

Työpäperi 11/2023

## Koronarokotukset vuonna 2023

### Lausunto ja näyttöpohja

Mika Muhonen, Mia Kontio, Erika Lindh, Tuija Leino, Merit Melin, Eero Poukka,  
Simopekka Vänskä, Heini Salo, Hanna Nohynek

Suomessa on annettu koronarokotuksia jo yli kahden vuoden ajan. Syksystä 2021 lähtien THL on suositellut eri ryhmille uusia tehosteannoksia silloin, kun se on ollut epidemiologisesti ja lääketieteellisesti perustelua. Kesään 2022 saakka tehosteannossuosituksissa määrittävänä tekijänä oli saatujen rokoteannosten määrä. Siihen mennessä 12 vuotta täyttäneille voimakkaasti immuunipuutteisille oli suositeltu yhteensä viittä rokoteannosta, kaikille 60 vuotta täyttäneille ja 18 vuotta täyttäneille riskiryhmiin kuuluville neljää rokoteannosta. Koronataudin sairastaminen lasketaan rokoteannokseksi.

Syksyllä 2022 uudessa tehosteannossuosituksessa ei enää lasketa aiemmin saatujen rokoteannosten kokonaismäärää, vaan olennaista on, että rokotettava saa yhden varianttiräätälöidyn tehosteannoksen vähintään 3 kuukautta edellisen rokoteannoksen tai sairastetun koronataudin jälkeen. Tällä yhdellä varianttitehosteella rokotettava saa tuoreen suojan talvikaudelle, jolloin hengitystieinfektioita aiheuttavia viruksia liikkuu enemmän. Suositus koskee kaikkia 65 vuotta täyttäneitä, 18 vuotta täyttäneitä riskiryhmiin kuuluvia sekä 12 vuotta täyttäneitä voimakkaasti immuunipuutteisia.

Terveille 18–59-vuotiaille suositellaan kolmea rokoteannosta, joista kolmas on tehosteannos. Tämä suositus ei ole muuttunut joulukuun 2021 jälkeen.

THL on seurannut jatkuvasti epidemiatilannetta, rokotteiden tehoa, sairaalahoidon ilmaantuvuutta sekä kertynyttä tutkimustietoa. Tämä työpäperi esittelee kokonaistilanteen helmikuun 2023 lopussa. Työpäperi sisältää suosituksen keväälle 2023 sekä ennakoi syksyn rokotuksia.

## Tiivistelmä

Mika Muhonen, Mia Kontio, Erika Lindh, Tuija Leino, Merit Melin, Eero Poukka, Simopekka Vänskä, Heini Salo, Hanna Nohynek. Koronarokotukset vuonna 2023. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos (THL). Työpäperi 11/2023. 36 sivua. Helsinki 2023. ISBN 978-952-408-055-2 (verkkojulkaisu)

THL on tehnyt ohjeistuksia koronarokotuksista yli kahden vuoden ajan pohjautuen käytettävissä olevaan tutkimustietoon ja epidemiologiseen tilanteeseen, jotka ovat olleet jatkuvassa muutoksessa. Vuoden 2022 aikana omikronvariantin eri alalinjat ovat aiheuttaneet useita tautiaaltoja. Korkean rokotuskattavuuden vuoksi väestöllä on kuitenkin ollut hyvä suoja vakavaa koronatautia ja koronataudin aiheuttamia kuolemia vastaan. Viruksen levitessä laajasti väestöön tartuntoja on ollut merkittävästi myös iäkkäillä. Jos henkilö on iäkäs ja heikkokuntoinen, voi mikä tahansa infektio johtaa kuolemaan. Tämä on vaikuttanut koronaan liittyvien kuolemien määrään. Riskiryhmiin kuuluville suositeltiin uutta tehosteannosta kevään ja kesän 2022 aikana, jotta aiempaa suojaa vakavaa tautia ja kuolemia vastaan saatiin tehostettua.

Syksyllä 2022 ympäri maailmaa tuli käytettäväksi varianttiräätälöityjä mRNA-rokotteita. Kaikkia 65 vuotta täyttäneitä ja riskiryhmiin kuuluvia suositeltiin ottamaan yksi varianttiräätälöity tehosteannos loka-joulukuussa influenssarokotuksen yhteydessä, jotta he saavat tuoreen suojan vakavaa koronatautia vastaan. Yli puolet 65 vuotta täyttäneistä on hakenut tämän syystalven tehosteannoksensa. Varianttiräätälöityjä rokoteannoksia on varastossa yli 3 miljoonaa. Näillä on säilyvyysaikaa vuoden 2023 loppupuolelle saakka, joten niitä voidaan käyttää syksyllä, jos THL näkee tarpeelliseksi suositella kohdennettua tehosteannoskierrosta syksyn 2022 tavoin.

Vuoden 2023 alussa koronan epidemiatilanne on rauhallisempi kuin kertaakaan omikronin aikana. Perusterveydenhuollon vuodeosastojen koronapotilasmäärät ovat laskeneet 90 prosenttia, ja myös erikoissairaanhoidossa laskua on ollut yli 80 prosenttia.

Koronan varianttitilanne Suomessa on muuttumassa. Omikronin BA.4-5-alalinjojen valtakausi on kestänyt yli puoli vuotta, ja nyt BA.2- ja rekombinanttipohjaiset variantit ovat valtaamassa alaa. Tämä ei ole kuitenkaan vaikuttanut epidemiatilanteeseen.

Tutkimusten mukaan riskiryhmiin kuuluvat ovat saaneet tähän mennessä suositelluista tehosteannoksista erinomaisen suojan vakavaa koronatautia vastaan, eikä tätä soluvälitteistä suojaa saataisi olennaisesti parannettua, vaikka henkilö saisi keväällä uuden tehosteannoksen. Tähän poikkeuksena ovat voimakkaasti immuunipuutteiset, jotka voivat hoitavan lääkärin yksilöllisen arvion perusteella hyötyä tehosteannoksista syystalven tehosteannoksen jälkeen.

Terveiden 18–64-vuotiaiden vakavan koronataudin ilmaantuvuus oli hyvin matala loka-joulukuussa 2022, vaikka heidän viimeisimmästä rokoteannoksestaan on kulunut vuosi. Heillä suoja ei vaikuta laskevan vuoden jälkeenkään.

Väestön hyvään suojaan vakavaa koronatautia vastaan vaikuttaa myös tartuntojen ja rokotusten yhteisvaikutuksesta syntynyt hybridi-immuniteetti. THL:n seroprevalenssitutkimusten perusteella tiedetään, että valtaosa suomalaisista on sairastanut koronan. Tartuntoja on eniten nuorimmissa ikäryhmissä, ja alle 30-vuotiaista yli 70 prosentilla on tartunnasta kertovia vasta-aineita. Lähes kaikilla yli 12-vuotiailla suomalaisilla on joko koronartunnasta tai -rokotuksesta kertovia vasta-aineita.

Varianttiräätälöityjen rokotteiden tehosta tartuntoja ja vakavaa tautia vastaan on kertynyt syksystä alkaen tutkimustuloksia niin ulkomailta kuin Suomestakin. Tutkimustuloksien tulkintaa vaikeuttaa usein väestön aiemmat koronartunnat, joista heille on muodostunut hybridi-immuniteettia. Vaikka vasta-ainevälitteinen suoja tartuntaa vastaan on heikko ja lyhytaikainen, on suoja vakavaa tautia vastaan erinomainen heillä, joille varianttiräätälöityä tehosteannosta on suositeltu.

THL käyttää rokotuspäätösten arvioinnin tukena myös mallinuksia, erilaisia epidemiaskenaarioita, rokotusten vaikuttavuutta ja kustannusvaikuttavuutta sekä ulkomaisia suosituksia ja käytäntöjä.

**Avainsanat:** COVID-19-rokotteet, rokotuskattavuus, COVID-19, SARS-CoV-2, seroepidemiologiset tutkimukset

# Sisällys

Tiivistelmä.....	2
Sisällys.....	3
1 THL:n lausunto vuoden 2023 koronarokotuksista .....	4
1.1 THL:n vuoden 2023 koronarokotesuositusten perustelut .....	4
2 Koronarokotusten edistyminen Suomessa .....	6
2.1 Koronarokotuskattavuus .....	6
2.2 Koronarokotteiden varastotilanne .....	8
3 SARS-CoV-2-varianttitilanne Suomessa helmikuussa 2023 .....	9
4 Koronaviruksen aiheuttama tautitaakka ja sairastumisriski Suomessa .....	13
4.1 Koronaan liittyvät sairaalahoidot .....	13
4.2 Koronaan liittyvät kuolemat .....	14
5 Väestön immuniteetti.....	17
5.1 Seroprevalenssi.....	17
5.2 Hybridi-immuniteetti.....	20
5.3 Hybridi-immuniteetin tuoma suoja .....	22
5.4 Tehosterokottamisen seurauksena muodostuva immuunivaste .....	23
5.5 Yhteenveto.....	24
6 Varianttiräätälöityjen rokotteiden suojateho.....	25
6.1 Varianttiräätälöidyn koronarokotteen tehokkuus koronainfektiota vastaan .....	26
6.2 Varianttiräätälöidyn koronarokotteen tehokkuus vaikeaa koronatautia vastaan .....	26
7 Mihin varaudutaan vuonna 2023? .....	28
7.1 COVID-19 ja mallinnusskenaariot vuonna 2023.....	28
7.2 Muiden tahojen skenaarioita .....	30
7.3 Yhteenveto.....	31
8 Rokotusten taloudellisesta arvioinnista .....	32
9 Muiden maiden ja instituutioiden koronarokotussuosituksia vuodelle 2023.....	33
Kiitokset .....	34
Lähteet .....	35

# 1 THL:n lausunto vuoden 2023 koronarokotuksista

STM:n vuonna 2022 päivitetyn covid-19-rokotusstrategian mukaisesti koronarokotuksilla vähennetään koronaan liittyvää sairastuvuutta ja erityisesti vakavaa koronavirustautia eli sairaala- ja tehohoitoa, kuolemantapauksia ja eliniän menetyksiä. Rokotuksia tarjotaan THL:n ohjeistukseen nojaten lääketieteellisin ja epidemiologisin perustein mahdollisimman yhdenvertaisesti.

Vuoden 2023 koronarokotusten tehosteannosten kohdistamisen osalta THL suosittelee näyttöpohjaisesti ja kansallista rokotusasiantuntijaryhmää kuultuaan seuraavasti:

- 1) THL ei suosittele väestöpohjaista koronarokotusten tehosteannoskierrosta keväällä 2023.
- 2) THL suosittelee, että maaliskuusta 2023 alkaen koronarokotusten tehosteannoksia annetaan hoitavan lääkärin yksilöllisen riskinarvion perusteella voimakkaasti immuunipuutteisille 12 vuotta täyttäneille. Riskinarvioon kuuluu rokottamisen lisäksi arvio koronälääkityksen tarpeesta tartuntatilanteessa.
- 3) THL harkitsee, että seuraava kohdennettu tehosteannoskierron annetaan iäkkäille ja riskiryhmiin kuuluville syksyllä 2023, mahdollisesti yhdessä influenssarokotusten kanssa. Tarkka aikataulu ja kohderyhmät riippuvat syksyllä käytettävissä olevista rokotevalmisteista, epidemiatilanteesta, kertyneestä tutkimustiedosta, influenssarokotusten aikataulutuksesta sekä muiden maiden käytännöistä.

THL tekee tarkistuksen lääketieteellisten riskiryhmien luetteloon niin, että harvinaiset muut lääkärin arvioimat vakavan koronataudin riskiä nostavat tilat huomioidaan.

THL suosittelee edelleen, että 65 vuotta täyttäneille ja lääketieteellisiin riskiryhmiin kuuluville annetaan yksi varianttirokoteannos (ns. syystalven tehoste). THL muistuttaa myös, että jos terve 18–59-vuotias ei ole hakenut vielä yhteensä kolmea rokoteannosta sairastetut taudit mukaan lukien, sarja on suositeltavaa aloittaa tai täydentää ajan tasalle. Oma hyvinvointialue järjestää rokotukset.

THL seuraa koronaepidemian kehittymistä ja tarvittaessa muuttaa suositustaan.

## 1.1 THL:n vuoden 2023 koronarokotesuosituksen perustelut

SARS-CoV-2-epidemiatilanne on tällä hetkellä Suomessa ja maailmalla rauhallinen. Keväällä 2023 ei todennäköisesti ole kausivaihtelun ja väestön immunitetin laajuuden valossa odotettavissa vastaavanlaisia epidemia-aaltoja kuin vuoden 2022 aikana.

Toisin kuin pandemian alussa, tällä hetkellä liikkeellä olevat erilaiset omikronmuunnokset kiertävät väestön vasta-ainevälitteistä immunitettia. Nykyisillä mRNA-rokotteilla ei tätä vasta-ainevälitteistä infektiosuojaa saada lisättyä missään ikäryhmässä kuin hyvin lyhytaikaisesti.

Tutkimusten mukaan ns. soluvälitteinen immunitetti eli T-soluvaste, joka on oleellinen vakavan taudin suojan kannalta, on kaiken ikäisillä rokotetuilla hyvä jo nykyisellään, lukuun ottamatta osaa voimakkaasti immuunipuutteisista. Suomen nykyisessä epidemiatilanteessa koronarokotusten lisäannoksista ei ole odotettavissa merkittävää lisäsuojaa jo rokotetuille. Terveillä alle 65-vuotiailla kolme rokoteannosta tai kaksi annosta ja sairastettu koronatauti mukaan lukien (ns. hybridi-immunitetti) tuovat erittäin hyvän ja pitkäaikaisen suojan vakavaa koronatautia ja koronataudin aiheuttamaa kuolemaa vastaan. Keskimääräinen vakavan koronataudin suoja ei ole laskenut merkittävästi 14 kuukauden seuranta-aikana.

Voimakkaasti immuunipuutteiset ovat hyvin moninainen potilasryhmä. Osa ryhmään kuuluvista on saanut aiemmista tehosteannoksistaan hyvän suojan, osa kohtalaisen ja osa ei pysty muodostamaan immunologista vastetta lainkaan. Oma hoitava lääkäri voi arvioida potilaan rokotussuojan tehostamisen tarpeen, muut suojautumiskeinot sekä aikataulutuksen suhteessa muuhun hoitoon mukaan lukien viruslääkityksen tarve koronatartuntatilanteissa. THL ei ole rajannut vakavasti immuunipuutteisten tehosteannosten määrää ja

aikataulua. Rokotevalmisteiden myyntiluvissa lääkeviranomaisen hyväksymä tehosteannosten vähimmäisikäväli on kolme kuukautta.

Osana lakisääteisiä tehtäviään THL seuraa jatkuvasti koronan epidemiologista tilannetta Suomessa ja maailmalla, sairaalahoidon tarvetta, koronarokotteiden suojatehoa ja kuolemia eri ikä- ja riskiryhmillä. Jos näissä mittareissa tapahtuu oleellisia muutoksia, THL:lla on valmius muuttaa suosituksiaan lyhyelläkin varoajalla.

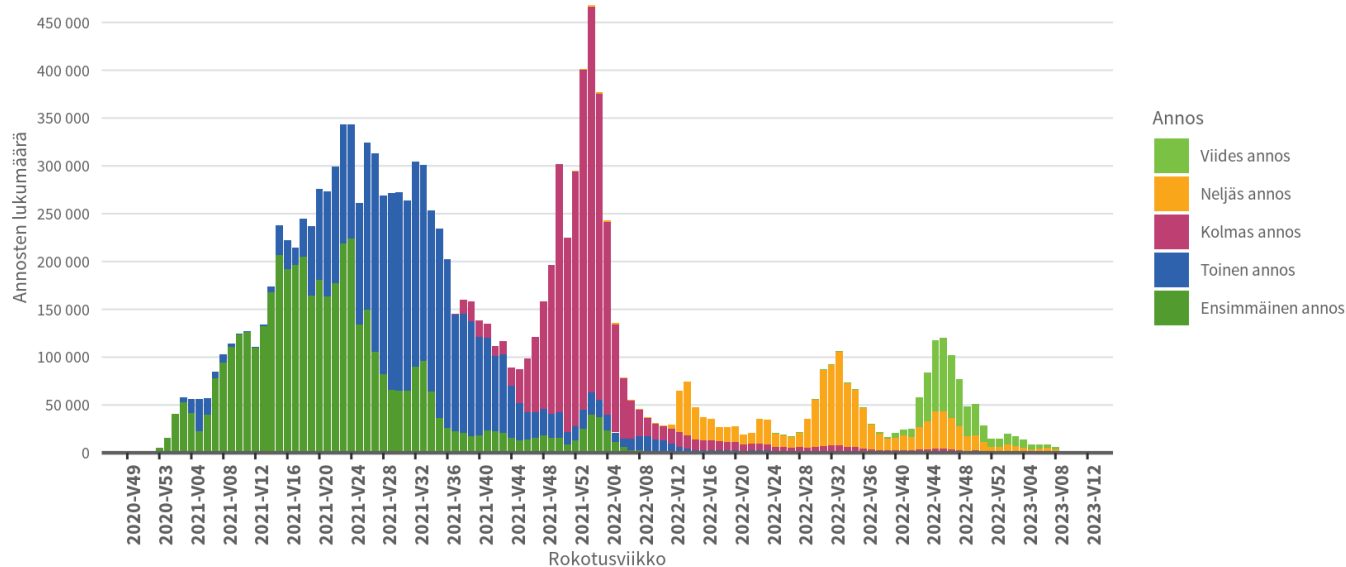
Tämä virallinen lausunto THL/1074/4.00.00/2023 löytyy myös [THL:n verkkosivuilta](#).

## 2 Koronarokotusten edistyminen Suomessa

### 2.1 Koronarokotuskattavuus

Helmikuun 2023 loppuun mennessä koronarokotteita on annettu Suomessa lähes 13,8 miljoonaa annosta. Ensimmäisiä annoksia on annettu yhteensä noin 4,55 miljoonaa, toisia annoksia 4,36 miljoonaa, kolmansia 3,09 miljoonaa, neljänsiä 1,25 miljoonaa ja viidettä 528 000 annosta.

