

Vaccinsvar hos äldre/SÄBO studien

29 maj 2024, Anders Johansson, professor i infektionssjukdomar



UMEÅ UNIVERSITET

Institutionen för klinisk mikrobiologi 901 87 Umeå

www.umu.se

Översikt av gamla medicinska observationer om immunitet hos äldre

- Immunförsvaret blir långsammare. Detta ökar risk att bli sjuk. Vacciner kanske inte fungerar lika bra eller ger kortare skyddstid.
- Större risk för autoimmun sjukdom. Immunsystemet kan av misstag attackera och skadar eller förstör friska kroppsvävnader.
- Långsammare infektionsläkning. Brukar förklaras med att det finns "färre immunceller" i kroppen för att åstadkomma läkning.
- Immunförsvarets förmåga att upptäcka och korrigera celldefekter minskar. Kan resultera i en ökad risk för cancer.

Exempel på händelser:

- Ökad mottaglighet för luftvägsinfektioner
- Reaktivering av kroniska virusinfektioner (t.ex. bältros)
- Nedsatt vaccinsvar
- Predisposition för vävnadinflammation
- Aterosklerotisk sjukdom med inflammationspåslag
- Neurodegenerativ sjukdom med inflammation
- Sämre sårhäkning
- Otillräckligt skydd mot maligniteter

Immunsystemet del av större system som åldras - koppling mellan immunosenescens och annan senescens

- Åldrande är associerat med erosion av många ”system”
- På organismnivå, organnivå, cellnivå osv.
- Termen immunosenescens används för att beskriva immunitetsförändringar under åldrande
- Immunförsvaret är sammankopplat med andra system som också åldras, immunceller finns i alla organ och recirkulerar i blodbanan
- Det är oklart vilka signaler som utlöser senescens i immunceller (i) åldrande i sig, (ii) specifikt svar på patogener, (iii) underliggande tillstånd/sjukdomar, eller (iv) ökat inflammationspåslag

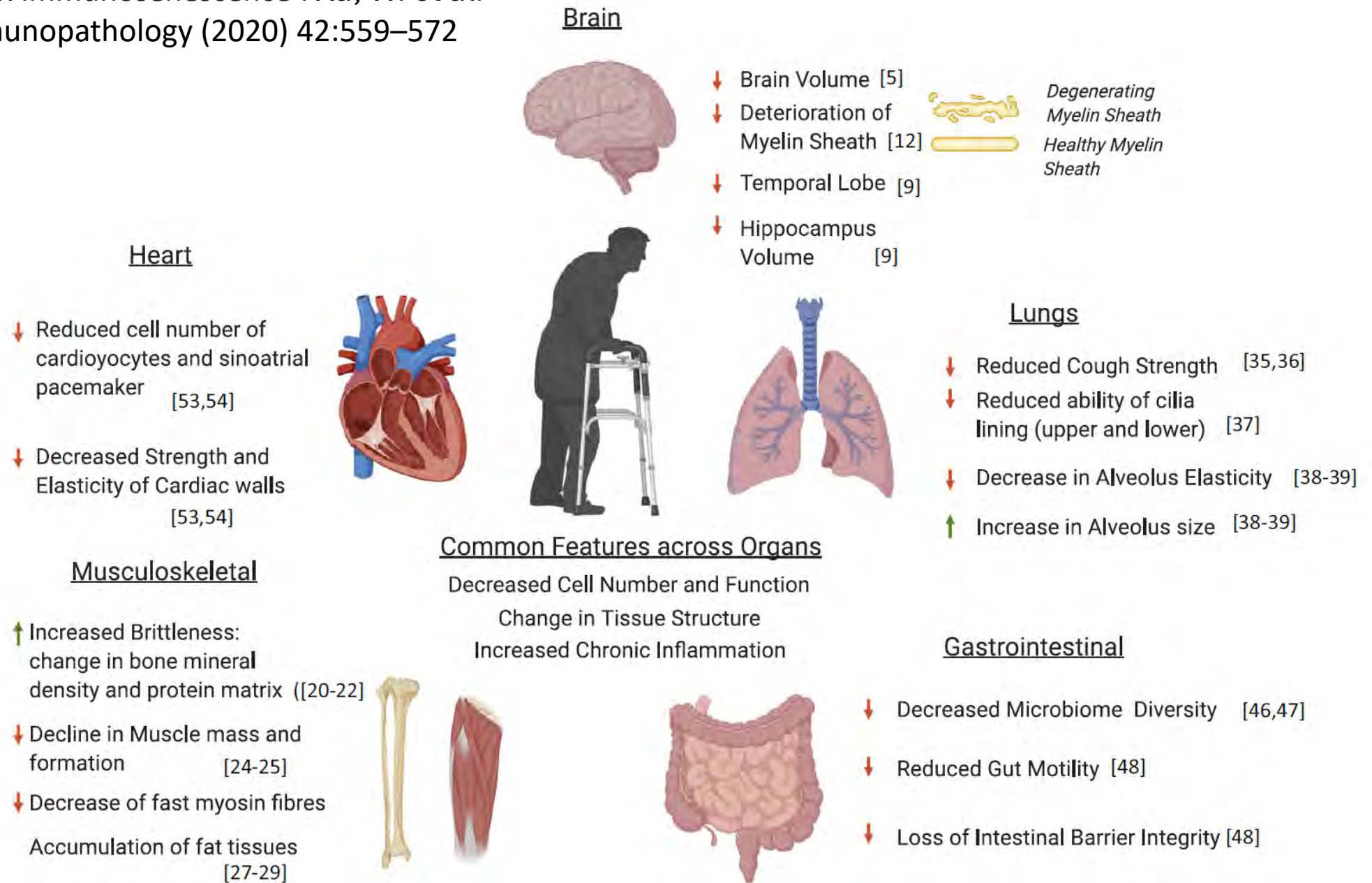


Fig. 1 Age-related deterioration in function of various organ systems during human aging (created with [BioRender.com](https://www.biorender.com))

