



Immuniteetti koronavirusinfektion ja/tai rokottamisen jälkeen

31.8.2021
Merit Melin
KRAR

Terveysten ja hyvinvoinnin laitos

Kysymykset

- Kuinka kauan immuniteetti säilyy koronavirus**tartunnan** saaneilla?
- Kuinka kauan immuniteetti säilyy koronavirus**rokotteen** saaneilla – tarviiko immuniteettia vahvistaa tehosteannoksella?
- Koronavirustartunnan saaneiden rokottaminen – riittäisikö yksi annos?

Tehosterokottamisen aikataulu Suomessa?

Kesäkuun KRAR-kokouksessa 21.6.2021 aloitettiin keskustelu tehosterokottamisen tarpeesta seuraavin johtopäätöksin

- *Rokotevasteen tehostamisen tarve korostuu, mikäli immuunivastetta kiertävät viruskannat yleistyvät*
- *Vaikka neutraloivien vasta-aineiden määrä olisi laskenut, rokottamalla aikaansaatu immuniteetti voi silti suojata yksilöä vakavalta taudilta*
- *Jos immuniteetti ei riitä suojaamaan tartunnalta, viruksen kierto rokotetussa väestössä mahdollista*
- *Tehostamisen tarve tärkein niillä joilla suurin riski vakavalle taudille: immunosupressoiduilla sekä ikääntyneillä, jotka saaneet kaksi annosta rokotetta lyhyellä annosvälillä*

Mitä uutta tietoa on tullut kesäkuun jälkeen?

- Rokotevasteen tehostamisen tarve korostuu, mikäli immuunivastetta kiertävät viruskannat yleistyvät
 - **Deltavariantti yleistynyt (>95% sekvensoiduista kannoista Suomessa)**
- Vaikka neutraloivien vasta-aineiden määrä olisi laskenut, rokottamalla aikaansaatu immuniteetti voi silti suojata yksilöä vakavalta taudilta
 - **Rokotteen teho laskee ajan myötä jokin verran, erityisesti muuntuneita viruksia vastaan** (rokotteiden tehosta erillinen esitys)
- Jos immuniteetti ei riitä suojaamaan tartunnalta, viruksen kierto rokotetussa väestössä mahdollista
 - **Deltavariantti pystyy tartuttamaan myös kaksi kertaa rokotetun**; viruksen määrä nenänielussa tartunnan saaneilla rokotetuilla yhtä suuri kuin rokottamattomilla, infektioaika lyhyempi [Riemersma et al. Shedding of Infectious SARS-CoV-2 Despite Vaccination medRxiv 2021.07.31.21261387](#)
- Tehostamisen tarve tärkein niillä joilla suurin riski vakavalle taudille: immunosupressoiduilla sekä ikääntyneillä
 - Ikääntyneillä (>60v) heikompi immuunivaste rokotteelle Müller et al. [Age-dependent immune response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 COVID-19 vaccination. March 05, 2021. medRxiv 2021.03.03.21251066](#)
 - Ikääntyneillä rokotteen aikaansaamien neutraloivien vasta-aineiden määrä laskee jyrkemmin [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](#)
 - Immunosuppressoitujen rokottamisesta erillinen esitys

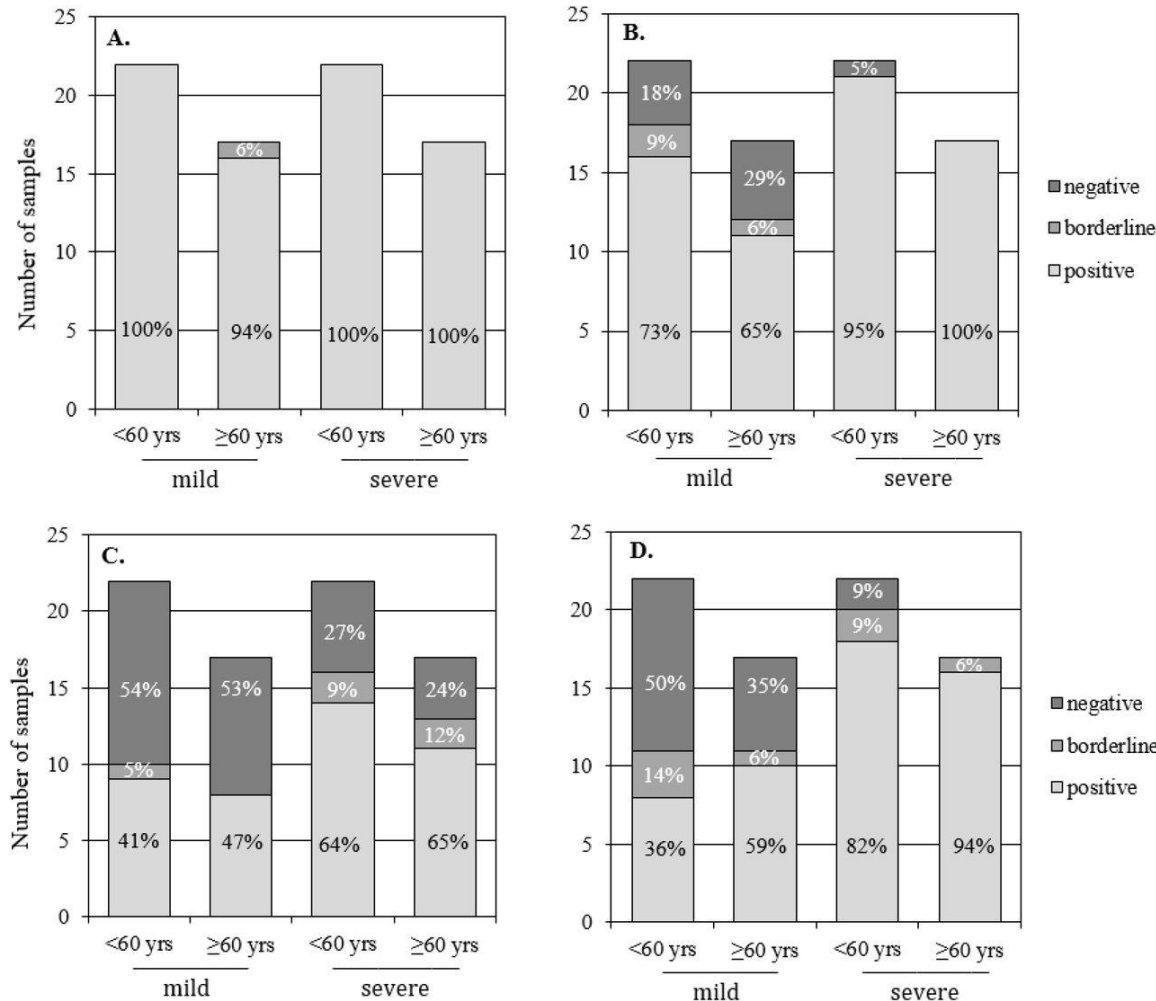
Immunitetin kesto taudin tai rokottamisen seurauksena

