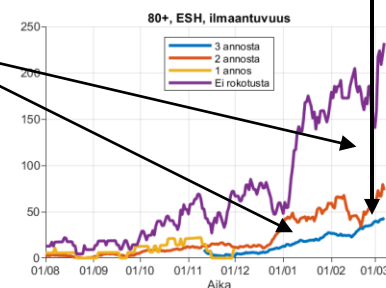
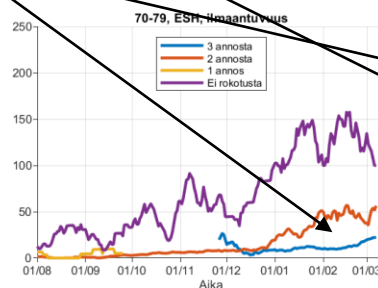
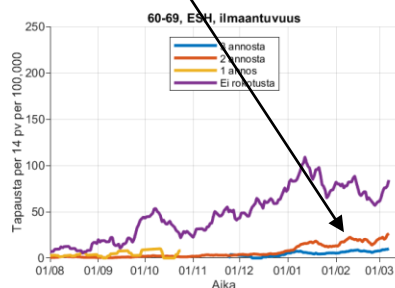
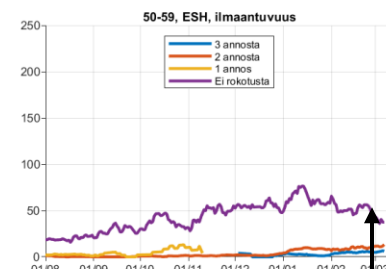
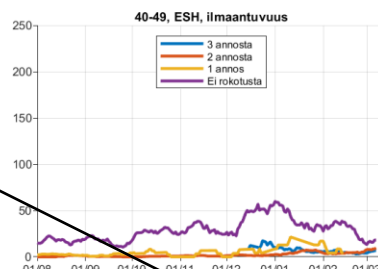
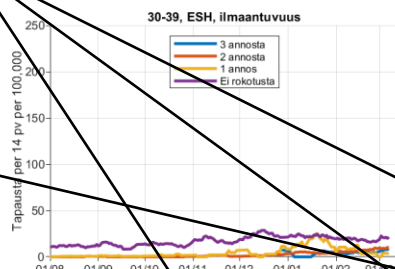
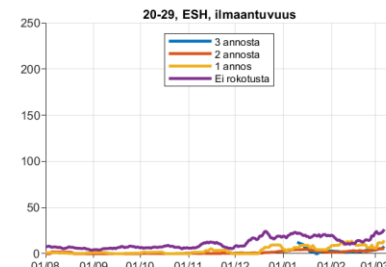
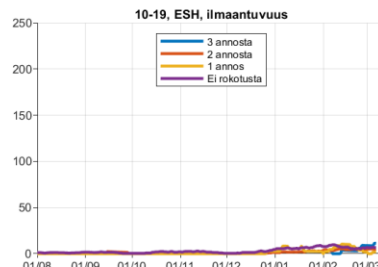
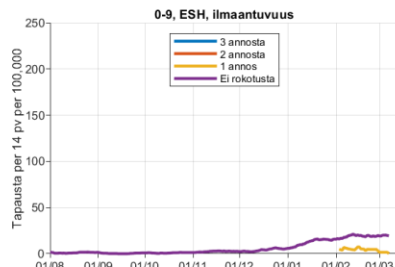


ESH-tapausten ilmaantuvuus iän ja rokotussuojan mukaan

3. annoksen lisäsuoja erityisesti 60+ ikäryhmissä

80+ vuotiaille:

- Korkea ESH-ilmaantuvuus rokottamattomilla
- 3 annosta rokotetuilla samaa tasoa kuin 5-kymppisillä rokottamattomilla
 - Vaikka rokotussuoja on hyvä – tauti edelleen vakava vaikka omikron lievempi kuin delta
- Lisäksi PTH



Tilannekuva 4. annoksen kannalta

16.03.2022



Rokotesuoja vaikeaa omikronin aiheuttamaa koronatautia vastaan

Eero Poukka
31.3.2022

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

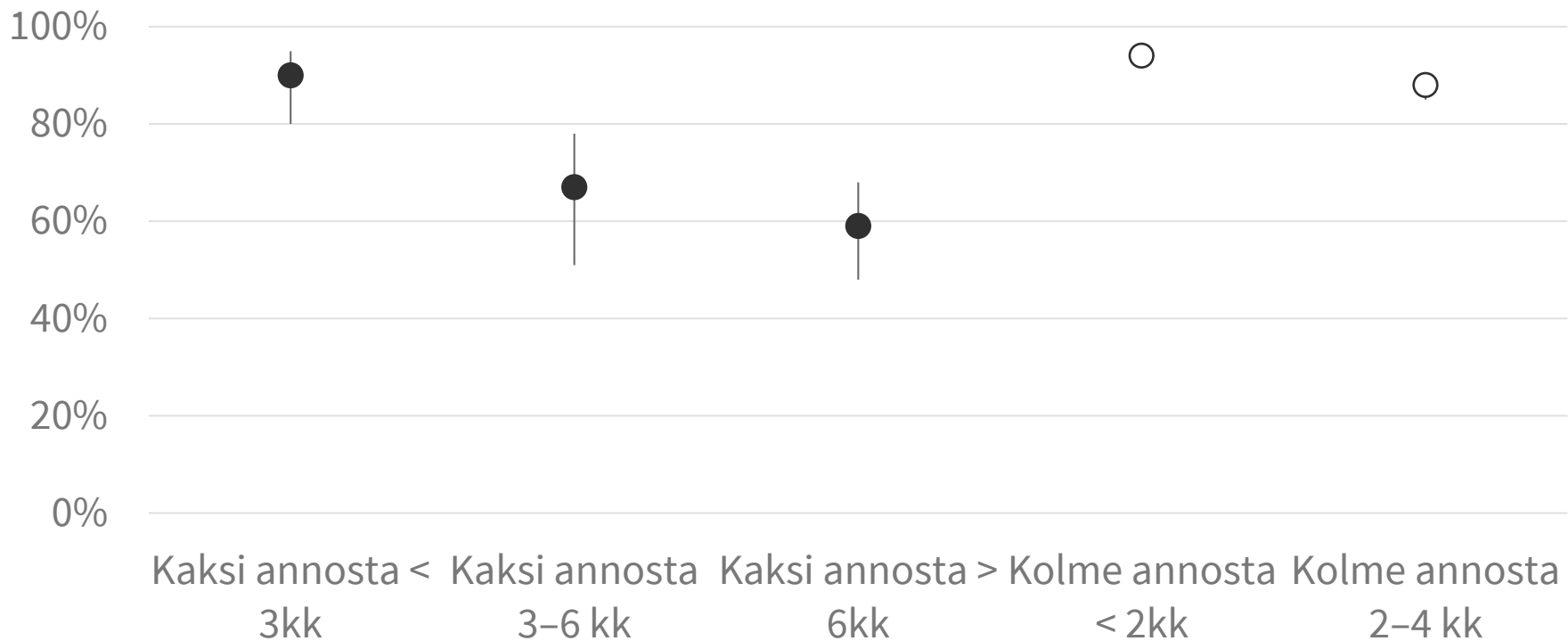
3. annoksen rokotusuoja omikron aiheuttamaa vaikeaa koronatautiä vastaan

