



Mallinnuksen webinaari

Aiheina: virusmuunnos, rokottaminen

Anna Suomenrinne-Nordvik, Simopekka Vänskä, Tuija Leino
Webinaari 9.2.2021

Webinaarissa mukana



Anna Suomenrinne-Nordvik



Simopekka Vänskä



Tuija Leino

Sisältö

- Vaihtoehtoisia kehityskulkuja virusmuunnoksen leviämisestä
- Koronarokotusten vaikutuksista kuolleisuuteen ja sairaalahoitoon eri rokotusstrategioilla

Taustalaskelmia aiempiin julkistuksiin yo aiheista.

Virusmuunnos

Vaihtoehtoisia kehityskulkuja virusmuunnoksen leviämisestä

Laskennan toteutus

Laskennan toteutusta on esitelty aiemmissa webinaareissa:

<https://thl.fi/fi/web/infektiotaudit-ja-rokotukset/ajankohtaista/ajankohtaista-koronaviruksesta-covid-19/tilannekatsaus-koronaviruksesta/koronavirusepidemian-mallinnusta>

Sivustolle tulee myös linkki, josta saa ladattua skenaarioiden laskemiseen soveltuvin osin tarvittavat koodit

Virusmuunnos B.1.1.7

- Virusmuunnos B.1.1.7, eli ”brittimuunnos”, on kasvattanut osuuttaan koronavirustartunnoista monissa Euroopan maissa
- Uuden muunnoksen tartuttavuus on todennäköisesti n. 1.5 -kertaista tavanomaiseen verrattuna^{*},^{**}
- Tässä esitetyt laskelmat toteutettiin tammikuun puolessavälissä
- Laskelmien tavoitteet
 - Miten virusmuunnoksen mahdollinen leviäminen tapahtuisi
 - Virusmuunnoksen mahdollisen leviämisen vaikutukset Suomessa
 - Lisärajoitusten vaikutus virusmuunnoksen tuomiin haasteisiin

* **Davies** ym. Estimated transmissibility and severity of novel SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in England(preprint)

<https://doi.org/10.1101/2020.12.24.20248822>;

** **Volz** ym. Transmission of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data (preprint)

<https://virological.org/t/transmission-of-sars-cov-2-lineage-b-1-1-7-in-england-insights-from-linking-epidemiological-and-genetic-data/576>

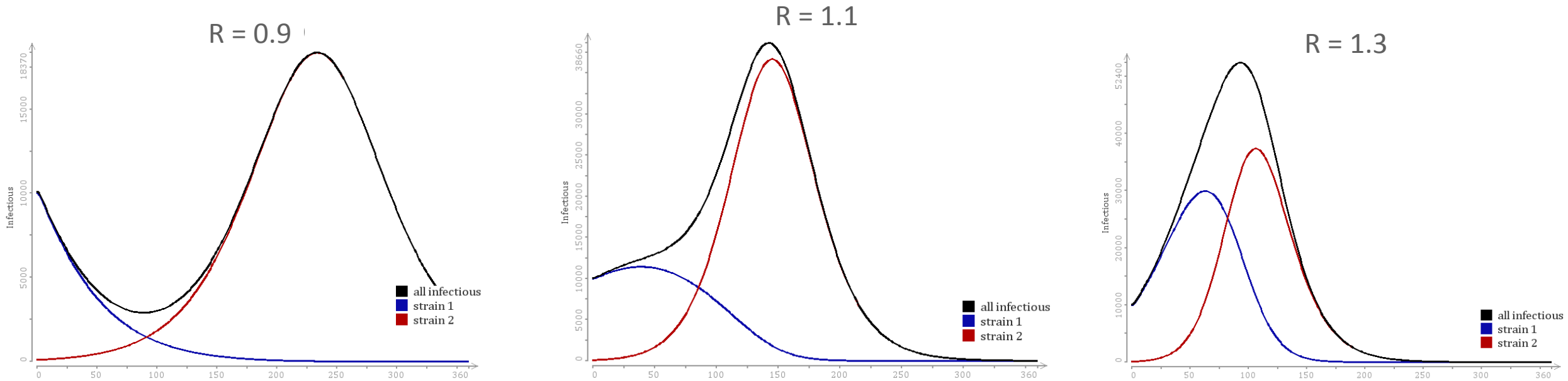
Miten tarttuvampi muunnos ottaa epideemisen tilan (skemaattisesti)

Laskelman oletukset:

R = Vanhan viruskannan rajoitusten alainen tartuttavuusluku

Uudelle viruskannalle eli muunnokselle tartuttavuusluku on $1.5 \times R$

Vanhan kannan : muunnoksen tartuntoja alkutilassa 100 : 1. Kannat tuottavat ristisuojaa.



Tasapainohetkellä molempia kantoja on yhtä paljon.

Tasapainohetken ajoitus riippuu lähinnä kertoimesta (laskelmassa 1.5), ei niinkään alkutilanteen vanhan kannan tartuttavuusluvusta. → **Tässä käytetyllä arvoilla noin 3 kk kuluttua**

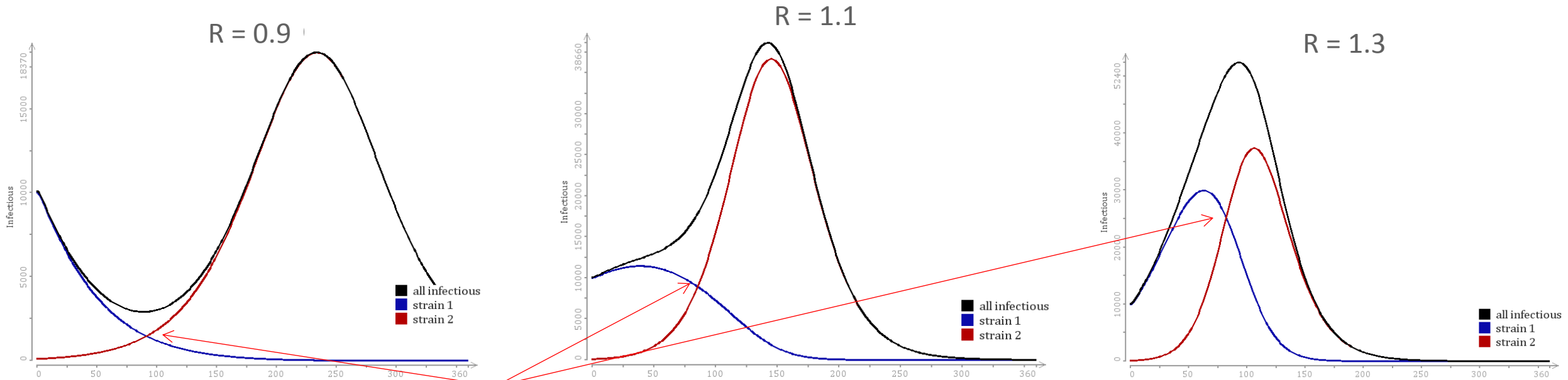
Miten tarttuvampi muunnos ottaa epideemisen tilan (skemaattisesti)

Laskelman oletukset:

R = Vanhan viruskannan rajoitusten alainen tartuttavuusluku

Uudelle viruskannalle eli muunnokselle tartuttavuusluku on $1.5 \times R$

Vanhan kannan : muunnoksen tartuntoja alkutilassa 100 : 1. Kannat tuottavat ristisuojaa.

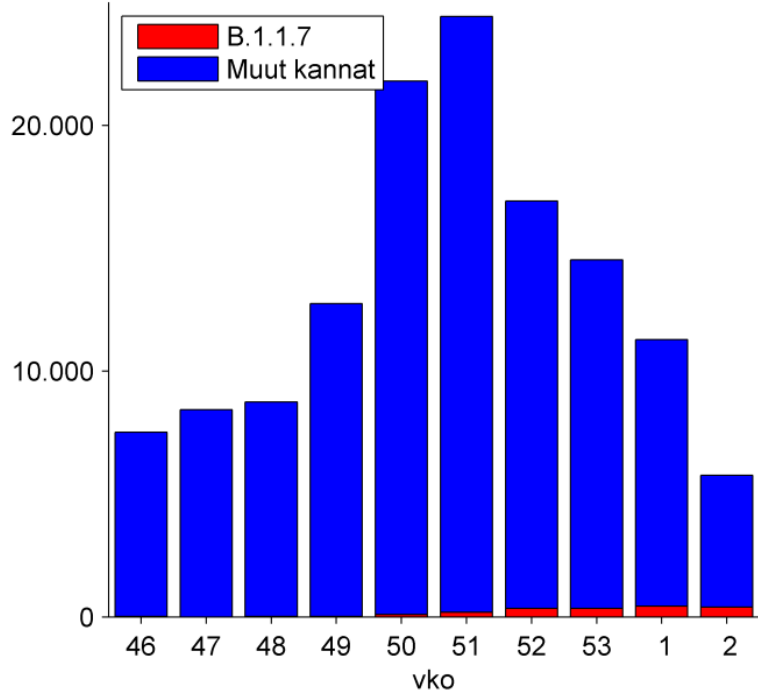


Tasapainohetkellä molempia kantoja on yhtä paljon.

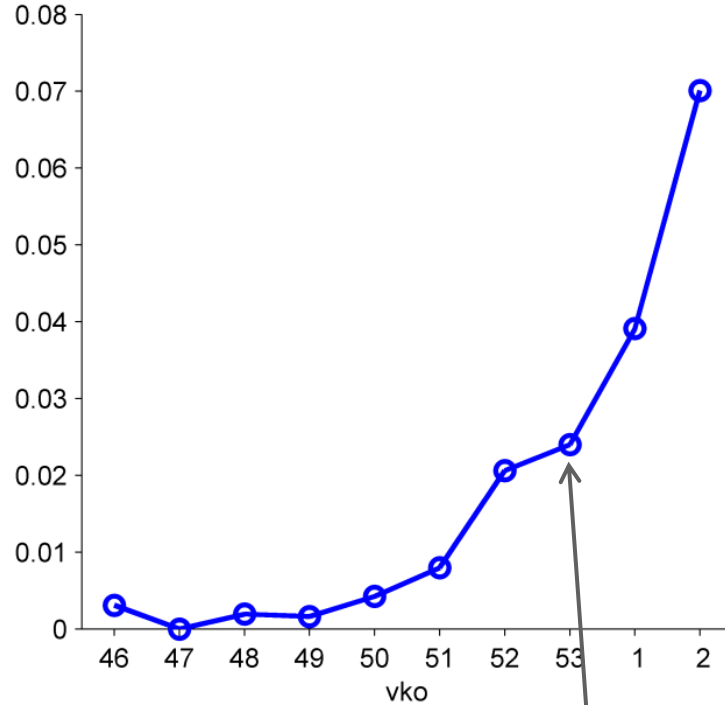
Tasapainohetken ajoitus riippuu lähinnä kertoimesta (laskelmassa 1.5), ei niinkään alkutilanteen vanhan kannan tartuttavuusluvusta. → **Tässä käytetyllä arvoilla noin 3 kk kuluttua**

Tanskan data vahvistaa: Tartuttavamman muunnoksen **osuus** kasvaa, vaikka tartuttavuusluku **laskisi**

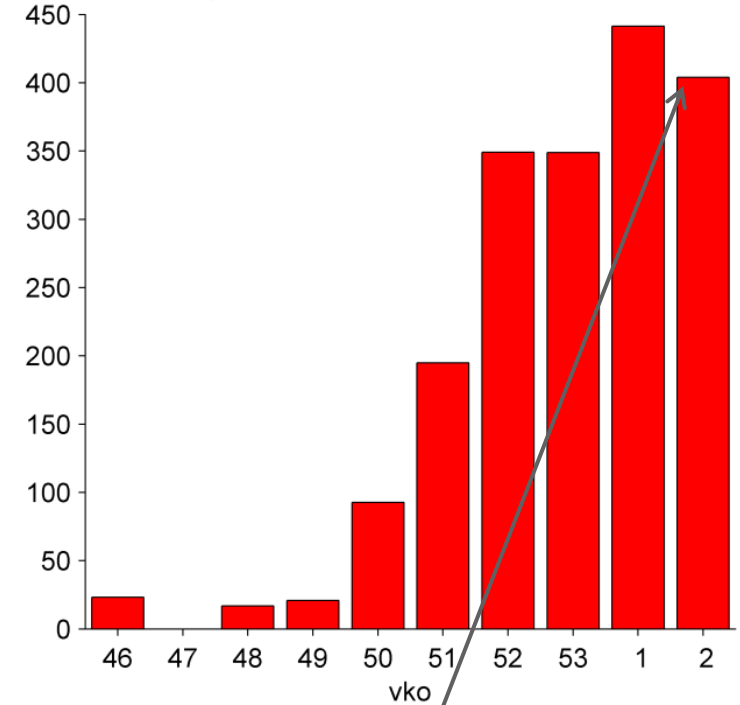
TAPAUKSET/TANSKA



B.1.1.7 -osuus/Tanska



Tapaukset B.1.1.7 (osuudesta)/Tanska



Osuuden estimaatti perustuu yli 20,000 sekvensoituun tapaukseen

Status for udvikling af B.1.1.7 i Danmark d. 17. januar 2021



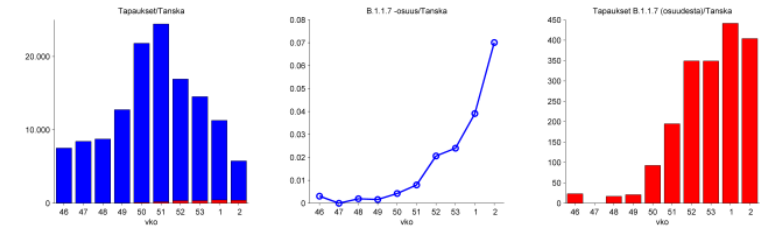
Muunnoksen *osuus on noussut* eksponentiaalisesti rajoituksista huolimatta

Muunnoksen tapauksen *lkm on laskenut* rajoitusten alaisuudessa

Tartuttavamman muunnoksen **osuus** kasvaa, vaikka tartuttavuusluku **laskisi** – miksi:

Esimerkki:

- R = vanhan kannan tartuttavuus
- muunnoksen tartuttavuus on $1.5 \times R$



Kuinka monta jatkotartuntaa 10 tartuttajaa keskimäärin aiheuttaa?

Tartuttavuus/vanha kanta

	R = 1.2	R = 1	R = 0.8	R = 0.4
Vanha kanta	12	10	8	4
50% tartuttavampi kanta	18	15	12	6

→ Oli R mikä tahansa, tartuttavampi kanta voittaa osuutta kertoimensa mukaan

Vaihtoehtoisten kehityskulkujen lähtökohdat

Mallin oletukset ja asetukset

- Malli kalibroitu 17/1/2021 datalla
- Oletuksena, että kontaktit pysyvät nykytasolla
- Laskelmat toteutettu ilman rokotuksia
- Lisärajoitukset: R laskee 25% neljän viikon ajaksi

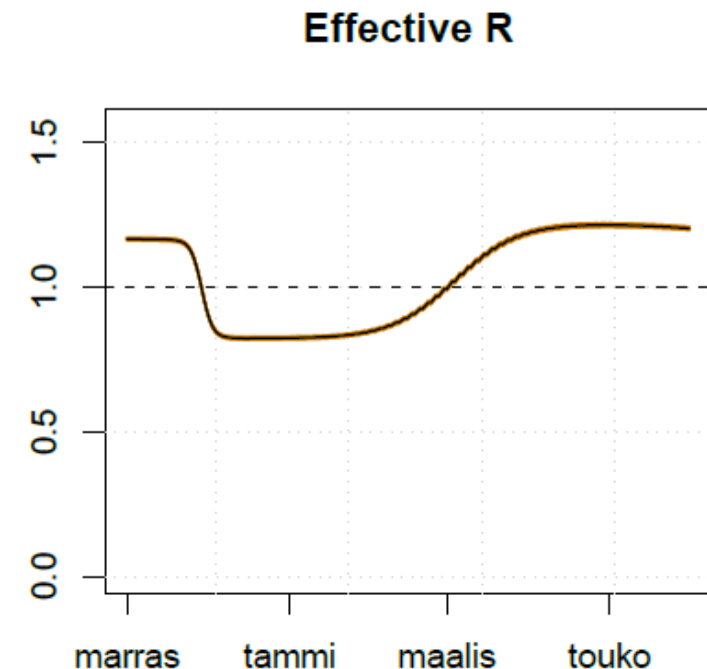
Vaihtoehtoiset kehityskulut, myös skenaarioiksi kutsutut, havainnollistavat epidemian mahdollisia kulkua tulevaisuudessa, kun yhteen tai useampaan vaikuttavaan tekijään liittyy epävarmuutta.