Immunitetin säilyminen vuosi tartunnan jälkeen

- Luonnoninfektion jälkeen suurimmalla osalla tartunnan saaneista on neutraloivia vasta-aineita ja T-soluimmunitettä **vuosi** tartunnasta
 - [Yao et al. Persistence of Antibody and Cellular Immune Responses in COVID-19 patients over Nine Months after Infection, The Journal of Infectious Diseases, 2021;, jia255](#)
 - [Turner, J.S., Kim, W., Kalaidina, E. et al. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. Nature \(2021\).](#)
 - [Gaebler, C., Wang, Z., Lorenzi, J.C.C. et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. Nature 591, 639–644 \(2021\).](#)
 - [Wang et al. Vaccination boosts naturally enhanced neutralizing breadth to SARS-CoV-2 one year after infection. bioRxiv 2021.05.07.443175](#)
 - [**Haveri et al. Persistence of neutralizing antibodies a year after SARS-CoV-2 infection. July 13, 2021. medRxiv 2021.07.13.21260426.**](#)
 - [**Feng et al. Protective humoral and cellular immune responses to SARS-CoV-2 persist up to 1 year after recovery. 17 August 2021. Nat Commun 12, 4984 \(2021\).**](#)

Neutraloivien vasta-aineiden säilyminen infektion jälkeen muuntuneita viruksia vastaan

Haveri et al. Persistence of neutralizing antibodies a year after SARS-CoV-2 infection. July 13, 2021. medRxiv 2021.07.13.21260426



The proportion of subjects with mild or severe COVID-19 disease positive, low positive (borderline) and negative for neutralizing antibodies twelve months after infection against four SARS-CoV-2 virus strains (n=78).