Tekijä	Maa	Väestö	Päätetapahtuma	Seuranta-aika 3. annoksen jälkeen	Suojateho	Rokotusuoja
Buchan ym.	Kanada	18+	Sairaalahoido tai kuolema	Omikron tartunnan saaneista 94 % (N=638) oli saanut 3. annoksen < 2kk	Comirnaty	95 % (87–98 %)
					Moderna	93 % (74–98 %)
Tseng ym.	USA	18+	Sairaalahoidoita vaativa koronatauti	Omikron tartunnan saaneista 81 % (N=2127) oli saanut 3. annoksen < 2kk	Moderna 14+	99 % (76–100 %)
Public Health England	UK	18+	Sairaalahoidoita vaativa koronatauti	Maksimi seuranta-aika noin 3–4 kk (esitetty 4–6 kk suojaeho on arvio)	Koronarokotteet 0–3 kk	80–95 %
					Koronarokotteet 4–6 kk	75–85 %
Šmíd	Tšekki	Koko väestö	Koronainfektion jälkeinen sairaalahoido (kaikki syyt) + lisähapen tarve	Noin 5000 henkilöllä seuranta-aikaa 2kk jälkeen kolmannesta annoksesta (vrt. 783 071 henkilöä alle 2 kk seuranta-aika)	mRNA < 2kk	90 % (87–92 %)
					mRNA > 2kk	85 % (80–88 %)
Chemaitelly	Qatar	Koko väestö	Vaikea koronatauti	Seuranta-aika yli 12 viikkoa kolmannen annoksen jälkeen	Comirnaty 1–6 viikkoa	91 % (78–96 %)
					Comirnaty > 6 viikkoa	91 % (82–96 %)
Ferdinands	USA	18+	Sairaalahoidoita vaativa koronatauti	Seuranta-aika alle 4 kk 93 % tapauksia eli yli 4 kk suojaehon arvioon liittyy epävarmuutta	mRNA < 2kk	91 % (88–93 %)
					mRNA 2–3 kk	88 % (85–90 %)
					mRNA ≥ 4 kk	78 % (67–85 %)
Tartof	USA	Koko väestö	Sairaalahoidoita vaativa koronatauti	Analyysissä 93 % oli saanut rokotuksen alle 3 kk sitten	Comirnaty < 3kk	89 % (83–92 %)
					Comirnaty ≥ 3kk	90 % (57–98 %)

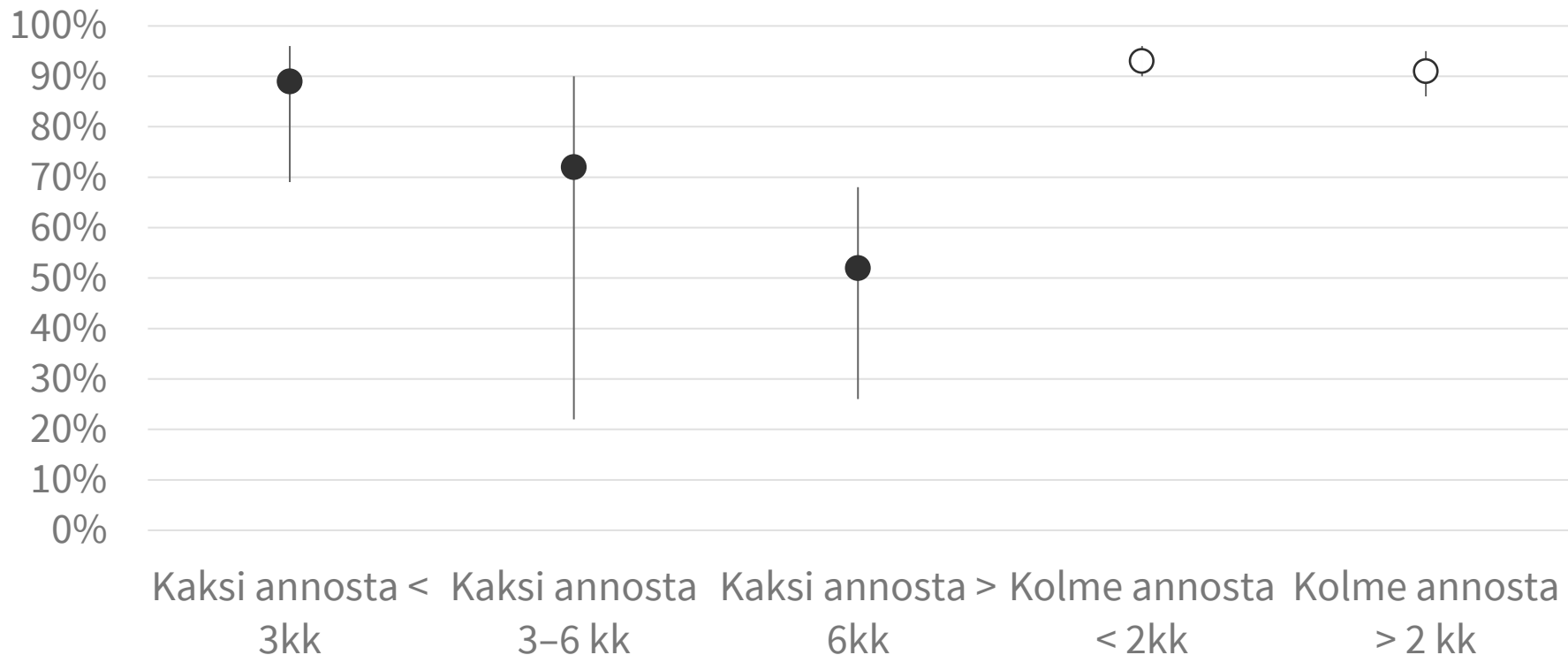
Rokotesuoja > 70-v suomalaisilla

- Aineisto 897 975 yli 70-vuotiasta suomalaista
 - Labra varmistetun SARS-CoV-2 tartunnan sairastaneet poissuljettu
- Päätetapahtumat
Sairaalahoitoa vaativa Covid-19
 - Koronan takia sairaalaan/teholle joutuneet = Päädiagnoosikoodi Covid-19 liittyvä
 - SARS-CoV-2 todettu 7 vrk ennen tai 14 vrk jälkeen sairaalaan/teholle oton
- Omikron VE = Tehokkuus 1.1 jälkeen
- **70+ seuranta-aika 1.1–12.3 (todellinen seuranta-aika lyhyempi liittyen rekisterien päivittymiseen)**
- **80+ seuranta-aika 1.1–19.2**
- Vakiointi:
 - Ikä
 - Sukupuoli
 - Asunalue
 - Pitkäaikaishoidettavat
 - Influenssa rokotus 2019-2020 kaudella
 - Sairaalassa vietetyt yöt 2015-2019
 - Riskiryhmät
- Analyysi Cox-regressiolla
- $VE = 1 - HR$