Laskelmissa muutettavat tekijät

- Lähtötilan kontaktien ja tartuttavuusluvun taso
- Muunnoksen leviämisen alkamisen ajankohta
- Lisärajoitusten ajoitus

Virusmuunnokseen liittyvät oletukset

- Virusmuunnoksen leviämisellä tarkoitetaan leviämistä väestössä, ei esimerkiksi pelkästään maahantuloon liittyviä löytöjä
- Toteutettu mallissa kokonaistartuttavuusluvun nousuna, joka kuvaa kaikkien kantojen yhteisvaikutusta Suomen väestössä
- Muunnoksen vuoksi tämä R nousee $R \rightarrow 1.5 \times R$ viidessä kuukaudessa



Vaihtoehtoisten kehityskulkujen lähtökohdat

Mallin oletukset ja asetukset

- Malli kalibroitu 17/1/2021 datalla
- Oletuksena, että kontaktit pysyvät nykytasolla
- Laskelmat toteutettu ilman rokotuksia
- Lisärajoitukset: R laskee 25% neljän viikon ajaksi

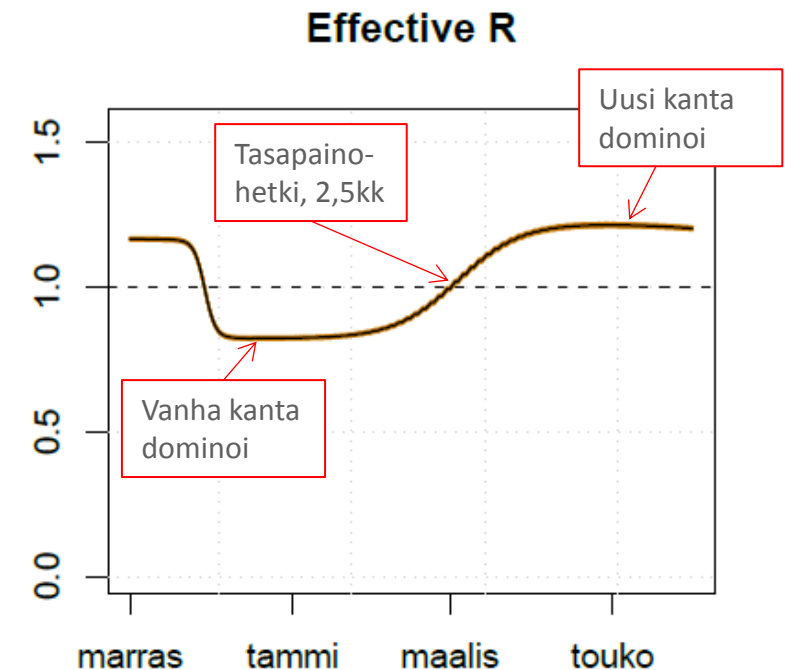
Vaihtoehtoiset kehityskulut, myös skenaarioiksi kutsutut, havainnollistavat epidemian mahdollisia kulkua tulevaisuudessa, kun yhteen tai useampaan vaikuttavaan tekijään liittyy epävarmuutta.

Laskelmissa muutettavat tekijät

- Lähtötilan kontaktien ja tartuttavuusluvun taso
- Muunnoksen leviämisen alkamisen ajankohta
- Lisärajoitusten ajoitus

Virusmuunnokseen liittyvät oletukset

- Virusmuunnoksen leviämisellä tarkoitetaan leviämistä väestössä, ei esimerkiksi pelkästään maahantuloon liittyviä löytöjä
- Toteutettu mallissa kokonaistartuttavuusluvun nousuna, joka kuvaa kaikkien kantojen yhteisvaikutusta Suomen väestössä
- Muunnoksen vuoksi tämä R nousee $R \rightarrow 1.5 \times R$ viidessä kuukaudessa



Vaihtoehtoisten kehityskulkujen toteutus

Lähtötilan kontaktien ja tartuttavuusluvun taso

1. $R = 0,83$ (estimoitu 17/1 datalla)
2. $R = 0,95$ (asetettu), korkeampi kuin sinä hetkenä havaittu

Virusmuunnoksen B.1.1.7 leviämisen alkamisen ajankohta

1. 15/12 alkaen
2. 15/1 alkaen (rajatestaus ja tartuntojen jäljitys toimineet)

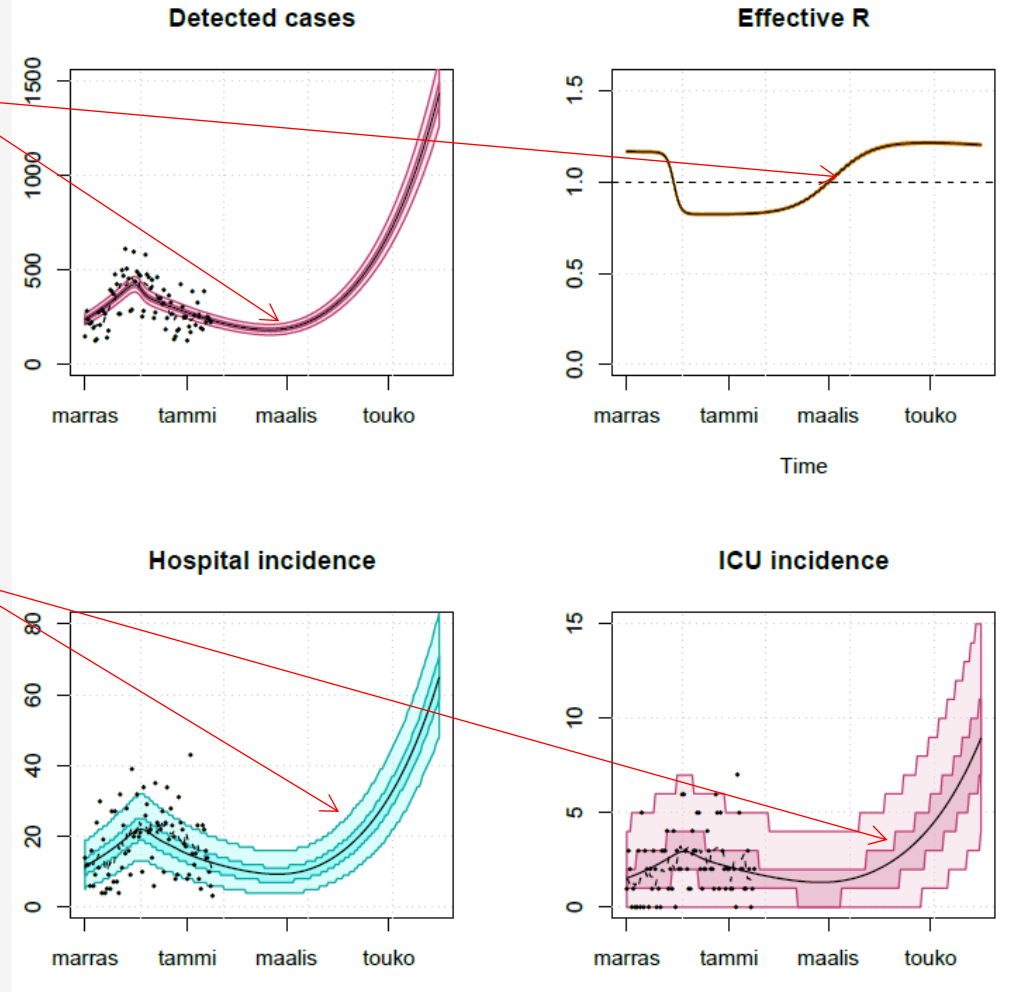
Lisärajoitusten ajoitus

1. 25.1. alkaen
2. Kun tapausmäärä lähenee joulukuun tasoa

Lähtötila: $R=0.83$, B.1.1.7 lähti leviämään 15/12

Nykyrajoitukset

Muunnoksen yleistymisen nostaa vähitellen tartuttavuuslukua ja tartunnat kääntyvät kevättalvella nousuun



R voi muuttua muustakin syystä kevään aikana!

Sairaala- ja tehohoidon ilmaantuvuudet nousevat huhtikuun aikana marras-joulukuun vaihteen tasolle

Lisärajoitusten ajoitus

Lähtötila: $R=0.83$, B.1.1.7 lähti leviämään 15/12

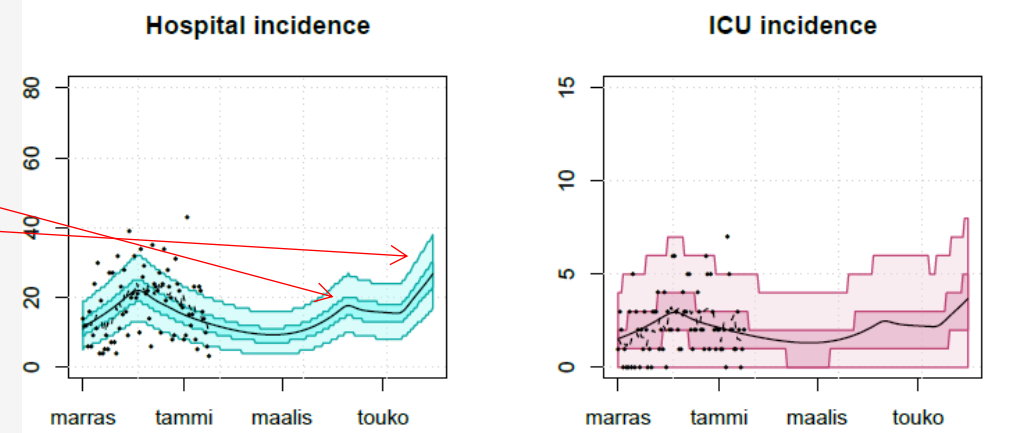
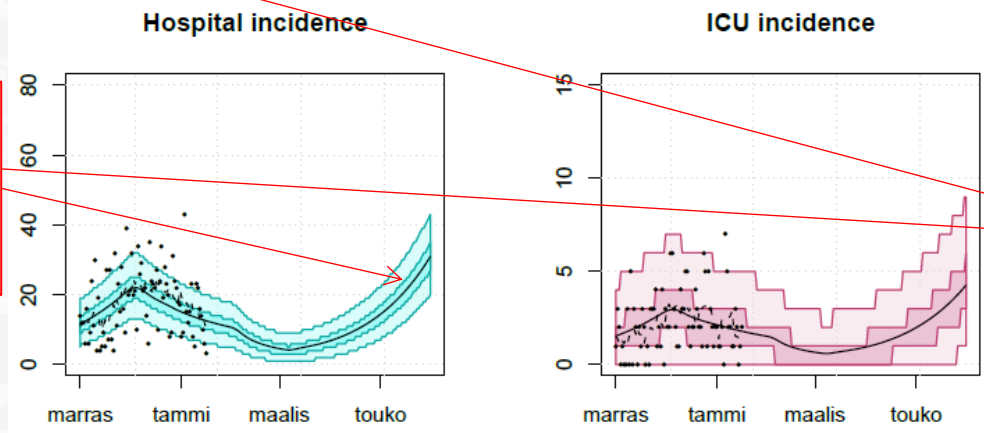
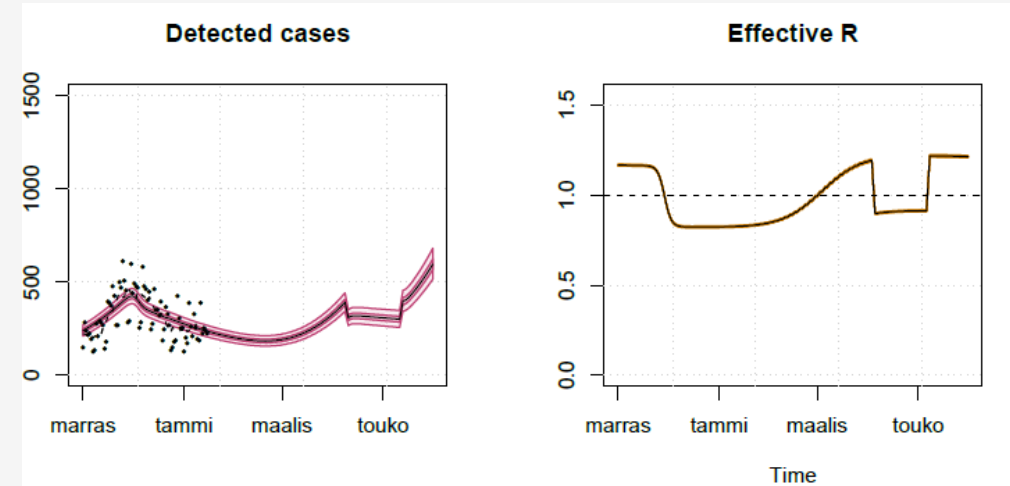
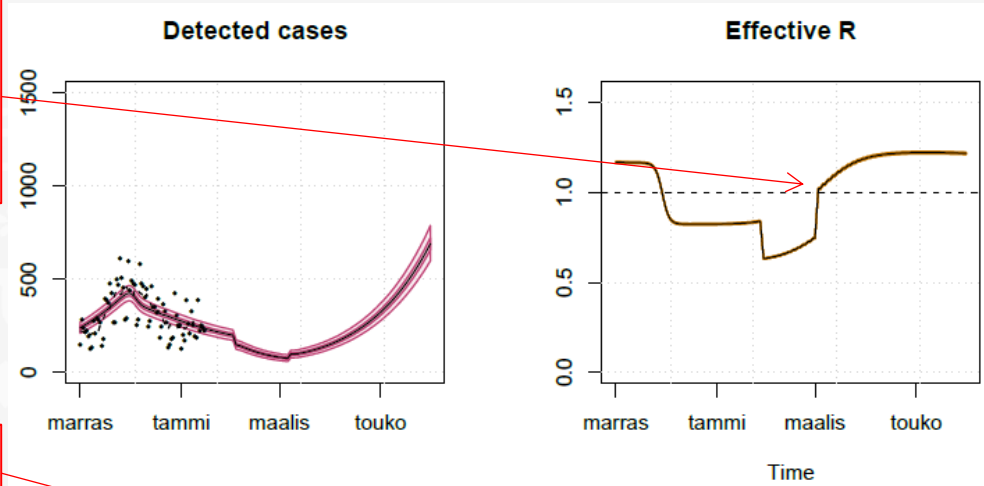
4 viikon tiukemmat rajoitukset heti (25.1. alkaen)

4 viikon tiukemmat rajoitukset kun tapausmäärä lähenee joulukuun tasoa: 1.4. alkaen

Määräaikaisten lisärajoitustenkin aikana muunnos ottaa osuuttaan, joten rajoitusten jälkeen R korkeammalla kuin ennen!