A. Wild-type virus (B.1).

B. Alpha variant (B.1.1.7).

C. Beta variant (B.1.351).

D. Delta variant (B.1.617.2).

Immunitetin säilyminen rokottamisen jälkeen

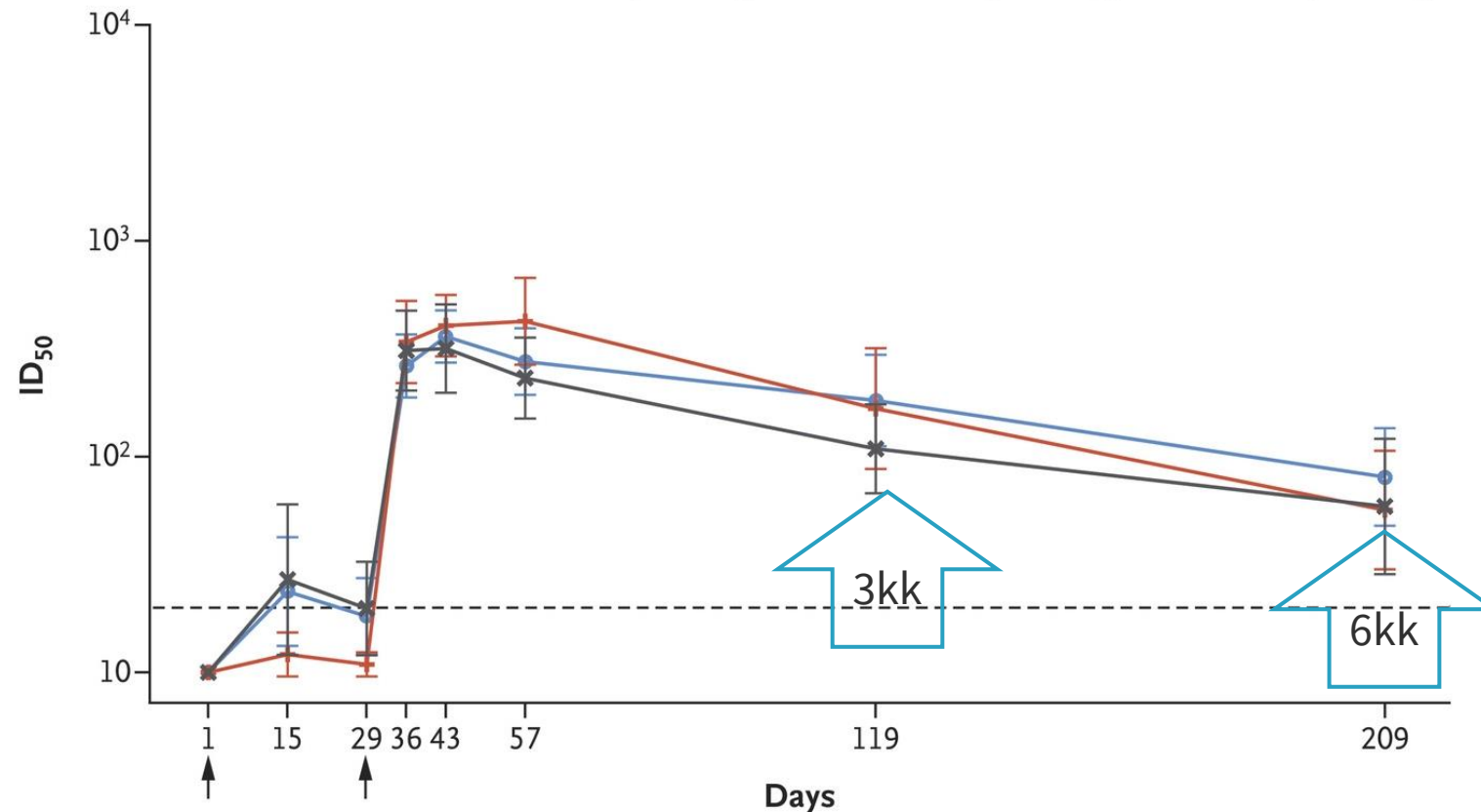
- Kolmen kuukauden seurannan aikana lähes kaikilla rokotetuilla (BNT162b2 mRNA) terveydenhoitohenkilöillä mitattiin vasta-aineita, mutta ikääntyneillä (>50v) vasta-ainepitoisuudet olivat matalampia [Coppeta et al. Persistence of Anti-S Titre among Healthcare Workers Vaccinated with BNT162b2 mRNA COVID-19. August 23, 2021. Vaccines.](#)
- Kuuden kuukauden seurannan aikana toisessa tutkimuksessa vasta-aineiden määrä odotetusti laski, mutta kaikki tutkittavat olivat edelleen seropositiivisia. Neutraloivien vasta-aineiden määrä oli matalampi yli 56-vuotiailla verrattuna sitä nuorempiin. [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](#)