Koronarokotteiden suoja yli **70-vuotiaissa** sairaalahoitoa vaativaa omikronin aiheuttamaa koronatautia vastaan



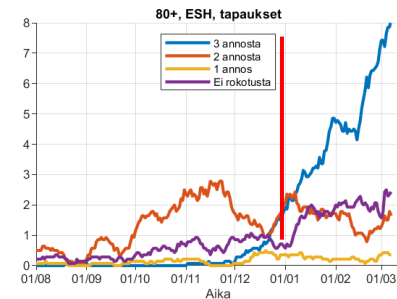
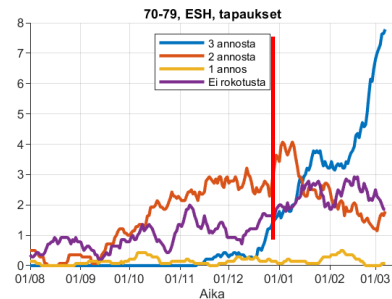
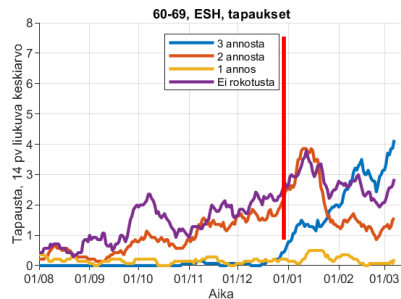
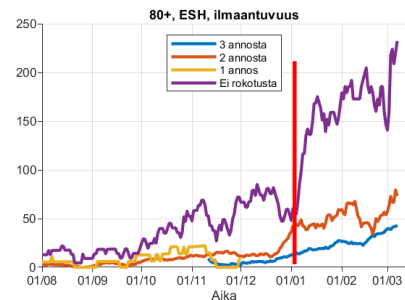
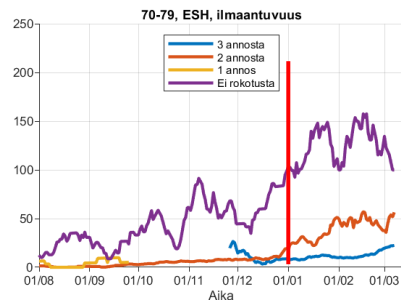
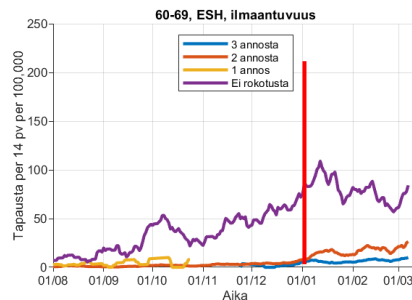
Koronarokotteiden suoja yli **80-vuotiaissa** sairaalahoitoa vaativaa omikronin aiheuttamaa koronatautia vastaan



Yhteenveto

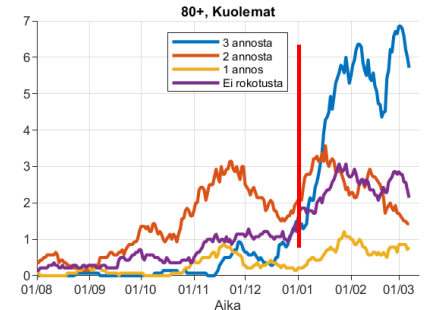
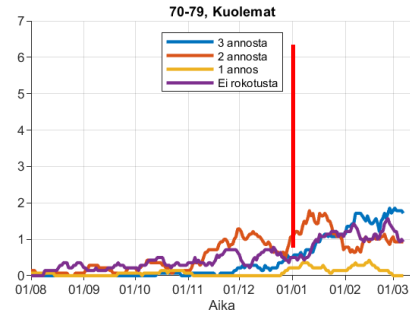
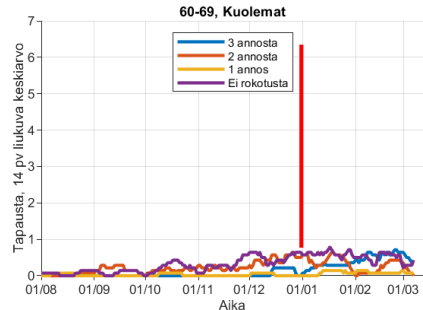
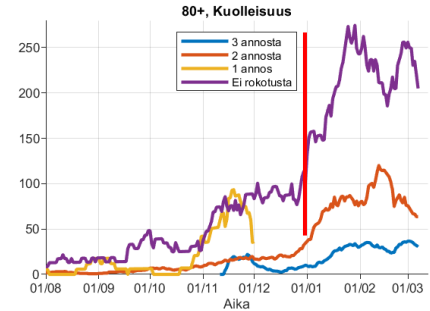
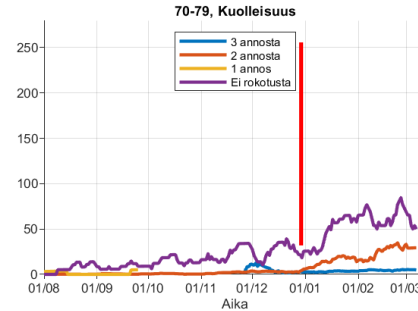
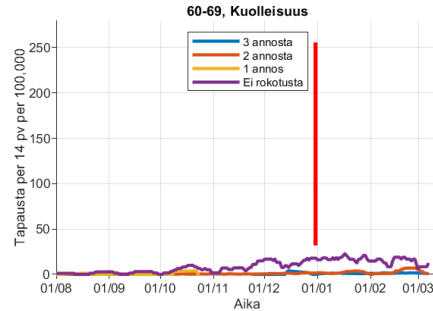
- Rokotesuoja vaikeaa koronatautia vastaan < 2kk kolmannesta annoksesta noin 90–95 % luokkaa
- 2–4 kk kolmannen annoksen jälkeen suoja lievästi laskenut ja noin 85–90 % luokkaa
- Yli 70-vuotiailla ja 80-vuotiailla ei merkittävää eroa rokotesuojassa
 - Huom. Ikä kuitenkin nostaa riskiä saada vaikea tauti → Yli 80-v suuremmassa riskissä tämän takia
- Riskiryhmissä rokotesuoja pysynyt hyvänä/erinomaisena