T CELL



Loss of replicative capacity (elevated expression of CD57, KLRG-1, Tim-3, CD45RA)

Reduced hematopoiesis

Prolific producers of IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ , IL-10, TGF- β [69-71]

B CELL



Decline of total and naive B cells

Decline in clonal diversity

Decline in efficiency of antibody response [80]

NK CELL



Loss of chemokine productivity

Loss of cytokine productivity

Loss of cytotoxicity

Loss of proliferative capacity [67]

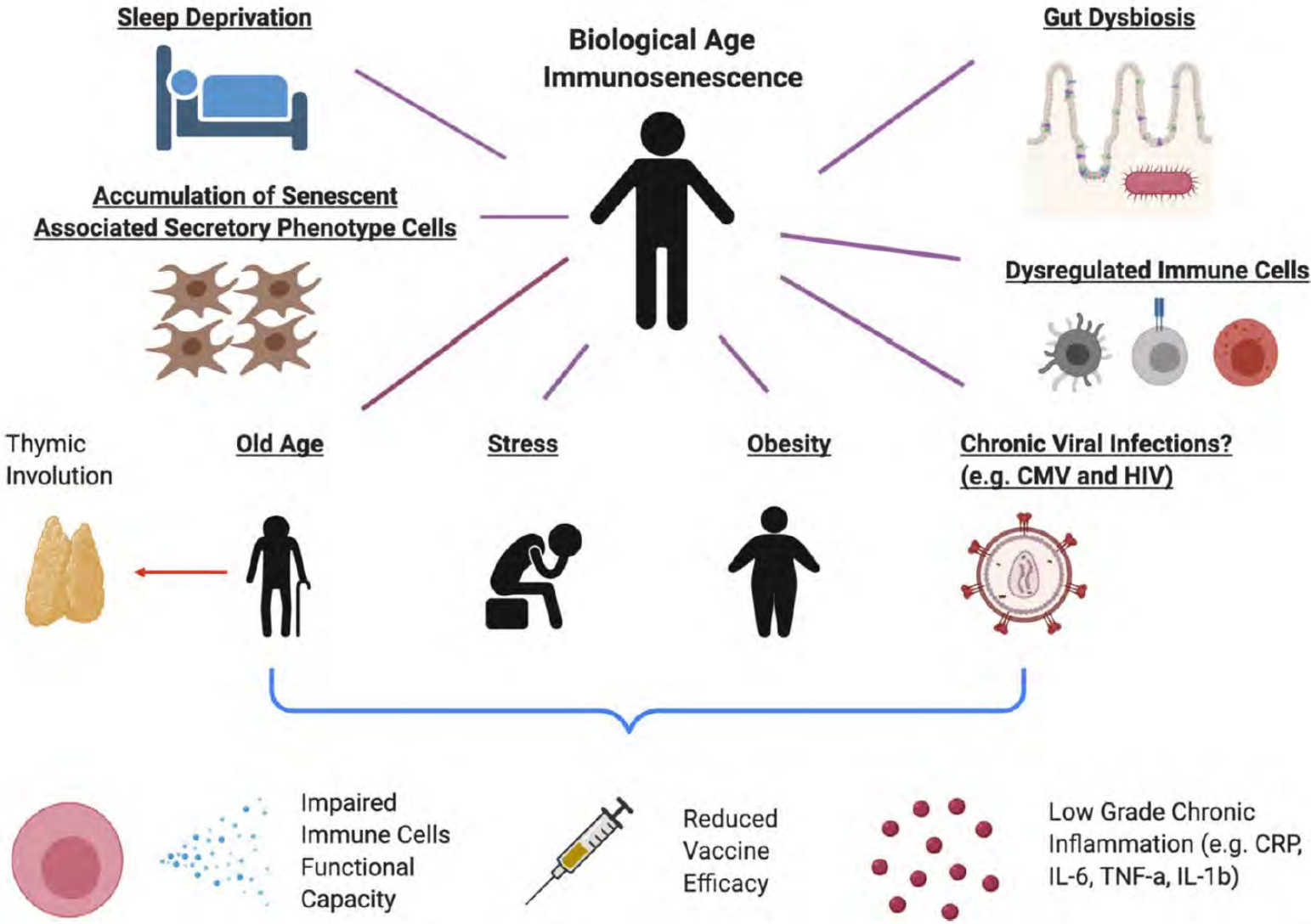
NEUTROPHILS



Decline in phagocytic and chemotactic capacity [81,82]

Samtidigt:
Immunceller, särskilt
lymfocyter, kan
fortsatt differentiera
som svar på att de
antigenstimuleras

En modern holistisk syn på immunsenesescens



Minskning av cellantal och cellkvalitet, gradvis förändring av vävnadsorganisationen i alla organsystem och en ökning av kronisk inflammation. Nedreglering av autofagi och mitofagi. Detta tillåter fler skadade celler, mer DNA och cellskador, ROS och oxidativ stress.

[112-117]

Fig. 3 Various external stressors that results in biological age-related immunosenescence (created with BioRender.com)

Ökat medicinskt intresse för åldrande i takt med att allt fler blir äldre

- Immunosenscens pekas ofta ut för att förklara minskat vaccinsvar hos äldre vuxna.
- Men det är inte alla äldre som visar minskat vaccinsvar och många äldre vuxna behåller ett fullt fungerande immunsystem under ålderdomen.

Vad har vi lärt oss efter 3 år i
SÄBO-studien?