B Pseudovirus Neutralization Assay

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

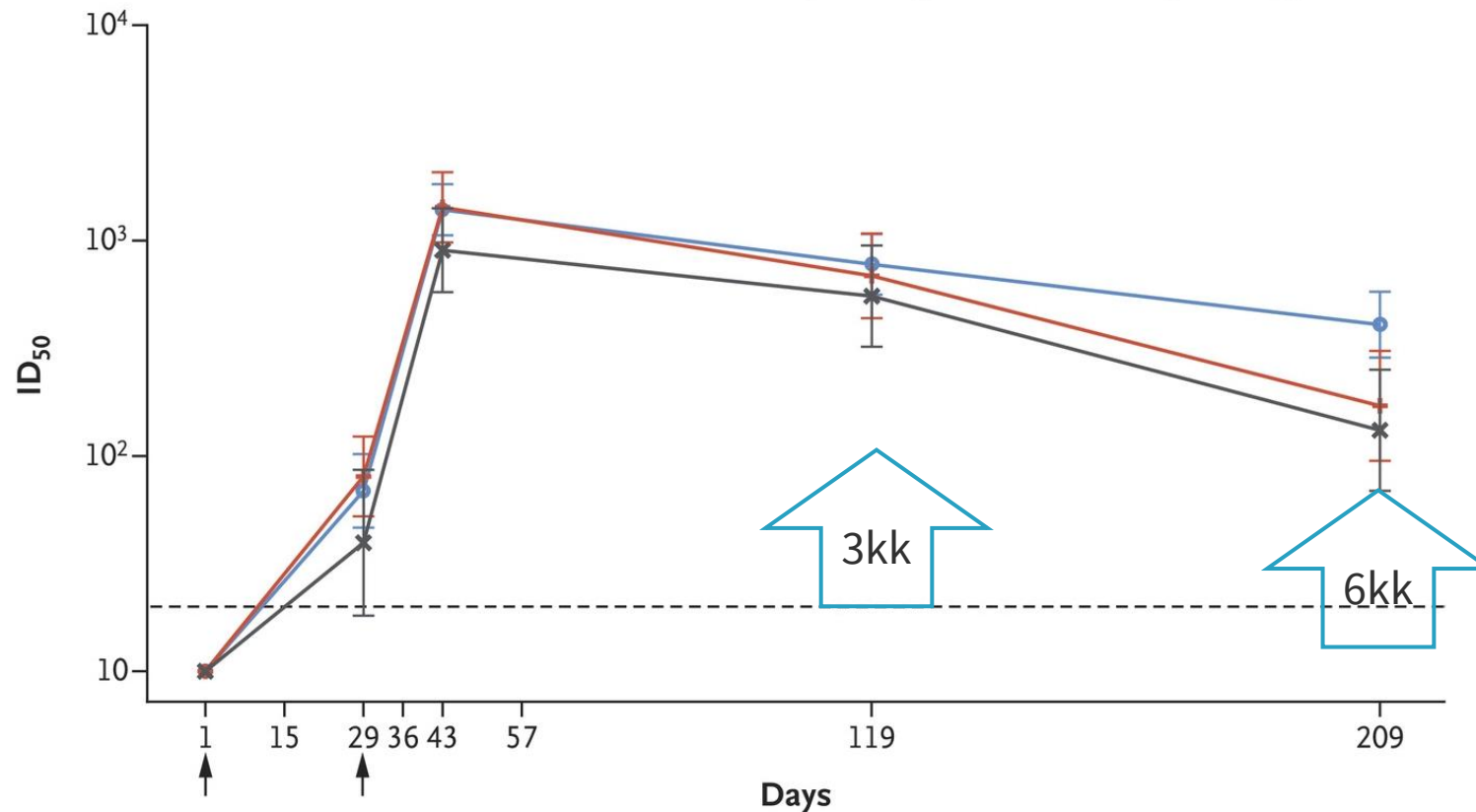


Immuneetin säilyminen rokottamisen jälkeen

- [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](#)

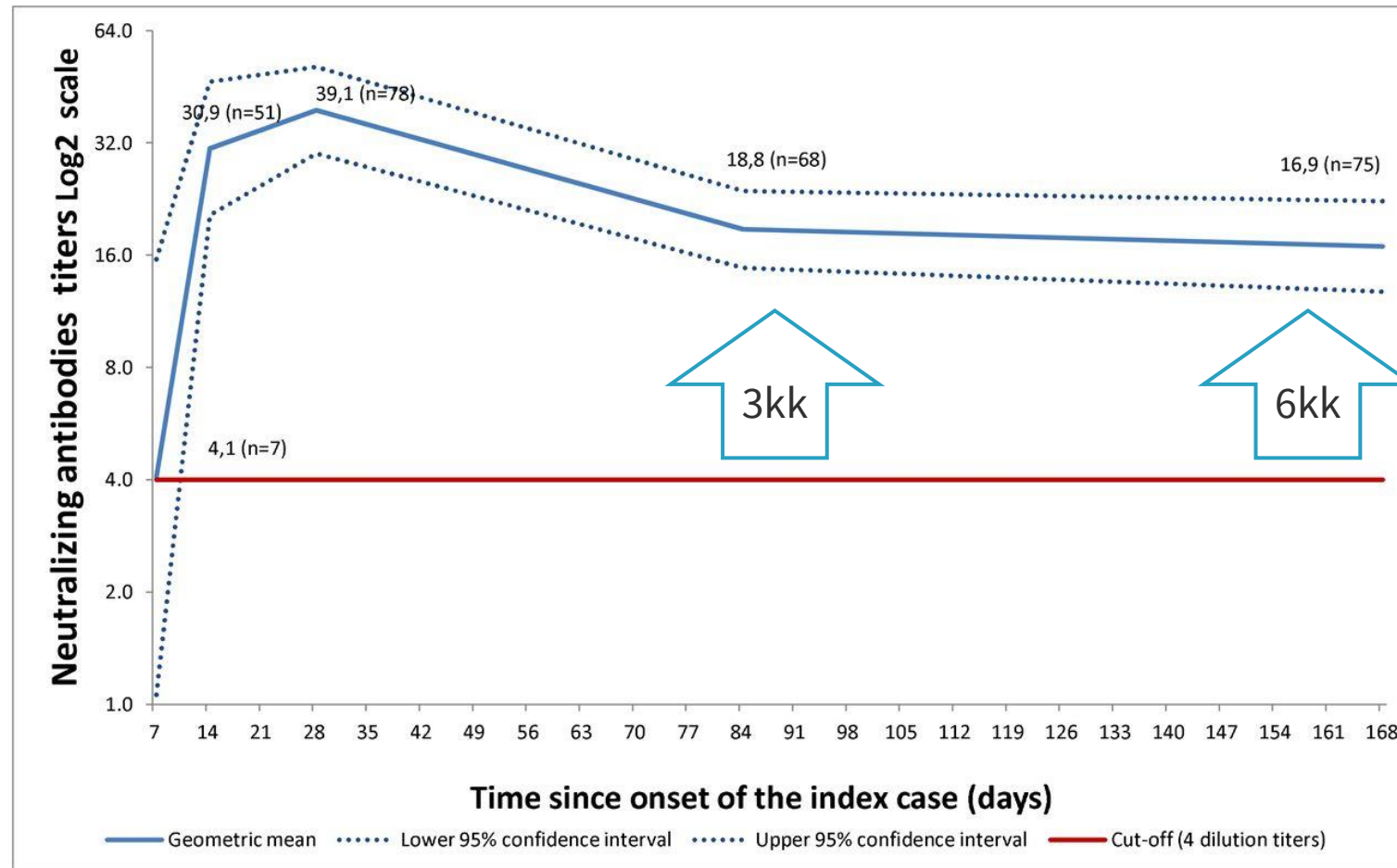
C Live-Virus Neutralization Assay (FRNT-mNG)