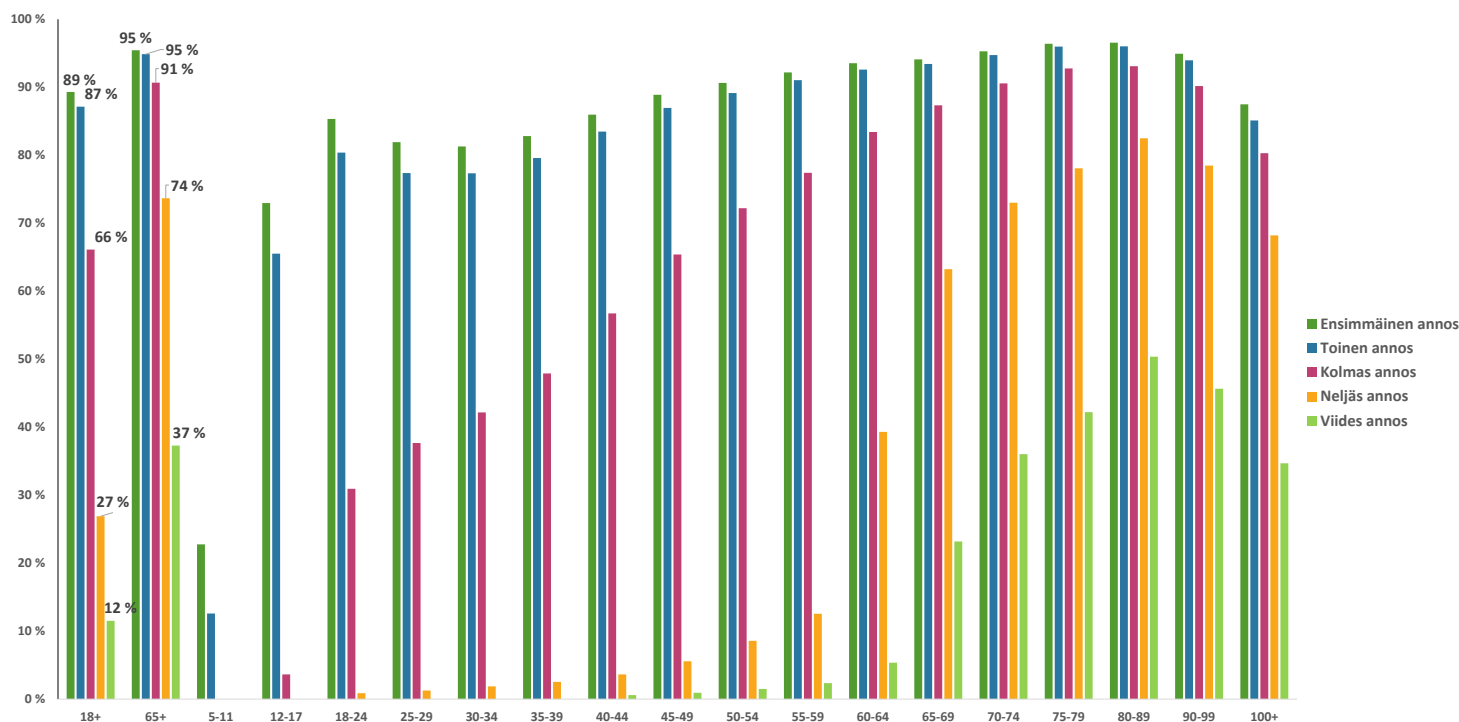
Annetut annokset rokotusviikon mukaan



Rokotusrekisteri 01.03.2023

Kuvio 2.1 Annettujen rokoteannosten määrät rokotusviikon mukaan Suomessa.

Koronarokotuskattavuuden tilanne annoksittain ja ikäryhmittäin näkyy kuviossa 2.2. Kahdeksankymmentä vuotta täyttäneistä 81,5 prosenttia oli saanut neljännen annoksen, ja 49 prosenttia viidennen annoksen.



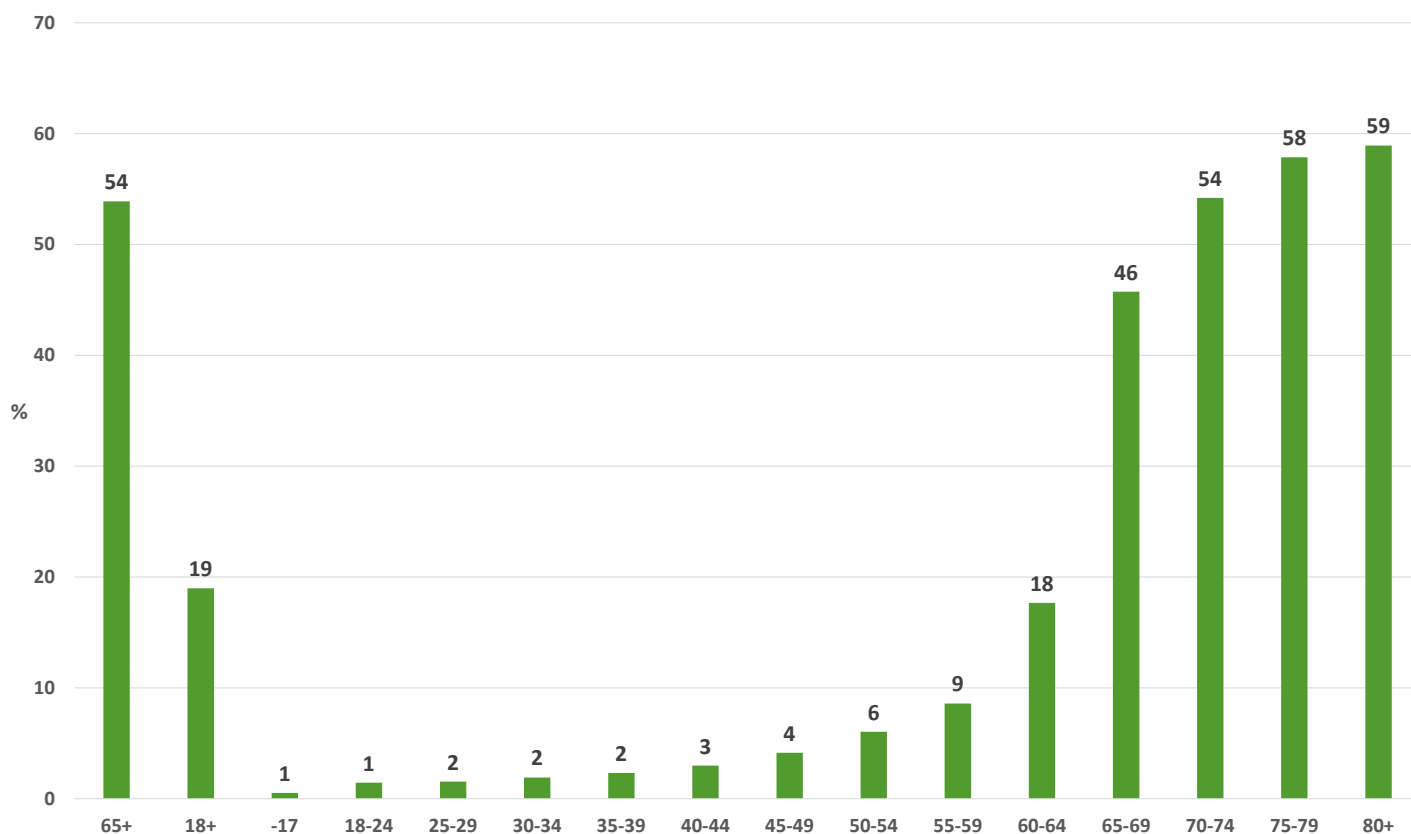
Kuvio 2.2 Koronarokotuskattavuus 1.3.2023 mennessä eri ikäryhmissä Suomessa.

THL suositteli kaikille 18 vuotta täyttäneille kolmatta koronarokoteannosta vuoden 2021 joulukuussa. Kolmannen rokoteannoksen kattavuus on alle 40-vuotiailla melko matala. Kattavuuteen vaikuttaa kuitenkin THL:n ohjeistus, jonka mukaan sairastettu koronainfektio vastaa yhtä rokoteannosta. Kun tiedetään, että omikronartuntoja on vuoden 2022 aikana ollut hyvin paljon ja nuorempiin ikäryhmiin painottuen, on hyvin suurella osalla aikuisväestöstä vähintään 3 rokoteannokseen verrattavissa oleva suoja, kun sairastetut taudit huomioidaan.

Vuoden 2022 aikana maalisi- ja syyskuun välisenä aikana kaikille 60 vuotta täyttäneille ja 18 vuotta täyttäneille riskiryhmiin kuuluville on suositeltu portaittain ottamaan neljäs rokoteannos sairastetut taudit mukaan lukien.

Syyskuussa 2022 THL suositteli kaikille 65 vuotta täyttäneille, 18 vuotta täyttäneille riskiryhmiin kuuluville ja 12 vuotta täyttäneille voimakkaasti immuunipuutteisille syystalven koronatehosteannosta varianttivalmisteella influenssarokotuksen yhteydessä loka-joulukuussa. Syystalven tehosteannoksen yhteydessä ei enää lasketa aiemmin saatuja rokoteannoksia tai sairastettuja tauteja. Kunhan kohderyhmään kuuluva on saanut aiemmin vähintään kaksi rokoteannosta sairastetut taudit mukaan lukien, hän saa yhdestä varianttitehosteannoksesta hyvän ja tuoreen suojan vakavaa tautia vastaan. Suurimmalle osalle syystalven tehosteannoksen ottaneista rokote on ollut heidän viides annoksensa. Voimakkaasti immuunipuutteisille tämä on voinut olla kuudes rokoteannos.

Koska annosmääriä ei ikääntyneillä ja riskiryhmiin kuuluvilla enää lasketa, tarkastellaan syystalven tehosteannoksen kattavuutta sen perusteella, kuinka moni henkilö kustakin ikäryhmästä on saanut yhden varianttitehosteannoksen. 70 vuotta täyttäneistä yli puolet on ottanut tämän tehosteannoksen. Kun tarkastellaan kaikkia 65 vuotta täyttäneitä eli ikänsä puolesta rokotteen saaneita, on 54 prosenttia heistä ottanut rokotteen. 18–64-vuotiaista tehosteannoksen on saanut ikäryhmästä riippuen 1–18 prosenttia. Vaihtelu johtuu luonnollisesti siitä, että riskiryhmään johtavia sairauksia syntyy enenevästi iän mukana.



**Kuvio 2.3 Yhden varianttiräätälöidyn rokoteannoksen kattavuus ikäryhmittäin Suomessa 1.3.2023 mennessä.**

## 2.2 Koronarokotteiden varastotilanne

12 vuotta täyttäneille tarkoitettuja varianttiräätälöityjä rokotteita on Suomessa saatavilla helmikuun 2023 lopussa seuraavasti:

- BioNTech/Pfizerin Comirnaty-rokotteita
  - BA.1-rokotetta n. 580 000
  - BA.4-5-rokotetta n. 2,15 miljoonaa
- Modernan Spikevax-rokotteita
  - BA.1-rokotetta n. 420 000
  - BA.4-5-rokotetta n. 90 000

Varastossa on myös rokotteita 6 kuukauden – 11 vuoden ikäisille lapsille. Osa 5–11-vuotiaille tarkoitettua rokotteista on BA.4-5-räätälöityjä. Lisäksi varastoissa on vähäisiä määriä Novavaxin ja Janssenin alkuperäiseen virukseen pohjautuvia rokotteita.

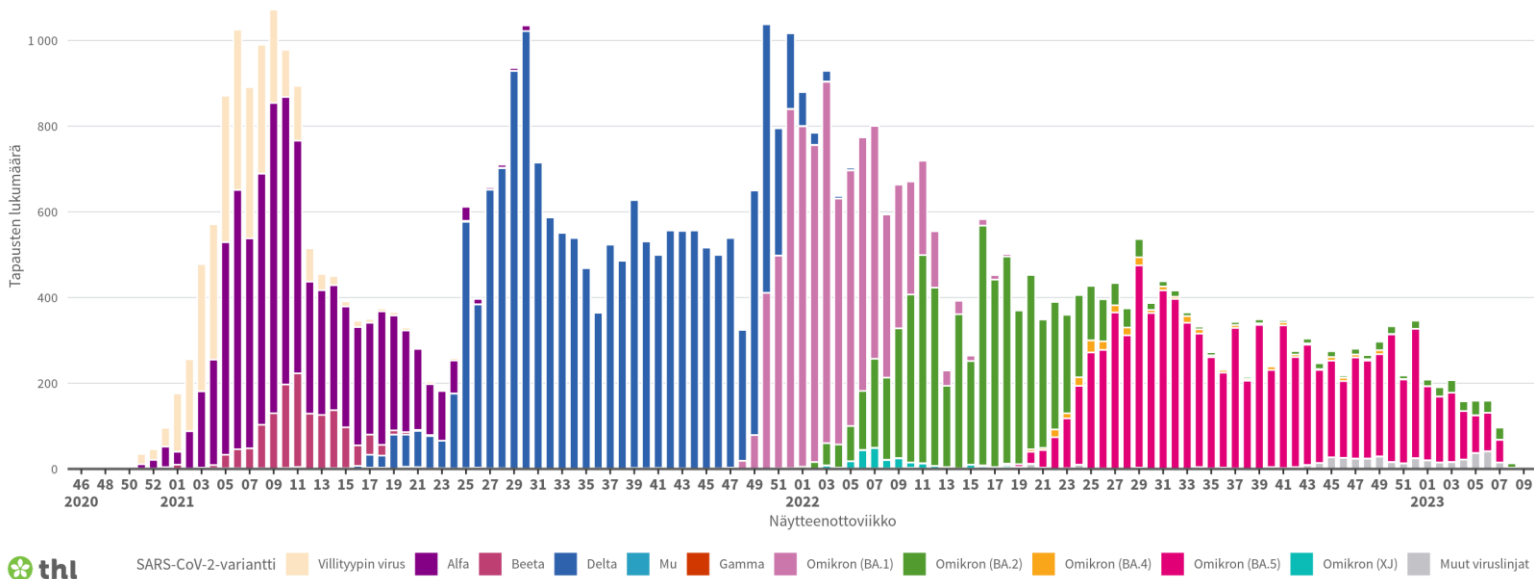
Yhteenvetona voidaan todeta, että helmikuun 2023 lopulla Suomessa on noin 3,2 miljoonaa koronarokoteannosta 12 vuotta täyttäneille. Näistä voidaan tarvittaessa antaa tehosteannoksia niille kohderyhmille, joille se on lääketieteellisesti ja epidemiologisesti perusteltuna tarkoituksenmukaista. Rokotteiden tämänhetkiset säilyvyysajat kestävät pääasiassa vuoden 2023 loppuun saakka, joten ne ovat käytettävissä, jos syksyille 2023 suositellaan kohdennettua tehosteannoskierrosta.



# 3 SARS-CoV-2-varianttitilanne Suomessa helmikuussa 2023

Omikronvariantti levisi maailmalla hyvin nopeasti vuosien 2021–2022 vaihteessa ja on hallinnut varianttimaisemaa jo yli vuoden. Ensimmäinen omikronaalto levisi maailmalla BA.1-linjan muodossa, mutta väistyi pian BA.2-aallon alta. BA.5-alalinja syrjäytti puolestaan BA.2-alalinjan touko-kesäkuussa 2022 ja on siitä lähtien ja poikkeuksellisen pitkään hallinnut varianttimaisemaa (kuvio 3.1).

Tartuntatautirekisteriin kirjatut virusmuunnokset viikoittain



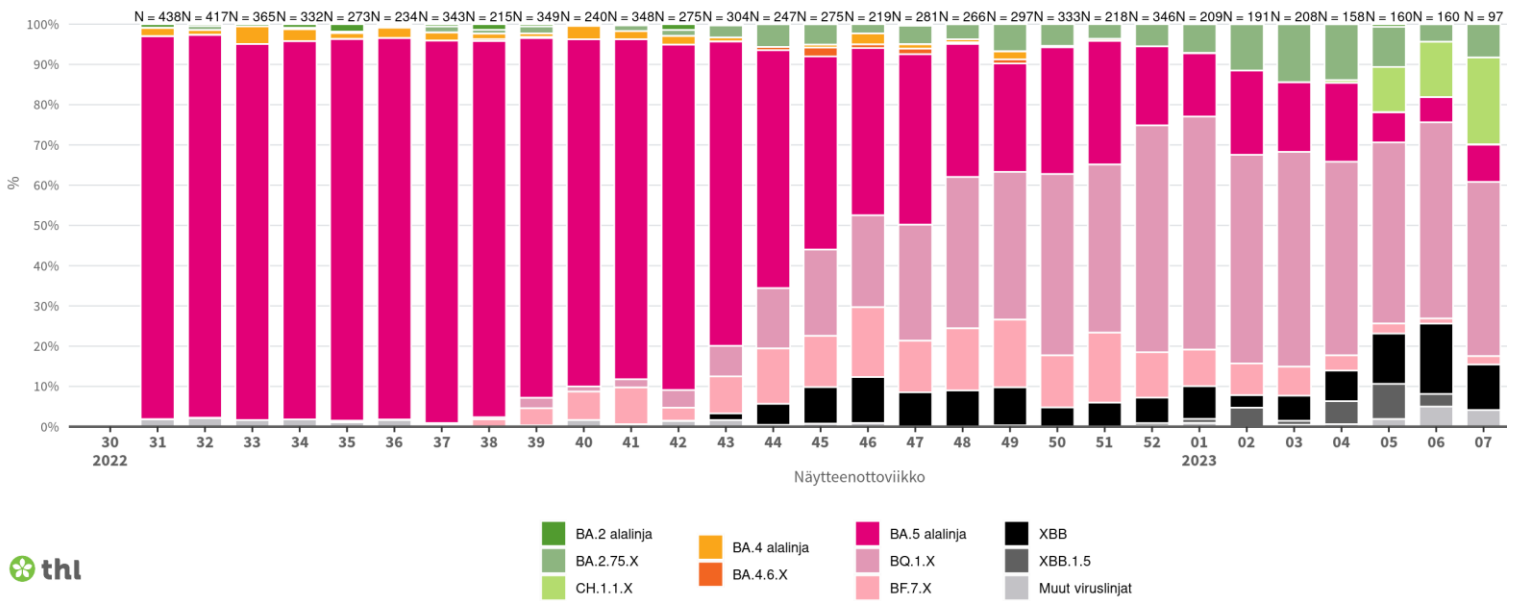
**Kuvio 3.1 Pitkän aikavälin kuvaaja koronanvaltalinoista Suomessa. Kuvaaja esittää otosseurannassa sekvensoitujen näytteiden viikoittaiset määrät, marraskuusta 2020 helmikuuhun 2023. VOC (variant of concern) -linjoista tällä hetkellä kiertää BA.2 (vihreät pylväät), joka oli valtavaraintti helmikuusta toukokuuhun 2022, ja BA.5, joka on ollut valtavaraintti kesäkuusta 2022 lähtien (pinkit pylväät). Vuoden 2022 lopulta havaitut muut viruslinjat (harmaat pylväät) käsittävät pääasiassa XBB-perheen rekombinanttilinjoja.**

Helmikuun 2023 lopussa on seitsemän WHO:n määrittämää “Omicron variant under monitoring” -linjaa: BF.7, BQ.1, BA.2.75, CH.1.1, XBB, XBB.1.5 ja XBF sekä näistä polveutuvat alalinjat. Nämä linjat on määriteltä mutaatioprofiilinsa vuoksi sekä siksi, että niillä on havaitusti tehostunut transmissiokyky. (WHO 2023a.) BA.5-alalinjoista merkittävin on BQ.1-alalinjaperhe, joka on myös Suomessa tällä hetkellä valtavaraintti. BA.2-linjoista CH.1.1 on osoittanut huomattavaa kasvuetua kiertäviin BA.5-alalinjoihin nähden mm. Iso-Britanniassa (UKHSA 2023a). XBB.1.5 on kehittynyt XBB-linjasta, joka on kahdesta BA.2-alalinjasta muodostunut rekombinantti, eli näiden alalinjojen yhdistelmä. XBB.1.5 on kasvanut voimakkaasti etenkin Pohjois-Amerikassa ja vuoden alusta lähtien tapausmäärät ovat kasvaneet myös Euroopassa ja Suomessa. Mutaatioprofiilinsa perusteella viruksen arvellaan tarttuvan isäntäsoluun entistä korkeammalla affiniteetilla sekä kiertävän immuniteettia tehokkaasti (WHO 2023b). XBF on BA.2- ja BA.5-linjoista muodostunut rekombinantti, joka on niin ikään mutaatioprofiilinsa sekä hiljattain kasvaneen tapausmäärän johdosta nostettu tehostettuun seurantaan.