ESH: ilmaantuvuus ja tapaukset ikäntyneillä rokotussuojan mukaan



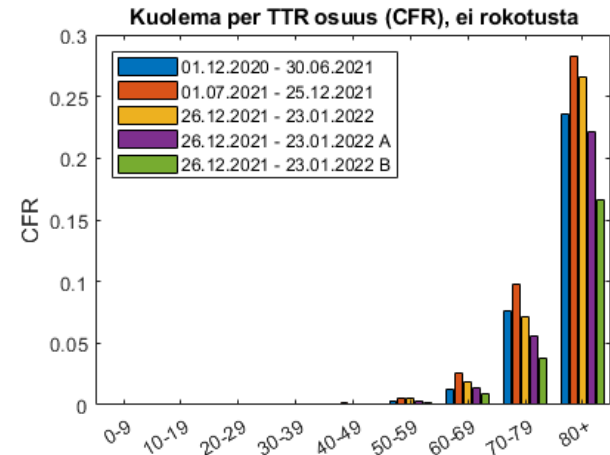
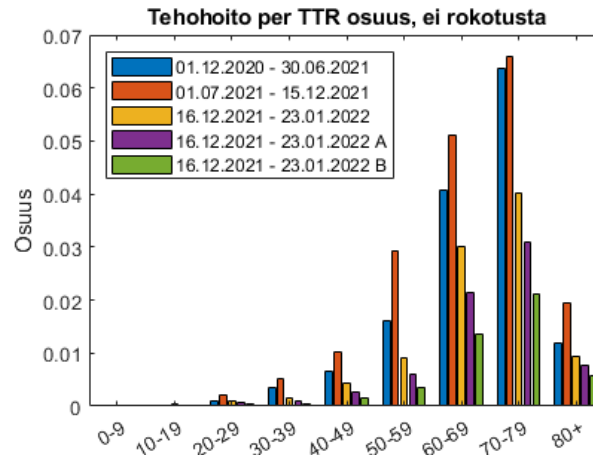
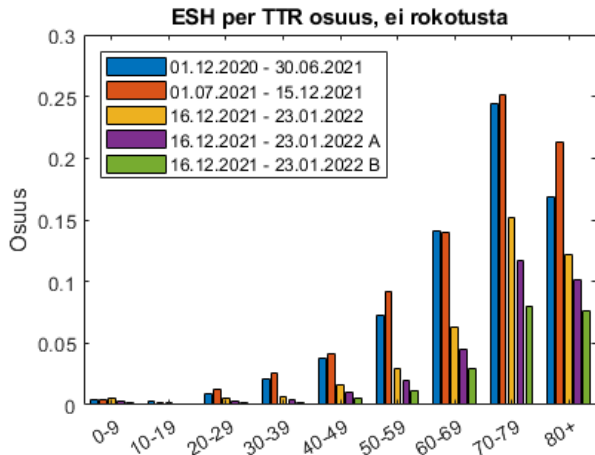
Kuolleisuus ja kuolemat ikääntyneillä

- Aivan lopun lasku on rekisteröinti-viiveestä johtuva artefakta
- Kuolleisuus 80+ samaa tasoa tai jopa korkeampaa kuin ESH-ilmaantuvuus



Delta → Omikron: Tartuntojen vakavuuden muutoksista

- Omikron-tartunnan lieventyminen (mittarina ESH joutuminen) ainakin 70-80% ikäryhmäkohtaisesti rokottamattomilla vaikuttaa mahdolliselta
 - *Rokottaminen tuo tähän rokotetuille vielä lisävaikutuksen!*
- Vanhimmissa ikäryhmissä lieventyminen saattaa olla vähäisempää



A & B: korjauksia, jotka ottavat huomioon, että testaussuositus muuttunut omikron-aikana

Vielä koronakuolleisuudesta

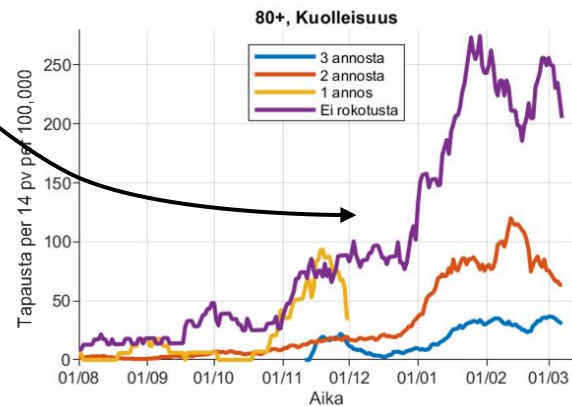
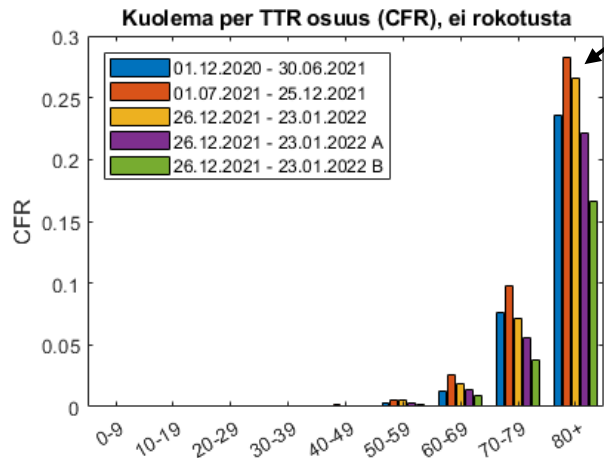
Määrittely:

Koronakuolema, jos kuolema 30 pv sisällä tartunnasta

→ Korona ei välttämättä pääasiallinen kuolinsyy kaikilla

Tällaisellakin määrittelyllä koronan merkitys melko hyvin näkyvä:

- Rokotussuojan kanssa yhteneväinen
- Neljännes satunnaisesti valituista 80+ vuotiaista ei kuole 30 pv sisällä valinnasta