Study design and population

- Observational open cohort study,
 - start Sept 2021 just before adm. of dose 3 mRNA-vaccine
- Repeated blood sampling, 3 mo. intervals
 - Capillary blood at large scale
 - Venous sampling before/after vaccination at smaller scale
- Immunology analyses + register follow-up
- Outcomes:
 - Mortality, PCR-verified Covid-19, immune responses, (influenza and RS-virus 2023)



Groups M. Forsell and A. Johansson
Collaboration with five Healthcare Regions,
Lund University, Folkhälsomyndigheten

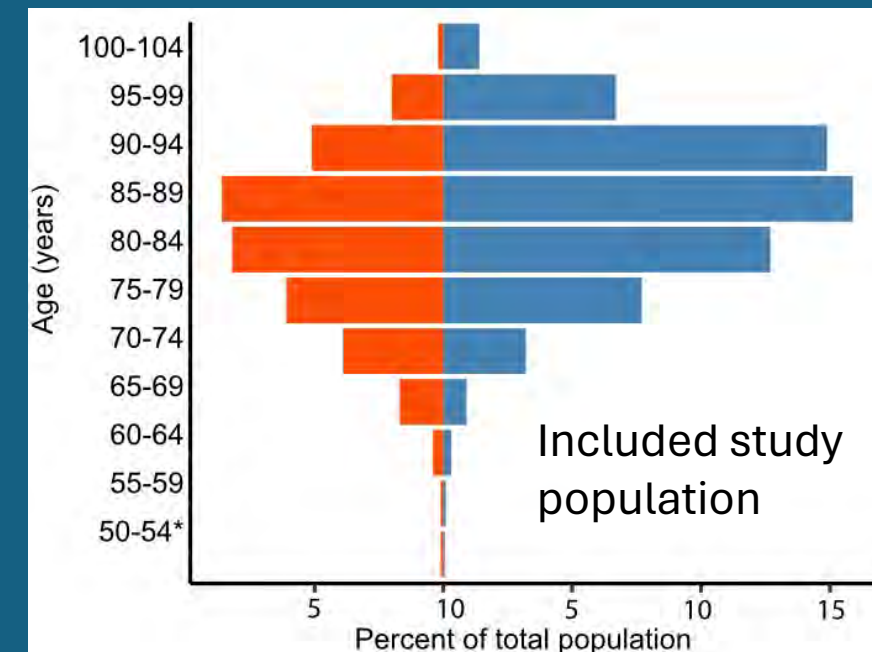


UMEÅ
UNIVERSITET

80 000 individuals live in nursing homes 80% >80 y-old, ca 80% with dementia

Pre-Covid median survival 22 months after moving in, 20% dies within 6 months

45% of all Covid-19-associated deaths among all >70 y-olds in Sweden (N=1,500,000)



Därför görs studierna

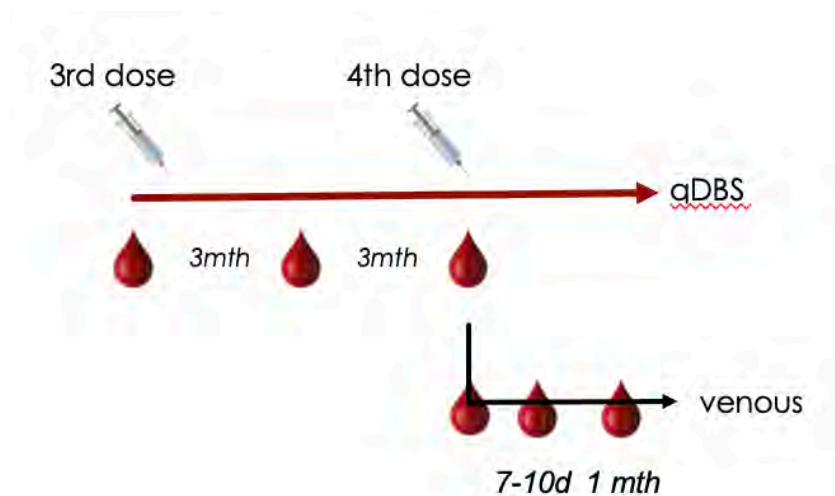
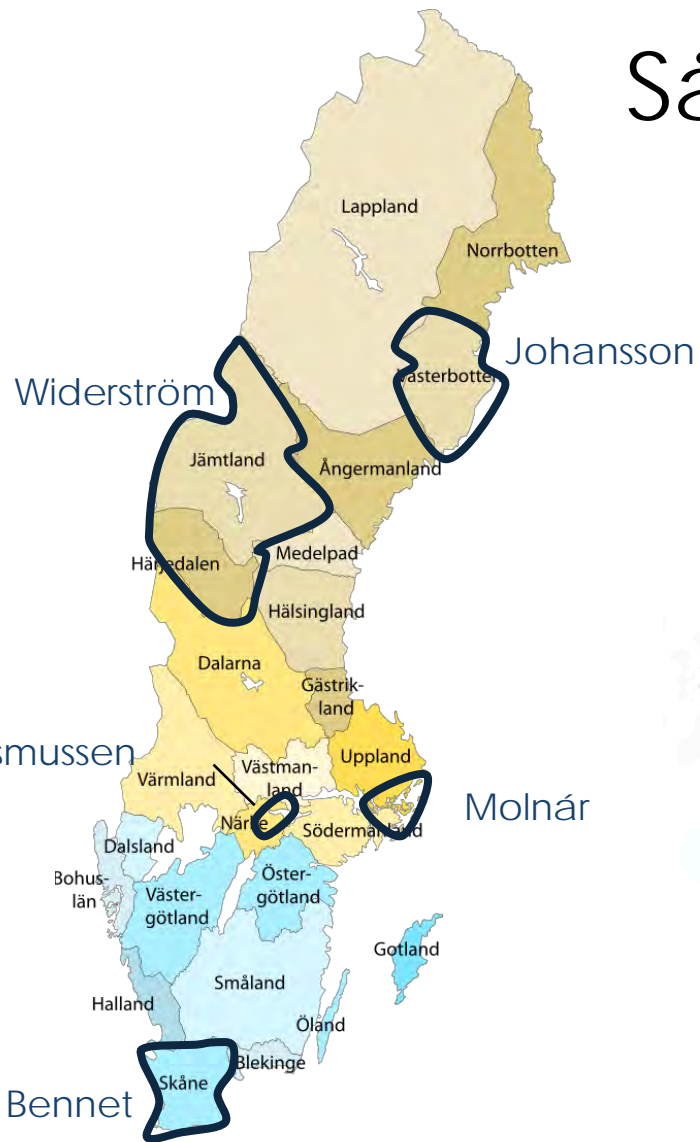
För att förstå