Lisärajoitukset huhtikuussa pysäyttävät kasvun

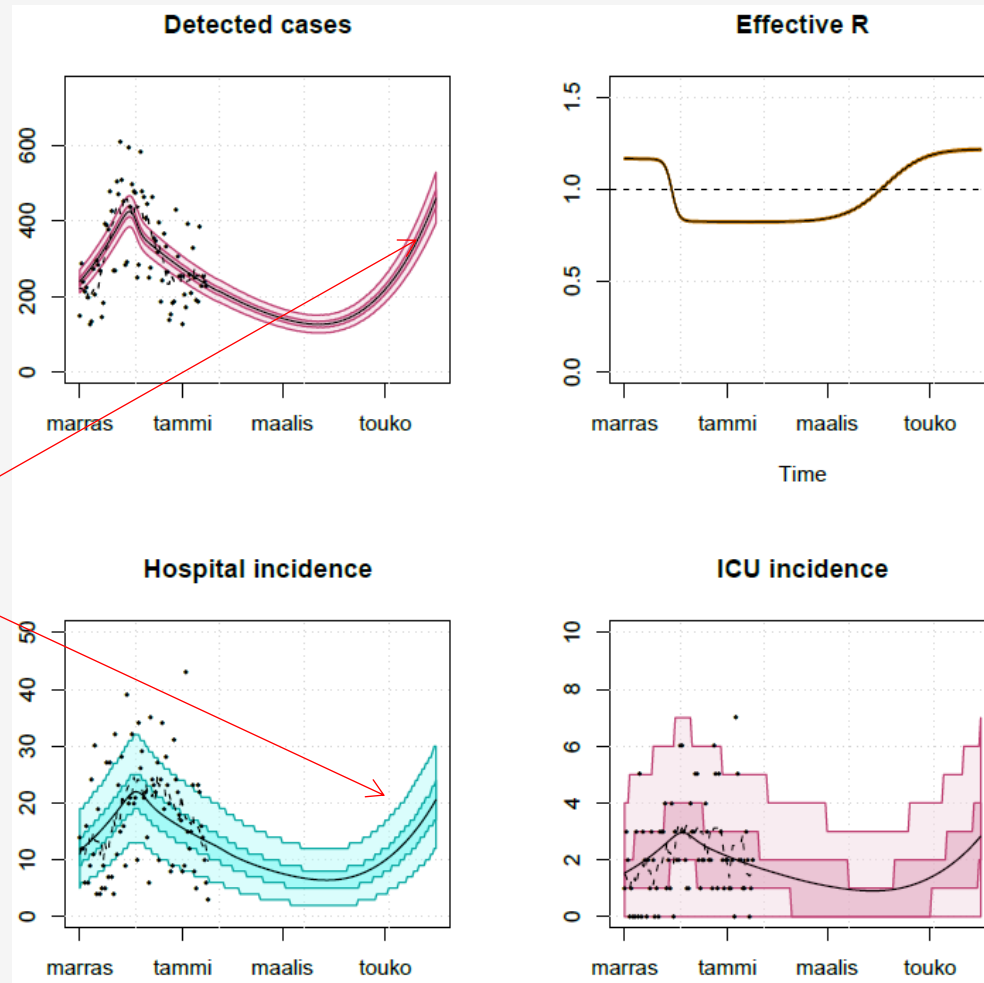
Mahdollinen tarve lisärajoituksille toukokuussa, lisättiin rajoituksia heti tai myöhemmin



Myöhäisempi leviämisen alkaminen

Lähtötila: $R=0.83$, B.1.1.7 lähti leviämään vasta **15/1**

Nykyrajoitukset



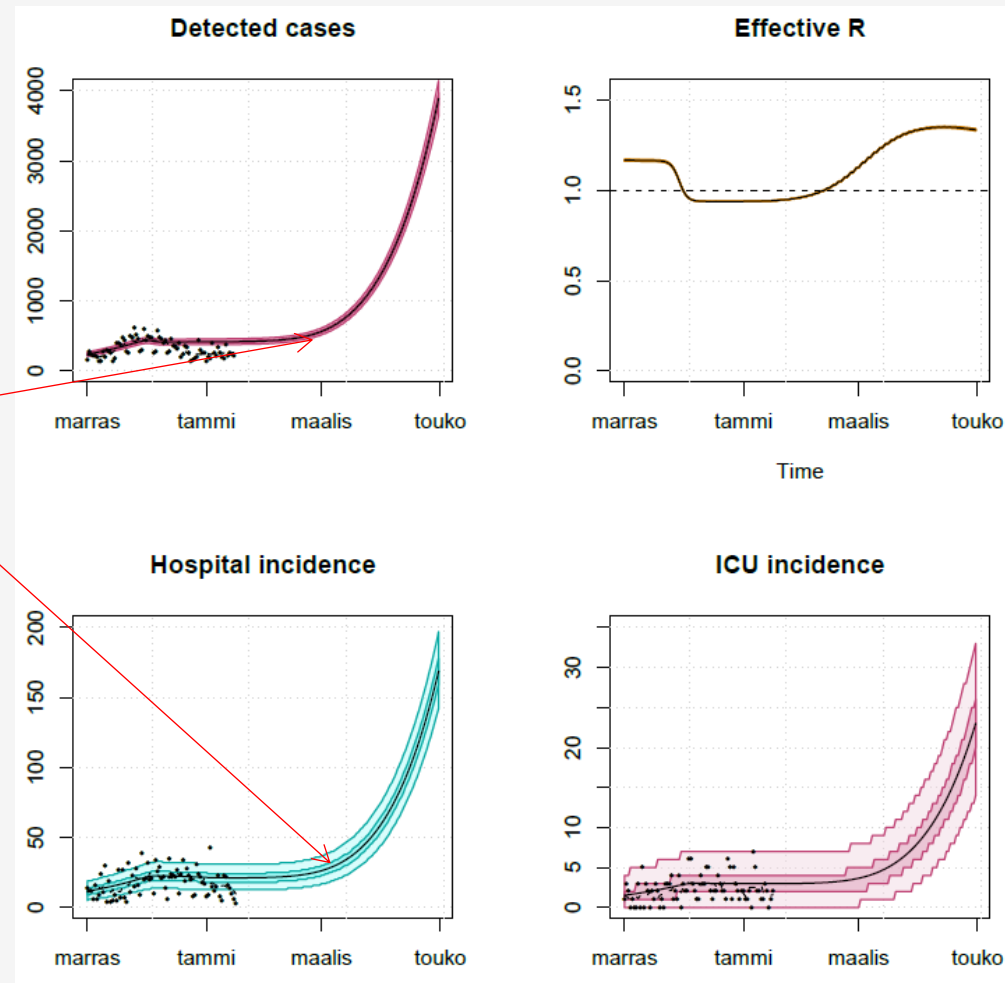
Jos muunnoksen saapumista maahan viivästytetään, joulukuun tasolla vasta myöhemmin keväällä

Korkeampi lähtötilan kontaktien taso

Lähtötila: **R=0.95**, B.1.1.7 lähti leviämään 15/12

Nykyrajoitukset (mutta korkeampi R)

Muunnoksen osuus on merkittävä myös tässä skenaariossa vasta kevättalvella, mutta kasvu on tuolloin jyrkempää kuin aiemmissa skenaarioissa

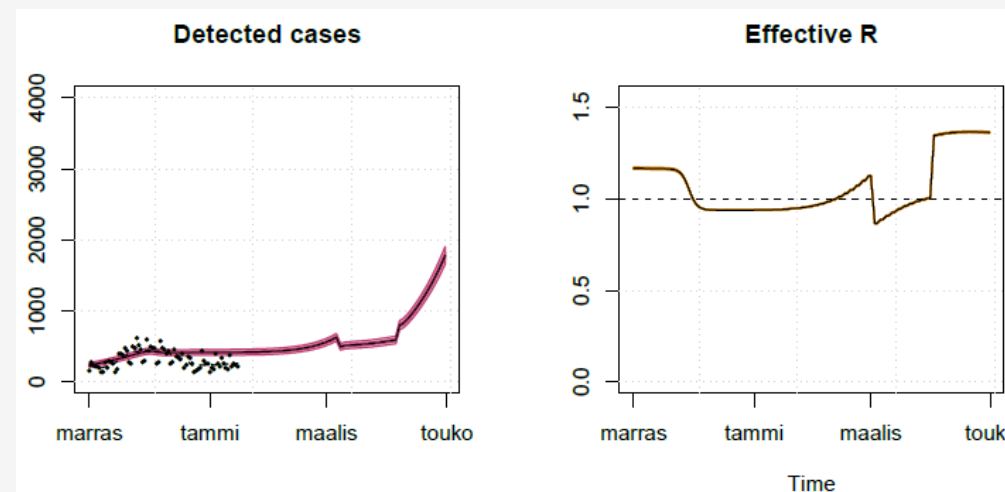
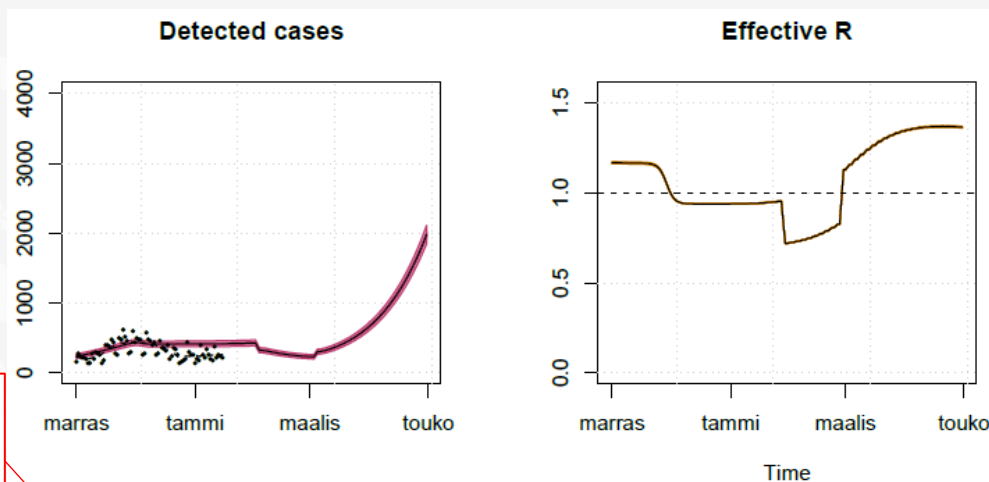


Lisärajoitusten ajoitus

Lähtötila: **R=0.95**, B.1.1.7 lähti leviämään 15/12

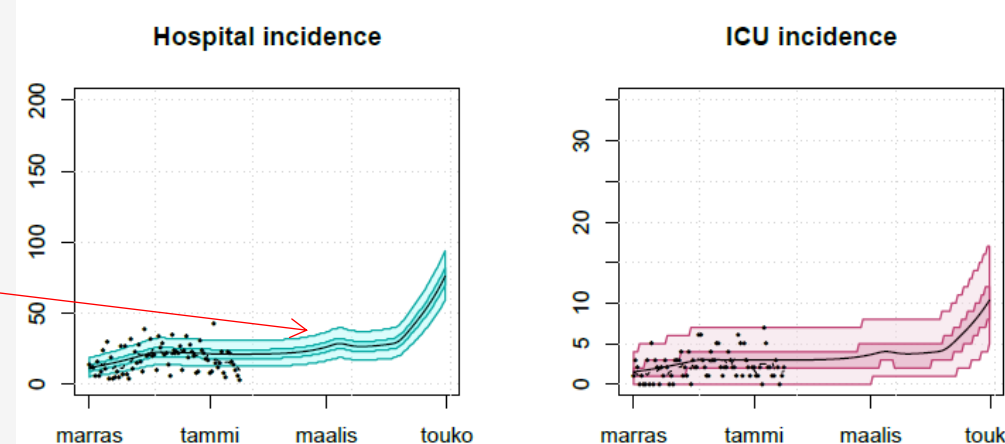
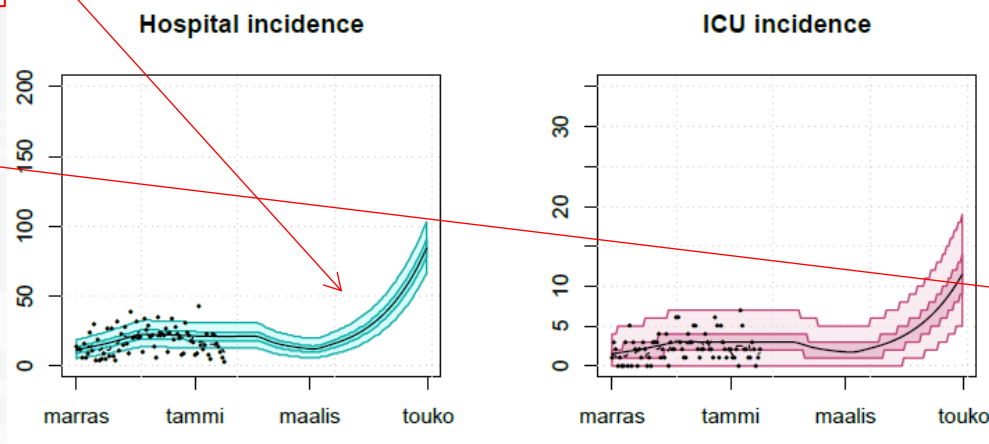
4 viikon tiukemmat rajoitukset heti (25.1. alkaen)

4 viikon tiukemmat rajoitukset kun tapausmäärä lähenee joulukuun tasoa: 1.3. alkaen



Nousu alkaa jyrkkänä välittömästi lisärajoitusten loppumisen jälkeen, tarve jatkaa rajoituksia

Kevään lisärajoitukset pysäyttävät kasvun, tarve rajoitusten jatkamiselle huhtikuussa

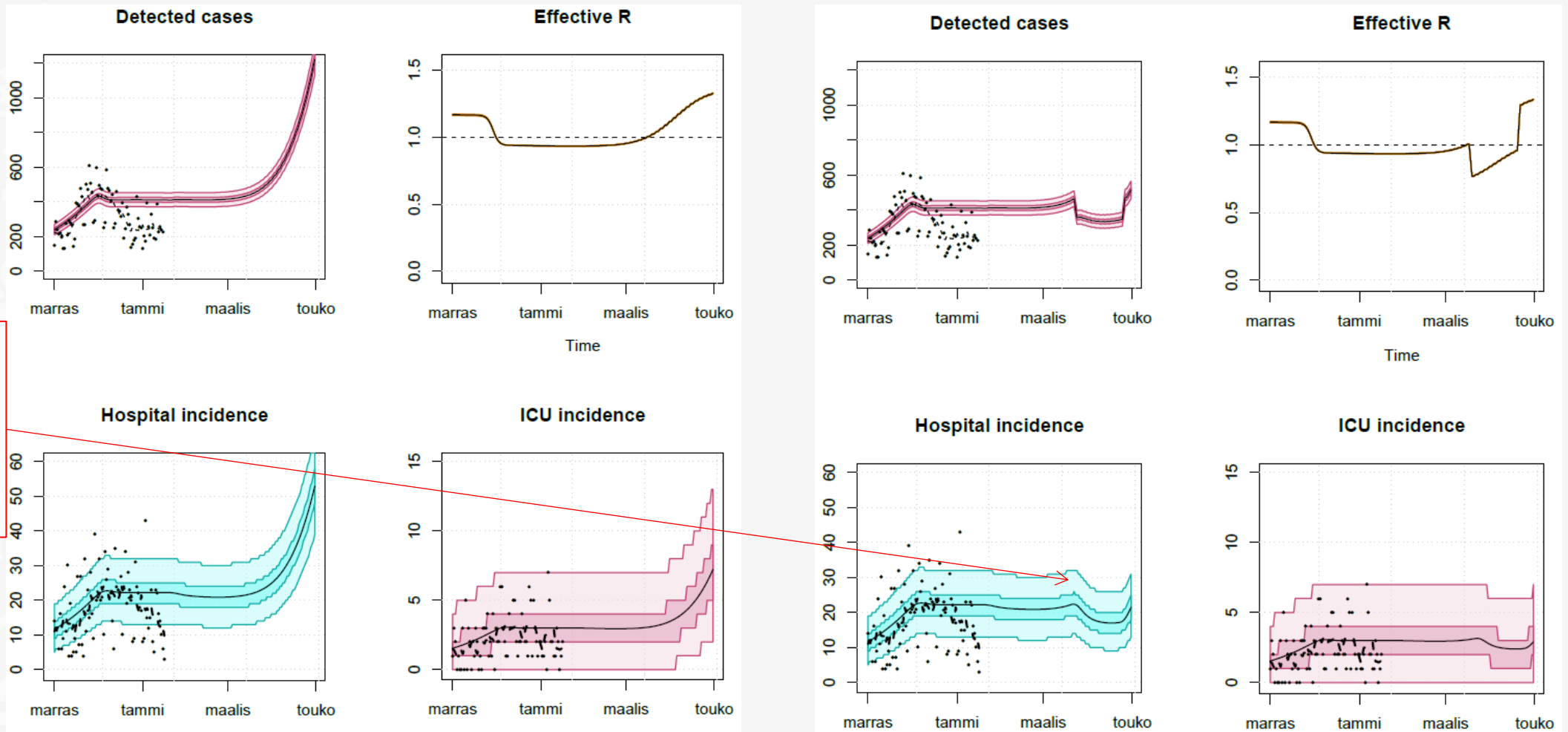


Myöhäisempi leviämisen alkaminen

Lähtötila: **R=0.95**, B.1.1.7 lähti leviämään **15/1**

Nykyrajoitukset (mutta korkeampi R)