Suomessa koronaviruksen evoluutiota ja alalinjoja on seurattu vuoden 2021 lopulta lähtien sekvensoimalla maantieteellisesti kattava otanta, yli 10 prosenttia PCR-positiivisista näytteistä (THL 2023).

Suomessa BA.5-alalinjojen osuus otosseurannassa havaituista linjoista oli syksyllä 2022 noin 90 prosenttia, mutta on alkuvuodesta 2023 laskenut BA.2- ja XBB-rekombinanttilinjojen osuuksien vastaavasti kasvassa (kuvio 3.2). Helmikuussa 2023 BA.5-variantin osuus oli enää 57 prosenttia CH.1.1-alalinjan nostaessa BA.2-osuuden 18 prosenttiin ja XBB.1.5-, XBB- ja XBF-alalinjojen kasvattaessa rekombinanttilinjojen osuuden 26 prosenttiin (Taulukko 3.1). Lukemat vastaavat muutaman viikon viiveellä muualla maailmassa havaittuja trendejä varianttien suhteellisten osuuksien muutoksesta. Kehitys tulee todennäköisesti jatkumaan saman suuntaisena, mutta on vaikeaa arvioida, miten suuriksi uusien BA.2- ja rekombinanttilinjojen osuudet tulevat kasvamaan, sillä myös BA.5:n sisällä tapahtuu alati alalinjojen evoluutiota.

#### Tartuntatautirekisteriin kirjattujen sekvensoitujen alalinjojen viikoittaiset osuudet, elokuusta 2022 alkaen



Kuvio 3.2 Kuvaajassa esitetään prosentuaaliset osuudet otosseurannassa havaituista merkittävimmistä alalinjoista näytteenottoviikon mukaan viikosta 31/2022 alkaen. Vihreän sävyiset pylväät edustavat BA.2-alalinjoja (BA.2-linjat, BA.2.75.X ja CH.1.1.X), oranssit pylväät BA.4-alalinjoja (BA.4-linjat ja BA.4.6.X) ja pinkit pylväät BA.5-alalinjoja (BA.5-linjat, BF.7.X ja BQ.1.X). Mustan sävyiset pylväät käsittävät XBB-rekombinanttilinjasta polveutuvat alalinjat ja muut viruslinjat -ryhmä käsittää alalinjat, joita ei olla määritetty edeltäviin ryhmiin. Alalinjojen .X-päätteet käsittävät koko alalinjaperheen, esimerkiksi BQ.1.X käsittää kaikki siitä polveutuvat alalinjat, kuten alalinjat BQ.1.1 ja BQ.1.2.

**Taulukko 3.1 Merkittävimpien alalinjojen ajallista muutosta seurataan tehostetusti. Taulukossa esitetään alalinjojen prosentuaaliset osuudet koko otosseurannan sekvenssiaineistossa näytteenottoviikon mukaan viikosta 44/2022 alkaen. Alalinjojen .X-päätteet käsittävät koko alalinjaperheen, esimerkiksi BQ.1.X käsittää kaikki siitä polveutuvat alalinjat, kuten alalinjat BQ.1.1 ja BQ.1.2.**

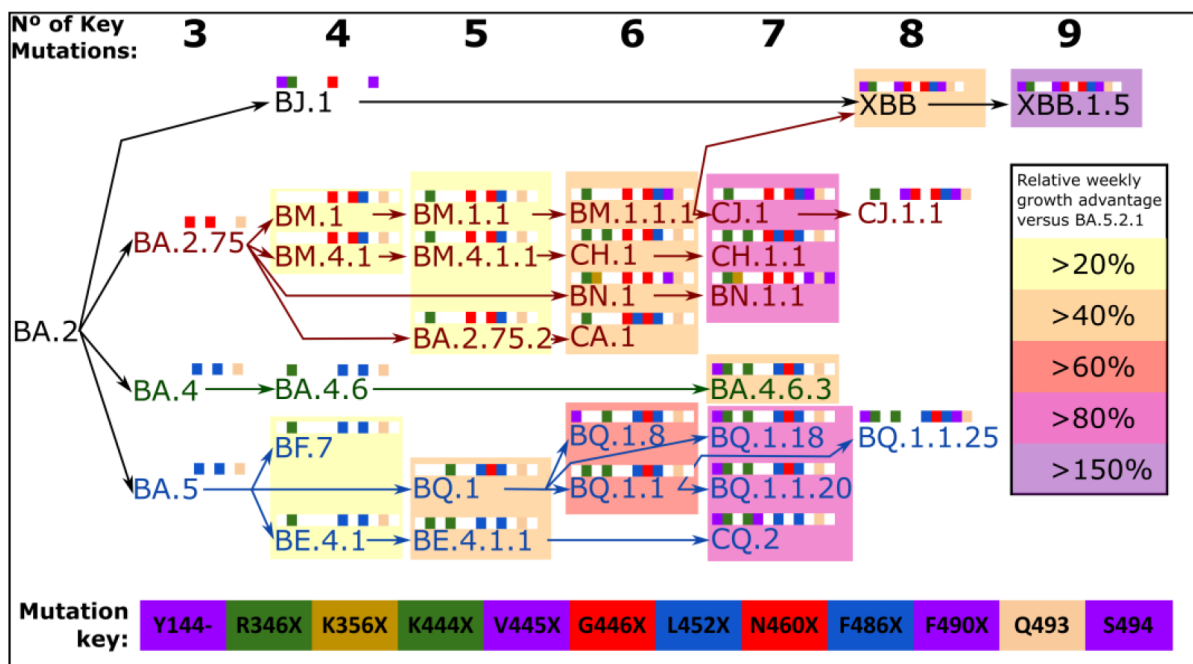
**Osuus (%) otosseurannan näytteistä, näytteenottoviikot 2022/44–2023/6**

	2022/ 44	2022/ 45	2022/ 46	2022/ 47	2022/ 48	2022/ 49	2022/ 50	2022/ 51	2022/ 52	2023/ 1	2023/ 2	2023/ 3	2023/ 4	2023/ 5	2023/ 6
<b>BA.2-alalinjat yhteensä</b>	3,4	3,4	2,4	4,1	2,8	6,0	5,2	2,5	4,8	7,5	11,7	13,5	13,9	20,5	17,7
BA.2.3.20	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
BN.1.X *	2,1	0,4	0,0	1,9	1,6	3,2	2,2	0,5	1,2	1,0	4,7	4,3	3,3	1,9	1,8
CH.1.1 *	0,0	0,4	0,5	0,0	0,4	1,1	1,5	1,5	1,2	5,5	6,4	7,7	10,6	17,3	13,4
<b>BA.4-alalinjat yhteensä</b>	0,9	2,6	4,3	2,6	1,2	3,2	0,3	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
BA.4.6.X	0,9	1,9	1,4	1,5	0,4	1,1	0,0	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>BA.5-alalinjat yhteensä</b>	91,5	84,6	84,4	86,2	89,2	81,9	90,7	92,2	88,8	83,4	80,7	79,3	72,2	57,1	56,7
BQ.1.X	15,8	22,9	23,2	29,7	39,2	38,7	46,9	44,6	58,8	61,8	57,9	55,8	51,0	47,4	48,8
BF.7.X	14,5	13,2	18,0	13,4	16,4	17,4	13,3	18,1	11,5	9,5	9,9	7,7	4,0	3,2	1,2
<b>Rekombinantit yhteensä</b>	4,3	9,4	9,0	7,1	6,8	8,9	3,7	4,9	6,4	9,0	7,6	7,2	13,9	22,4	25,6
XBB.1.5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	1,0	4,7	1,4	6,0	9,0	13,4
XBB	3,8	8,6	8,5	7,1	6,8	8,5	3,7	4,9	5,5	7,5	2,9	5,3	7,3	11,5	7,3
XBF	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0	0,0	0,3	0,5	0,0	0,5	0,7	1,9	4,9

\* BN.1.X ja CH.1.1.X polveutuvat BA.2.75-alalinjasta

SARS-CoV-2-viruksen genomi on muuntunut jatkuvasti kolme vuotta kestäneen pandemian aikana. Muuntuminen, sekä pistemutaatioiden kautta hitaasti tapahtuvana prosessina että rekombinaation kautta nopeasti syntyvät genomikonstellaatiot, on luontainen osa koronaviruksen evoluutioprosessia. Ympäristötekijät, kuten sairastetun taudin ja rokotusten kautta saatu immuniteetti, ohjaavat virusten muuntumista keskitäten evolutiivisen paineen viruksen antigeenisesti merkittäviin rakenteisiin, etenkin piikki proteiinin reseptorin sitoutumisalueeseen (engl. receptor binding domain, RBD). Väestön immuniteetin kasvaessa pandemian kestäessä paine kohdistuu yhä vahvemmin pienelle alueelle koronavirusten perimää, jolloin kiertäviin viruksiin kerääntyy samoja aminohappomutaatioita virusten geneettisistä linjoista riippumatta. Ilmiö tunnetaan nimellä konvergentti evoluutio.

Tällä hetkellä merkittävimpien alalinjojen konvergenttia evoluutiota (Focosi ym. 2023) kuvaava kaavio havainnollistaa piikki proteiinin ja etenkin RBD-alueen mutaatioiden kertymisen menestyviin linjoihin niiden evoluutiohaarasta (BA.2.75, BA.5, rekombinaatio) riippumatta (kuvio 3.3). Tällä hetkellä vahvimmin kasvavissa linjoissa on vähintään seitsemän RBD-alueen mutaatiota, joiden avulla ne voivat kiertää väestön immuniteettia aikaisempia linjoja paremmin.



Kuvio 3.3 Reseptorin sitoutumisalueen (RBD) mutaatioita on kerääntynyt tällä hetkellä merkittävimpien alalinjojen genomeihin, edesauttaen virusta kiertämään immunitettä ja kasvattamaan sen myötä kasvuetuaan BA.5.2.1-alalinjaan nähden. Yksittäiset mutaatiot on merkitty kaaviossa väreillä siten, että kunkin alalinjan alapuolella on väritettyjä kuutioita merkitsemässä alalinjan sisältämät mutaatiot. Arvioitu kasvu on havainnollistettu taustavärein kunkin alalinjan kohdalla. Korkein kasvu on arvioitu olevan yhdeksän mutaatiota omaavalla XBB.1.5-rekombinanttilinjalla. Lähde: [Focosi ym. 2023](#)

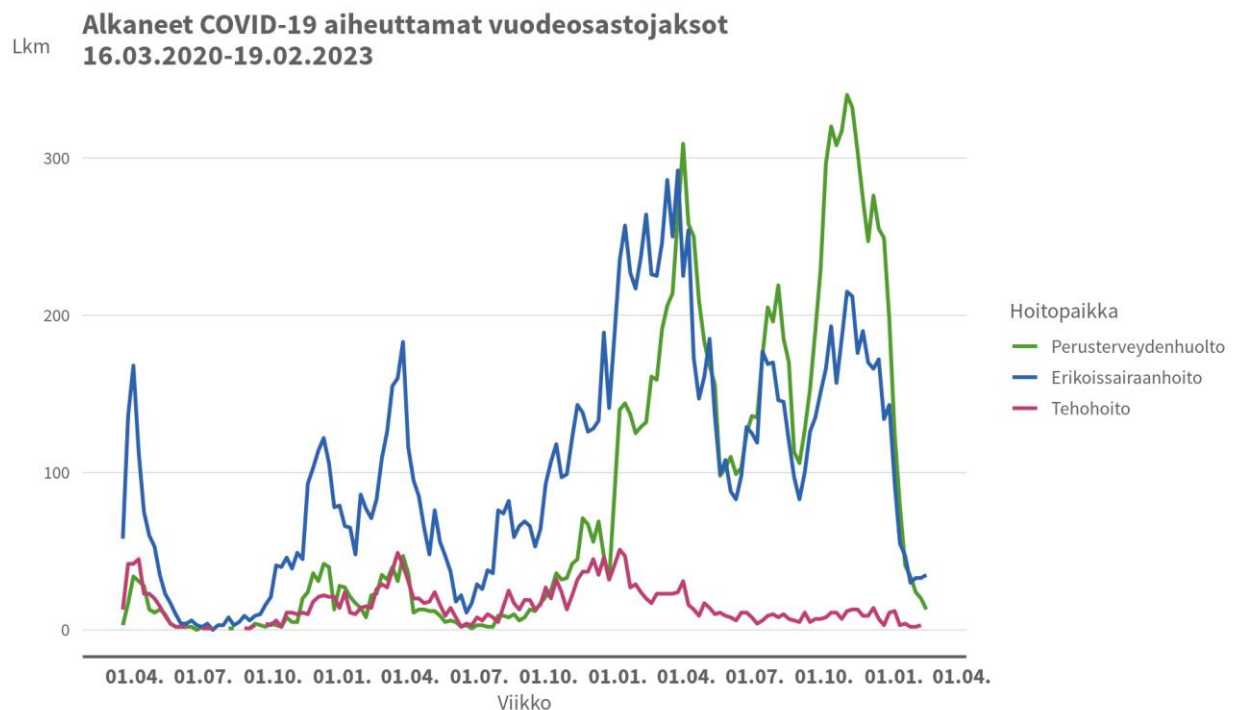
Kevään 2023 aikana on odotettavissa BA.2- ja rekombinanttilinjojen kasvua ja BA.5-alinjojen hiipumista. Rinnakkain kiertäviä alalinjoja on poikkeuksellisen suuri määrä. Yhteistä tällä hetkellä menestyvimille alalinjoille on niiden RBD-alueen mutaatiot, jotka ovat alalinjan evolutiivisesta linjasta riippumattomia. Varianttiaiseman muutosten ennustaminen on pandemian aikana osoittautunut vaikeaksi, sillä alalinjojen menestykseen vaikuttaa usea tekijä, mm. väestön immunitetin määrä ja laatu, epidemian vaihe, täysin uusien alalinjojen ilmaantuminen, alalinjojen välinen kilpailu, muiden hengitystievirusten epidemiat sekä tunnistamattomat tekijät.

# 4 Koronaviruksen aiheuttama tautitaakka ja sairastumisriski Suomessa

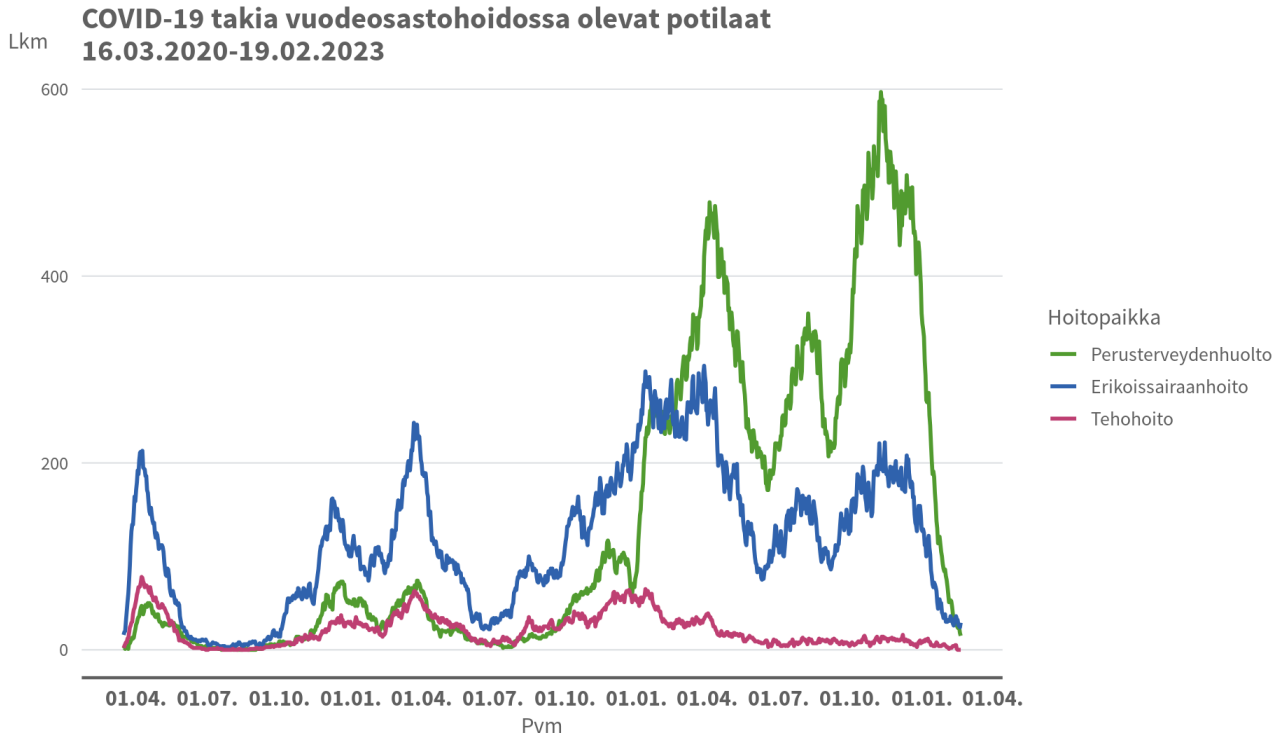
## 4.1 Koronaan liittyvät sairaalahoidot

Vuoden 2022 alussa omikronmuunnoksen aiheuttama ensimmäinen tautiaalto nosti sekä erikoissairaanhoidon että perusterveydenhuollon potilasmäärät ennätyskellisen korkealle, kun tarkastellaan koronan vuoksi vuodeosastohoidossa olevia. Keväällä 2022 perusterveydenhuollon potilasmäärät ylittivät erikoissairaanhoidossa olevat, ja tehohoidon koronapotilasmäärät laskivat pysyvästi hyvin vähäisiksi. Koronapotilaiden hoidon painopisteen siirtyminen perusterveydenhuoltoon johtuu erityisesti siitä, että useiden koronarokoteannosten ja viruskohtaamisten myötä saavutettu immunitetti ja omikronviruksen aikaisempia virusvariantteja heikompi vakavan taudin aiheuttamiskyky ovat siirtäneet tautitaakkaa yleisesti yhä vanhempiin ikäluokkiin. Myös koronan taudinkuva on muuttunut: aikaisemmin tartunnan saaneen potilaan hengitys vaikeutui merkittävästi, mutta vuoden 2022 aikana yhä useammin vuodeosastolle joutumisen syy on ollut pikemminkin yleis-tilan lasku ja kotona pärjäämättömyys. Tällöin ikääntyneet potilaat päätyvät todennäköisimmin perusterveydenhuollon vuodeosastolle.