Seroepidemiologiset tutkimukset suomalaisilla

Rokotevasteet ikääntyneillä
KRAR 22.3.2022

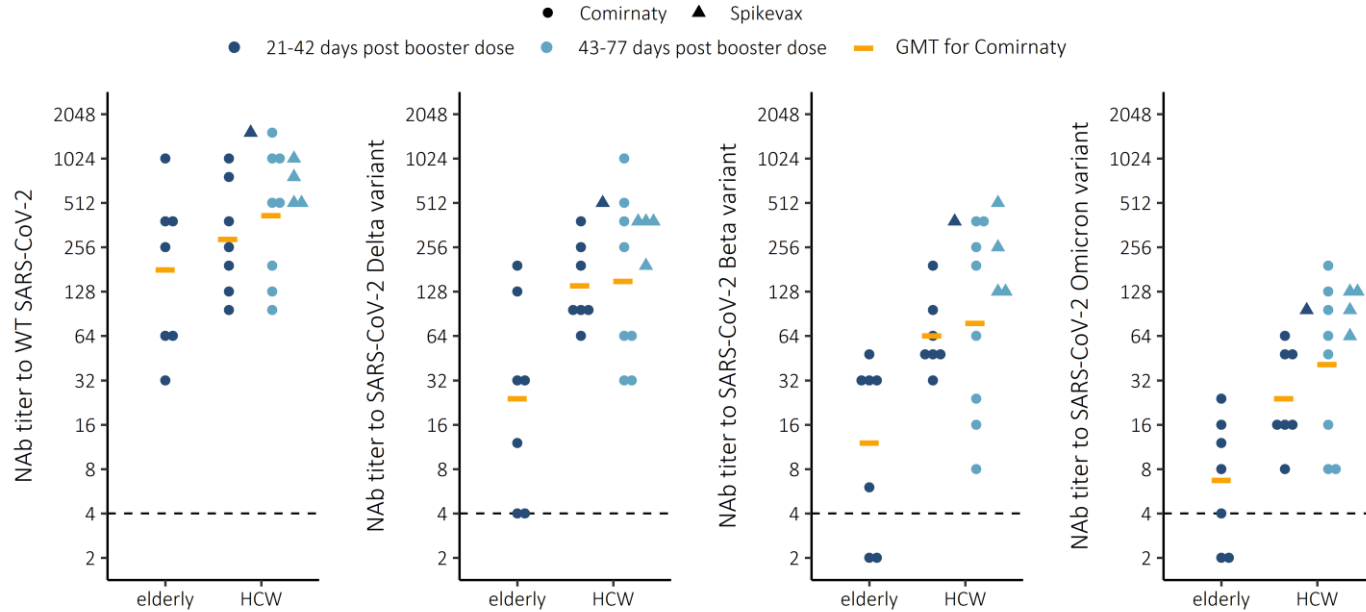
Merit Melin
22.3.2022

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

Vasteet kolmannelle annokselle ikääntyneillä

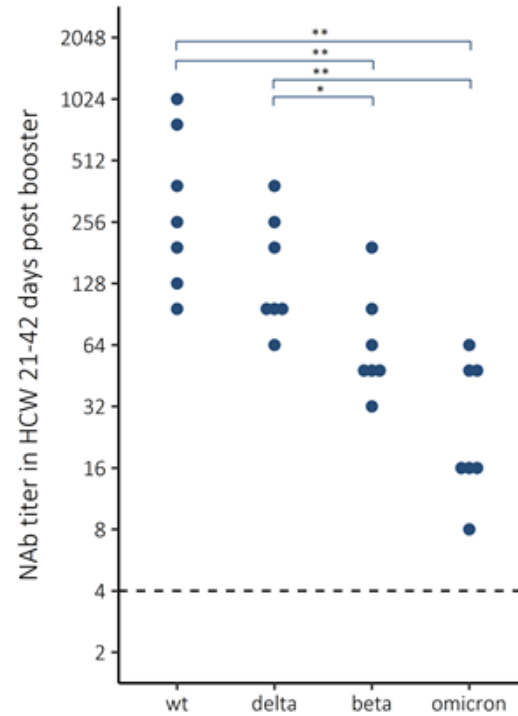
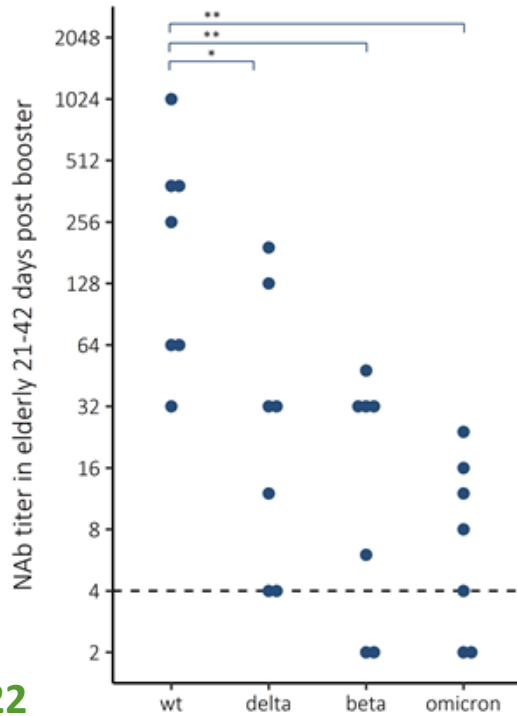
- THL:n tutkimuksessa mitattiin vasta-aineita joulukuussa 2021 tehosteannoksen eli kolmannen rokoteannoksen saaneilla työikäisillä sekä ikääntyneillä hoivakodin asukkailla.
- Tehosterokotteen jälkeen vasta-aineiden määrä oli työikäisillä korkea ja neutraloivia vasta-aineita löydettiin kaikkia tutkittuja virusmuunnoksia eli delta-, beeta- ja omikronmuunnosta vastaan.
- Omikronmuunnosta neutraloivien vasta-aineiden määrä jäi kuitenkin ikääntyneillä (71-89v) työikäisiä (27-63v) matalammaksi, ja ennusti suojan tartuntoja vastaan jäävän lyhytaikaiseksi.
- **Haveri et al. Neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 Omicron variant after 3rd mRNA vaccination in health care workers and elderly subjects and response to a single dose in previously infected adults. Accepted for publication in European Journal of Immunology. DOI: 10.1002/eji.202149785.**