hur mycket infektioner har brukare och är de farliga eller milda
planering av vaccinering så doser inte blir för ofta eller sällan
är nya vacciner bättre än de gamla för personer på säbo
bidra till att vård och omsorg på säbo utvecklas

Det finns 4 ggr så många brukare på säbo som patienter på sjukhus varje dag – ändå görs väldigt lite forskning på säbo för att förbättra vården och vardagen för brukare

Så här går det till i praktiken

Förse Folkhälsomyndigheten med uppdaterade data över tiden
Förstå hur vanligt det är med utbrott



Registerdata

Nationella vaccinregistret
Sminet
Socialstyrelsen
Senior alert
SCB
Med flera (20 register)

SARS-CoV-2-specifika immunsvar

Hur går det till på boendet?

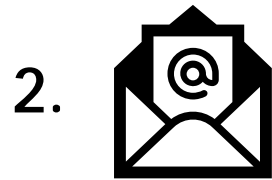
Informera brukare/anhörig om studien



Signera att man givit information

(eller brukare själv signerar)

Skicka lista på aktuella deltagare, ta bort avlidna



Listan används för att skicka ut provtagningskort

Provtagningskortet till varje person kommer med posten till boendet



Personal assisterar vid provtagning i fingret

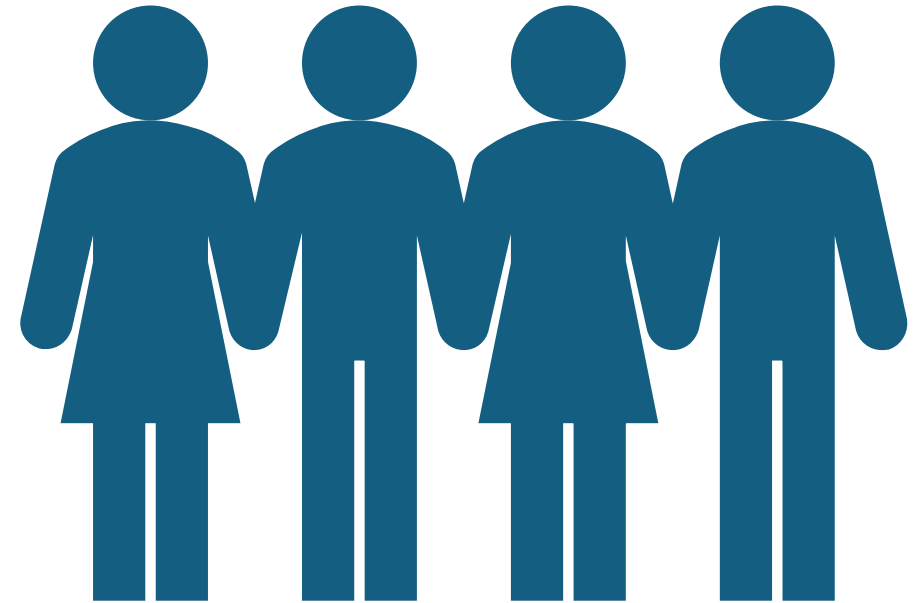
Provsvar skickas till personen som provtagits



Svaret är enkelt och styr inte vaccinering för individen – hjälper beslut på gruppnivå

Bygger på att många hjälps åt

- Brukare
- Undersköterskor
- Vårdbiträden
- Sjuksköterskor
- Anhöriga och vänner
- Läkare
- Chefer inom kommunal vård- och omsorg
- Vårdhygien och Smittskydd
- Forskare



Verklighetsnära forskning på säbo är bra för många



- **Vårdgivare** visar att de är seriösa avseende att skapa hög kvalitet för brukare och visar att de också ger utbildning till sina anställda



- **Vård/omsorgspersonal** kan tycka det är intressant att bidra och lära sig mer om infektioner



- **Brukare** är intresserade av sin egen hälsa (de får provsvar och information om vacciner) och några av dem vill hjälpa till med forskning genom att delta



- **Nationella myndigheter** får övervakning av hälsa bland personer på säbo

Det skulle gå att skapa bättre övervakning genom att ge personal mer utbildning att känna igen infektioner – empowerment – forskningen kan stå för utbildningen



Karin Tegmark Wisell · 2:a
Generaldirektör Folkhälsomyndigheten
16 tim · Redigerad · 🌐

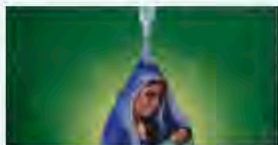
+ Följ ...

Fler och tätare vaccindoser minskar dödligheten i covid-19 på äldreboenden.