Kesään 2022 mennessä sekä erikoissairaanhoidon että perusterveydenhuollon koronapotilasmäärät vähenivät. Loppukesällä nähtiin pienehkö epidemia-aalto, mutta vasta lokakuussa viruskierto ikääntyneiden keskuudessa nosti etenkin perusterveydenhuollon vuodeosastokuormituksen ennätyskellisen korkealle, yli 400 päivittäiseen potilaaseen noin kolmen kuukauden ajaksi. Erikoissairaanhoidon ja perusterveydenhuollon koronapotilasmäärien suhdeluku muuttui niin, että perusterveydenhuollon vuodeosastopotilaita oli yli kaksinkertaisesti erikoissairaanhoidon nähden.



**Kuvio 4.1** Koronan aiheuttamat vuodeosastojaksot perusterveydenhuollossa, erikoissairaanhoidossa ja tehohoidossa maaliskuusta 2020 alkaen.



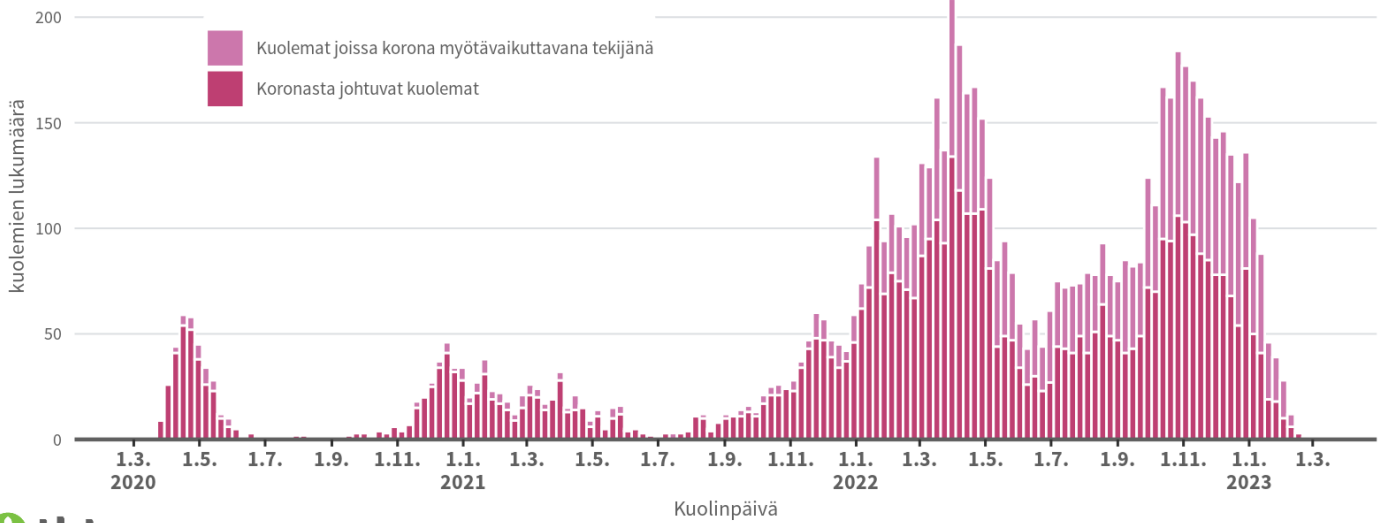
**Kuvio 4.2 Koronan vuoksi vuodeosastohoidossa olevat potilaat perusterveydenhuollossa, erikoissairaanhoidossa ja tehohoidossa maaliskuusta 2020 alkaen.**

Laboratoriovarmistettujen koronataartuntamäärien seuranta on vaikeutunut, sillä testauskäytännöt ovat muuttuneet: tartunnan saaneet joko eivät hakeudu testeihin laisinkaan tai tekevät kotitestejä, joiden tiedot eivät siirry tartuntatautirekisteriin. Raportoidut tartunnat vähenivät voimakkaasti vuodenvaihteessa 2022–23. Tämä on heijastunut viiveellä myös terveydenhuollon vuodeosastojen koronapotilasmääriin. Perusterveydenhuollon päivittäiset potilasmäärät ovat laskeneet n. 50 potilaaseen eli laskua loppusyksyn huipusta on lähes 90 prosenttia. Erikoissairaanhoidon päivittäiset potilasmäärät ovat laskeneet myös n. 80 prosenttia, suunnilleen 30 potilaaseen.

## 4.2 Koronaan liittyvät kuolemat

Koronaan liittyviksi kuolemiksi lasketaan sekä koronasta johtuvat kuolemat, joissa tauti on merkitty peruskuolemansyyksi, että kuolemat, joissa korona on merkitty myötävaikuttavaksi tekijäksi. Alkuvuodesta 2022 koronaan liittyvät viikoittaiset kuolemat kasvoivat omikronin levitessä, ja huhtikuussa viikoittaiset määrät olivat yli 150. Toukokuusta syyskuuhun kuolemien määrät pysyivät melko tasaisina, n. 80 kuolemaa viikossa. Loppusyksyn suuri omikronaalto johti nousun jälleen yli 150 kuolemaan viikossa. Näissä kuolemista koronasta johtuvien kuolemien osuus väheni, eli korona oli aiempaa useammin pikemminkin kuolemaan myötävaikuttava tekijä kuin pääasiallinen syy. Epidemiatilanteen helpottuminen alkuvuodesta 2023 näkyy myös koronaan liittyvien kuolemien selvänä vähenemisenä. Koska kuolemien raportoinnissa on jopa 30 vuorokauden viive, laskua on odotettavissa vielä enemmän, kun tämänhetkinen rauhallinen epidemiatilanne on jatkunut.

## Viikoittaiset koronaan liittyvät kuolemat kuolintodistuksissa koko maassa kuolinpäivän mukaan



**Kuvio 4.3** Kuolintodistuksiin kirjatut koronaan liittyvät kuolemaan viikoittain maaliskuusta 2020 alkaen.

Hoitoilmoitusrekisterin ja rokotusrekisterin tietoja yhdistämällä voitiin tutkia koronan aiheuttamaa erikoissairaanhoidon ja perusterveydenhuollon osastohoitojen ilmaantuvuutta loka–joulukuussa 2022 saatujen koronarokoteannosten ja rekistereistä tunnistettujen vakavan koronan riskiä lisäävien sairauksien lukumäärän suhteen. Työikäisillä henkilöillä, joilla ei ole rekistereistä tunnistettuja riskiä lisääviä sairauksia erikoissairaanhoidon ilmaantuvuus on kyseisten 3 kuukauden aikana ollut 2–6/100 000 (Taulukko 4.1). Yhteensä heillä oli 42 rekisteristä tunnistettua vuodeosastohoitoa, jotka johtuivat koronasta.

**Taulukko 4.1** Kolme tai vähintään neljä koronarokoteannosta saaneiden ilman rekisteristä tunnistettuja riskisairauksia olevien henkilöiden sairaalahoidon ilmaantuvuus loka–joulukuussa 2022.

Ikäryhmä	Rokoteannokset	ESH-jaksojen lukumäärä	PTH-jaksojen lukumäärä	Väestö 2022 lopussa	ESH-jaksojen ilmaantuvuus per 100 000 hlö	PTH-jaksojen ilmaantuvuus per 100 000 hlö
15–24	3	4	0	116702	3,4	0
25–34	3	5	0	233066	2,1	0
35–44	3	6	0	286983	2,1	0
45–54	3	18	5	302056	6	1,7
55–64	3	13	9	249149	5,2	3,6
65–74	3	14	14	71687	19,5	19,5
65–74	4+	22	22	185640	11,9	11,9
75–84	3	11	28	19912	55,2	140,6
75–84	4+	36	92	100041	36	92
85+	3	8	26	4286	186,7	606,6
85+	4+	36	106	27597	130,4	384,1

Ilman rekisteristä tunnistettuja perussairauksia omaavien 45–54- (Taulukko 4.2) ja 55–64- (Taulukko 4.3) vuotiaiden henkilöiden vuodeosastohoidon ilmaantuvuus on selvästi matalampi kuin henkilöiden, joilla on perussairauksia, vaikka vakavalle koronalle altistavia perussairauksia sairastavilla olisikin enemmän

koronarokoteannoksia otettuna. Vakavan koronavirustaudin riskiä lisäävien sairauksien lukumäärän myötä sairaalahoitoon joutumisen riski nousee niin rokotetuilla kuin rokottamattomillakin.

**Taulukko 4.2 Vuodeosastohoidon ilmaantuvuus 45–54-vuotiailla tarkasteltuna rokotusten ja riskiä lisäävien sairauksien lukumäärän suhteen loka-joulukuussa 2022.**

Ikäryhmä	Rokoteannokset	Riskiryhmien lukumäärä	ESH-jaksojen lukumäärä	PTH-jaksojen lukumäärä	Väestö 2022 lopussa	ESH-jaksojen ilmaantuvuus per 100 000 hlö	PTH-jaksojen ilmaantuvuus per 100 000 hlö	
45–54	0	0	1	2	54874	1,8	3,6	
45–54	0	1	2	0	10296	19,4	0	
45–54	0	2	2	2	3579	55,9	55,9	ei rokotuksia, sairauksia 0–4+
45–54	0	3	1	0	1072	93,3	0	
45–54	0	4+	3	0	490	612,2	0	
45–54	3	0	18	5	302056	6	1,7	
45–54	3	1	8	6	76418	10,5	7,9	
45–54	3	2	15	3	27221	55,1	11	kolme rokotusta, sairauksia 0–4+
45–54	3	3	4	2	7353	54,4	27,2	
45–54	3	4+	8	2	2851	280,6	70,2	
45–54	4+	0	4	1	8688	46	11,5	
45–54	4+	1	5	0	14685	34	0	
45–54	4+	2	4	0	11167	35,8	0	4+ rokotusta, sairauksia 0–4+
45–54	4+	3	8	1	4715	169,7	21,2	
45–54	4+	4+	5	3	2901	172,4	103,4	

**Taulukko 4.3 Vuodeosastohoidon ilmaantuvuus 55–64-vuotiailla tarkasteltuna rokotusten ja riskiä lisäävien sairauksien lukumäärän suhteen loka-joulukuussa 2022.**

Ikäryhmä	Rokoteannokset	Riskiryhmien lukumäärä	ESH-jaksojen lukumäärä	PTH-jaksojen lukumäärä	Väestö 2022 lopussa	ESH-jaksojen ilmaantuvuus per 100 000 hlö	PTH-jaksojen ilmaantuvuus per 100 000 hlö	
55–64	0	0	7	9	35590	19,7	25,3	
55–64	0	1	5	2	10429	47,9	19,2	
55–64	0	2	7	6	4688	149,3	128	ei rokotuksia, sairauksia 0–4+
55–64	0	3	3	3	1735	172,9	172,9	
55–64	0	4+	3	4	935	320,9	427,8	
55–64	3	0	13	9	249149	5,2	3,6	
55–64	3	1	17	14	93033	18,3	15	
55–64	3	2	14	6	38141	36,7	15,7	3 rokotusta, sairauksia 0–4+
55–64	3	3	11	7	13626	80,7	51,4	
55–64	3	4+	18	11	6424	280,2	171,2	
55–64	4+	0	4	7	67877	5,9	10,3	
55–64	4+	1	10	10	50683	19,7	19,7	
55–64	4+	2	9	4	33947	26,5	11,8	4+ rokotusta, sairauksia 0–4+
55–64	4+	3	7	5	16394	42,7	30,5	
55–64	4+	4+	25	8	10597	235,9	75,5	

Rokotuksilla ei pystytä estämään monisairaiden henkilöiden koronasta johtuvia sairaalahoitoja kokonaan. Toisaalta ilman tunnistettuja perussairauksia olevien työikäisten henkilöiden sairaalahoitoon riski on hyvin matala, vaikka heidän tehosteannoksistaan on vuoden 2022 lopulla kulunut noin vuosi.

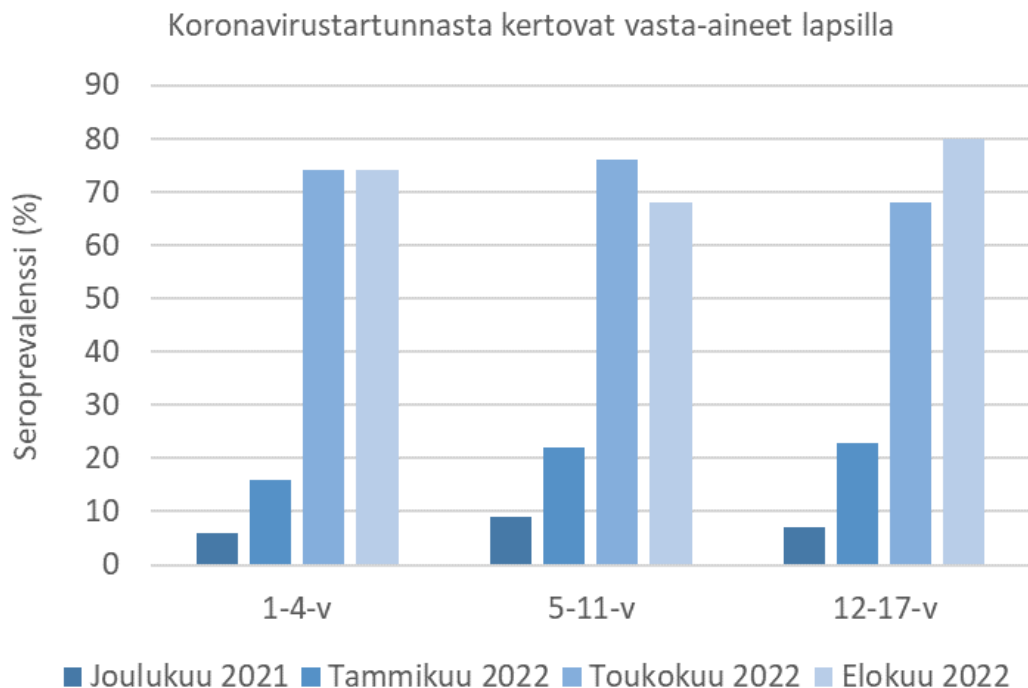


# 5 Väestön immuniteetti

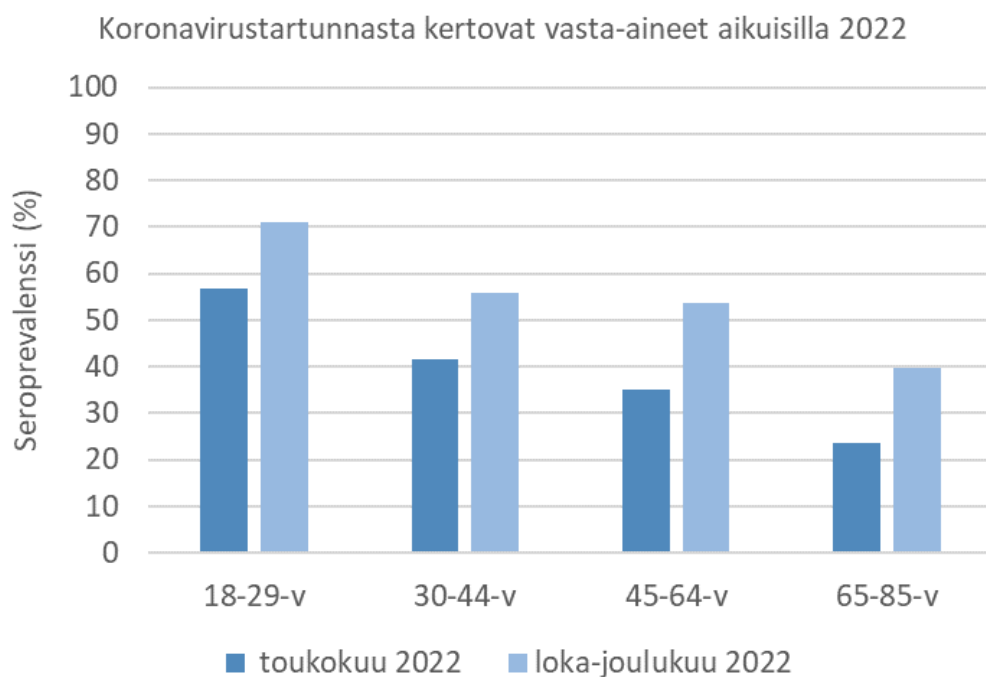
## 5.1 Seroprevalenssi

Koronavirustartunnan seurauksena muodostuvien vasta-aineiden esiintymistä väestössä on seurattu pandemian ajan THL:n tutkimuksissa. Satunnaisotantana toteutettavaan tutkimukseen on kutsuttu 18 vuotta täyttäneitä henkilöitä viiden eri sairaanhoitopiirin alueilta (Solastie ym. 2023). Lasten ja nuorten koronavirustartuntojen seurauksena muodostuneita vasta-aineita on tutkittu HUS Diagnostiikkakeskuksen ylijäämäseeruminäytteistä. Vasta-ainetutkimuksessa seeruminäytteistä mitataan vasta-aineita koronaviruksen eri osia vastaan. Vasta-aineita viruksen piikkiproteiinia vastaan muodostuu sekä infektion että rokottamisen seurauksena. Nukleoproteiini on viruksen osa, joka ei sisälly käytössä oleviin koronaviruserokotteisiin. Nukleoproteiinivasta-aineet kertovat koronavirustartunnasta, ja näiden vasta-aineiden avulla voidaan tunnistaa tartunnan saaneiden osuudet myös rokotetussa väestössä.