Vasteet kolmannelle annokselle ikääntyneillä



Haveri et al. 2022

Vasteet kolmannelle annokselle eri virusmuunnoksia vastaan

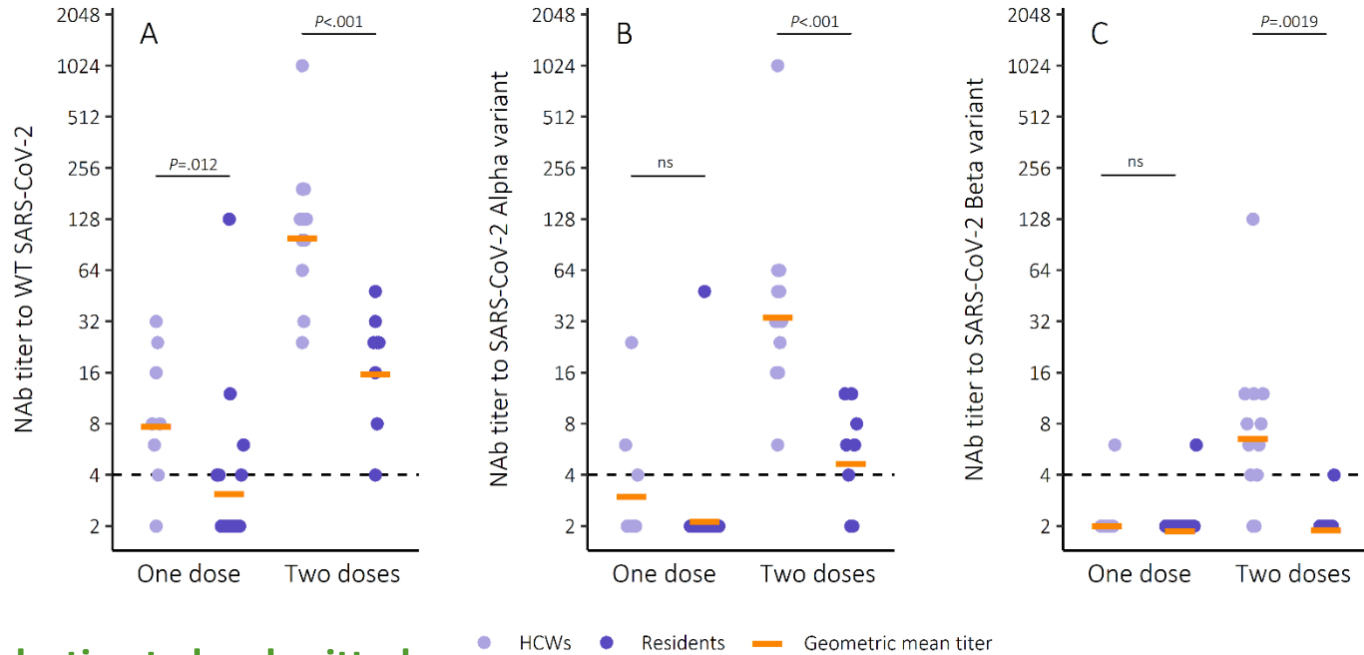


Haveri et al. 2022

Vasteet 1. ja 2. annokselle ikääntyneillä

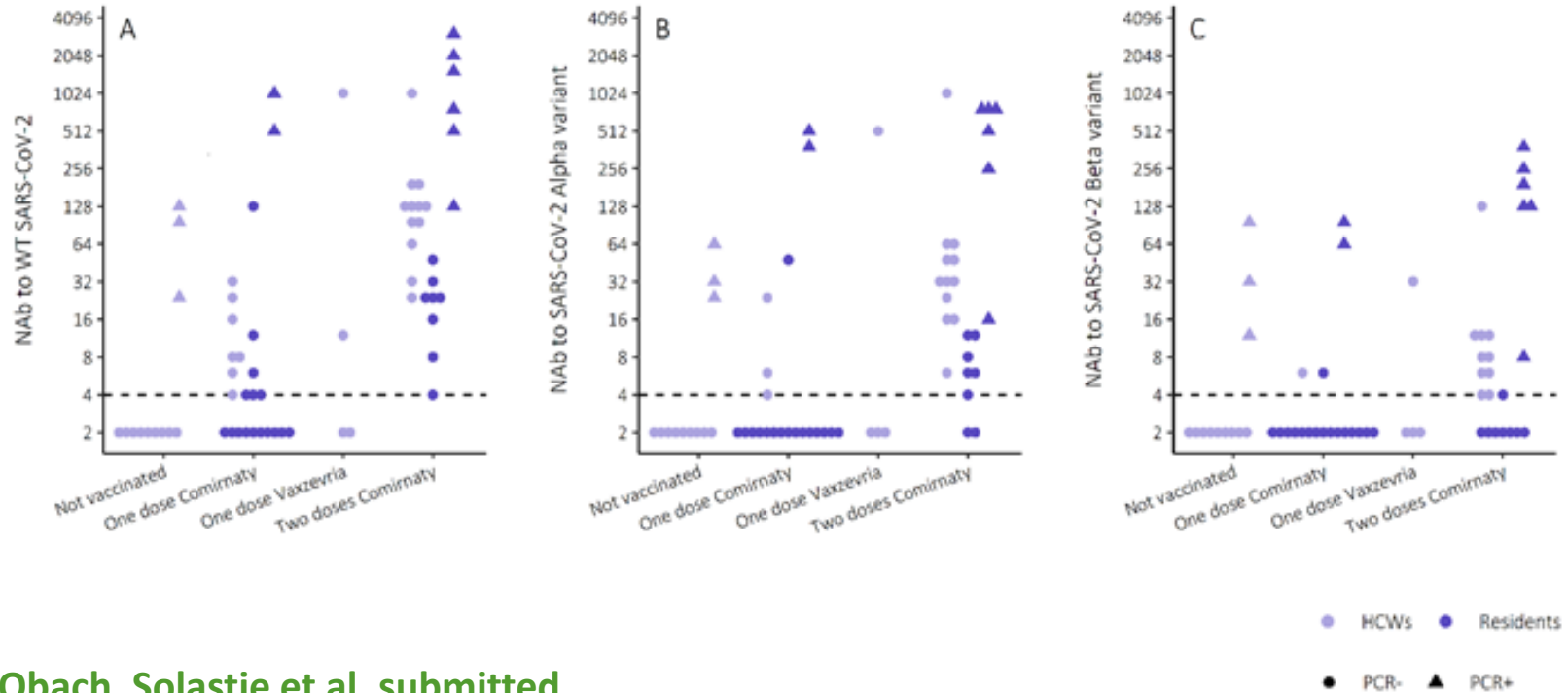
- THL:n keväällä 2021 toteuttamissa kahden eri hoitokodin epidemiaselvityksissä havaittiin, että yhden ja kahden rokoteannoksen jälkeen mitattu immuniteetti oli ikääntyneillä hoitokodin asukkailla merkittävästi heikompi verrattuna henkilökuntaan.
- Tutkimuksessa havaittiin, että sekä vasta-ainevälitteinen että soluvälitteinen immuniteetti jäi ikääntyneillä heikommaksi.
- **Obach, Solastie et al. Impaired immunity and high attack rates caused by SARS-CoV-2 variants among vaccinated long term care facility residents, submitted.**

Vasteet 1. ja 2. annokselle ikääntyneillä



Obach, Solastie et al. submitted

Infektion tuottama tehostevaste (PCR+)



Obach, Solastie et al. submitted

Ikääntyneiden rokotevasteet virusmuunnoksia vastaan

- THL:n tutkimuksissa havaittiin, että virusmuunnosten neutraloimiseksi tarvitaan huomattavan korkeita vasta-ainepitoisuuksia.
- Ikääntyneiden heikommalla vasta-ainevasteella on merkitystä erityisesti tilanteessa, jossa väestössä kiertävät ja epidemioita aiheuttavat virusmuodot pystyvät väistämään rokottamalla aikaansaattua vasta-ainevälitteistä immuniteettia.
- Omikronmuunnoksen neutraloimiseksi tarvitaan merkittävästi korkeampi määrä vasta-aineita kuin alkuperäisen viruksen tai beta- ja deltavariantin neutraloimiseksi, joka hyvin selittää läpäisyinfektioiden ilmaantuvuutta kolmenkin rokoteannoksen jälkeen.
- Ikääntyneillä rokottamalla aikaansaadut matalammat vasta-ainevasteet eivät välttämättä riitä neutraloimaan muuntuvia viruksia kahden tai kolmenkaan rokoteannoksen jälkeen.
- Infektion seurauksena vasta-ainepitoisuuksissa nähdään moninkertainen nousu myös ikääntyneillä.