Genom samarbetet med [Umeå universitet](#) har Folkhälsomyndigheten under pandemins förlopp fått mycket bra vägledning i hur vi genom vaccinationsrekommendationerna på bästa sätt skyddar våra mest sköra i samhället. Tack Umeå Universitet för samarbetet och tack Anders Johansson, [Mattias Forsell](#), [Kim Blom](#) med flera medverkande i detta arbete för en mycket värdefull analys. Särskilt tack till alla SÄBO, boende och personal för ert bidrag till genomförandet. Och roligt att analysen nu publicerats i Lancet Infectious Diseases: <https://lnkd.in/dhdbSCvW>

- Genom nära samarbete mellan lärosäten och policyskapande myndigheter kan forskning få ett direkt genomslag i det faktiska handlandet.
- I Sverige har vi rekommenderat påfyllnadsdoser var 6:e månad till boende på SÄBO och de i befolkningen som är 80 år och äldre, vilket skiljer sig från flera andra länder.
- Upprepade påfyllnadsdoser med vaccin mot covid-19 ger ett bra skydd för boende på SÄBO och minskar dödligheten i covid-19.
- Påfyllnadsdoser har varit avgörande för att skydda dessa grupper.

Se gärna även övriga publicerade sammanställningar i vetenskapliga tidskrifter som är och varit viktiga i vår pandemihantering: <https://lnkd.in/drwzvZx4>

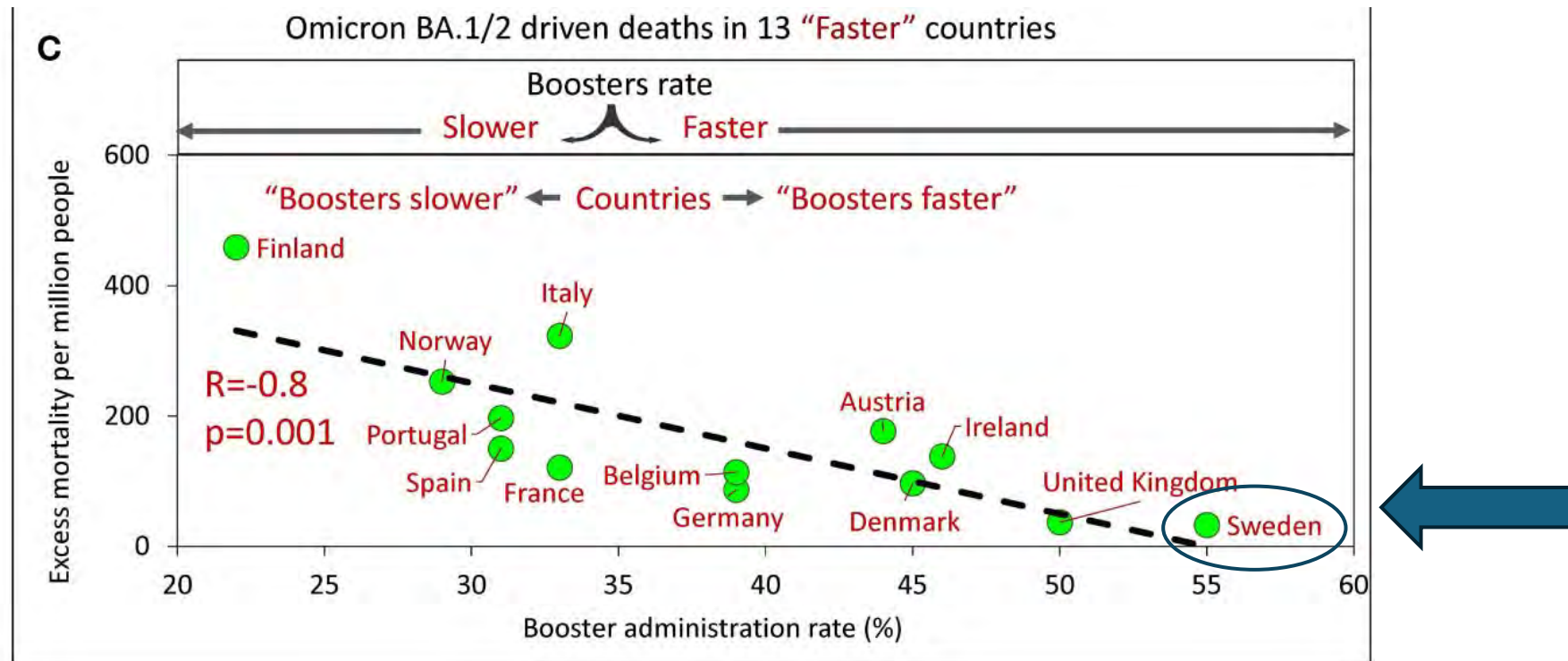


SARS-CoV-2-related mortality decrease in nursing home residents given multiple COVID-19 boosters