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



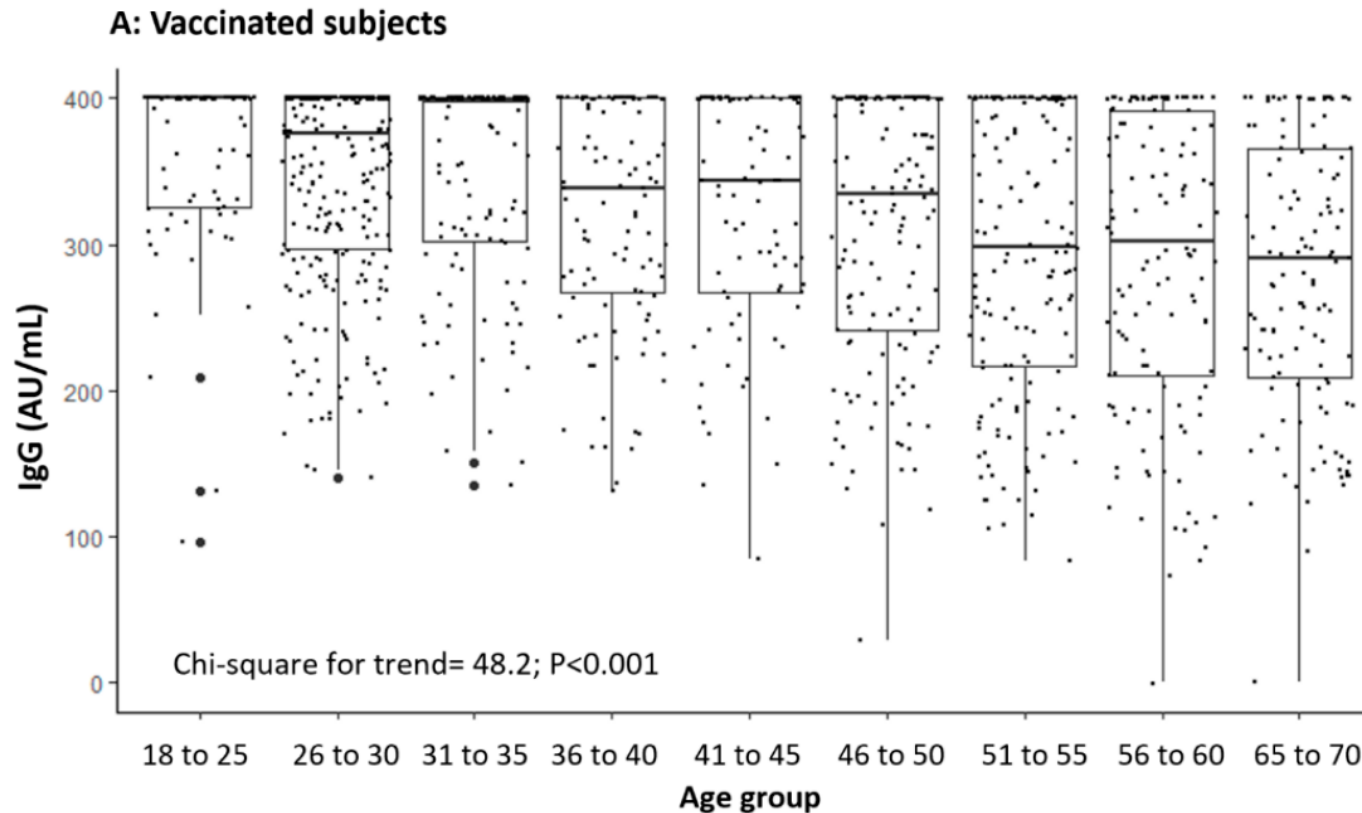
Neutraloivat vasta-aineet taudin sairastaneilla laskivat vähemmän jyrkästi THL:n tutkimuksessa

- [Dub et al. High Secondary Attack Rate and Persistence of SARS-CoV-2 Antibodies in Household Transmission Study Participants, Finland 2020. July 27, 2021. Preprints with Lancet.](#)



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.](#)