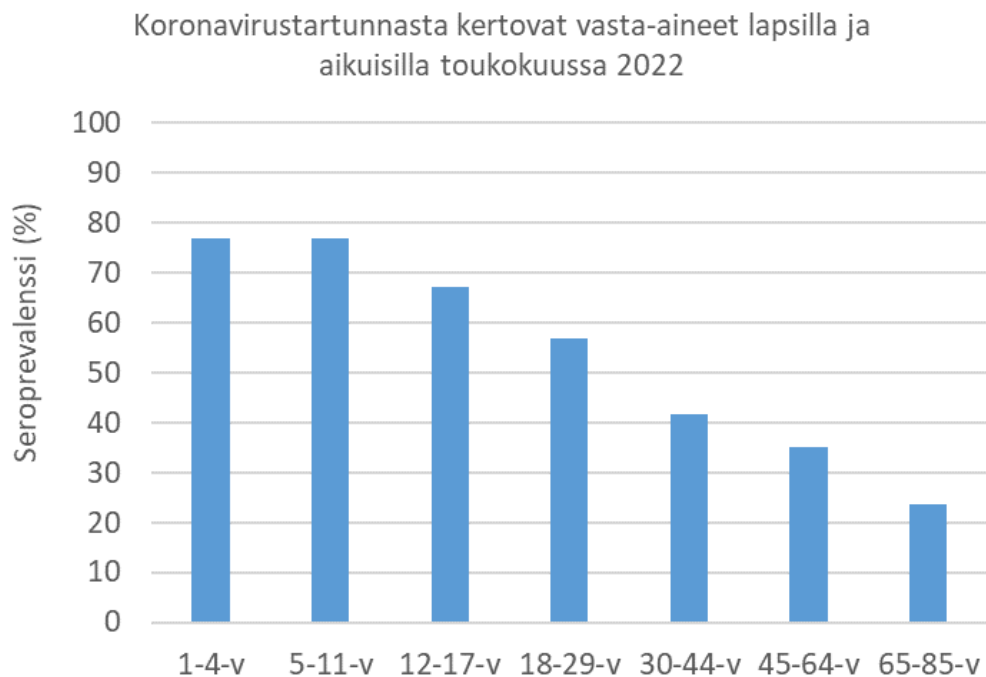
Tartunnasta kertovien vasta-aineiden esiintyminen säilyi matalana vuoden 2021 loppuun asti, jolloin seroprevalenssi aikuisväestössä oli 6 prosenttia (Solastie ym. 2023). Lasten näytteistä alle 10 prosentista löytyi tartunnasta kertovia vasta-aineita joulukuussa 2021 (kuvio 5.1). Omikronvariantin ilmaantumisen jälkeen tartunnasta kertovien vasta-aineiden osuus väestössä nousi voimakkaasti, ja keväällä 2022 jo huomattavan suurella osalla oli tartunnasta kertovia vasta-aineita (kuviot 5.1 ja 5.2). Toukokuussa 2022 kerättyihin HUS:n alueen lasten ja aikuisten seeruminäytteisiin perustuvat arviot tartunnan saaneiden osuuksista olivat sitä korkeammat, mitä nuorempaa ikäryhmää tarkasteltiin (kuvio 5.3). Alle 12-vuotiailta lapsilta kolmelta neljästä löytyi tartunnasta kertovia vasta-aineita, 18–29-vuotiailta yli puolelta, mutta 65 vuotta täyttäneiltä vielä alle neljäsosalta. Vasta-ainetutkimuksen perusteella havaittu tartunnan saaneiden osuus kasvoi kaikissa ikäryhmissä vuoden 2022 aikana (kuvio 5.4). Viimeisin arvio lapsilla perustuu elokuussa 2022 kerättyihin ylijäämäseeruminäytteisiin, joista alle 12-vuotiailla tartunnan saaneiden osuudessa ei ollut enää tapahtunut nousua, mutta 12–17-vuotiailla osuus oli kohonnut toukokuun 68 prosentista 81 prosenttiin (kuvio 5.2). Aikuisten viimeisin arvio perustuu loka-joulukuussa 2022 tutkimukseen osallistuneiden tutkittavien näytteisiin, joista näytteistä valtaosa (74 %) otettiin marraskuussa. Tuloksena 18–29-vuotiailla tartunnasta kertovia vasta-aineita todettiin 71 prosentilla ja 65 vuotta täyttäneillä 40 prosentilla (kuvio 5.2).



Kuvio 5.1 Vasta-ainepositiivisten osuudet HUS Diagnostiikkakeskuksen lasten ylijäämäseeruminäytteissä 2021 ja 2022 tutkimuksissa. Tartunnasta kertovat vasta-aineet ovat muodostuneet viruksen nukleoproteiinia vastaan.



Kuvio 5.2 Vasta-ainepositiivisten osuudet satunnaisotantaan osallistuneiden tutkittavien näytteissä toukokuussa ja loka-joulukuussa 2022. Tartunnasta kertovat vasta-aineet ovat muodostuneet viruksen nukleoproteiinia vastaan.



Kuvio 5.3 Vasta-ainepositiivisten osuudet 1–17-vuotiaiden HUS Diagnostiikkakeskuksen lasten ylijäämäseeruminäytteissä ja satunnaisotantaan HUS:n alueelta osallistuneiden aikuisten näytteissä toukokuussa 2022. Tartunnasta kertovat vasta-aineet ovat muodostuneet viruksen nukleoproteiinia vastaan.

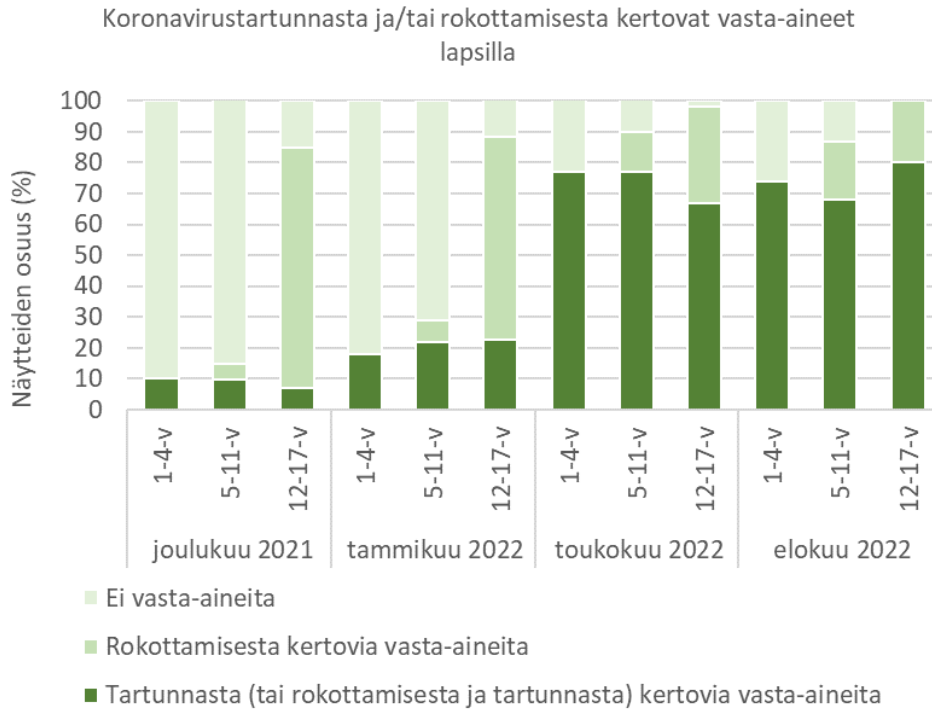


Kuvio 5.4 Yhteenveto. Vasta-ainepositiivisten osuudet 1–17-vuotiaiden lasten HUS Diagnostiikkakeskuksen lasten ylijäämäseeruminäytteissä ja satunnaisotantaan osallistuneiden aikuisten näytteissä. Toukokuun 2022 satunnaisotannan näytteet ovat HUS:n alueelta. Tartunnasta kertovat vasta-aineet ovat muodostuneet viruksen nukleoproteiinia vastaan.

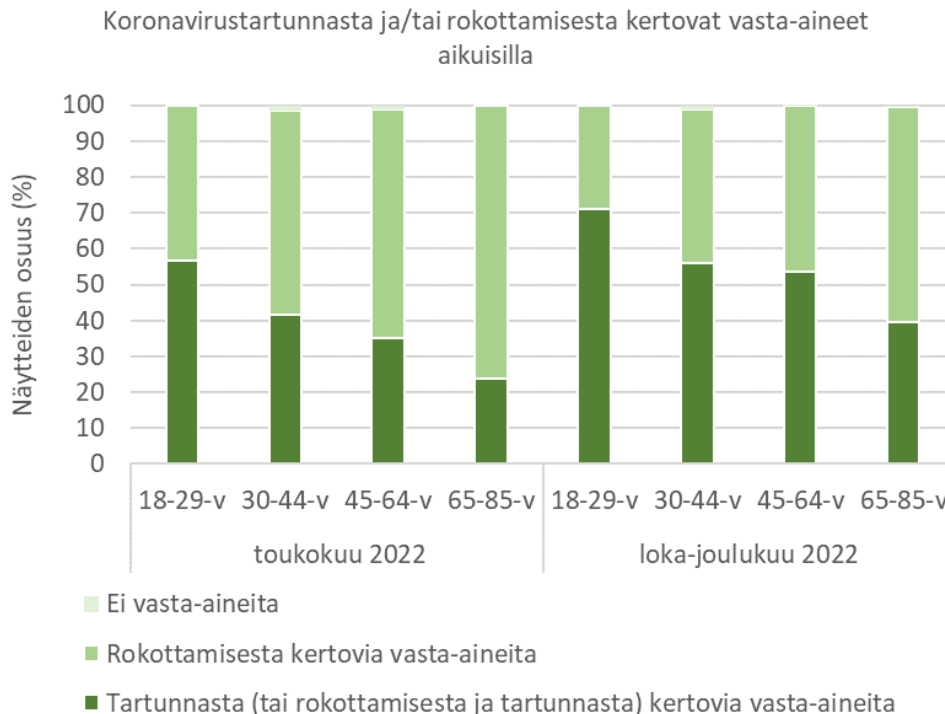
Satunnaisotantana toteutettuun tutkimukseen loka-joulukuussa osallistuneista 41 prosenttia (493/1190) raportoi tehneensä positiivisen koronakotitestin tai heillä oli tartuntatautirekisterissä merkintä sairastetusta taudista 12 kuukauden sisällä näytteenotosta. Heistä 83 prosentilta (409/493) löytyi tartunnasta kertovia vasta-aineita. Vasta-ainetestillä ei välttämättä tunnisteta kaikkia tartunnan saaneita, jos tartunnasta on kulunut aikaa ja vasta-aineiden määrä on laskenut matalaksi. Vasta-ainetestiin perustuvat arviot voivat siten olla ali-arvio tartunnan saaneiden osuudesta. On mahdollista, että väestöstä tätä arviota suuremmalla osalla on koronavirus tartunnan seurauksena muodostunutta pitkäaikaista immuniteettia, joka perustuu T-soluihin ja muisti-B-soluihin. Vastaavasti kaikista niistä tutkittavista, jotka eivät raportoineet positiivisesta koronatestistä ja joilla ei ollut merkintää tartuntatautirekisterissä, tartunnasta kertovia vasta-aineita löydettiin 24 prosentilta (170/697). Tämä voi kertoa siitä, että koronavirus tartunta on jäänyt havaitsematta tai infektiota ei ole tunnistettu koronaviruksen aiheuttamaksi.

## 5.2 Hybridi-immuniteetti

Joulukuussa 2021 vain pienestä osasta, alle 10 prosentista, alle 18-vuotiaiden lasten ylijäämäseeruminäytteitä mitattiin koronavirus tartunnasta kertovia vasta-aineita (kuvio 5.1 ja 5.5). Toisaalta 12–17-vuotiaista 78 prosentilla oli joulukuussa 2021 vasta-aineita, jotka kertovat rokottamisesta (kuvio 5.5). Aikuisväestössä rokotukset on otettu käyttöön aikaisemmin ja rokotuskattavuus on korkeampi kuin lapsilla. Lähes kaikilta satunnaisotantaan osallistuneilta aikuisilta mitattiin rokottamisesta kertovia vasta-aineita vuoden 2021 loppuun mennessä (Solastie ym. 2023). Väestön immuniteetti perustui siten pitkälti rokottamalla aikaansaatuun suojaan. Tartunnat lähtivät leviämään vasta siinä vaiheessa, kun nuorten ja aikuisten rokotuskattavuus oli jo korkea. Tartunnasta kertovien vasta-aineiden osuudet lähtivät nousuun kaikissa ikäryhmissä vuodenvaihteessa ja toukokuuhun 2022 mennessä alle 12-vuotiaista jo 77 prosentilta ja 12–17-vuotiaista 67 prosentilta löytyi tartunnasta kertovia vasta-aineita (kuvio 5.5). Tartunnasta kertovia vasta-aineita esiintyi vuoden 2022 loppuun mennessä yli puolella aikuisväestöstä; 71 prosentilla 18–29-vuotiaista ja 40 prosentilla 65 vuotta täyttäneistä (kuvio 5.6). Niissä lasten ja aikuisten ikäryhmissä, joille koronavirusrokotteita on annettu, suurella osalla on siis muodostunut hybridi-immuniteettia vuoden 2022 aikana, kun omikronmuunnokset ovat aiheuttaneet tartuntoja myös rokotetussa väestössä.



**Kuvio 5.5 Vasta-ainepositiivisten osuudet lasten ylijäämäseeruminäytteissä. Alle 5-vuotiaille rokotuksia ei ole tarjottu tutkimusaikana, joten vasta-aineiden voidaan katsoa kertovan tartunnoista. Tartunnasta kertovat vasta-aineet ovat muodostuneet viruksen nukleoproteiinia vastaan. Piikkiproteiinivasta-aineita voi muodostua joko tartunnan tai rokottamisen seurauksena.**



**Kuvio 5.6 Vasta-ainepositiivisten osuudet satunnaisotantaan osallistuneiden aikuisten näytteissä. Tartunnasta kertovat vasta-aineet ovat muodostuneet viruksen nukleoproteiinia vastaan. Piikkiproteiinivasta-aineita voi muodostua joko tartunnan tai rokottamisen seurauksena.**

### 5.3 Hybridi-immuniteetin tuoma suoja

Rokottamisen ja tartunnan yhteisvaikutuksena muodostuva hybridi-immuniteetti tuottaa pitkäaikaista, korkeaa suojaa vakavaa tautia vastaan. THL:n tutkimuksessa havaittiin sama ilmiö kuin kansainvälisesti raportoituissa tutkimuksissa; aiemmin tartunnan saaneilla jo yksi rokoteannos tuottaa voimakkaan vasta-ainevasteen (Ekström ym. 2022). Rokottamisen jälkeen saatu tartunta tuottaa yhtäläisen hybridi-immuniteetin kuin yhdistelmä, jossa tartunta edeltää rrokotusta (Bates ym. 2022).

Lokakuussa 2022 vertaisarvioimattomana ja sittemmin tammikuussa 2023 vertaisarvioituna julkaistun meta-analyysin (Bobrovitz ym. 2023) havainto oli, että hybridi-immuniteetin suoja sairaalahoitoa vaativaa tai vakavaa tautia vastaan säilyi korkeana (97 %) koko 12 kuukauden seurannan ajan, jolloin omikronmuunnokset BA.1 ja BA.2 esiintyivät valtaviruksina. Vastaavasti pelkkä infektio rrokottamattomilla tuotti 75 % suojan sairaalahoitoa vaativaa tai vakavaa tautia vastaan. Kuuden kuukauden seurantajakson aikana suoja vakavaa tautia vastaan laski kolme rokoteannosta saaneilla matalamaksi (77 %) kuin niillä, jotka olivat saaneet tartunnan kahden (97 %) tai kolmen (95 %) rokoteannoksen lisäksi. Vastaavan puolen vuoden seurannan aikana suoja tartuntaa vastaan säilyi korkeampana niillä, jotka olivat saaneet tartunnan ja kaksi (60 %) tai kolme (47 %) rokoteannosta, verrattuna kolme rokoteannosta saaneisiin, joilla ei ollut tartunnan seurauksena muodostunutta hybridi-immuniteettia (25 %).

On mahdollista, että hybridi-immuniteetin seurauksena havaittu korkea suoja vakavaa koronavirustautia vastaan on seurausta paitsi hyvästä systeemisestä immuunivasteesta, joka pystyy torjumaan viruksen leviämisen elimistössä infektion jo tapahduttua, myös välillistä seurausta paremmasta suojasta tartuntoja vastaan. Infektio tuottaa ja voimistaa rrokotteen tuottamaa vastetta myös limakalvoilla (Mitsi ym. 2023).

Immunitaetti hengitysteiden limakalvoilla perustuu paitsi vasta-aineisiin, myös limakalvoilla esiintyviin muisti-B-soluihin ja soluvälitteiseen immuniteettiin, eli muisti-T-soluihin. Neutraloivat vasta-aineet ovat tärkeitä suojassa virustartuntaa vastaan, sillä ne voivat estää viruksen kiinnittymisen ja tarttumisen – niin kauan kuin neutraloivien vasta-aineiden pitoisuus on riittävän korkea, ja kun vasta-aineet pystyvät tunnistamaan kiertäviä virusmuunnoksia. B-muistisolut tuottavat vasta-aineita taudinaiheuttajan kohtaamisen seurauksena. T-solut eivät tunnista viruksia ennen kuin ne ovat päässeet isäntäsoluun, mutta aktivoituvat tunnistessaan viruksen infektoiman solun. T-solut eivät siten pysty ehkäisemään tartuntaa, mutta voivat reagoida nopeasti tartunnan tapahtuessa ja siten rajoittaa viruksen lisääntymistä ja leviämistä elimistössä. CD8-T-solvasteiden on havaittu olevan tärkeä tekijä suojassa vakavaa koronavirustautia vastaan erityisesti silloin, kun vasta-ainevaste jää puutteelliseksi. Sen sijaan CD4-T-solut tukevat sekä CD8-T-solujen että B-solujen aktivoitumista ja kypsymistä. Sekä kiertävät että kudoksissa esiintyvät muisti-T-solut ovat tärkeitä viruksen leviämisen estämisessä ja voivat suojata vakavilta taudeilta silloin, kun neutraloivat vasta-aineet eivät pysty estämään tartuntaa.

Omikronmuunnosten itämisaika on lyhentynyt verrattuna aiemmin kiertäneisiin variantteihin (Wu ym. 2022), minkä vuoksi muisti-B-soluihin perustuva suoja ei todennäköisesti pysty aktivoitumaan ja muodostamaan lisää neutraloivia vasta-aineita niin nopeasti, että tartunta voisi estyä. Omikronmuunnosten neutraloimiseen tarvittavan vasta-ainepitoisuuden on osoitettu laboratoriokokeissa olevan huomattavan korkea (Miller ym., Lasrado ym., Qu ym., 2023)

Toistaiseksi vertaisarvioimattomassa julkaisussa (Mitsi ym. 2023) kuvattiin infektion tuottavan rrokoteuilla immuniteettia, jota pelkästään rrokottaminen ei saanut aikaan; IgA-vasta-aineita ja voimakkaamman muisti-T-solvasteen sekä hengitysteiden limakalvoilla että verenkierrrossa (kiertävät T-solut). Hybridi-immuniteetti tuotti paitsi korkeammat vasta-ainepitoisuudet verenkierrrossa ja limakalvoilla, vasta-aineet myös säilyivät pidempään korkeammalla tasolla. Hengitysteiden limakalvoilla esiintyvien IgA-vasta-aineiden on aiemmassa tutkimuksessa havaittu välittävän suojaa omikrontartuntaa vastaan silloin, kun vasta-aineiden pitoisuus on korkea (Havervall ym. 2022). Infektion havaittiin tuottavan limakalvoilla IgA-vasteen muita kuin piikkiproteiiniirakenteita vastaan, joka säilyi 8 kuukauden seurannan ajan kohonneena, eikä hiipunut samalla tavalla kuin verenkierrosta mitatut IgG-luokan piikkiproteiiniivasta-aineet (Marking ym. 2023).