sciencedirect.com · 4 minuters läsning

Studien hjälper besluten om vaccinering och hjälp brukarna

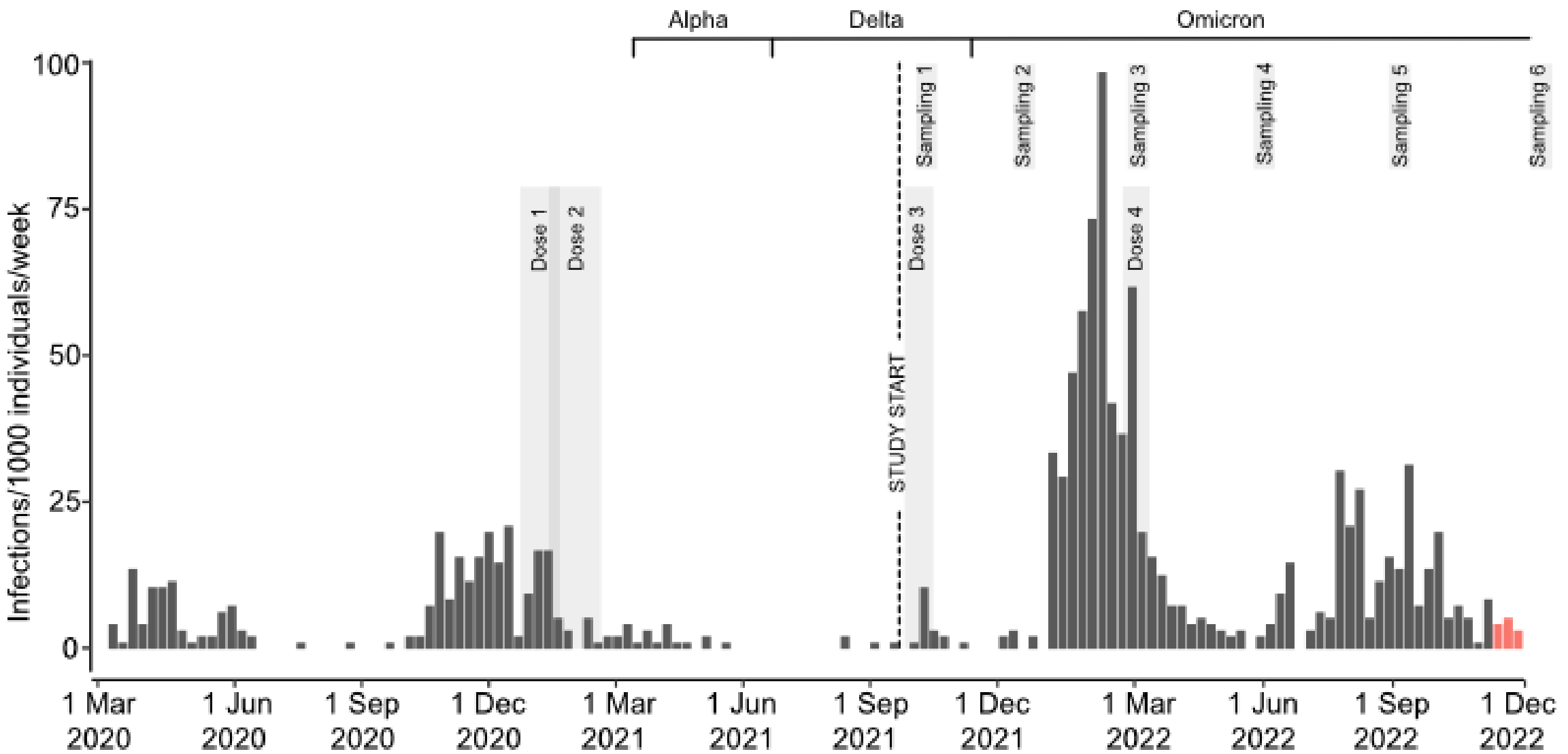
Studien har bidragit till tätare påfyllnadsdoser – det var bra



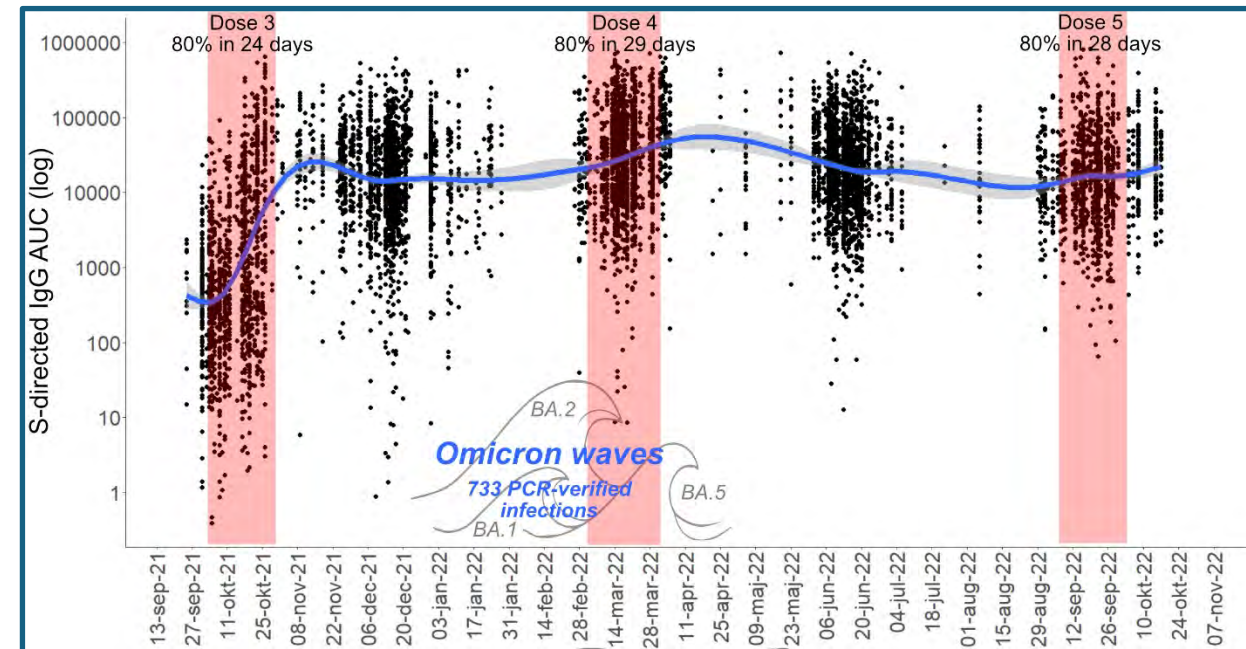
Lägre dödlighet i länder med bättre fart på att ge påfyllnadsdoser