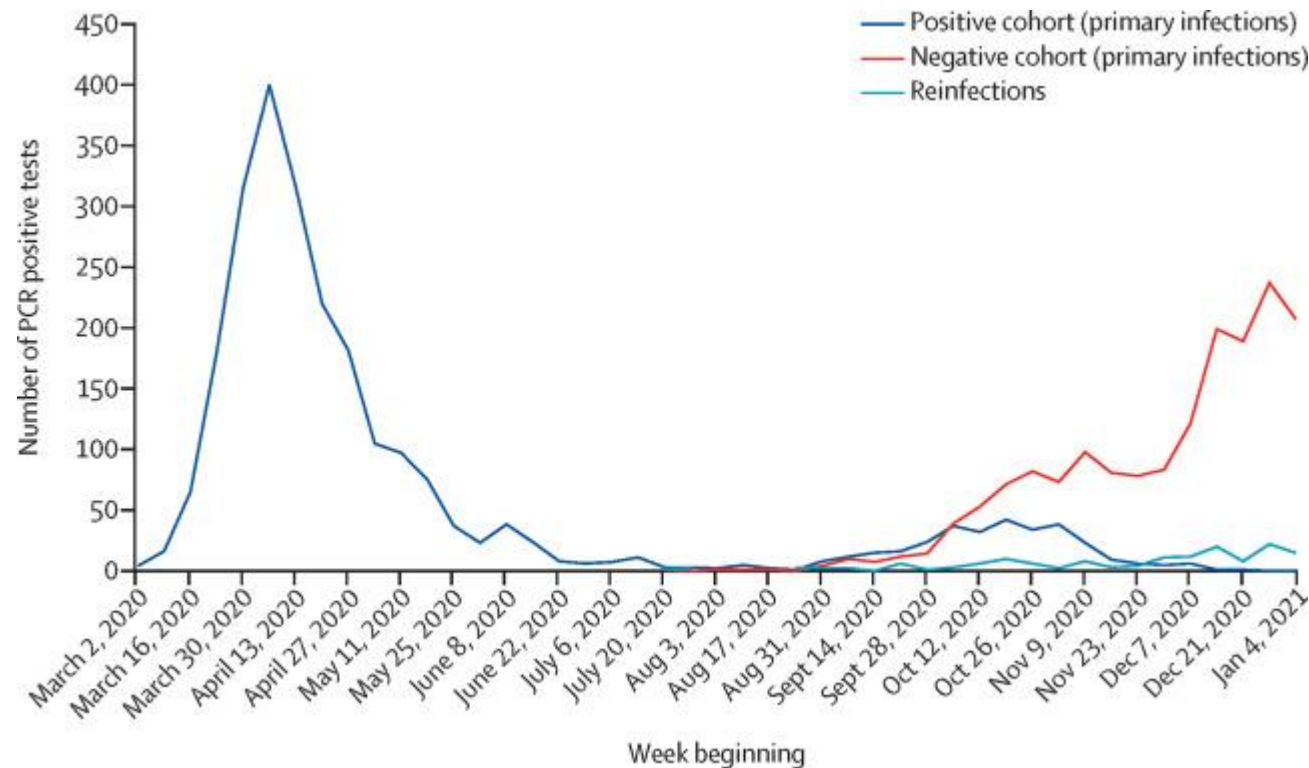
Annosvälin vaikutus vasta-ainevasteseen

- Pidemmällä rokotusvälillä (6-14 vikkoa) kaksinkertaiset neutraloivien vasta-aineiden pitoisuudet verrattuna lyhyempään rokotusväliin (2-5 viikkoa) variantteja, myös deltavarianttia vastaan [Payne et al. Sustained T cell immunity, protection and boosting using extended dosing intervals of BNT162b2 mRNA vaccine.](#)
- Ikääntyneillä (≥ 80 v) vasta-ainepitoisuudet 3.5-kertaisia kun rokotusten annosväli oli pidempi (12 vs 3 viikkoa) [Bruton et al. Extended interval BNT162b2 vaccination enhances peak antibody generation in older people. medRxiv 2021.05.15.21257017](#)
- Ja toisaalta, vielä pidemmällä rokotusvälillä on nähty vielä paremmat vasteet. [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.](#)
 - 923 [IQR 525-1764] rokotusvälillä 8-12 viikkoa
 - 1860 [IQR 917-4934] rokotusvälillä 15-25 viikkoa
 - 3738 [IQR 1824-6625] rokotusvälillä 44-46 viikkoa