Myös THL:n tutkimustulosten perusteella ennustettiin suojan omikrontartuntoja vastaan jäävän lyhytaikaiseksi omikronvarianttia vastaan kolmannen rokoteannoksen jälkeen mitattujen matalien neutraloivien vasta-ainetasojen perusteella (Haveri ym. 2022).

Toisin kuin neutraloivat vasta-aineet, joiden toimintaan piikkiproteiinin reseptoriin sitoutuvalla alueella tapahtuvat mutaatiot vaikuttavat, ja joiden pitoisuus laskee ajan myötä, T-solut pystyvät tunnistamaan kattavasti eri piikkiproteiinin alueita, eivätkä tähän asti kiertäneiden virusten mutaatiot vaikuta merkittävästi T-solujen kykyyn tunnistaa viruksia (GeurtsvanGessel ym. 2022, Belik ym. 2023). T-solujen kyky tuottaa vaste säilyy pitkään rokottamisen tai infektion jälkeen (Hurme ym., Belik ym., Malato ym., 2023). Tutkimuksessa, jossa verrattiin eri koronarokotevalmisteiden aikaansaamia immuunivasteita eri ikäisillä aikuisilla, havaittiin, että erityisesti haurailta ikääntyneillä vasta-ainevaste jäi heikommaksi kuin nuorilla aikuisilla, mutta myös haurailta ikääntyneillä muodostui hyvä T-soluvaste, joka säilyi puolen vuoden seurannan ajan (Fedele ym. 2022).

## 5.4 Tehosterokottamisen seurauksena muodostuva immuunivaste

Tehosterokottaminen aktivoi rokotteen antigeenin tunnistavia muisti-B-soluja ja siten johtaa vasta-aineiden määrän nousuun. Vasta-aineiden määrä kuitenkin laskee nopeasti rokottamista seuraavien kuukausien aikana. Varianttiräätälöityjen eli bivalenttirokotteiden on tutkimuksissa havaittu tuottavan voimakkaimman vasta-ainevasteen alkuperäistä virusta vastaan ja heikomman vasteen omikronmuunnoksia vastaan henkilöillä, jotka ovat aiemmin saaneet kolme annosta rokotetta. Omikronmuunnokset kiertävät tehokkaasti neutraloivien vasta-aineiden tunnistusta, minkä vuoksi neutraloivien vasta-aineiden tasot jäävät hyvin mataliksi erityisesti viimeisimpänä esiintyneille varianteille BQ.1.1, XBB.1, XBB.1.5 ja CH.1.1 (Miller ym., Lasrado ym., Qu ym., 2023). Bivalenttitehosteiden on havaittu tuottavan vain vähän korkeammat neutraloivien vasta-aineiden tasot omikronmuunnoksia vastaan verrattuna alkuperäiseen rokotteeseen. Tasot jäävät edelleen erittäin matalaksi verrattuna alkuperäiseen virukseen (Wang ym. 2022, Chalkias ym., Davis-Gardner ym., 2022, Collier ym., Kurhade ym., 2023) ja laskevat muutamassa kuukaudessa lähtötasolle (Lasrado ym. 2023). Matalat neutraloivien vasta-aineiden tasot ennustavat hyvin rajallista lisäsuojaa omikronmuunnosten aiheuttamaa tartuntaa vastaan.

Havainnot tehosterokotteilla aikaansaataavista vasta-ainevasteista kertovat siitä, että aiempi rokottaminen tai infektio vaikuttavat myöhempään immuunivasteisiin (ns. immune imprinting -ilmiö). Kun immuunijärjestelmä on aiemmin kohdannut alkuperäisen viruksen piikkiproteiinin joko rokottamisen tai infektion myötä, tehosterokottaminen bivalenttirokotteella tuottaa huomattavasti voimakkaamman vasteen niitä BA.1- tai BA.4- ja BA.5-piikkiproteiinin kohtia vastaan, joita löytyy myös alkuperäisen viruksen piikkiproteiinista, ja vähemmän niitä alueita kohtaan, joita löytyy ainoastaan muuntuneiden virusten piikkiproteiinista. Immune imprinting -ilmiö todennäköisesti selittää sen, miksi bivalenttirokotteilla saatavat neutraloivien vasta-aineiden tasot omikronmuunnoksia vastaan ovat vain hyvin vähän korkeammat kuin alkuperäisellä rokotteella saatavat tehosteannoksen jälkeiset tasot (Offit 2023).

Toisin kuin vasta-aineisiin perustuva immunitaatti, T-soluihin perustuva soluvälitteinen immunitaatti aiemmin kolme rokoteannosta saaneilla henkilöillä kykenee tunnistamaan myös uusimpia omikronmuunnoksia ja aktivoitumaan lähes yhtä hyvin kuin alkuperäisen viruksen piikkiproteiinin tunnistamisen seurauksena (Jacobsen ym., Tarke ym., 2022, Lasrado ym. 2023). Tehosteena annettu neljäs rokoteannos voi jonkin verran voimistaa myös T-soluvastetta (Reinscheid ym. 2022, Lasrado ym. 2023), mutta pidemmän aikavälin tarkastelussa vaikutus tasoittuu (Reinscheid ym., Maringer ym., 2022). Aiempien rokotusten seurauksena muodostuneet T-muistisolut ovat pitkäikäisiä, ja tämän vasteen on nähty tutkimuksissa säilyvän pitkään seurantajaksojen ulottuessa 8 kuukauteen asti (Maringer ym., Hurme ym., 2022, Belik ym., Malato ym. 2023). Tehosteannoksen on esitetty tuottavan lyhytaikaisen T-soluaktivaation, kun CD4- ja CD8-muisti-T-solut tunnistavat piikkiproteiinin, aktivoituvat ja jakaantuvat. Lisääntynyt T-soluaktivaatio kesti vain 30–60 vuorokautta, minkä jälkeen T-soluvaste palasi samalle tasolle kuin ennen tehosterokotetta (Reinscheid ym. 2022). Nämä havainnot viittaavat siihen, että T-soluvaste on jo muodostunut peruserokotussarjan seurauksena, eikä olenaisesti tehostu lisäannoksilla.

## 5.5 Yhteenveto

Sekä rokotteet että hybridi-immuniteetti tuottavat pitkäaikaista, T-soluihin pohjautuvaa suojaa vakavaa tautia vastaan. T-soluihin perustuva immuniteetti säilyy pitkään, eivätkä lisäannokset nykyisin käytössä olevilla mRNA-rokotteilla olennaisesti vahvista jo aikaansaanut T-soluvastetta. T-soluvasteen pidemmän aikavälin kestosta odotetaan seurantatutkimusten tuloksia. Immunologisen tutkimustiedon perusteella voidaan ennustaa suojan uusien virusmuotojen aiheuttamia tartuntoja vastaan jäävän lyhytaikaiseksi kunkin uuden tehosterokoteannoksen jälkeen, mutta hybridi-immuniteetti voi parantaa suojaa myös tartunnalta ja siten vähentää myös välillisesti viruskiertoa ja vakavan taudin riskiä.



## 6 Varianttiräätälöityjen rokotteiden suojateho

Varianttiräätälöityjen rokotteiden suojatehoa eli tehokkuutta on tutkittu koronainfektiota ja vaikeaa koronatautia vastaan. Tutkimusasetelmat, jossa suojatehoa on tutkittu koronainfektiota vastaan, ovat pääsääntöisesti olleet heikkotasoisia testauskäytäntöihin liittyvästä tutkimusharhasta johtuen. Tutkimusharha syntyy, kun vain osa koronainfektiotapauksista varmistetaan laboratoriotestin avulla, ja varianttiräätälöidyn rokotteen saaneet käyvät harvemmin (tai useammin) koronatestissä. Lisäksi kotitestillä varmistetut tapaukset ovat olleet pääsääntöisesti tutkimusten ulkopuolella.

Sen sijaan suojateho vaikeaa koronatautia vastaan on jonkin verran luotettavampi, koska vaikeiden koronatapausten testaaminen on pääsääntöisesti samanlaista rokotusstatuksesta riippumatta. Tutkimusten laatu on kohtalainen, mutta tutkimusten keskeisimpänä ongelmana on sairastetusta koronataudista aiheutuva henkilöiden valikoiva rokkautuminen – vastikään koronataudin sairastaneet eivät hae varianttiräätälöityä rokotetta yhtä usein kuin taudin sairastamattomat. Tämä aiheuttaa tutkimusharhaa, kun vertailuryhmässä (eli varianttiräätälöidyn rokotteen hakemattomilla) on suhteellisesti enemmän hybridi-immuniteettia, joka suojaa heitä vaikealta koronataudilta. Tutkimusten puutteena on lisäksi lyhyt seuranta-aika varianttiräätälöidyn rokotteen jälkeen.

Koronarokotteita verrataan usein influenssarokotteisiin, sillä influenssarokotteita annetaan kausiluonteisesti ennen odotettua epidemiakautta ja myös koronarokotusohjelmaa ollaan kehittämässä tähän suuntaan. Influenssarokotteen tuomasta suojasta laboratoriovarmistettua influenssa ja influenssan aiheuttamaa sairaalahoidoa ja kuolemaa vastaan on tehty tutkimuksia maailmalla kymmenien vuosien ajan. THL on seurannut vuosittain influenssarokotteiden tehokkuutta suomalaisilla rokotusohjelman vaikuttavuuden arvioimiseksi. Influenssarokotteen tehokkuutta kuvailtaessa on olennaista huomioida ikäryhmä, jossa tehokkuutta tarkastellaan. Ikääntyneillä eli yli 65-vuotiailla immuunijärjestelmä on heikompi kuin työikäisillä tai lapsilla. Ikääntyneillä on myös oma immuunihistoriansa elämän varrella tapaamiensa eri influenssavirusten ja rokotusten yhteisvaikutuksena. Sama inaktivoitu rokote antaa keskimäärin sitä heikomman suojan laboratoriovarmistettua tautia vastaan, mitä iäkkäämpi henkilö on. Toki myös kiertävien virusten rakenteella sekä virusten ja rokotteiden rakenteiden vastaavuudella on merkitystä sille, minkälaista suojatehoa kullakin kaudella eri ikäisillä voi odottaa. Rokotteen tehokkuuden vertailu kuitenkin tehdään suhteessa kyseisellä ikäryhmällä parhaimmillaan tai keskimäärin saavutettavaan suojatasoon. Siksi työikäisellä tai lapsella 70 prosentin suojateho influenssatartuntaa vastaan on hyvä, mutta 50 prosenttia kohtalainen. Sen sijaan yli 65-vuotiailla 50 prosentin suojatehoa voidaan pitää hyvänä, ja alle 30 prosentin tehoa kohtalaisena. Tarkkoja prosenttirajoja eri ikäryhmien suojatehojen kuvailuille ei ole asetettu, sillä kuvailu on kausi-, tilanne- ja henkilösidonnaista. Joissain tilanteissa suojatehoa on tarve kuvailla yhteismitallisella asteikolla riippumatta ikäryhmäjaottelusta, jolloin alle 50 prosentin tehoa tartuntaa vastaan voidaan harvoin pitää hyvänä. Riippuen taudinaiheuttajasta, sen mekanismeista aiheuttaa tautia ja sitä vastaan käytetystä rokotteesta, suojateho voi vaihdella paljonkin, jopa yli 90 prosenttiin mahdollisesti loppuiksi (esimerkiksi tuhkarokko).

Koronarokotteiden tuomaa 80–90 prosentin suojaa vakavaa tautia vastaan voidaan pitää erinomaisena. Hyvin suuri osa koronan vakavista taudinkuvista saadaan estettyä. Tämä soluvälitteiseen immuniteettiin perustuva suoja on myös huomattavan pitkäaikainen verrattuna vasta-ainevälitteiseen suojaan tartuntaa vastaan. Nykyisellä yli vuoden seuranta-ajalla viimeisimmästä rokoteannoksesta työikäisten suoja vakavaa tautia vastaan ei ole juurikaan muuttunut. Koronarokotteiden vähäinen suoja tartuntaa vastaan kestää vain pari kuukautta, minkä jälkeen se hiipuu pois vasta-ainesten vähentyessä. Koska koronavirus on toistaiseksi kiertänyt keskuudessamme lähes ympäri vuoden ilman hyvin selkeää kausiluonteisuutta, heikko pari kuukautta kestävä rokotteen antama suoja on huomattavan lyhytaikainen. Influenssatapaukset painottuvat hyvin vahvasti keskitälven kuukausiin, jolloin parinkin kuukauden kestoisen suoja tartunnoilta on kestoaltaan hyväksyttävä, koska uusi annos annetaan jälleen seuraavana syksynä ennen uuden kauden alkamista.

## 6.1 Varianttiräätälöidyn koronarokotteen tehokkuus koronainfektiota vastaan

Tähän mennessä mahdollisesti luotettavin tutkimusnäyttö varianttiräätälöityjen rokotteiden suojatehosta koronainfektiota vastaan saatiin tuoreesta Alankomaissa tehdystä tutkimuksesta (Huiberts ym. 2023). Tutkimuksen vahvuutena oli, että 1) tutkimuksessa olivat mukana sekä laboratoriovarmistetut että kotitestillä todetut koronainfektio tapaukset, ja 2) tutkimukseen osallistuneilta tutkittiin alkuvaiheessa koronavirusvasta-aineet; vasta-aineiden tai tutkittavien omien raporttien perusteella tutkittavat jaoteltiin koronataudin aiemmin sairastamattomiin ja sairastaneisiin. Tutkimuksen merkittävänä heikkoutena oli sen pieni koko (n = 32 542). Lisäksi aikaa aiemmasta sairastetusta koronataudista ei pystytty ottamaan tutkimuksessa huomioon.

Tutkimus tehtiin 18–85-vuotiailla kotona asuvilla (engl. community-dwelling) ja varianttiräätälöidyn rokotteen suhteellinen suojateho oli 18–59-vuotiailla 31 prosenttia (95 % luottamusväli 18–42 %) verrattuna vähintään kaksi alkuperäistä (ns. monovalenttia) rokotetta saaneisiin. Vastaava suojateho oli tutkimuksessa yli 60-vuotiailla 14 prosenttia (3–24 %). Tutkimuksen seuranta-aika oli lyhyt. Seuranta-ajan mediaani oli hieman yli kuukausi, joten suojan heikkenemisestä seuraavina kuukausina ei voida tehdä päätelmiä. Jos henkilö oli saanut aiemmin omikron tartunnan, rokotteen suojateho oli 18–59-vuotiailla 20 prosenttia (95 % luottamusväli –7–40 %) ja yli 60-vuotiailla 6 prosenttia (–30–31 %).

Muissa tutkimuksissa varianttiräätälöidyn rokotteen suhteellinen suojateho koronainfektiota vastaan on ollut noin 30–55 prosenttia (Link-Gelles ym. 2022 ja 2023, Shrestha ym. 2022). Näissä tutkimuksissa seuranta-aika on ollut enintään 3 kuukautta. Kun suojaa verrataan rokotamattomiin (absoluuttinen suojateho), suojatehon lisäys on vähäisempi. Kaikkiaan varianttiräätälöityjen rokotteiden suojatehoa tartuntaa vastaan voidaan pitää heikkona ja lyhytaikaisena verrattuna influenssarokotteiden suojatehoon influenssatartuntaa vastaan eri ikäryhmissä.

## 6.2 Varianttiräätälöidyn koronarokotteen tehokkuus vaikeaa koronatautia vastaan

Työpäpaperin kirjoitushetkellä tutkimustuloksia varianttiräätälöityjen koronarokotteiden suojatehosta vaikeaa koronatautia vastaan on julkaistu Yhdysvalloista, Israelista ja Englannista sekä pohjoismaisena yhteistyönä. Näiden tutkimusten lisäksi on tehty muutamia tutkimuksia, joissa on käytetty epätarkempia määritelmiä vaikeista koronatautitapauksista (Lin ym., Johnson ym., 2023). Ongelmana näissä tutkimuksissa on, että vaikeista koronatautitapauksista osa ei ole suoraan koronaviruksesta johtuvia (ns. with Covid-19).

Yhdysvalloista on julkaistu muutamia tutkimuksia BA.4-5-varianttiräätälöidyn rokotteen suojatehosta. Tenforde ym. (2022) arvioivat testinegatiivisella asetelmalla varianttiräätälöidyn rokotteen suojatehoa yli 18-vuotiailla, joilla ei ollut immuunipuutoksia aiheuttavia tiloja. Tutkimuksessa oli mukana 78 303 päivystyksessä käynyttä potilastapausta, joista 12 prosenttia koronaan liittyviä, ja 15 527 sairaalahoitojaksoa, joista 9 prosenttia koronaan liittyviä. Varianttiräätälöidyn rokotteen saaneilla mediaaniaika rokotuksesta oli 25 (päivystyskäynnit) ja 23 päivää (sairaalahoitot). Varianttiräätälöidyn rokotteen suojateho oli päivystyskäynnejä vastaan 31 prosenttia (95 % luottamusväli 19–41 %) verrattaessa alkuperäisen rokotteen 2–4 kuukautta sitten saaneisiin ja 50 prosenttia (43–57 %) verrattaessa alkuperäisen rokotteen 11 kuukautta sitten saaneisiin. Suojateho sairaalahoitoa vaativaa koronatautia vastaan oli 45 prosenttia (25–60 %) verrattaessa alkuperäisen rokotteen yli 11 kuukautta sitten saaneisiin.

Toisessa testinegatiivisessa yhdysvaltalais tutkimuksessa arvioitiin BA.4-5-varianttiräätälöidyn rokotteen tehokkuutta sairaalahoitoa vaativaa koronatautia vastaan yli 65-vuotiaissa, joilla ei ollut immuunipuutoksia aiheuttavia tiloja (Surie ym. 2022). Tutkimuksessa oli mukana 798 potilasta (381 koronatautitapausta ja 417 kontrollia), joiden mediaani-ikä oli 76 vuotta. Varianttiräätälöidyn rokotteen saaneilla mediaaniaika rokotuksesta oli 29 päivää. Varianttiräätälöidyn rokotteen tehokkuus oli 73 prosenttia (95 % luottamusväli 52–85 %) verrattaessa henkilöihin, jotka olivat saaneet 2–5 kuukautta aiemmin alkuperäisen rokotteen, ja 83 prosenttia (63–92 %) verrattuna henkilöihin, jotka olivat saaneet alkuperäisen rokotteen 12 kuukautta aikaisemmin.