Vi studerade först vaccinsvar
och mortalitet efter dos 3 av
mRNA vaccinet på särskilda
boenden

Epidemiologi, provtagning och vaccinering i säbo-kohorten

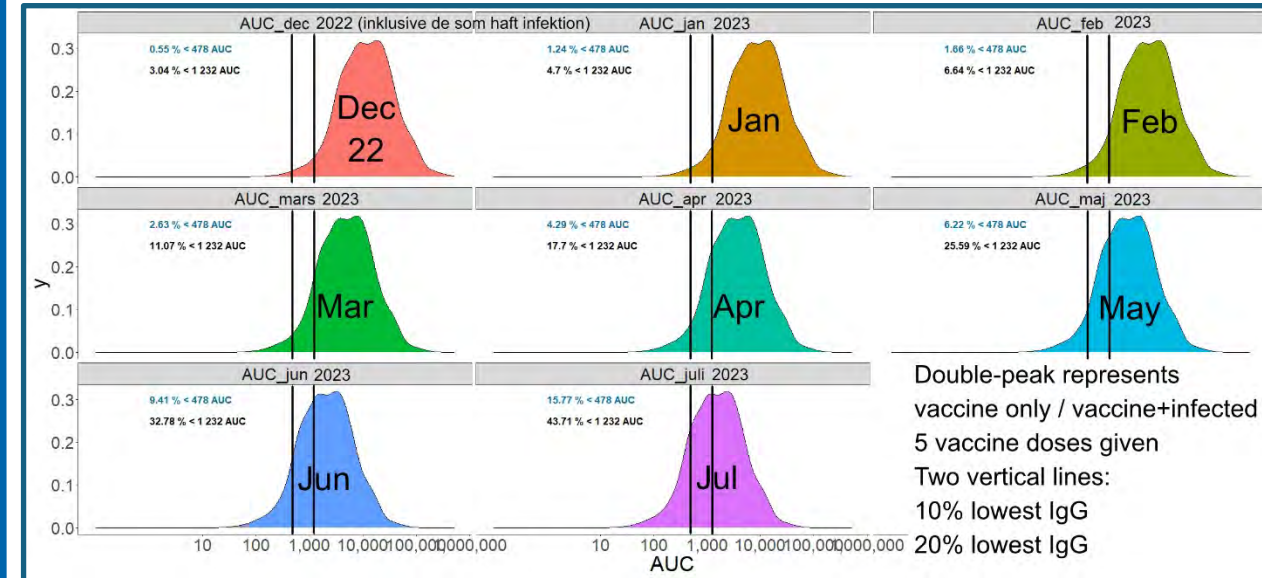


Population-level S-directed IgG over calendar time in nursing home residents



- Statistical modelling adjusted for day of vaccination:
- 3rd dose increased S-directed AUC x 99
- 4th dose increased AUC x 4
- Half-life of vaccine-induced IgG was 72 days
- Same half-life after dose 3 and dose 4
- Same 30-day covid-mortality after dose 3 and 4 (9%)

Folkhälsomyndigheten asked for 2023 IgG projections at population level



- The projection is a "worse-case scenario" under various assumptions:
- No further boosting from mild infections
- S-directed IgG continuously is a correlate of protection
- IgG-levels post dose 3 correspond with levels post dose 5
- Near future: infection-fatalities post dose 5 and 6

3012 nursing home residents from 114 nursing homes were enrolled Sept 2021 to April 2022

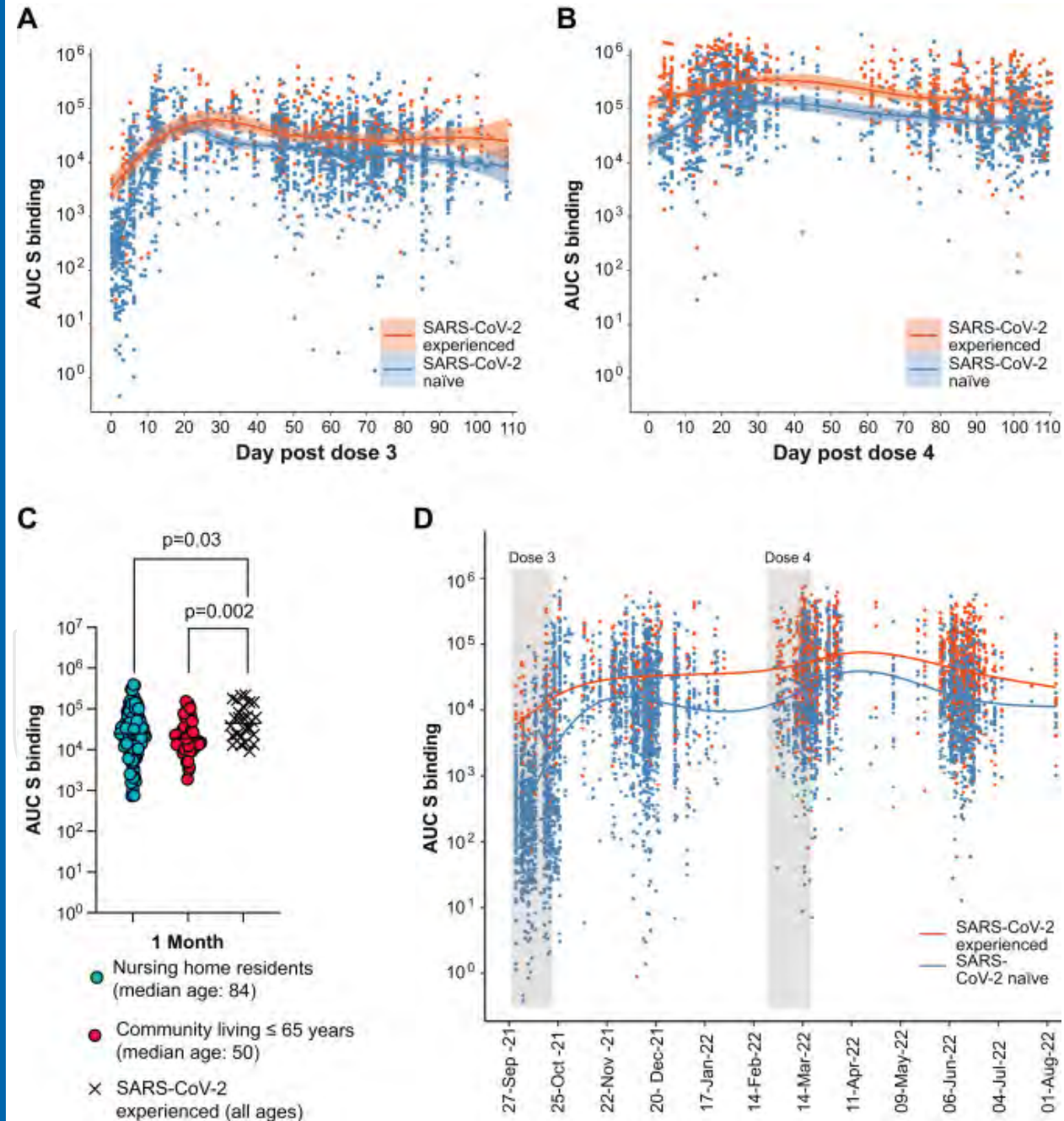
Observational study, capillary sampling every 3rd month