Vasta-aineet suojan korrelaattina

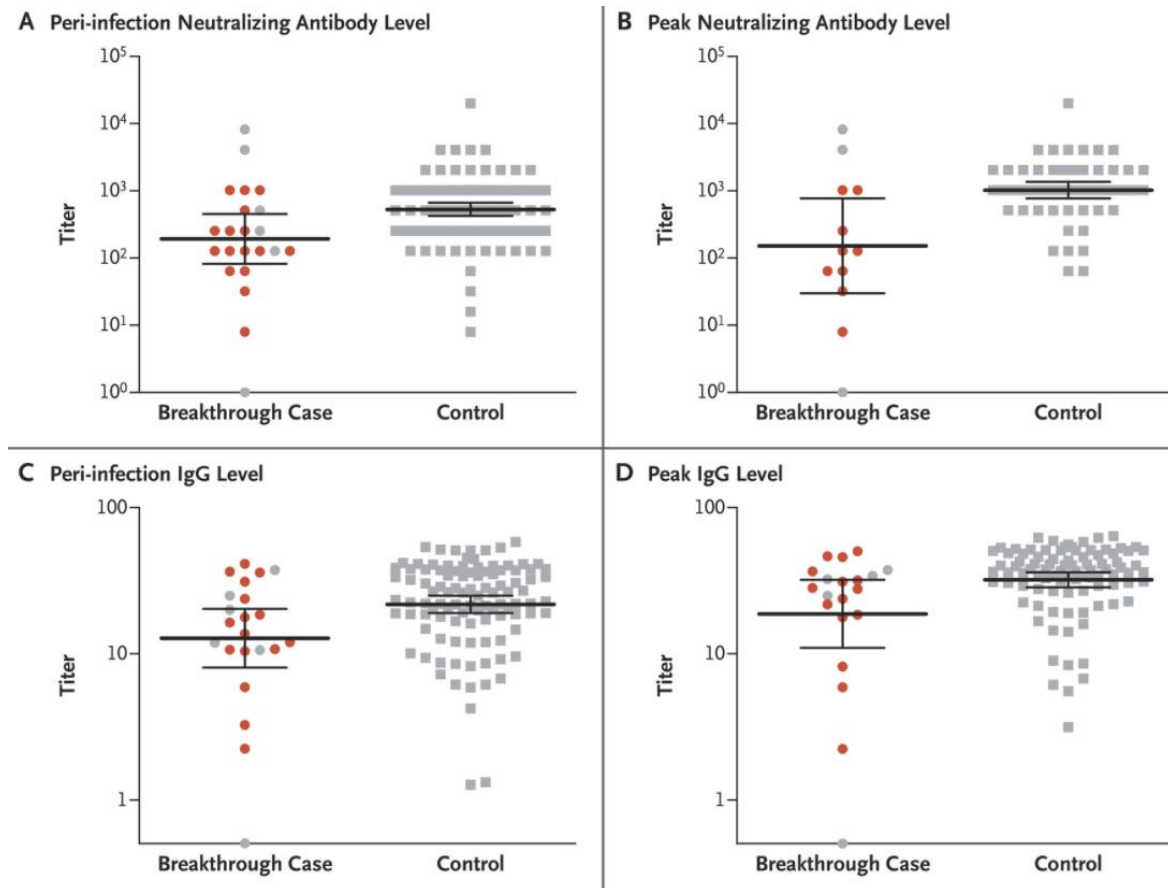
- Tartunnan seurauksena muodostuneet vasta-aineet todennäköisesti suojaavat uusintatartunnalta* seitsemän kuukauden ajan [Hall et al. SARS-CoV-2 infection rates of antibody-positive compared with antibody-negative health-care workers in England: a large, multicentre, prospective cohort study \(SIREN\), The Lancet, Volume 397, Issue 10283, 2021, 1459-1469](#)

*)wt/alfa



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.](#)



Koronavirustartunnan saaneiden rokottaminen – riittäisikö yksi annos?

Neutraloivat vasta-aineet aiemmin tartunnan saaneilla yhden rokoteannokseen jälkeen

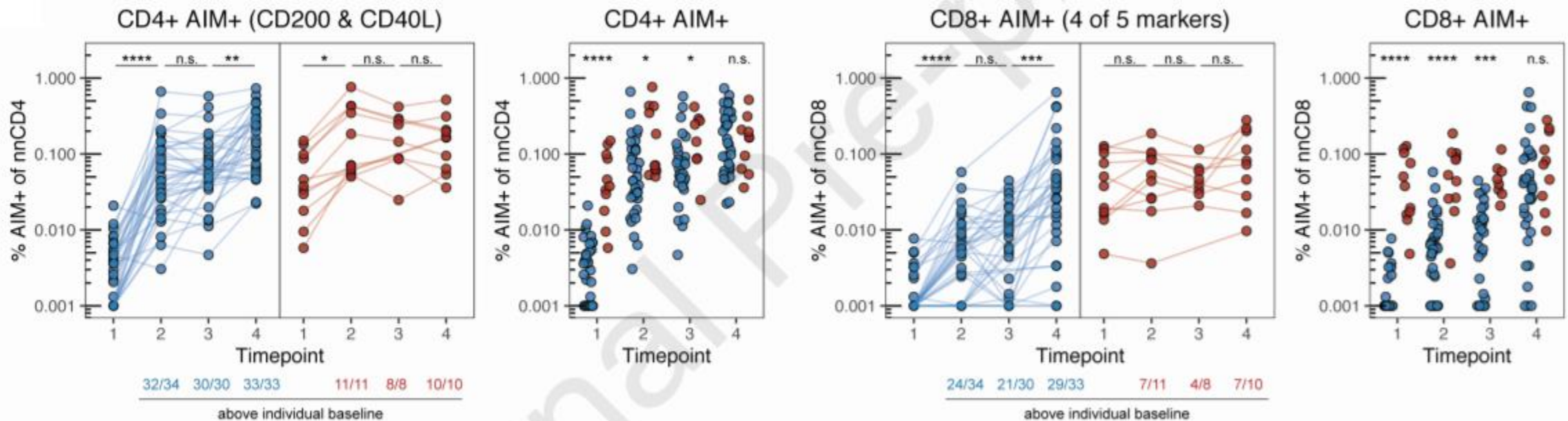
- **Taudin sairastaneilla yhtä korkeat tai korkeammat vasta-ainetasot jo yhdellä rokoteannoksella kuin kahden annoksen jälkeen niillä, jotka eivät ole sairastaneet tautia**
 - Krammer et al. Robust spike antibody responses and increased reactogenicity in seropositive individuals after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. medRxiv 2021.01.29.21250653.
 - Manisty et al. Antibody response to first BNT162b2 dose in previously SARS-CoV-2-infected individuals. The Lancet. Feb 25, 2021.
 - Prendecki et al. Effect of previous SARS-CoV-2 infection on humoral and T-cell responses to single-dose BNT162b2 vaccine. The Lancet. Feb, 2021.
 - Saadat et al. Binding and Neutralization Antibody Titers After a Single Vaccine Dose in Health Care Workers Previously Infected With SARS-CoV-2. JAMA. Published online March 01, 2021.
 - Ebinger et al. Antibody responses to the BNT162b2 mRNA vaccine in individuals previously infected with SARS-CoV-2. Nat Med (2021). April, 2021
 - Wang et al. Vaccination boosts naturally enhanced neutralizing breadth to SARS-CoV-2 one year after infection. bioRxiv 2021.05.07.443175
 - Reynolds et al. Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first vaccine dose. Science 30 Apr 2021: eabh1282
 - Gils et al. Single-dose SARS-CoV-2 vaccine in a prospective cohort of COVID-19 patients. medRxiv 2021.05.25.21257797