Ikäryhmittäin tarve nykyisessä epidemiatilanteessa

<59 v

- 2. annokset, joilla ei niitä ole
- 3. annokset hyödyksi, mutta ei erityistä kiirettä

60-79 v

- 3. annokset, joilla ei niitä ole
 - 3. annoksella vielä hyvä suoja
- 4. annos epidemian kehittymisen mukaan
 - Kesää vasten suojan nosto ei tarpeen, mieluummin mahdollisesti syksyllä tilanteen mukaan

≥ 80 v

- Lisäsuojalle olisi tarvetta
 - Saatavissa 4. annoksesta?

Muuta

- Vakaville riskiryhmille 4. annoksia jo annetaan
- 70-79 vuotiaiden koko ryhmässä ESH-ilmaantuvuus jyrkässä nousussa iän mukana 21.2.-6.3.
 - 70-74 v: 17 per 100,000 per 14 pv
 - 75-79 v: 34 per 100,000 per 14 pv

4. annos – puolesta ja vastaan ?

+

- ESH ja kuolemat → 80+vuotiailla näkyvissä suojan parantamisen tarvetta
- Rokotetta on valmiiksi hankittuna
- Haittavaikutuksia ei tälle ryhmälle juuri tulossa monista rokotuksista huolimatta
- Motivaatio rokotuksille on ikääntyneillä olemassa, pelkoa vakavasta taudista
- Helpottaisiko avaamista ja liikkeelle lähtöä, hoitokoteja?
- Miksi ei meillä , kun Ruotsissakin ...

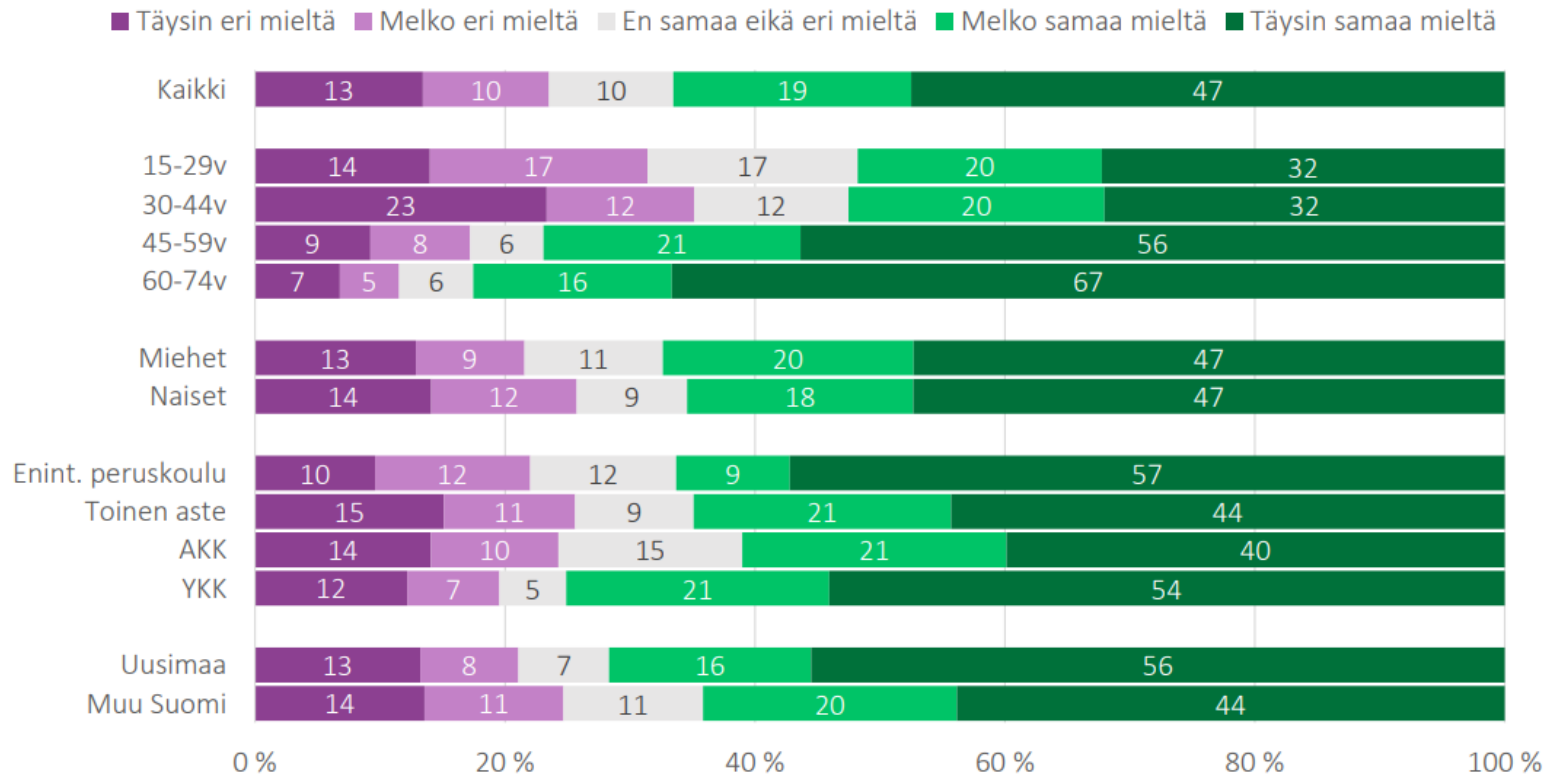
-

- Ei ehkä saavuteta merkittävästi hyötyä, ja suoja on joka tapauksessa lyhytaikainen
- Suoja ehtii heiketä syksyksi. Tarvitaanko lisäännosta todella nyt kevättä ja kesää vasten?
- Aiheuttaako hyporesponsiivisuutta seuraavaa kertaa ajatellen?
- Taas yksi työllistävä ajanvaraus- ja rokotuskierros – loppuvatko koskaan
- Ongelma suurin rokottamattomilla, heihin ei uudella kierroksellakaan juuri vaikutusta
- Toistuvat rokotukset pitkällä tähtäimellä?

Tarpeeseen vastaaminen?

Hanna Nohynek

18u. Jos terveystyöntekijät suosittelisivat 4. koronarokoteannosta, ottaisin sen (tai olen jo ottanut sen).



Mitkä rokotteet tulevat kyseeseen 4. annokseksi ?

Alkuperäiseen virukseen pohjaavat, joilla yhdelläkään ei ole vielä myyntilupaa 4.annokselle

- mRNA
- Ad vektori
- Proteiini-adjuvaantti
- (inaktivoitu kokosolu)

Varianttiräätälöidyt rokotteet

- mRNA (BioNTech/Pfizer) pisimmällä (EMA lupa 5/2022?)
 - monovalentti
 - bivalentti
 - high dose
- mRNA (Moderna) seuraava
 - bi- (EMA lupa 8/2022?) ja multivalentti
- Lääkeviranomaisen hyväksynnän kriteerit edelleen elävät

Mitä muut maat tekevät ?