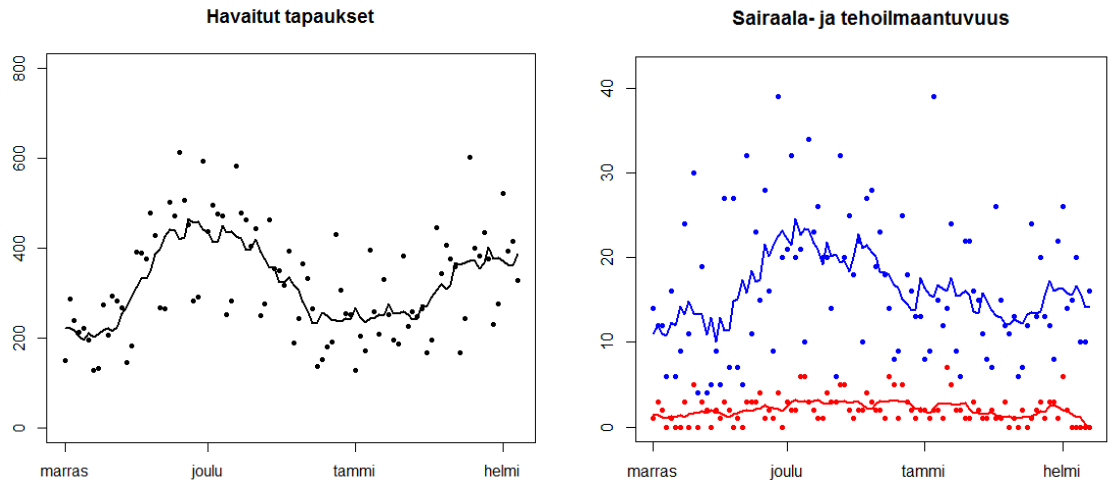
4 viikon tiukemmat rajoitukset kun tapausmäärä lähenee joulukuun tasoa: **15.3. alkaen**



Epävarmuuksista

- Skenaariot eivät ole ennusteita – tilanne 3 vk myöhemmin ei vastaa yhtäkään skenaarioista täysin
- Laskelmissa ei huomioitu: rokotukset, mahdollinen kausivaihtelu, *muut muutokset kontakteissa*
- Laskelmissa oletettu, että muunnos lähtee leviämään väestössä viimeistään 15/1

Tilanne 8/2/2021



- Viime viikon estimaatti tartuttavuusluvusta: 0.9-1.1
- Ei selvää ovatko tartunnat nousussa vai tasoittuneet
- R noussut tammikuun puolestävälstä – kontaktien lisääntyminen?
- Virusmuunnoksen osuus Suomen väestössä epävarma – rajoilta ja jäljityksestä löytyy eniten

Yhteenvetoa

- Eri skenaariot ovat yhtäpitäviä siinä, että vanha kanta dominoi epidemiaa vielä pari kuukautta, vaikka uusi muunnos lähtisikin leviämään
- Muunnoksen *osuus* nousee ominaisuuksiensa mukaisesti joka tapauksessa jos pääsee maassa väestöön
- Uuden kannan maahantulon minimoiminen
 - Muunnoksen leviämisen alku viivästyy

Rajoitustoimien lisätarpeen skenaariot

- Rajoitustoimien lisääminen *tarvittaessa* mikäli tapausmäärät ja niiden kasvu nousee merkittävästi, esimerkiksi joulukuun alkupuolen lukemiin
 - Noin 25% kontaktien laskun tarve nykyiseltä tasolta nousun tapahduttua, mahdollisesti pidempään kuin 4 vko
- Jos lähtötilanteen R korkeampi, niin lisärajoitustoimien tarve tulee aikaisemmin

Ennaltaehkäisevät määräaikaiset lisärajoitukset?

- Jos muunnos on päässyt väestöön, niin se ottaa osuuttaan myös sulun aikana
- Sulun jälkeen R on suurempi kuin ennen sulkua
 - Epidemia kääntyy kasvuun sulun jälkeen
 - Uusi tarve sülle
 - Ennakoivan sulun hyöty kyseenalainen

Rokottaminen

Koronarokotusten vaikutuksista kuolleisuuteen ja sairaalahoitoon eri rokotusstrategioilla

Tavoitteet

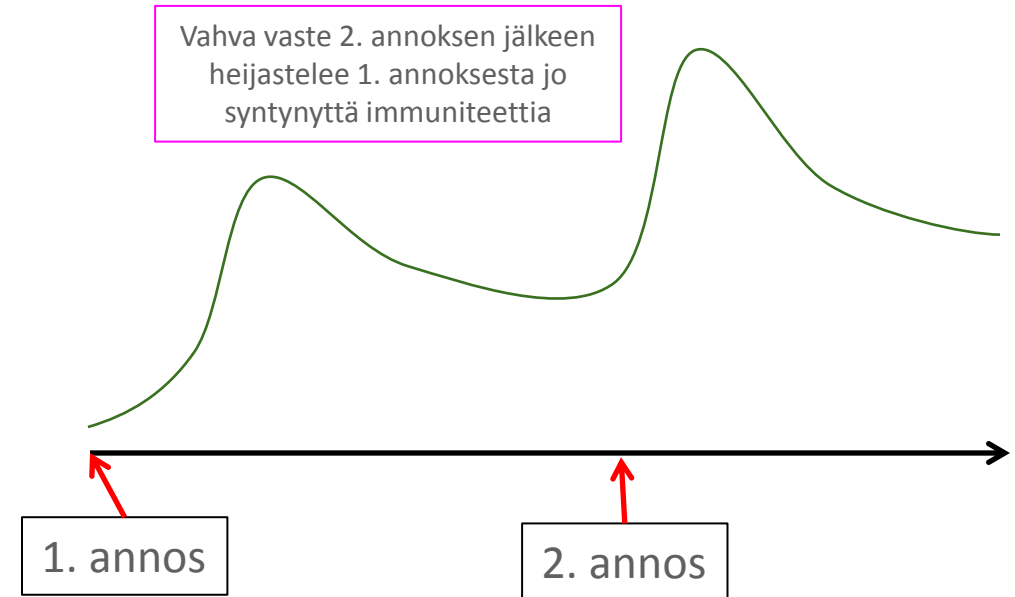
Taustaa THL:n koronarokotussuosituksille

- Toisen annoksen siirtäminen
- 70+ vuotiaiden rokottamisen rajoittaminen mRNA-rokotteisiin

Miksi toista annosta voi ylipäätään harkita siirrettäväksi?

- Rokotusohjelmissa pidempi annosväli tuottaa lähes poikkeuksetta paremman vasteen sekä määrällisesti että laadullisesti
- Yleisesti väliaikoja voi pidentää, mutta ei lyhentää ¹
- Koronarokotteiden optimaalista annosväliä ei ole tavanomaisella laajuudella tutkittu, sillä on pyritty mahdollisimman nopeaan/nopeasti ohjelmaan
- Käytössä olevilla rokotteilla teho on hyvä jo 1 annoksella ²⁻⁵, toinen annos tarvitaan pitkäaikaisen suojan saavuttamiseksi

Tyypillinen vasteen kehittyminen rokoteannoksilla



1 CDC. Timing and Spacing of Immunobiologics General Best Practice Guidelines for Immunization: Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) (<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/timing.html#t-01>)

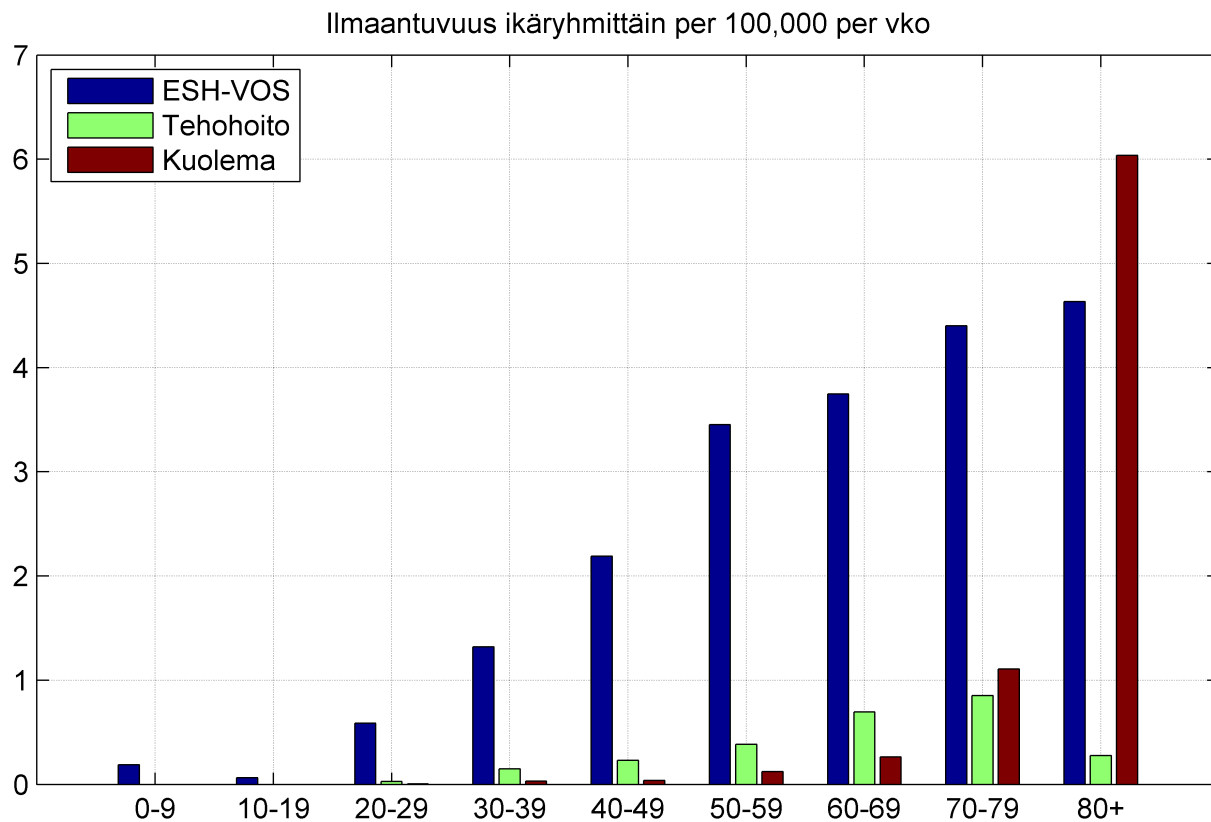
2. Vosey ym. Single dose administration, and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1nCoV-19 (AZD1222) vaccine. Lancet 2021

3. Polack ym. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine. N Engl J Med 2020. DOI:10.1056/NEJMoa2034577.

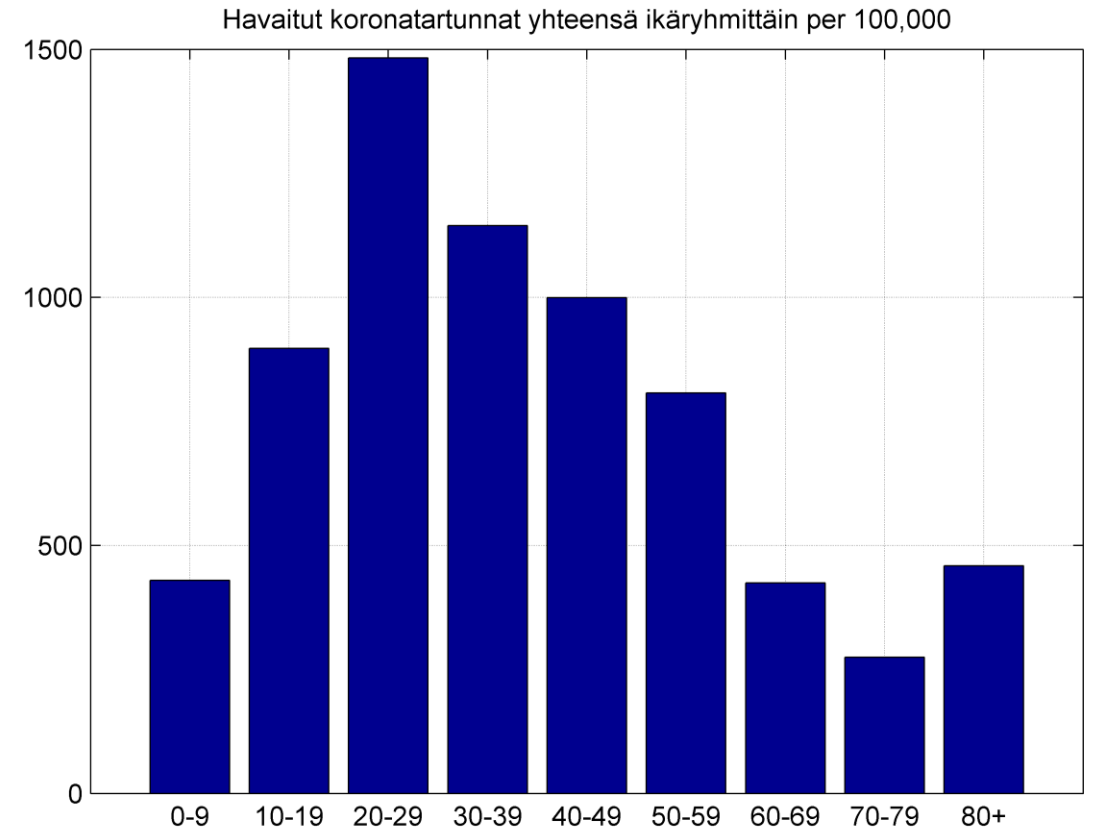
4. Lindsey ym. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa203538.

5. Epperly. Evidence For COVID-19 Vaccine Deferred Dose 2 Boost Timing (January 5, 2021). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3760833>