T-solvaste yhden ja kahden annoksen jälkeen

- [Painter et al. Rapid induction of antigen-specific CD4+ T cells is associated with coordinated humoral and cellular immune responses to SARS-CoV-2 mRNA vaccination. Immunity Aug 13, 2021.](#)
- Toinen rokoteannos (mRNA) parantaa CD4+ henkiöillä, jotka eivät ole aiemmin saaneet tartuntaa. Tartunnan saaneilla toisella annoksella ei ole vastaavaa vaikutusta.
 - CD4+ T-solute tärkeitä vasta-ainevälitteisen vasteen muodostumisessa (muisti-B-solut, plasmassolut, vasta-aineet)
 - CD4+ vaste korreloi neutraloivien vasta-aineiden määrän kanssa
- Rokottaminen tuotti CD8+ osalla, mutta ei kaikilla ensimmäisen rokoteannoksen jälkeen (71%); toinen rokoteannos nosti niiden määrää, joilla CD8+ vaste voitiin mitata (88%). Tartunnan saaneista vastaavasti osalla mitattiin CD8+ vaste (70%), mutta rokottaminen yhdellä tai kahdella annoksella ei nostanut tätä osuutta.
 - CD8+ T-solvaste tärkeä infektoitujen solujen tuhoamisessa
 - Myös aiemmissa tutkimuksissa on raportoitu yksilöidenvälisiä eroja CD8+ vasteessa ([70%:lla tartunnan saaneista CD8+ vaste](#)); [CD8+ vaste](#) kohdistuu pääosin viruksen muihin rakenteisiin kuin piikkiproteiiniin ja merkitystä suojan kannalta ei tunneta vielä hyvin

T-solvaste yhden ja kahden annoksen jälkeen

- Painter et al. Rapid induction of antigen-specific CD4+ T cells is associated with coordinated humoral and cellular immune responses to SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Immunity* Aug 13, 2021.



Tartunnan saaneiden ja rokotettujen suoja

- Luonnontaudin sairastaneilla (Isreal) parempi suoja kuin kahdesti rokotetuilla deltavarianttia vastaan [Gazit et al. Comparing SARS-CoV-2 natural immunity to vaccine-induced immunity: reinfections versus breakthrough infections. August 27, 2021. medRxiv 2021.08.24.21262415.](#)
- Toisaalta brittitutkimuksessa vastaavasti Comirnaty suojasi paremmin kuin luonnoninfektio; Vaxzevria huonommin [Pouwels et al. Impact of Delta on viral burden and vaccine effectiveness against new SARS-CoV-2 infections in the UK. Aug 24, 2021. medRxiv 2021.08.18.21262237](#)
- Rokotteesta (1 annos) lisähyötyä myös tartunnan aiemmin saaneille [Gazit et al. Comparing SARS-CoV-2 natural immunity to vaccine-induced immunity: reinfections versus breakthrough infections. August 27, 2021. medRxiv 2021.08.24.21262415.](#)

Johtopäätöksiä immuniteetin säilymisestä

- Tartunnan saaneilla immuniteetti säilyy pitkään, suurimmalla osalla yli vuoden
- Vasta-aineiden määrä kuitenkin laskee, ja suoja muuntuneita viruksia vastaan heikentyy ajan myötä
- Ikääntyneillä rokotteen aikaansaamien neutraloivien vasta-aineiden määrä laskee jyrkemmin
- Täysin rokotetuilla suoja vakavaa tautia vastaan säilyy ainakin puolen vuoden ajan rokottamisesta, mutta suoja muuntuneiden virusten kuten deltavariantin aiheuttamaa tartuntaa vastaan heikentyy
- Annosväli vaikuttaa immuunivasteeseen
- Immuunivasteen tehostaminen ennen pitkää tarpeellista kaksi rokoteannosta saaneilla, erityisesti niillä joilla vakavan taudin riski on suurin Taudin sairastaneilla immuniteetti ja suoja todennäköisesti säilyy pidempään
- Yksi rokoteannos tehostaa immuunivastetta ja suojaa myös tartunnan saaneilla
- Aiemmin tartunnan saaneilla toinen rokoteannos ei näyttäisi merkittävästi nostavan immuunivastetta