- Israel: ≥ 60 v, sotelaiset
- Ruotsi: ≥ 80 v sekä hoitokodeissa asuvat
- Saksa: ≥ 70 v, hoitokodeissa asuvat sekä sotelaiset (> 6 kk 3.annoksesta)
- UK: ≥ 75 v sekä hoitokodeissa asuvat (alkaa huhtikuussa, paineita aloittaa aikaisemmin)

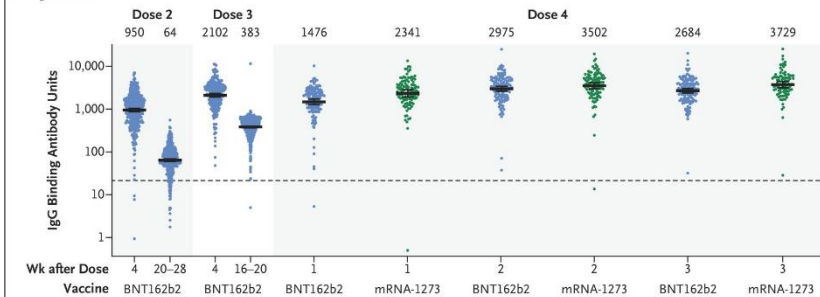
4.annoksia vasta syksyllä tai jos takapotku

- Tanska
- Sveitsi
- Norja: viikon kuluttua päätöksiä

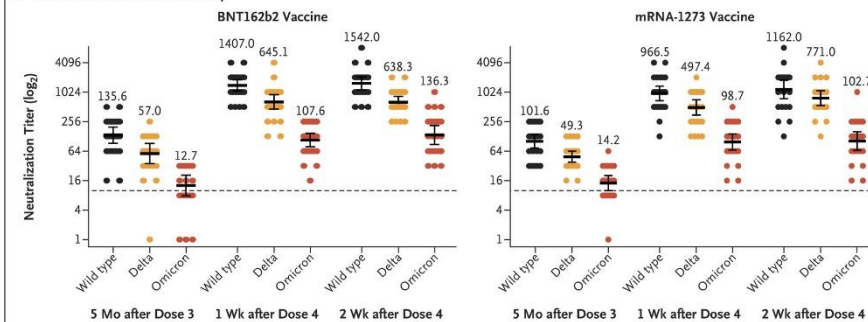
WHO SAGE keskustelee 4.annoksen tarpeesta ensi viikolla

Mitä tiedetään 4.annoksien immunogeenisuudesta ja tehosta ?

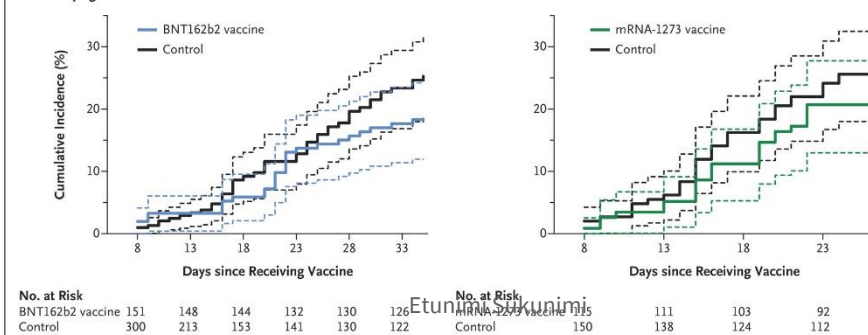
A IgG Titers



B Live-Virus Neutralization Efficacy



C Efficacy against SARS-CoV-2 Infection



Bar-On et al. Protection by 4th dose of BNT162b2 against Omicron in Israel

Abstract

BACKGROUND

On January 2, 2022, Israel began administering a fourth dose of BNT162b2 vaccine (Pfizer-BioNTech) to people aged over 60 years and at-risk populations, who had received a third dose of vaccine at least 4 months earlier. The effect of the fourth dose on confirmed coronavirus 2019 disease (Covid-19) and severe illness are still unclear.

METHODS

We extracted data for the Omicron-dominated period January 15 through January 27, 2022, from the Israeli Ministry of Health database regarding 1,138,681 persons aged over 60 years and eligible for the fourth dose. We compared the rate of confirmed Covid-19 and severe illness between those who had received a fourth dose at least 12 days earlier, those who had received only three doses, and those 3 to 7 days after receiving the fourth dose. We used Poisson regression after adjusting for possible confounding factors.

RESULTS

The rate of confirmed infection was lower in people 12 or more days after their fourth dose than among those who received only three doses and those 3 to 7 days after vaccination by factors of 2.0 (95% confidence interval [CI], 2.0 to 2.1) and 1.9 (95% CI, 1.8 to 2.0), respectively. The rate of severe illness was lower by factors of 4.3 (95% CI, 2.4 to 7.6) and 4.0 (95% CI, 2.2 to 7.5).

CONCLUSIONS

Rates of confirmed Covid-19 and severe illness were lower following a fourth dose compared to only three doses.

Israel: Kohorttitutkimus

Bar-On et al. Protection by 4th dose of BNT162b2 against Omicron in Israel. MedRxiv.

	Cases (person-days at risk)			Rate Ratio (95% CI)		Adjusted rate difference per 100,000 person-days at risk (95% CI)	
	3rd dose only	3-7 days after 4th dose	12+ days after 4th dose	3rd dose only vs. 12+ days after 4th dose	3-7 vs. 12+ days after 4th dose	3rd dose only vs. 12+ after 4th dose	3-7 vs. 12+ days after 4th dose
Confirmed Infections	42,693 (7,603,132)	5,945 (1,264,767)	9,071 (3,421,826)	2.0 [2.0, 2.1]	1.9 [1.8, 2.0]	279 [271, 287]	234 [219, 247]
Severe illness	195 (4,277,639)	55 (1,023,355)	13 (980,984)	4.3 [2.4, 7.6]	4.0 [2.2, 7.5]	3.8 [2.8, 4.8]	3.5 [2.1, 5.1]

Tutkimus Omikron-aikana, väestö yli 60-v

3. annoksen saaneet = annoksesta kulunut yli 4kk

4. annoksen saaneilla lyhyt seuranta-aika → Kuvaa vain heti annoksen jälkeistä suojaa
→ Heikkeneekö suoja muutaman kuukauden kuluttua taas samalle tasolle?

Pohjaehdotus KRAR:lle keskusteltavaksi

- 4. annos 80v ja hoitokodeissa asuville tänä keväänä ?
- Nuoremmalle väestölle ei tule antaa 4. annoksia tänä keväänä
- Valmistaudutaan antamaan syksyllä 4. annoksia muille iäkkäille ja riskiryhmiin kuuluville sekä sote-ammattilaisille riippuen epidemian kulusta ja vallitsevista varianteista

Strategian ytimessä vakavan taudin, kuoleman ja elinvuosien menetyksen ehkäisy