Lähtökohta: Ilmaantuvuudet ja tapaukset ikäryhmittäin

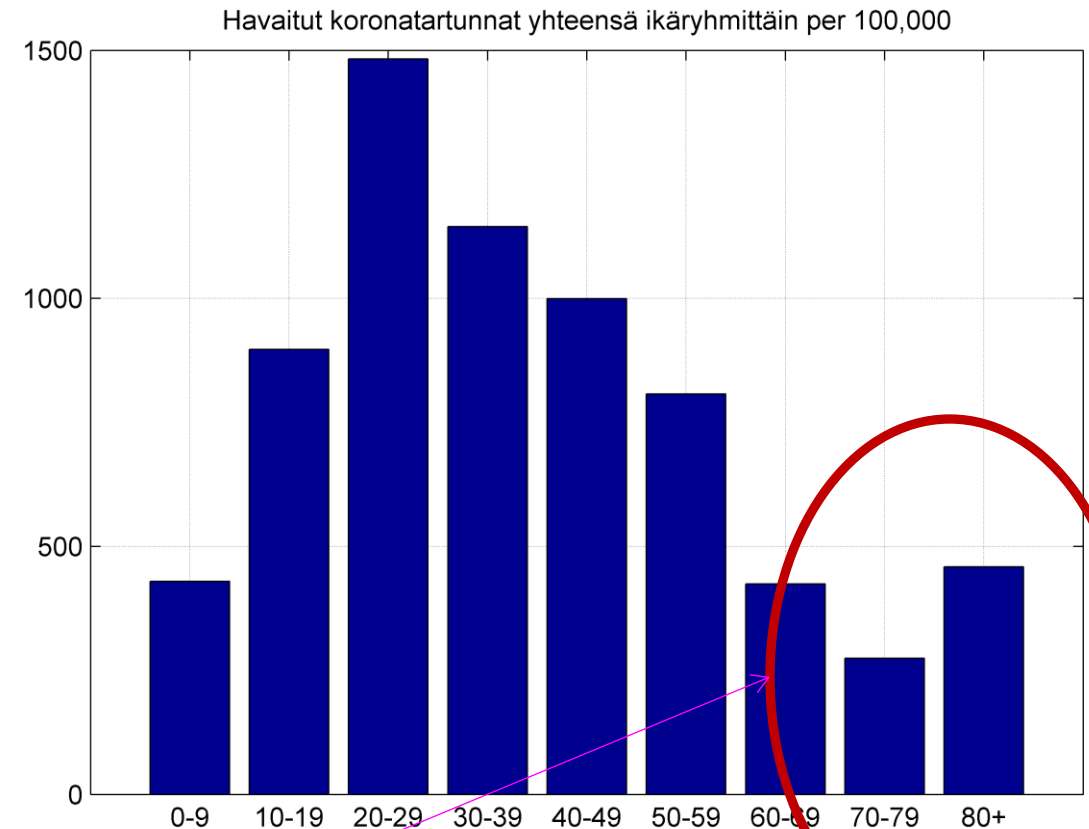
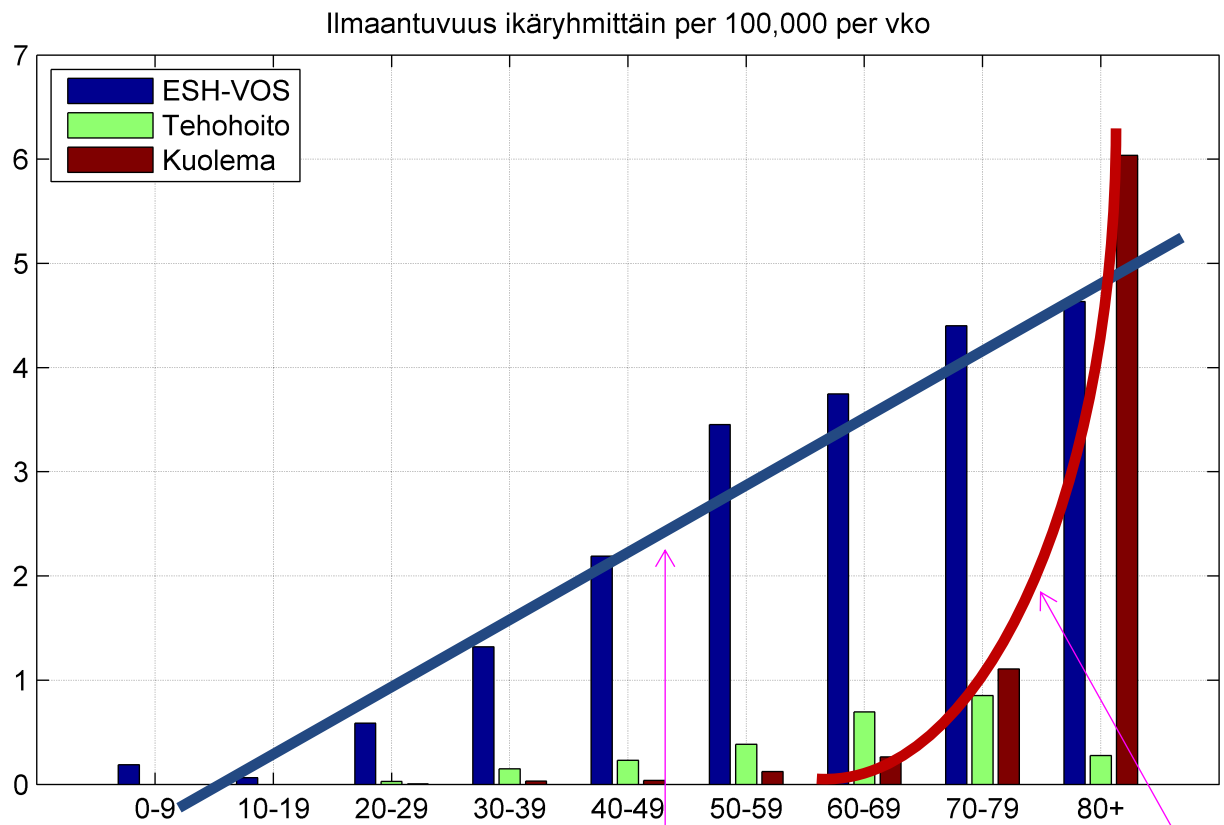


9.11.2020 jälkeen



Koko epidemian ajalta yhteensä

Lähtökohta: Ilmaantuvuudet ja tapaukset ikäryhmittäin



9.11.2020 jälkeen

Sairaalahoitoon joutuminen kasvaa iän mukana

Korkea kuolleisuus erityisesti 70-79 ja 80+ ikäryhmissä, vaikka suojautuneet tartunnoilta hyvin

Koko epidemian ajalta yhteensä

Rokote-annosten saapumisen skenaario laskelmassa

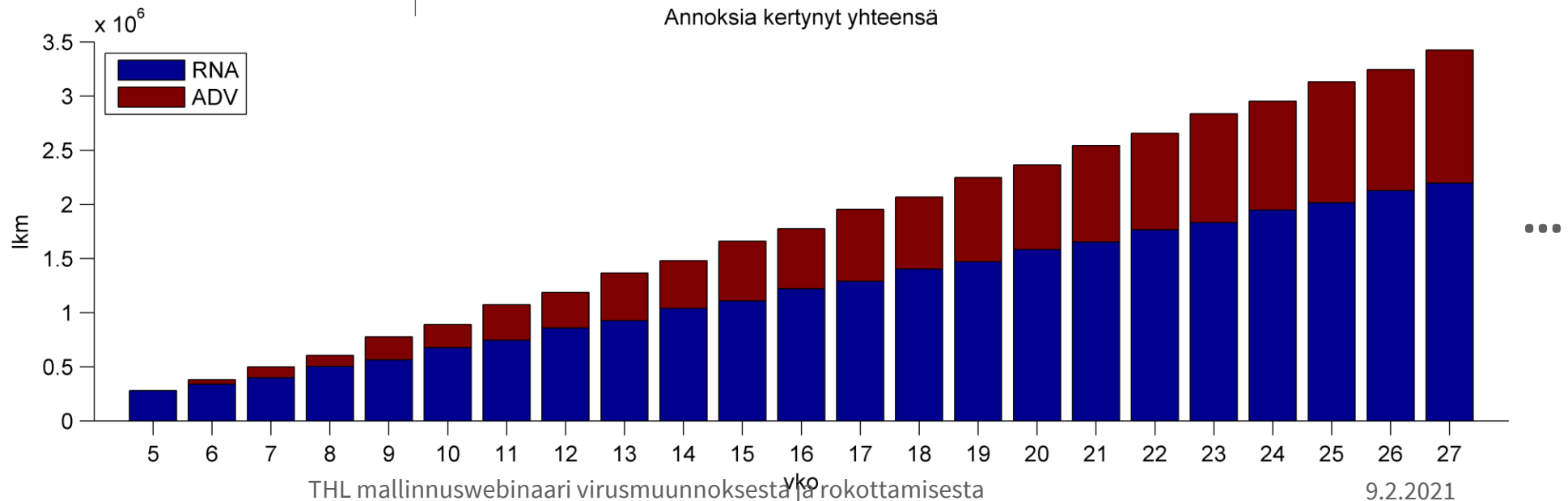
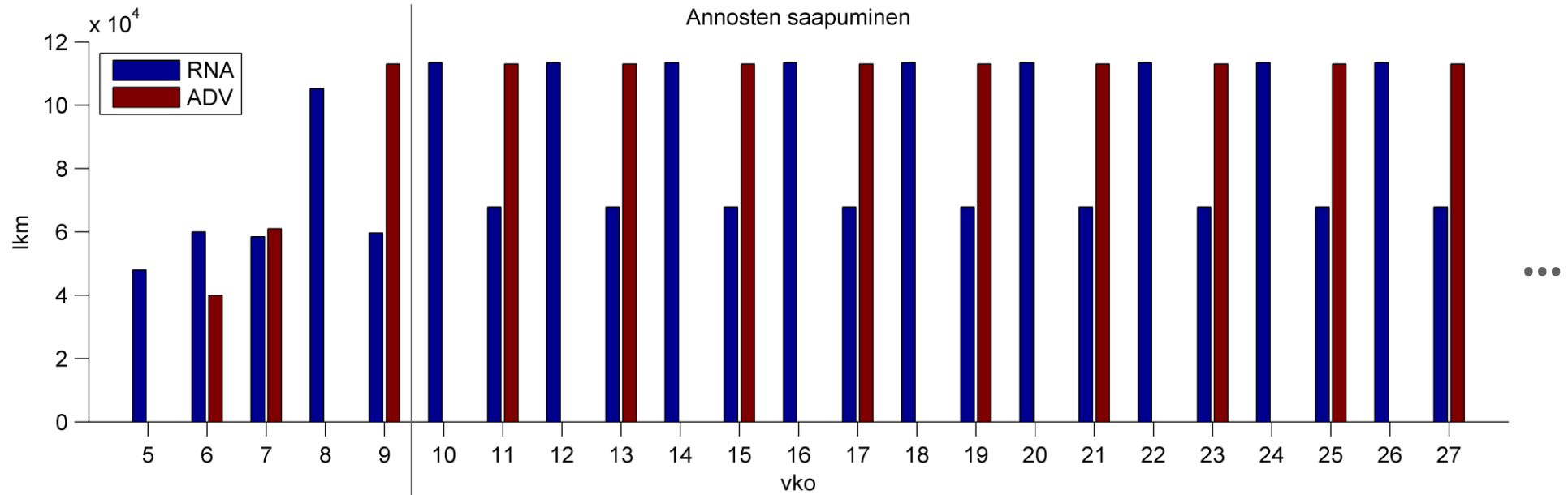
mRNA-rokotteet

- BioNTech-Phizer
- Moderna

ADV (adenovirusvektorirokote)

- AstraZeneca

Vko 9 asti "tiedossa", siitä eteenpäin arvio



Rokotteiden jakaminen laskelmassa

Edetään **viikko** kerrallaan (tarkastelu vko 35 asti)

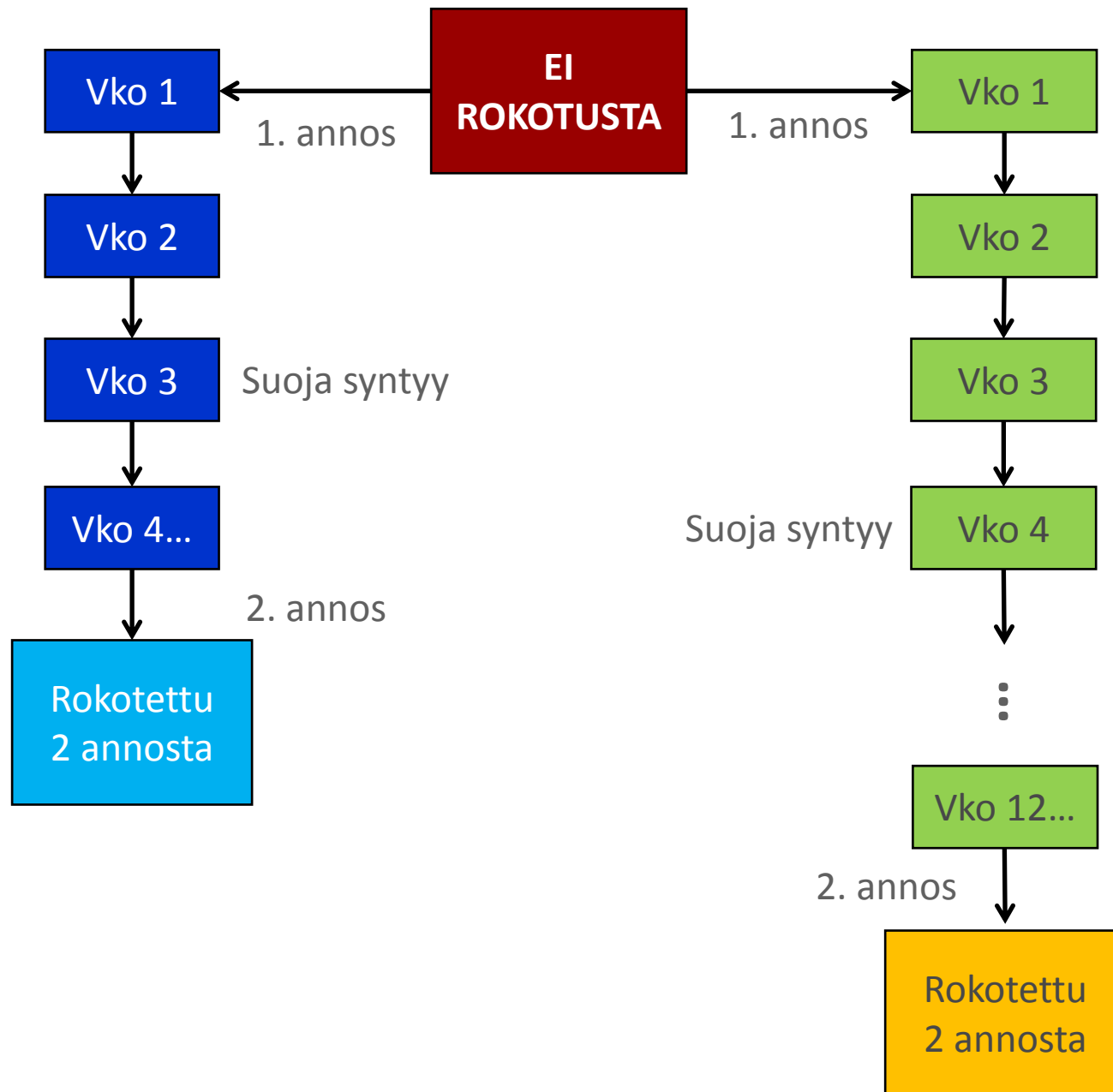
Saapuneet annokset jaetaan seuraavasti:

1. Ikäryhmät, jotka vuorossa saada 2. annos
 - Annosvälin mukaan
 - Vanhimmasta ikäryhmästä alkaen
 - Niin paljon kuin riittää
 - Jos annoksista ei riitä, rokottaminen siirtyy seuraavaan viikkoon
2. Ikäryhmät, jotka vuorossa saada 1. annos
 - Vanhimmasta ikäryhmästä alkaen
 - Niin paljon kuin riittää

Viikkokirjanpito rokottamisesta

Kun laskelmassa edetään seuraavalle viikolle, siirretään kunkin ”ruudun” henkilöt seuraavaan.

- Ikäryhmäkohtaisesti



Ikäryhmäkohtainen rokotuskattavuus viikoittain, ”by book”

Annosvälit:

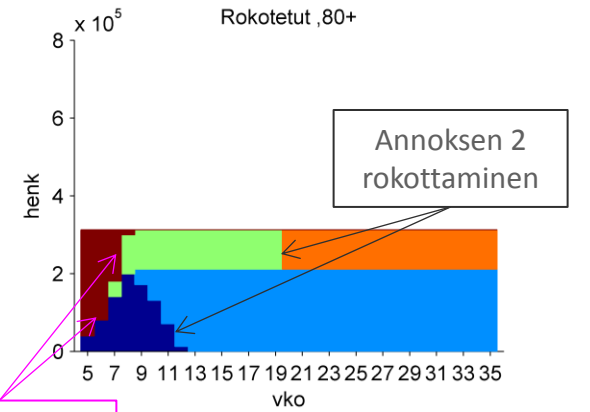
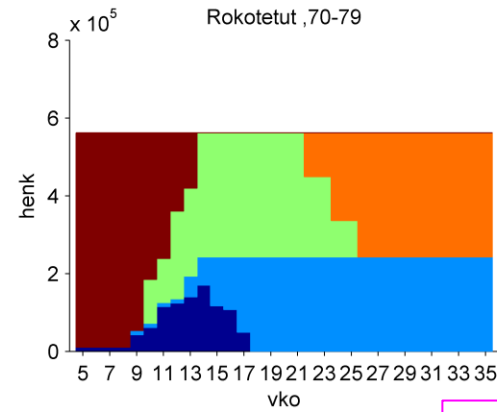
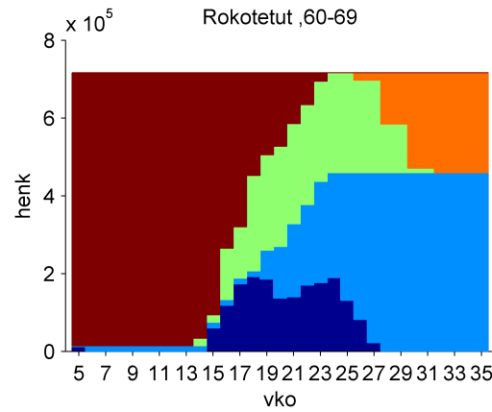
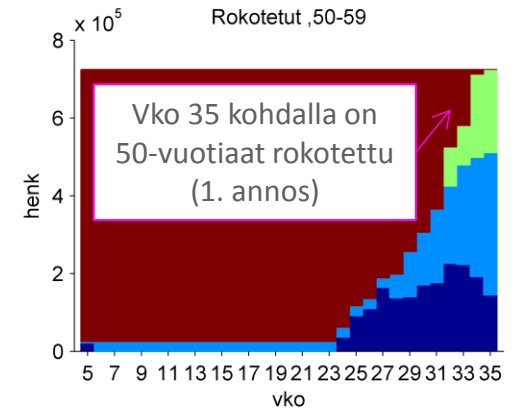
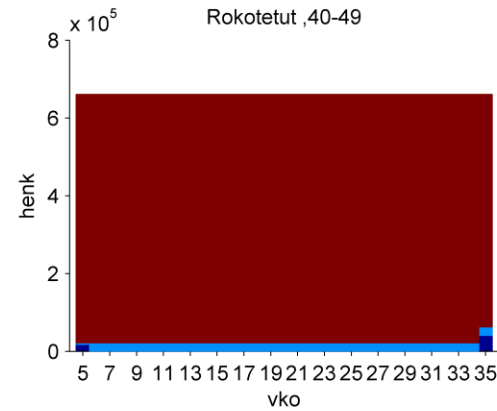
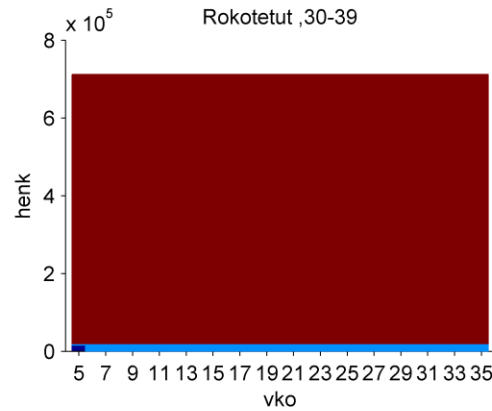
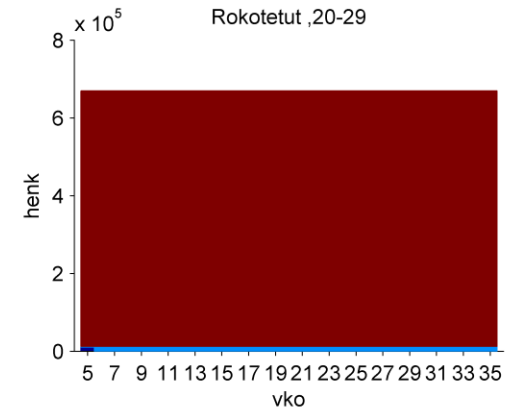
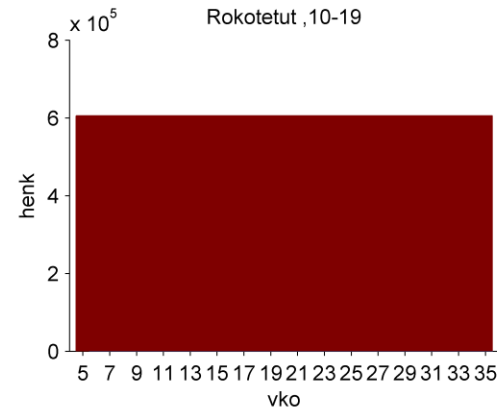
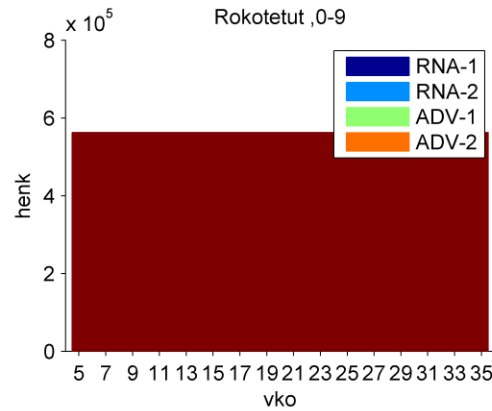
mRNA : 4 vko annosväli

ADV: 12 vko annosväli

Jaetaan kaikkia rokotteita kaikille

Annosten saapumisen skenaarion mukaisesti

- Ei rokotettu
- Annos 1 mRNA-rokote
- Annos 2 mRNA-rokote
- Annos 1 ADV-rokote
- Annos 2 ADV-rokote



Ikäryhmäkohtainen rokotuskattavuus viikoittain, vaihtoehto

Annosvälit:

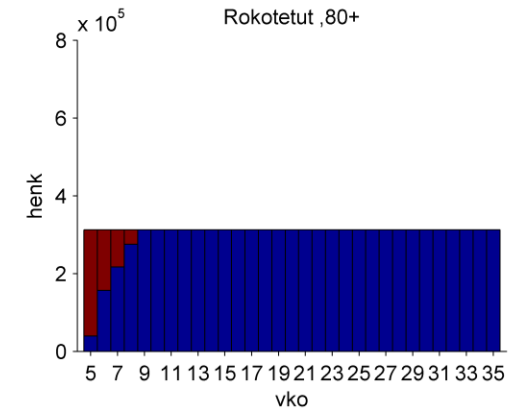
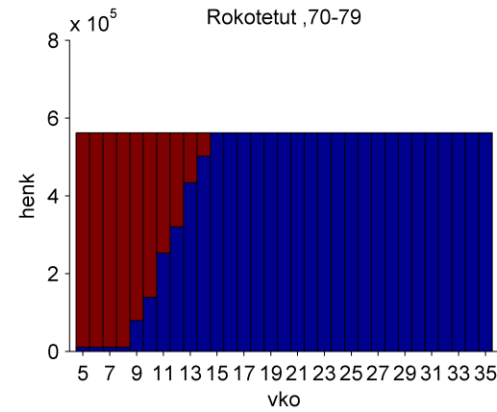
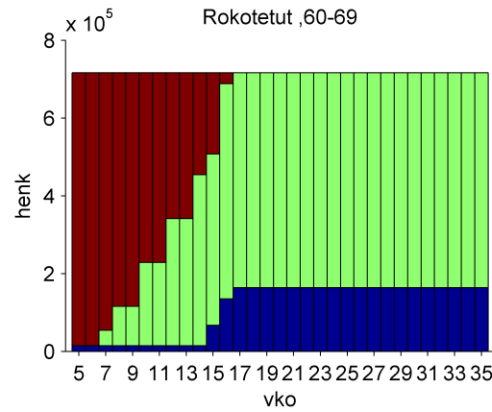
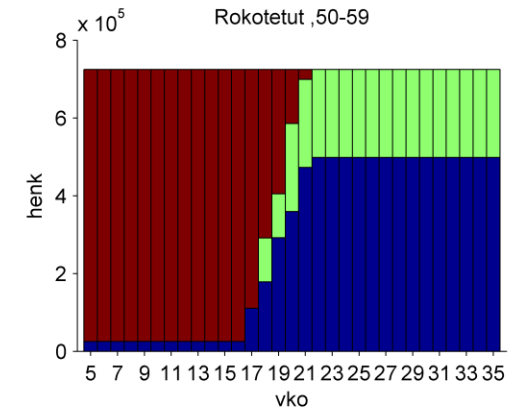
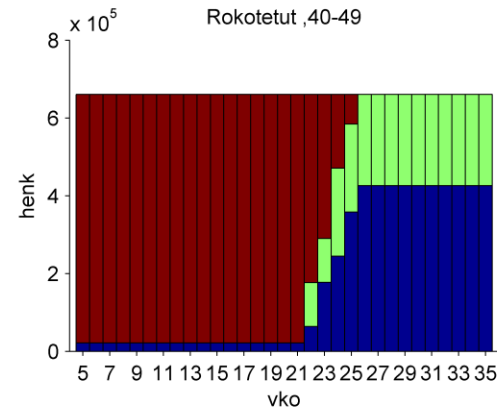
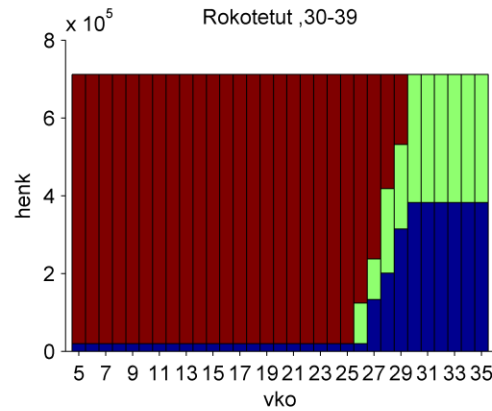
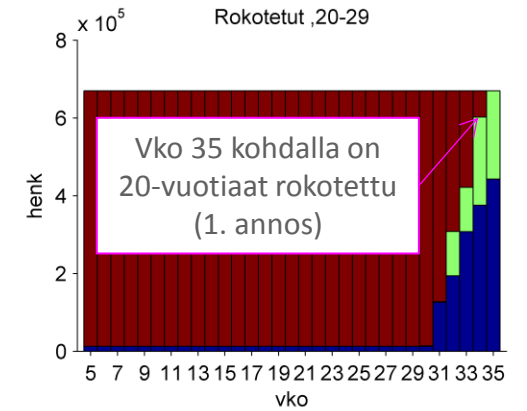
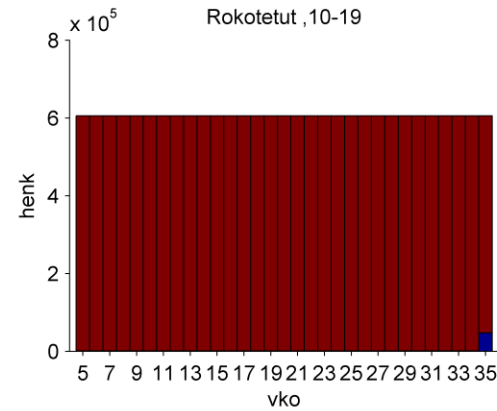
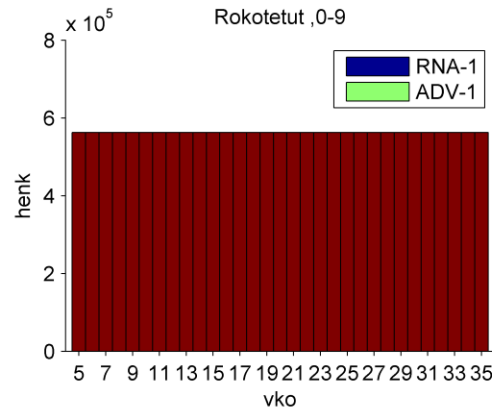
Siirretty 2. annos
(kauemmas kuin vko 35)

Haarukointia – tämä on pidempi väli kuin THL:n suositus

70+ vuotiaille vain mRNA-rokotteita

Annosten saapumisen skenaarion mukaisesti

- Ei rokotettu
- Annos 1 mRNA-rokote
- Annos 2 mRNA-rokote
- Annos 1 ADV-rokote
- Annos 2 ADV-rokote



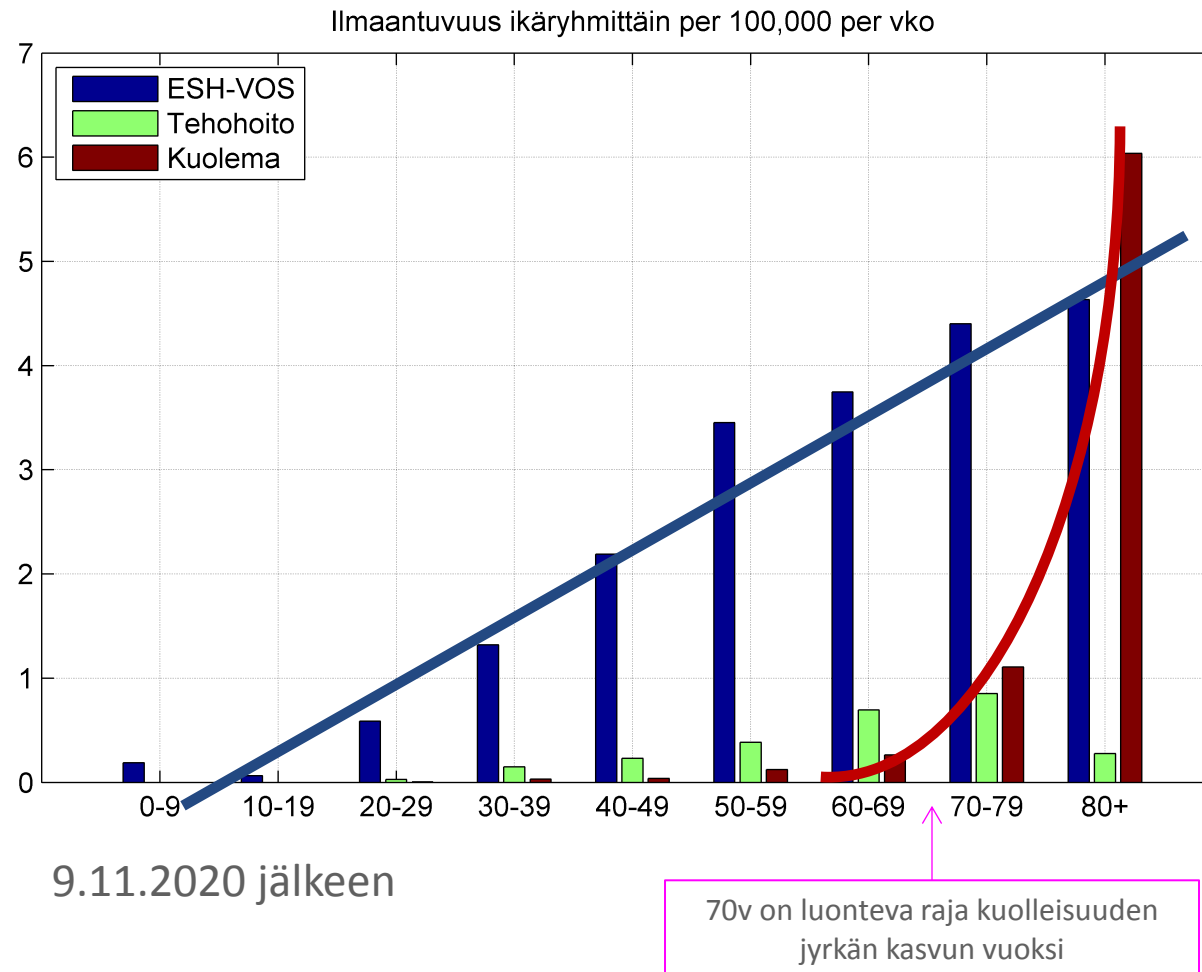
Millä viikolla ikäryhmä rokotettu väh. 1 annos

	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80+
By book						35	24	14	9
Siirretty 2. annos & mRNA kohdennus			35	30	26	22	17	15	9

Mikäli annokset saapuvat skenaarion mukaan, niin 20+ ikäryhmät olisivat siirretyn 2. annoksen strategialla rokotettu viikolla 35

Rokotusstrategioiden vaikutus sairaalahoitoihin ja koronakuolleisuuteen?

- Annoksen 2 siirtäminen?
- mRNA –rokotteiden raja 70-vuotiaisiin?



Laskennan oletukset

Tehot valmisteyhteenvetoissa

	mRNA		ADV	
	"By book"	Siirretty 2. annos	"By book"	Siirretty 2. annos
VE, ikäriippumattomasti	95%	90%	60%	60%
Rokotusväli "virallinen"	4 vko	-	12 vko	-
Suojan syntymisen viive (1. annoksesta)	3 vko	3 vko	4 vko	4 vko

Vakavia tauteja VE voi olla parempikin

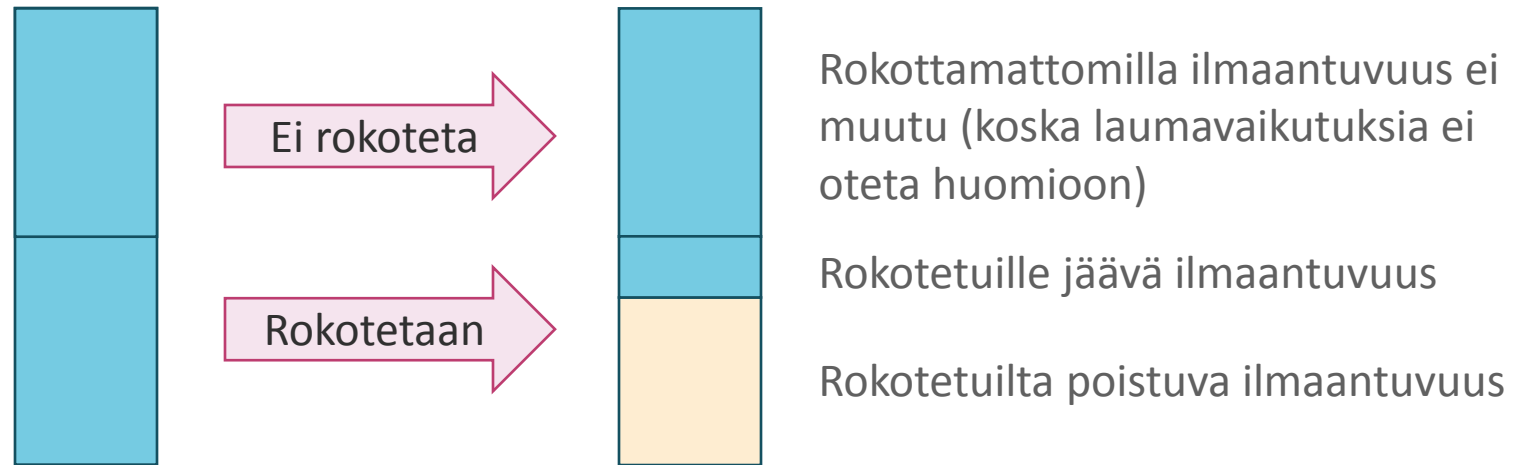
- Tarkasteluviikot 5 – 35
- Ennen viikkoa 5 annetut annokset mukana
- Sairaala- ja kuolemantapausten **ilmaantuvuus vakio ajassa** (ilman rokotusta)

Vain **suora suoja** "kertolaskulla", ei laumavaikutuksia, joiden laskemiseen tarvittaisiin transmissiomallia.