Englannissa tehdyssä testinegatiivisessä analyysissä arvioitiin BA.1-varianttiräätälöidyn rokotteen tehokkuutta sairaalahoitoa vastaan yli 50-vuotiailla (UKHSA 2023b). Tutkimuksessa verrattiin

varianttiräätälöidyn rokotteen ottaneita kontrollihenkilöihin, jotka olivat ottaneet vähintään kaksi alkuperäistä rokotetta ennen tutkimuksen alkua (syyskuuta 2022). Kontrollihenkilöiden tuli myös olla saanut viimeisin koronarokotus vähintään 6 kuukautta aiemmin koronatestipäivästä. Varianttiräätälöidyn Comirnatyn suhteellinen suojateho oli 43 prosenttia (95 % luottamusväli 32–52 %) 2–4 viikkoa rokotuksen jälkeen ja 46 prosenttia (20–64 %) yli 10 viikkoa rokotuksen jälkeen.

Israelissa tehdyssä tutkimuksessa arvioitiin BA.4-5-varianttirokotteen suojaa koronasta johtuvaa sairaalahoitoa ja kuolemaa vastaan yli 65-vuotiailla (Arbel ym. 2023). Tutkimuksessa oli mukana henkilöt, jotka olivat saaneet vähintään kaksi koronarokoteannosta. Varianttiräätälöidyn rokotteen ottaneiden riskiä joutua sairaalaan tai kuolla sairaalassa koronan vuoksi verrattiin henkilöihin, jotka eivät olleet saaneet varianttiräätälöityä rokotetta. Tutkimuksessa oli yhteensä 622 701 henkilöä, joiden keski-ikä oli 75,3 vuotta. Varianttirokotuksen suhteellinen tehokkuus oli 81 prosenttia (95 % luottamusväli 57–92 %) koronan aiheuttamaa sairaalahoitoa vastaan. Kuolemaa vastaan rokottaminen ei tarjonnut tutkimuksessa tilastollisesti merkitsevää tulosta, vaikkakin tulos antoi viitteitä rokotteen suojasta (tehokkuus 86 %; 95 % luottamusväli -4–98 %).

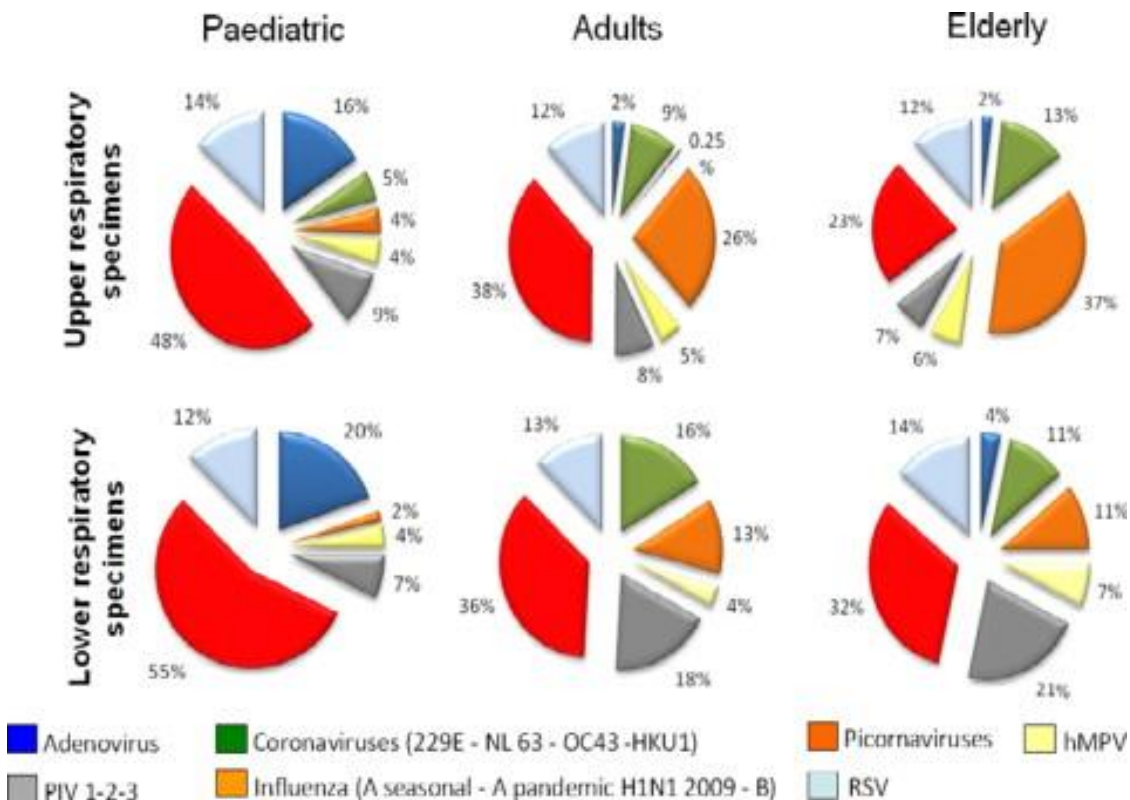
Pohjoismaisessa yhteistyössä tehdyssä tutkimuksessa arvioitiin varianttiräätälöityjen rokotteiden suojatehoa Tanskassa, Suomessa, Norjassa ja Ruotsissa (Andersson ym. 2023). Tutkimuksessa verrattiin neljäntenä annoksena varianttiräätälöidyn rokotteen saaneita kolme kertaa rokotettuihin sekä eri varianttiräätälöityä rokotteita saaneita toisiinsa (BA.1- vs. BA.4-5-rokotteen saaneet). Tutkimusaika varianttiräätälöidyn rokotteen saamisesta oli 60 päivää. BA.4-5-varianttiräätälöidyn rokotteen suojateho sairaalahoitoa vaativaa koronatautiin vastaan oli verrattuna kolme alkuperäistä rokotetta saaneisiin 81 prosenttia (95 % luottamusväli 70–91 %). Vastaava suojateho oli BA.1-rokotteella 74 prosenttia (69–79 %). Kun varianttiräätälöityjä verrattiin toisiinsa, vaikutti BA.4-5 tuottavan jonkin verran paremman suojan sairaalahoitoa vaativaa koronatautiin vastaan. BA.4-5-rokotetuilla oli 32 prosenttia (11–53 %) pienempi riski joutua sairaalahoitoon koronataudin takia kuin BA.1-rokotetuilla.

THL on tehnyt rekisteripohjaista koronarokotteiden suojatehon seurantaan Suomen väestössä koko pandemian ajan. Tuoreimmat syksyllä 2022 käyttöön otettujen varianttiräätälöityjen mRNA-rokotteiden suojatehon tulokset riskiryhmiin kuuluvilla aikuisilla ja ikääntyneillä julkaistaan vielä vertaisarvioimattomina lähiaikoina (Poukka ym. 2023). Tutkimuksessa verrattiin vakavan koronataudin riskiä niillä, jotka olivat 1.9.2022–31.1.2023 saaneet varianttiräätälöidyn rokotteen, niiden riskiin, jotka eivät olleet saaneet varianttiräätälöityä rokotetta kyseisenä ajankohtana. Varianttiräätälöity rokotteen vähensi sairaalaan joutumisen ja kuoleman riskiä koronan vuoksi yli 65-vuotiailla. Lisäksi rokotteen vähensi sellaisia kuolemantapauksia, joissa korona oli myötävaikuttava tekijä. Riskisuhde vaihteli 0,36–0,43 ensimmäisten 14–30 vuorokauden aikana rokottamisesta. Suojateho kuitenkin heikkeni pian kahden kuukauden jälkeen rokotteen saamisesta. Riskiryhmiin kuuluvilla 18–64-vuotiailla rokotteen sijaan ei vähentänyt vakavan koronataudin riskiä. Näitä tuloksia Kansallinen rokoteasiantuntijaryhmä ja THL saivat käyttöönsä arvioidessaan tehosterokotteiden tarvetta keväällä 2023.

# 7 Mihin varaudutaan vuonna 2023?

## 7.1 COVID-19 ja mallinnusskenaariot vuonna 2023

Koronaviruksella on ollut merkittävä rooli hengitystieinfektioiden aiheuttajana jo ennen nykyistä koronaviruspandemiaa (Ambrosioni ym. 2014 – Sveitsi, Gageldonk-Lafeber ym. 2005 – Alankomaat, Mäkelä 1998 ym. – Suomi). Koska koronavirusta ei ole aiemmin etsitty aktiivisesti mikrobiologisilla testeillä rutiinidiagnostiikassa, arviot koronaviruksen yleisyydestä ovat perustuneet erilaisiin tutkimusasetelmiin. Esimerkiksi Geneven yliopistosairaalassa vuosina 2011–2012 sekä vuodeosastohoidon että avohoidon potilaista kerätyissä näytteissä koronaviruksen osuus vaihteli 10 prosentin molemmin puolin, ikäryhmästä riippuen (Ambrosioni ym. 2014, kuvio 7.1). Hollantilaisessa tapaus-verrokki-tutkimuksessa arvioitiin, että noin 7 prosentilla potilaista, joilla oli lääkärikäynti akuutin hengitystieinfektion vuoksi, oli koronavirus (Gageldonk-Lafeber ym. 2005). Suomalaisitutkimuksessa (Mäkelä ym. 1998) koronavirukset muodostivat toiseksi yleisimmän virusryhmän nuorten aikuisten tavanomaisissa ylähengitystieinfektioissa. Eri virusten tarkat osuudet hengitystieinfektioiden aiheuttajina luonnollisesti vaihtelevat vuosittain. Myös aikaisempiin koronaviruksiin on liittynyt sairaalataakkaa (Arden 2005, Falsey 2002).



Kuvio 7.1 Eri virusten osuudet ikäryhmittäin (<18, 18–65, >65) vuosina 2011–2012 Geneven yliopistosairaalassa keräämissä hengitystienäytteissä (n = 2996). Eniten näytteissä oli pikornaviruksia. Koronaviruksia oli 0–16 prosenttia. Lähde: [Ambrosioni ym. 2014](#)

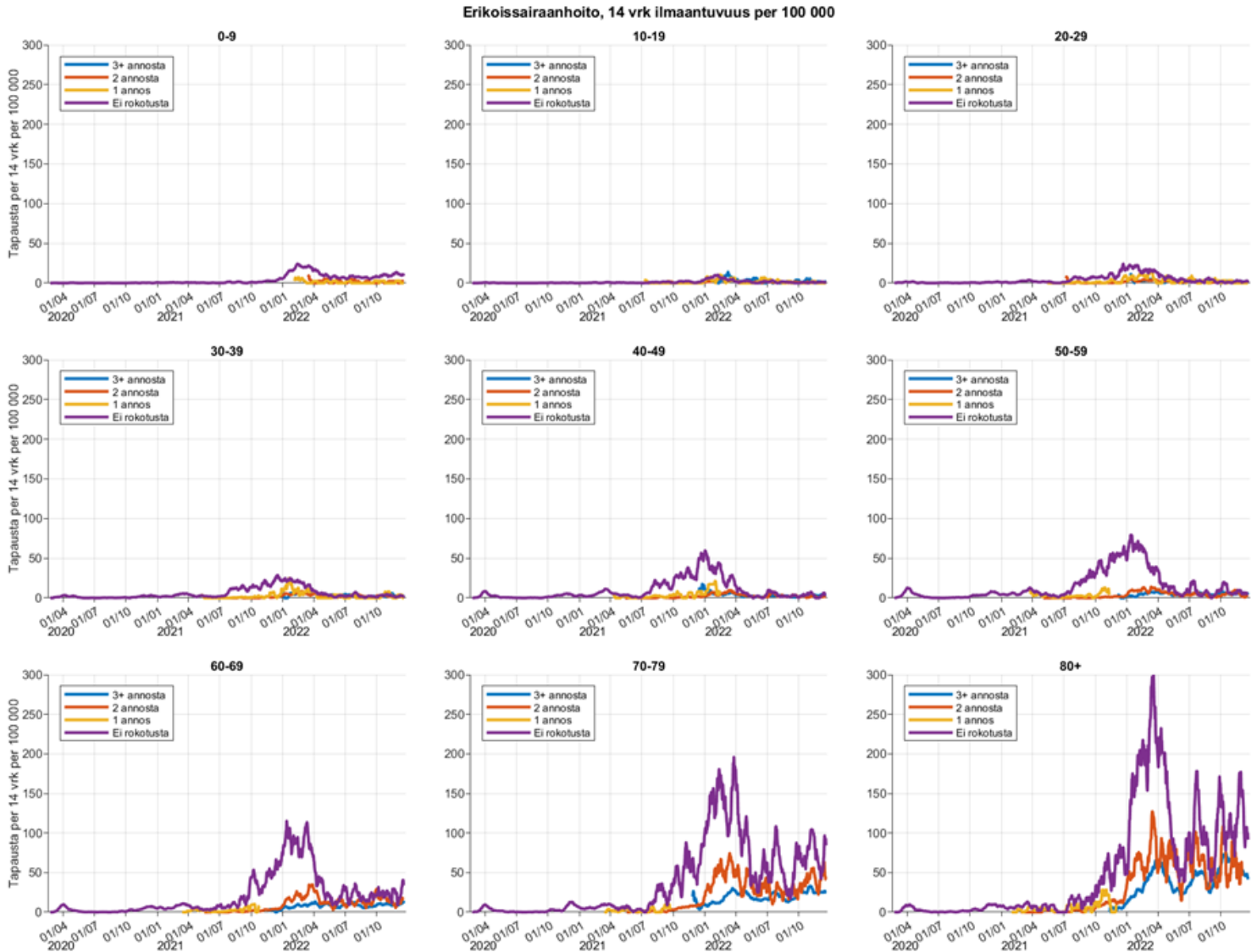
Kuluneen syksyn ja alkutalven aikana koronavirusta oli liikkeellä laajalti, esimerkiksi jätevesitutkimusten valossa. Sairaalahoitoon päätyi vuoden 2022 loppukuukausina koronatartunnan vuoksi pääasiassa hyvin iäkkästä väestöstä. Koronaviruksen laajasta leviämisestä huolimatta aikuisväestössä erikoissairaanhoidon ilmaantuvuus on keväästä 2022 alkaen pysytellyt deltamuunnoksen aikakauteen (syksy 2021) verrattuna hyvinkin alhaisella tasolla, myös rokottamattomissa (kuvio 7.2). Pandemian aiheuttanut SARS-CoV-2 on lähestynyt

seuraamuksiltaan viruksen muuntumisen sekä rokottamisen ja laajan leviämisen tuottaman immuniteetin myötä pandemiaa edeltäneitä koronaviruksia.

Vakavan tautitaakan potentiaalisten kehityskulkujen kuvaaminen erilaisilla mallinnusskenaarioilla ei ole nykyisillä koronavirusmuunnoksilla nykyisen kaltaisen väestöimmuniteetin vallitessa mielekäästä. Työikäisessä ja sitä nuoremmissa väestössä tautitaakka on pysytellyt matalalla tasolla jo kuukausia, ja ikääntyneillä sairaalahoitoon joutuminen vuoden 2022 lopulla heijasteli useiden eri hengitystievirusten (mm. influenssa ja RSV) leviämistä, eikä johtunut pelkästään koronavirustartunnoista.

On mahdollista tuottaa skenaarioita, joissa spekuloidaan uuden vakavan virusmuodon ilmaantumisella. Tällaisilla vakavilla skenaarioilla on yleisesti käyttöä pitkän tähtäimen pandemiavarautumissuunnitelmia laadittaessa. Akuutissa päätöksenteossa nämä kuitenkin tulevat herkästi väärin tulkituiksi – vakavan skenaarion hahmottelu nykytilanteessa ei tarkoita, että sillä silloin olisi jokin tiedetty toteutumisen todennäköisyys. Vakava pandeeminen virus ilmaantuu lähes varmuudella määrittelemättömän ajan kuluessa, mutta lyhyellä tähtämellä tällaista ei voi ennustaa.

Vakavan tautitaakan torjumisen kannalta varautuminen nykyisessä epidemiatilanteessa palautuu sairaanhoitojen ikäkohtaisen ilmaantuvuuden seuraamiseen ja rokotteiden tehosteannosten antamiseen tarvittaessa, mikäli ilmaantuvuus lähtee nousuun suojan hiipumisen myötä.



**Kuvio 7.2 Ikäryhmä- ja rokotusstatuskohtainen erikoissairaanhoidon koronaan liittyvien potilastapausten ilmaantuvuus (tapausta per 14 vrk per 100 000). Kaavio käsittää sekä potilaat, joilla korona on päädiagnoosina ("koronan vuoksi"), että potilaat, joilla korona on sivudiagnosina ("koronan kanssa").**

## 7.2 Muiden tahojen skenaarioita

ECDC on julkaissut skenaarioitaan tulevasta viimeksi elokuussa 2022 (ECDC 2022). Tällöin esiteltiin 5 hypoteettista skenaariota: 1. helpottuva epidemiatilanne, 2. jatkuvien uusintainfektioiden aikakausi, 3. pitkä ja juuri hallittavissa oleva talvikausi, 4. pitkä ja vaikea talvikausi sekä 5. uusi pandemia. Pääsyinä sille, että pandemian aiheuttama kuorma vähenisi, olisi ECDC:n mukaan väestön laaja immuniteetti vakavaa tautia vastaan. Skenaarioissa vaihteli se, kuinka paljon aikaisemmat infektiot ja rokotukset estäisivät uusia infektiota. Lisäksi vaihteli se, miten paljon virus muuntuisi ja siten karkaisi rokotesuojan alta. Myös viruksen taudinaiheuttamiskyky voisi vaihdella ja talvisen tautitaakan siedettävyyteen skenaarioissa liitetään myös muiden taudinaiheuttajien (mm. influenssa ja RSV) aiheuttamat sairaalahoitoja lisäävät aallot. Jos virus muuntuisi niin, ettei aikaisempien tartuntojen tai rokotusten suojaa enää olisi, kyseessä olisi käytännössä uusi pandemia.

Työpöperin kirjoittamishetkellä ECDC:n skenaarioista on kulunut 6 kuukautta, ja aikakautta ehkä parhaiten ovat vastanneet skenaariot 1 ja 2. Isossa osassa Eurooppaa aallot ovat olleet varsin rajoittuneita.

Uusintainfektioita ja immuunisuojaa kiertäviä variantteja on ollut, mutta sairaalataakka nousi syksyllä vain kohtalaisesti. Suomessa ikääntyneille ja riskiryhmiin kuuluville on suositeltu syksyn ja talven aikana tehosteannosta, mutta rokotuskattavuus ei ole enää noussut aikaisempien annosten tasolle. Kuolleisuus on loka-kuussa ollut korkealla hyvin ikääntyneiden tartunnan saaneiden parissa. Erikoissairaanhoidossa ja perusterveydenhuollon vuodeosastohoidossa koronapotilaiden keski-ikä on noussut kevästä 2022.