Suoran suojan laskemisen periaate

Rokotetehon (VE, *vaccine efficacy*) määrittämä osuus ilmaantuvuudesta poistuu rokotetuilta:

Esim. jos VE = 75% ja puolet rokotetaan, niin rokotetuilta poistuu $\frac{3}{4}$ ilmaantuvuudesta:

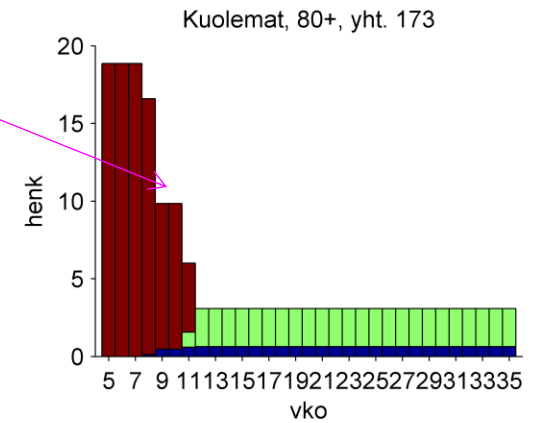
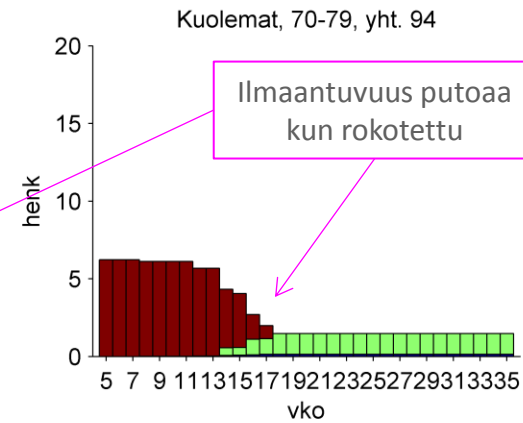
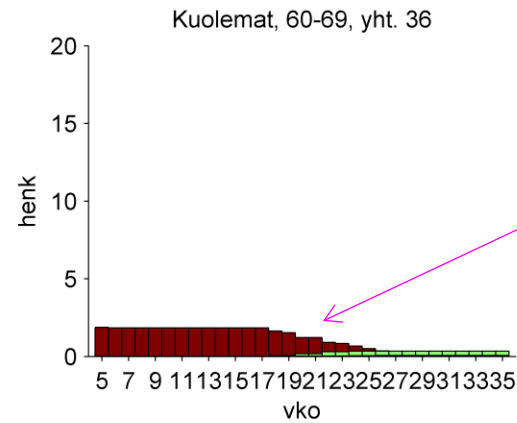
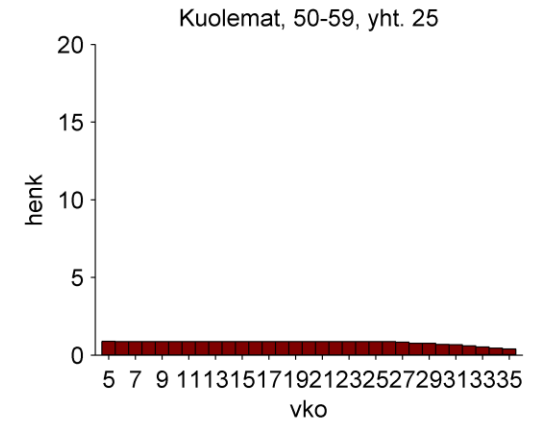
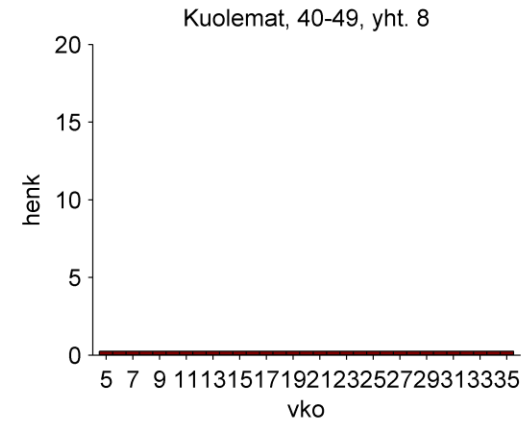
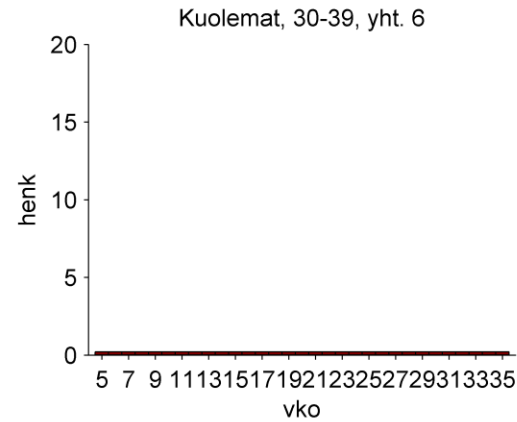
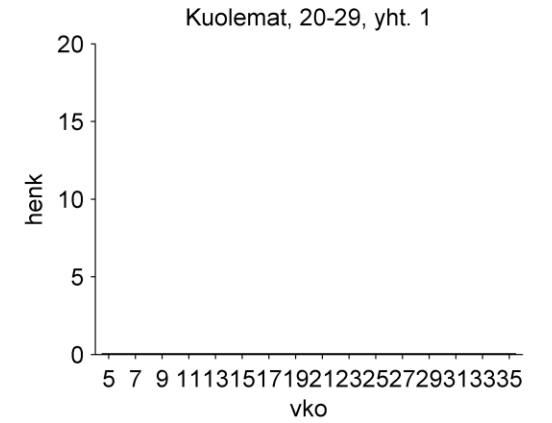
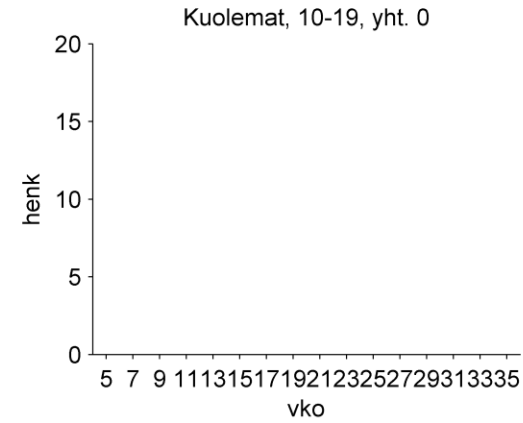
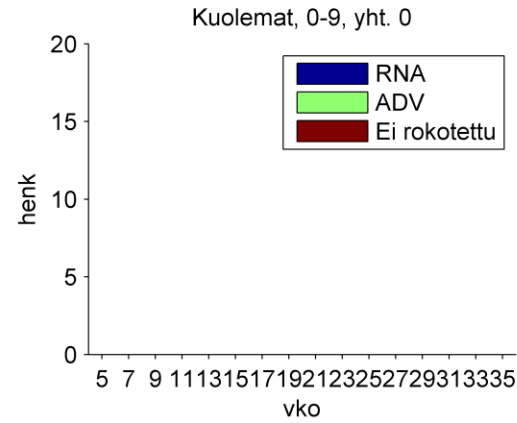


Ikäryhmäkohtaiset viikoittaiset kuolemantapaukset/ Suora suoja

”By book” rokotusstrategia

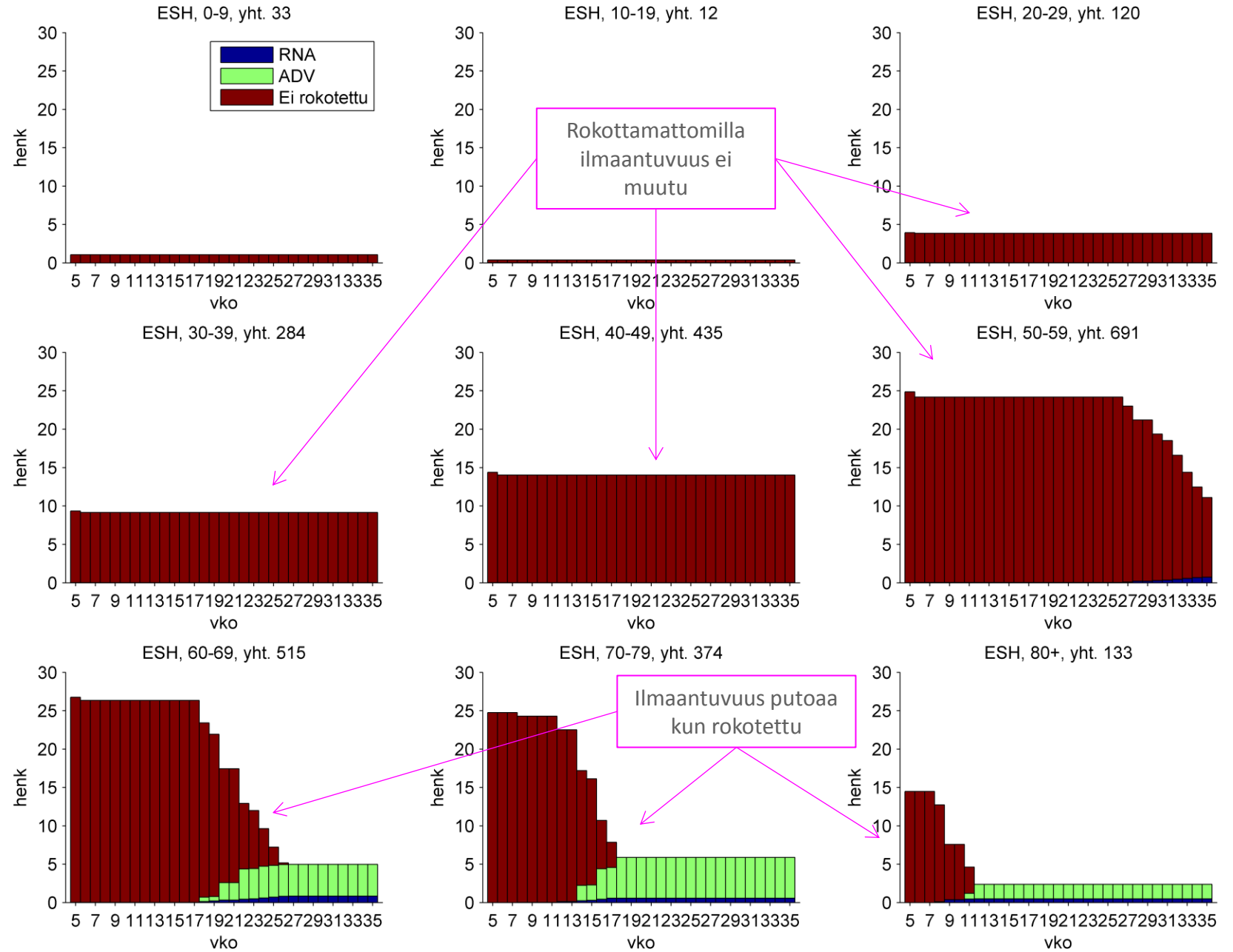
Huom!

Aiemmin julkaistuissa kalvoissa on jäänyt ennen laskennan alkua (ennen viikkoa 5) rokotetuilta osalta laskennallinen suoja pois. Siksi kaikki tämän esityksen totaaliluvut ovat jokaisessa skenaariossa hieman alhaisemmat.



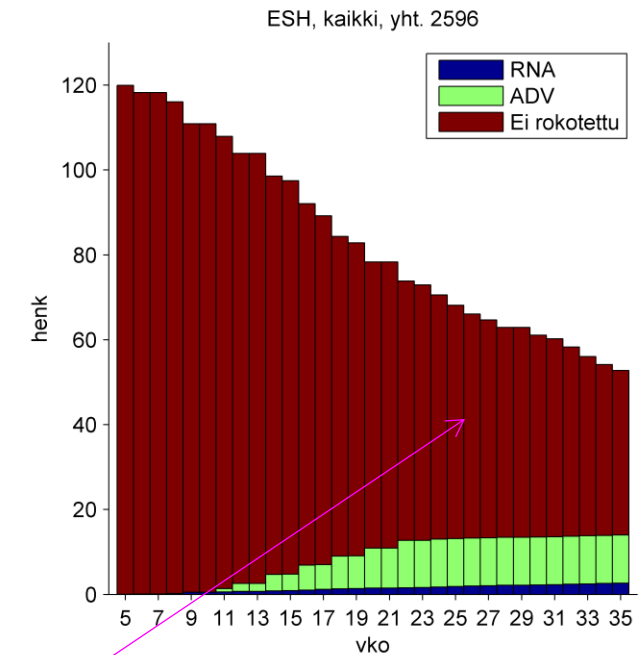
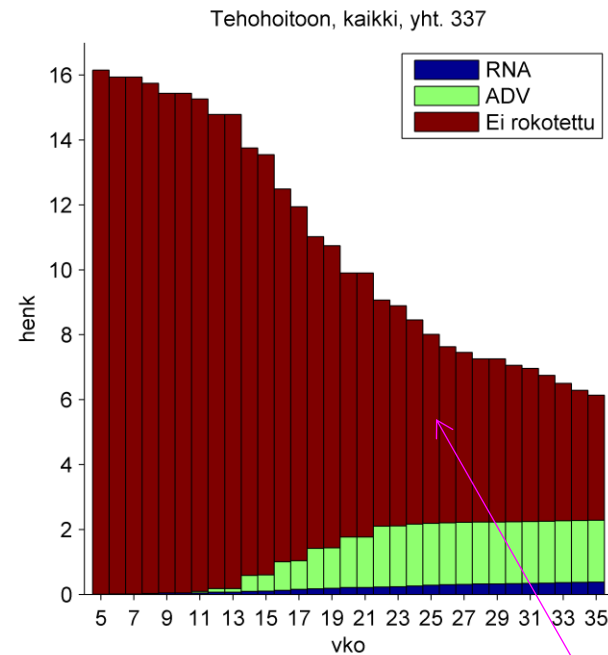
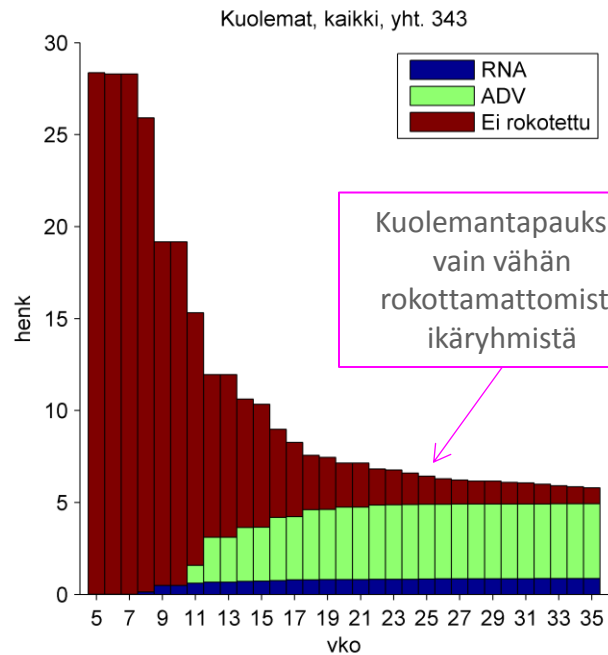
Ikäryhmäkohtaiset viikoittaiset sairaalataipaukset/ Suora suoja