### 7.3 Yhteenveto

- Ennen Covid-19-pandemiaakin merkittävä osa hengitystieinfektioista oli koronavirusten aiheuttamaa
- Nykyisen pandemian aiheuttanut SARS-CoV-2 on laskeutumassa seuraamuksiltaan sekä rokotamisen että laajan leviämisen tuottaman immuniteetin ja viruksen muuntumisen myötä aiempien koronavirusten joukkoon
- Ei ole tuotettu spekulatiivisia mallinnusskenaarioita, joissa käsitellään vakavien virusmuotojen ilmaantumisen seurauksia. Tällaiset skenaariot ovat hyödyllisiä pitkän tähtäyksen varautumissuunnitelmia laadittaessa, mutta ei akuutissa päätöksenteossa.

## 8 Rokotusten taloudellisesta arvioinnista

Koronaviruspandemia on muuttumassa endeemiseksi taudiksi. SARS-CoV-2 tulee aiheuttamaan muiden koronavirusten tapaan infektiotaaltoa. Kausikoronarokotusten kohderyhmiä harkitaan tulevina vuosina myös kustannusvaikuttavuuden perusteella. Tulevan syksyn 2023 rokotussuosituksia varten taloudellista arviointia ei kuitenkaan ehditä tekemään.

Koronarokotukset suojaavat tehokkaasti ja pitkäaikaisesti vakavaa tautimuotoa vastaan. Tehosteannokset parantavat lyhytaikaisesti myös rokotuksen antamaa suojaa tartuntoja vastaan. On mahdollista, että liian tiheästi annetut tai toistetut rokotukset voivat jopa haitata vasta-ainevasteen ja suojan muodostumista. Tämän takia on epävarmaa, onko tehosterokotuksilla saavutettu tartuntojen estyminen vain väliaikaista, siirtääkö tehostaminen tartuntoja vain myöhemmäksi, vai nostaako se peräti tartunnan saamisen riskiä mahdollisesti myöhemmin.

Kun eri kohderyhmien tehosterokotuksia harkitaan väestötasolla, arvioidaan rokottamisella saavutettavissa olevat hyödyt suhteessa mahdollisiin haittoihin (hyöty-haittasuhde). Edellä mainitusta syistä perusterveiden työikäisten tiheästi tai usein toistettuihin rokotusten hyöty-haittasuhteeseen, ja täten myös kustannusvaikuttavuuden arviointiin, liittyy suurta epävarmuutta. Jos vaikuttavuus pitkällä aikavälillä osoittautuisi negatiiviseksi, tehosterokotukset eivät olisi kustannusvaikuttavia vaan jopa haitallisia. Toisaalta, jos suoja vakavaa tautimuotoa vastaan hiipuu, tehosterokotukset olisivat vaikuttavia ja kustannusvaikuttavia. Rokotusten taloudellisen arvioinnin on perustuttava ajantasaiseen infektioepidemiologiseen ja lääketieteelliseen tietoon.

Terveydenhuollon toimenpiteen taloudellinen arviointi voidaan tehdä terveydenhuollon tai yhteiskunnan näkökulmasta. Terveydenhuollon näkökulma tarkoittaa, että toimenpiteen aiheuttamia muutoksia arvioidaan terveydenhuollon kustannuksissa. Toimenpiteeseen käytetään terveydenhuollon resursseja ja toimenpiteen ansiosta vapautuu terveydenhuollon resursseja.

Kansallisen rokotusstrategian mukaan koronarokotuksia tarjotaan lääketieteellisin ja epidemiologisista perusteista. Terveydenhuollon toimenpiteillä on hyötyjä myös terveydenhuollon ulkopuolella. Toimenpiteen arviointi yhteiskunnan näkökulmasta tarkoittaa, että toimenpiteen aiheuttamia muutoksia arvioidaan terveydenhuollon lisäksi myös muilla yhteiskunnan sektoreilla. Kun terveydenhuollon resursseja käytetään toimenpiteeseen, jota perustellaan sen hyödyillä yhteiskunnan muilla sektoreilla (esimerkiksi sairauspoissaolosten vähentyminen), on tärkeää ottaa huomioon toimenpiteen vaihtoehtokustannukset terveydenhuollon näkökulmasta, koska terveydenhuollon budjetti ei ole rajaton. Kun terveydenhuollon rajallisia resursseja käytetään, joudutaan jostain muista terveydenhuollon toimenpiteistä luopumaan.



# 9 Muiden maiden ja instituutioiden koronarokotussuosituksia vuodelle 2023

Kevättalvella 2023 koronan eri variantit kiertävät edelleen maailmaa. Vaikka sairaalahoitoa vaativien koronatapausten ja kuolemien määrä on jatkuvasti vähentynyt, maailman terveysjärjestö ei ole vielä julistanut pandemiaa päättyneeksi. WHO:n rokotusasiantuntijaryhmä SAGE aikoo ajantasaistaa omat koronarokotussuosituksensa maaliskuun lopulla, jonka jälkeen WHO:n Euroopan toimisto antaa oman suosituksensa. Samoin Euroopan tartuntatautiviranomainen ECDC valmistautuu julkaisemaan maaliskuun aikana omat skenaarionsa ja rokotussuosituksensa. Yhdysvalloissa sekä lääkeviranomaisen FDA että kansanterveyslaitos CDC ovat järjestäneet avoimia asiantuntijoiden kuulemistilaisuuksia helmikuun aikana kevään ja syksyn rokotussuositusten kohderyhmistä ja aikatauluista, mutta päätöksiä ei ole vielä tehty. Kuulemistilaisuuksissa esitetyt materiaalit ovat julkisesti saatavilla [FDA:n](#) ja [CDC:n](#) verkkosivuilta.

Kansainvälisiä suosituksia odotellessa usea maa on jo kertonut omista rokotuslinjauksistaan keväälle 2023. Pohjoismaista Tanskan terveysviranomaisen (Sundhedsstyrelsen) antoi koronarokotussuosituksensa 1.2.2023, jonka mukaan kevätkaudella ei suositella lisätehosteannoksia millekään erityisryhmälle. Perusteluina tanskalaiset käyttivät jo saavutettua korkeaa rokotuskattavuutta sekä seroprevalenssia. (Sundhedsstyrelsen 2023.)

Ruotsin terveysviranomaisen antoi suosituksensa 7.2.2023 (Folkhälsomyndigheten 2023a). Sen mukaan Ruotsissa aloitetaan 1.3.2023 lisätehosteiden antaminen 80 vuotta täyttäneille, pitkäaikaishoivakodeissa asuville sekä voimakkaasti immuunipuutteisille niin, että nämä ryhmät saavat lisätehosteita kaksi kertaa vuodessa helmikuun loppuun 2024 asti. 50–79-vuotiaille ja riskiryhmiin kuuluville 18 vuotta täyttäneille suositellaan yhtä vuotuista lisätehosteannosta, mieluiten syksyllä samanaikaisesti influenssarokotusten kanssa. 65–79-vuotiailla sekä 18 vuotta täyttäneillä lääketieteellisiin riskiryhmiin kuuluvilla edellisestä annoksesta pitäisi olla kulunut ainakin 6 kuukautta, ja 50–64-vuotiailla ainakin 9 kuukautta. (Folkhälsomyndigheten 2023b.)

Norja ei ole vielä tehnyt päätöksiä kevään 2023 tehosteannoksien kohderyhmistä. Suosituksia taustatietoineen odotetaan maaliskuun loppuun mennessä.

# Kiitokset

Työpaperin tekemiseen ovat osallistuneet työryhmän lisäksi Anna Solastie (koronaepidemian serologisen väestötutkimuksen analyysit) ja Ulrike Baum (varianttiräätälöityjen koronarokotteiden tehotutkimus). Työryhmä kiittää kaikkia yhteistyöstä ja osallistumisesta kirjoitustyöhön.

## Lähteet

- Ambrosioni J., Bridevaux P.-O., Wagner G. ym.: [Epidemiology of viral respiratory infections in a tertiary care centre in the era of molecular diagnosis, Geneva, Switzerland, 2011–2012](#) *Clinical Microbiology and Infection* 2014 (9):O578–O584
- Andersson N. W., Thiesson E. M., Baum U. ym.: [Comparative effectiveness of the bivalent BA.4-5 and BA.1 mRNA-booster vaccines in the Nordic countries](#) *MedRxiv* 19.1.2023
- Arbel R., Peretz A., Sergienko R. ym.: [Effectiveness of the Bivalent mRNA Vaccine in Preventing Severe COVID-19 Outcomes: An Observational Cohort Study](#) *Europe PMC* 3.1.2023
- Arden K. E., Nissen M. D., Sloots T. P. ym.: [New human coronavirus, HCoV-NL63, associated with severe lower respiratory tract disease in Australia](#) *Journal of Medical Virology* 2005 75(3):455–462
- Bates T. A., McBride S. K., Leier H. C. ym.: [Vaccination before or after SARS-CoV-2 infection leads to robust humoral response and antibodies that effectively neutralize variants](#) *Sci Immunol* 2022 7(68)
- Belik M., Lieder O., Vara S. ym.: [Persistent T cell-mediated immune responses against Omicron variants after the third COVID-19 mRNA vaccine dose](#) *Front Immunol.* 23.1.2023
- Bobrovitz N., Ware H., Ma X. ym.: [Protective effectiveness of previous SARS-CoV-2 infection and hybrid immunity against the omicron variant and severe disease: a systematic review and meta-regression](#) *Lancet* 18.1.2023
- Chalkias S., Harper C., Vrbicky K. ym.: [A Bivalent Omicron-Containing Booster Vaccine against Covid-19](#) *N Engl J Med.* 2022 387(14):1279–1291
- Collier A. Y., Miller J., Hachmann N. P. ym.: [Immunogenicity of BA.5 Bivalent mRNA Vaccine Boosters](#) *N Engl J Med.* 2023 388(6):565–567
- Davis-Gardner M. E., Lai L., Wali B. ym.: [mRNA bivalent booster enhances neutralization against BA.2.75.2 and BQ.1.1](#) *BioRxiv* 1.11.2022
- ECDC: [Long-term qualitative scenarios and considerations of their implications for preparedness and response to the COVID-19 pandemic in the EU/EEA](#) 29.8.2022
- Ekström N., Haveri A., Solastie A. ym.: [Strong Neutralizing Antibody Responses to SARS-CoV-2 Variants Following a Single Vaccine Dose in Subjects With Previous SARS-CoV-2 Infection](#) *Open Forum Infect Dis* 2022 9(12)
- Falsey, A. R., Walsh E. E., Hayden F. G.: [Rhinovirus and coronavirus infection-associated hospitalizations among older adults](#) *The Journal of Infectious Diseases* 2002 185(9):1338–1341
- Fedele G., Trentini F., Schiavoni I. ym.: [Evaluation of humoral and cellular response to four vaccines against COVID-19 in different age groups: A longitudinal study](#) *Front Immunol.* 31.10.2022
- Focosi D., Quiroga R., McConnell S. ym.: [Convergent Evolution in SARS-CoV-2 Spike Creates a Variant Soup from Which New COVID-19 Waves Emerge](#) *Int. J. Mol. Sci.* 2023 24(3), 2264
- Folkhälsomyndigheten 2023a: [Ytterligare en påfyllnadsdos mot covid-19 till hösten för personer 50–64 år](#) 7.2.2023
- Folkhälsomyndigheten 2023b: [Nya rekommendationer för vaccination mot covid-19](#) 1.3.2023
- GeurtsvanGessel C. H., Geers D., Schmitz K. S. ym.: [Divergent SARS-CoV-2 Omicron-reactive T and B cell responses in COVID-19 vaccine recipients](#) *Sci Immunol.* 2022 7(69)
- Haveri A., Solastie A., Ekström N. ym.: [Neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 Omicron variant after third mRNA vaccination in health care workers and elderly subjects](#) *Eur J Immunol.* 2022 52(5):816–824
- Havervall S., Marking U., Svensson J. ym.: [Anti-Spike Mucosal IgA Protection against SARS-CoV-2 Omicron Infection](#) *N Engl J Med.* 2022 387:1333–1336
- Huiberts A. J., de Gier B., Hoeve C. E. ym.: [Effectiveness of bivalent mRNA booster vaccination against SARS-CoV-2 Omicron infection, the Netherlands, September to December 2022](#) *Eurosurveillance* 2023 23(7)
- Hurme A., Jalkanen P., Heroum J. ym.: [Long-Lasting T Cell Responses in BNT162b2 COVID-19 mRNA Vaccinees and COVID-19 Convalescent Patients](#) *Front Immunol.* 22.4.2022
- Jacobsen H., Jiménez V. C., Sitaras I. ym.: [Post-vaccination T cell immunity to omicron](#) *Front Immunol.* 26.7.2022
- Johnson A. G., Linde L., Ali A. R. ym.: [COVID-19 Incidence and Mortality Among Unvaccinated and Vaccinated Persons Aged ≥12 Years by Receipt of Bivalent Booster Doses and Time Since Vaccination — 24 U.S. Jurisdictions, October 3, 2021–December 24, 2022](#) *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2023 72(6):145–152
- Kurhade C., Zou J., Xia H. ym.: [Low neutralization of SARS-CoV-2 Omicron BA.2.75.2, BQ.1.1 and XBB.1 by parental mRNA vaccine or a BA.5 bivalent booster](#) *Nat Med.* 2023 29(2):344–347
- Lasrado N., Collier A. Y., Miller J. ym.: [Waning Immunity Against XBB.1.5 Following Bivalent mRNA Boosters](#) *BioRxiv* 23.1.2023
- Lin D.-Y., Xu Y., Gu Y. ym.: [Effectiveness of Bivalent Boosters against Severe Omicron Infection](#) *N Engl J Med* 2023 388:764–766
- Link-Gelles R., Ciesla A. A., Fleming-Dutra K. E. ym.: [Effectiveness of Bivalent mRNA Vaccines in Preventing Symptomatic SARS-CoV-2 Infection — Increasing Community Access to Testing Program, United States, September–November 2022](#) *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2022 71(48):1526–1530
- Link-Gelles R., Ciesla A. A., Roper L. E. ym.: [Early Estimates of Bivalent mRNA Booster Dose Vaccine Effectiveness in Preventing Symptomatic SARS-CoV-2 Infection Attributable to Omicron BA.5- and XBB/XBB.1.5-Related Sublineages Among Immunocompetent Adults — Increasing Community Access to Testing Program, United States, December 2022–January 2023](#) *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2023 72(5):119–124

- Malato J, Ribeiro R. M., Fernandes E. ym.: [Stability of hybrid versus vaccine immunity against BA.5 infection over 8 months](#) *Lancet Infect Dis.* 2023 23(2):148-150
- Maringer Y., Nelde A., Schroeder S. M. ym.: [Durable spike-specific T cell responses after different COVID-19 vaccination regimens are not further enhanced by booster vaccination](#) *Sci Immunol.* 2022 7(78)
- Marking U., Bladh O., Havervall S. ym.: [7-month duration of SARS-CoV-2 mucosal immunoglobulin-A responses and protection](#) *Lancet Infect Dis.* 2023 23(2):150-152
- Miller J., Hachmann N. P., Collier A. Y. ym.: [Substantial Neutralization Escape by SARS-CoV-2 Omicron Variants BQ.1.1 and XBB.1](#) *N Engl J Med.* 2023 388(7):662-664
- Mitsi E., Diniz M. O., Reiné J. ym.: [Long-term respiratory mucosal immune memory to SARS-CoV-2 after infection and vaccination](#) *BioRxiv* 25.1.2023
- Mäkelä M. J., Puhakka T., Ruuskanen O. ym.: [Viruses and bacteria in the etiology of the common cold](#) *Journal of Clinical Microbiology* 1998 36(2):539-542
- Offit P. A.: [Bivalent Covid-19 Vaccines - A Cautionary Tale](#) *N Engl J Med.* 2023 388(6):481-483
- Poukka E., Goebeler S., Nohynek H. ym.: [Bivalent booster effectiveness against severe COVID-19 outcomes in Finland, September 2022 - January 2023](#) *MedRxiv* 5.3.2023
- Qu P., Faraone J. N., Evans J. P. ym.: [Extraordinary Evasion of Neutralizing Antibody Response by Omicron XBB.1.5, CH.1.1 and CA.3.1 Variants](#) *BioRxiv* 17.1.2023
- Reinscheid M., Luxenburger H., Karl V. ym.: [COVID-19 mRNA booster vaccine induces transient CD8+ T effector cell responses while conserving the memory pool for subsequent reactivation](#) *Nat Commun.* 2022 13(1):4631
- Shrestha N. K., Burke P. C., Nowacki A. S. ym.: [Effectiveness of the Coronavirus Disease 2019 \(COVID-19\) Bivalent Vaccine](#) *MedRxiv* 19.12.2022
- Solastie A., Nieminen T., Ekström N. ym.: [Changes in SARS-CoV-2 seroprevalence and population immunity in Finland, 2020–2022](#) *MedRxiv* 23.2.2023
- Sundhetsstyrelsen: [Der er ikke behov for flere booster-stik mod covid-19 i denne sæson](#) 1.2.2023
- Surie D., DeCuir J., Zhu Y. ym.: [Early Estimates of Bivalent mRNA Vaccine Effectiveness in Preventing COVID-19–Associated Hospitalization Among Immunocompetent Adults Aged >65 Years — IVY Network, 18 States, September 8–November 30, 2022](#) *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2022 71(5152):1625–1630
- Tarke A., Coelho C. H., Zhang Z. ym.: [SARS-CoV-2 vaccination induces immunological T cell memory able to cross-recognize variants from Alpha to Omicron](#) *Cell* 2022 185(5):847-859
- Tenforde M. W., Weber Z. A., Natarajan K. ym.: [Early Estimates of Bivalent mRNA Vaccine Effectiveness in Preventing COVID-19–Associated Emergency Department or Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Immunocompetent Adults — VISION Network, Nine States, September–November 2022](#) *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2022 71(5152):1616–1624
- THL: [SARS-CoV-2-koronaviruksen genomiseranta](#) 24.2.2023
- UKHSA 2023a: [SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England](#) 10.2.2023
- UKHSA 2023b: [COVID-19 vaccine surveillance report Week 5](#) 2.2.2023
- van Gageldonk-Lafeber A. B., Heijnen M.-L. A., Bartelds A. I. M. ym.: [A case-control study of acute respiratory tract infection in general practice patients in The Netherlands](#) *Clinical Infectious Diseases* 2005 41(4):490-497
- Wang Q., Bowen A., Valdez R. ym.: [Antibody responses to Omicron BA.4/BA.5 bivalent mRNA vaccine booster shot](#) *BioRxiv* 24.10.2022
- WHO 2023a: [Tracking SARS-CoV-2 variants](#). Viitattu 3.3.2023
- WHO 2023b: [XBB.1.5 Updated Rapid Risk Assessment](#) 25.1.2023
- Wu Y., Kang L., Guo Z.: [Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains](#) *JAMA Netw Open.* 2022 5(8)