”By book” rokotusstrategia



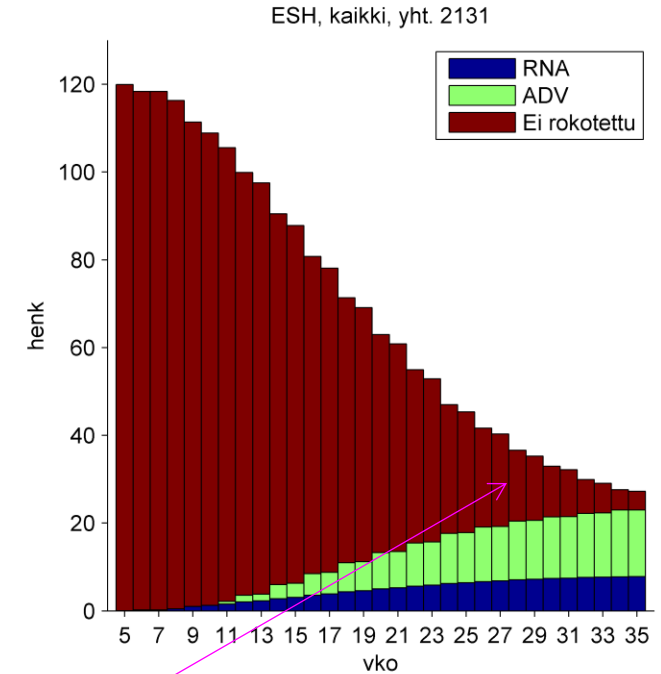
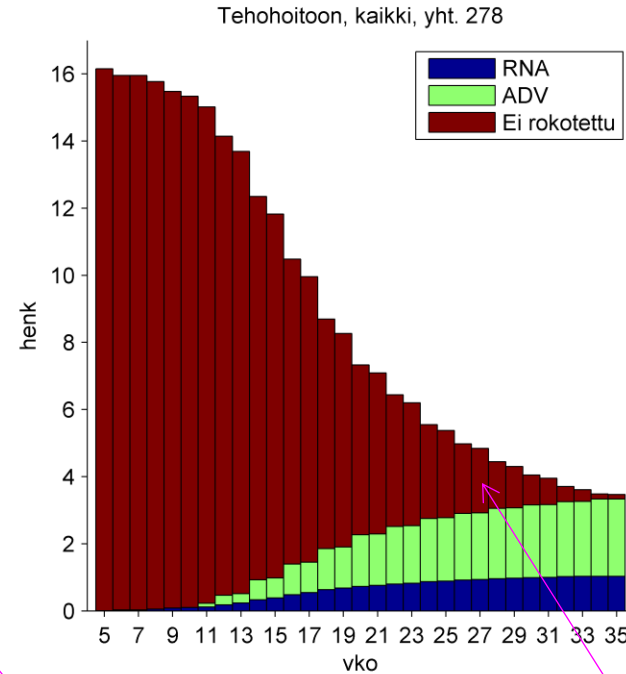
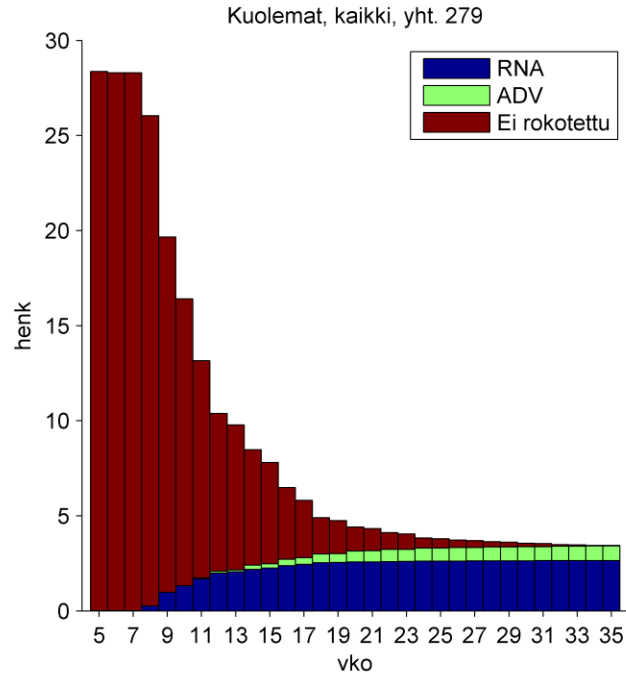
Sairaala- ja kuoleman tapaukset/Suora suoja

”By book”
rokotus-
strategia



Sairaala- ja kuoleman tapaukset/Suora suoja

Siirretty 2. annos & mRNA 70+ rokotusstrategia



Vaikka mRNA-rokotteen VE:tä heikennettiin

Kuolemantapauksia jää vähemmän vanhimille suunnatun korkeamman rokotetehon johdosta

Rokotuskattavuuden parantaminen alentaa myös sairaalahoidot

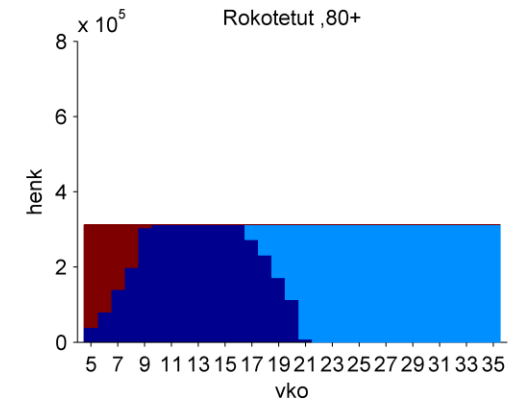
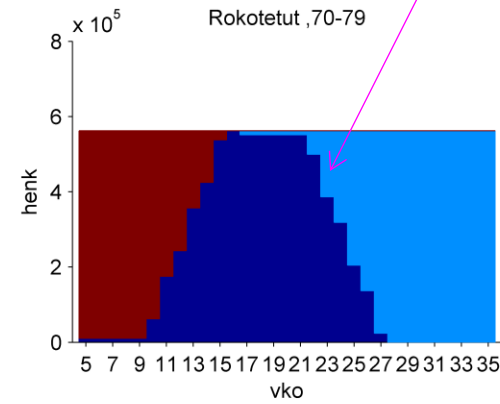
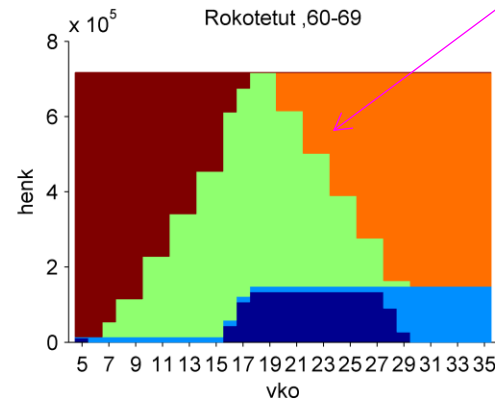
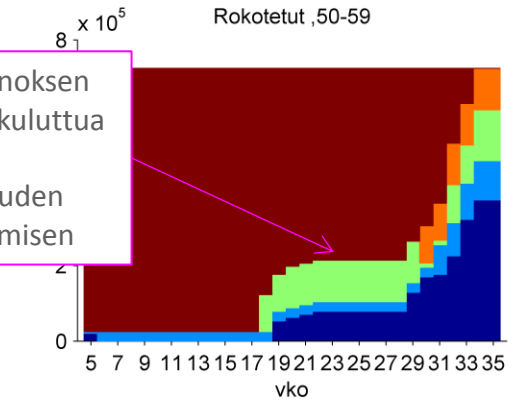
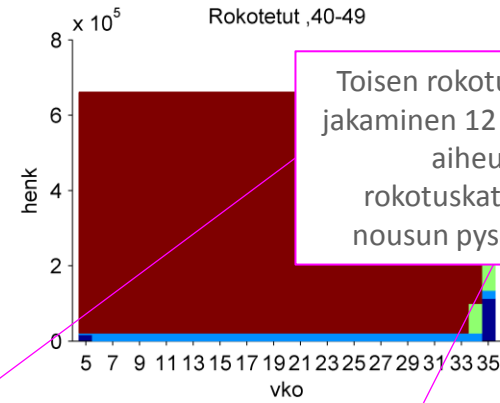
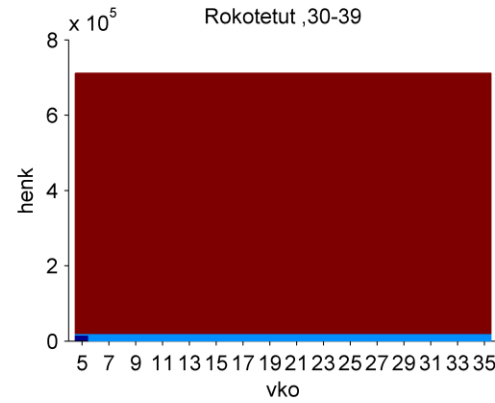
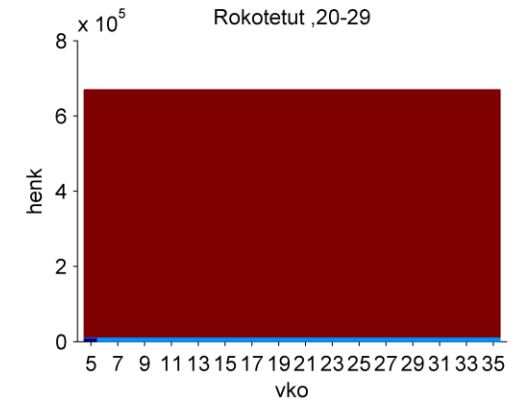
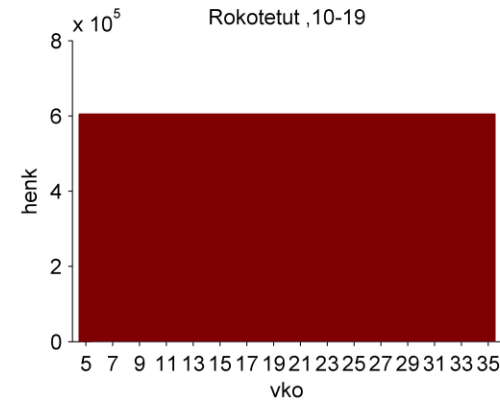
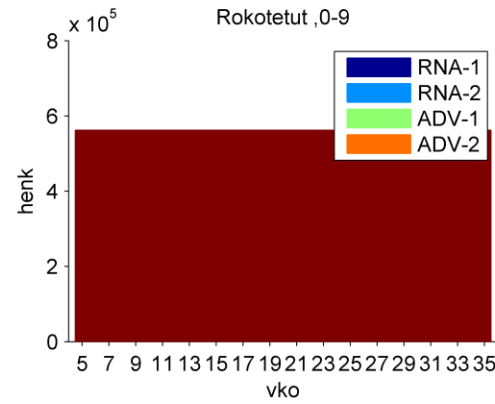
Johtopäätöksiä

	Epidemiologinen peruste	Rokotteiden yleinen toimintaperuste /muu
2. annoksen siirtäminen	Nopeuttaa rokotuskattavuuden nousua <ul style="list-style-type: none">Vähemmän kuolemiaVähemmän sairaalahoitoja Varma VE=0% niille 50%:lle, joille rokotteen saaminen viivästyy	<ul style="list-style-type: none">Myöhäisempi 2. annos <i>parantaa</i> pitkässä juoksussa tehoa ja immunologista muistiaVakavien tautitapausten suoja ehkä jopa käytettyä VE:tä parempi
70v+ vain mRNA –rokotteita	Vähennetään kuolemia, ei nosta sairaalataakkaa (käytetyillä VE:illä)	mRNA-rokotteilla hieman varmempi tieto tehosta ikääntyneillä

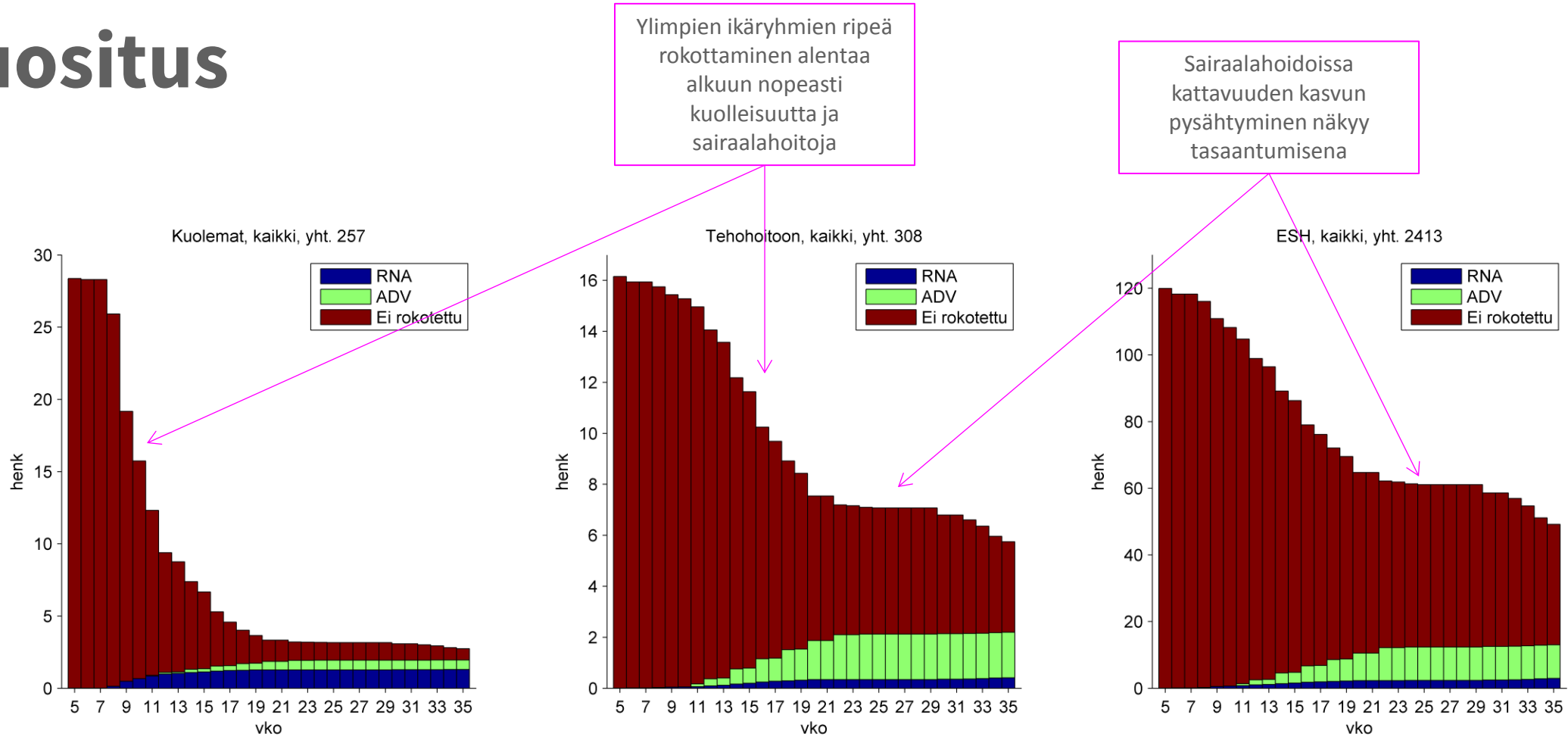
Kohdentaminen riskiryhmiin nopeuttaa vaikutusta – ei sisällytetty analyysiin

Entä THL:n 12 vko annosvälin suositus?

- 70+ vain mRNA-rokotteet



THL suositus



12 viikkoa on koronaepidemiassa **pitkä aika!**

- Enemmän rokoteannoksia?
- Uusia rokotteita?
- Uutta tutkimustietoa?

Epävarmuuksista

Jos rokotteita tulee nyt esitettyä skenaariota hitaammin

- Sitä tärkeämpää 2. annoksen viivästyttäminen edes vanhimpien ikäryhmien kattavuuden varmistamiseksi

Jos epidemiatilanne huononee

- Rokotuskattavuuden nopea nostaminen tärkeää

Jos uudet virusmuunnokset leviävät

- 2. annoksen viivästyttäminen mahdollistaa muunnettuun virukseen sovitettun rokotteen antamisen