Outcomes: humoral immune responses, SARS-CoV-2 infection as determined by RT-PCR-pos, SARS-CoV-2-associated mortality death within 30 d after infection

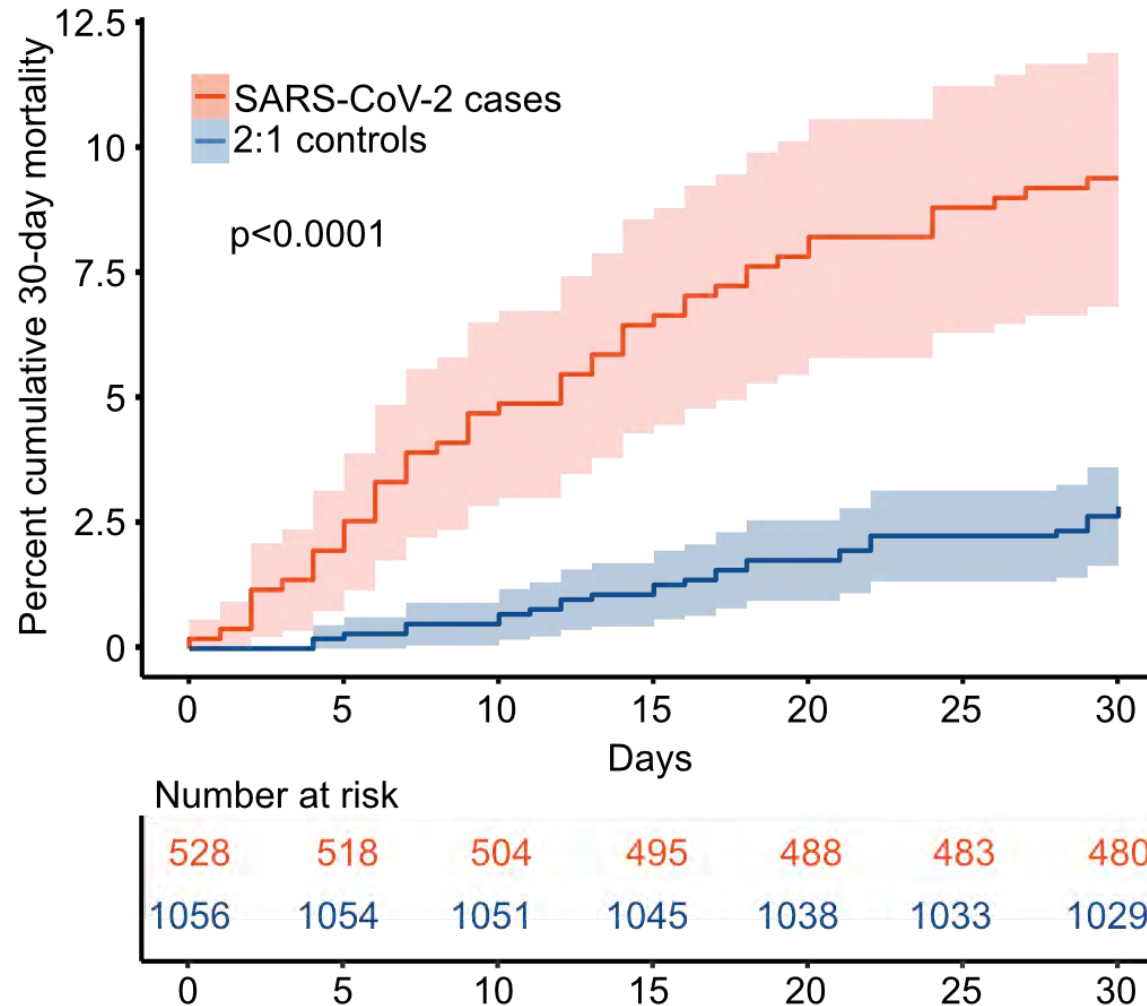
We found a mean anti-S IgG decline between day 20 and 80 post dose 3 at 1.3%

Using individual results, we predicted anti-S IgG at day 60 post dose 3

Performed analyses of mortality



”30-day SARS-CoV-2 mortality” (case = pos PCR)



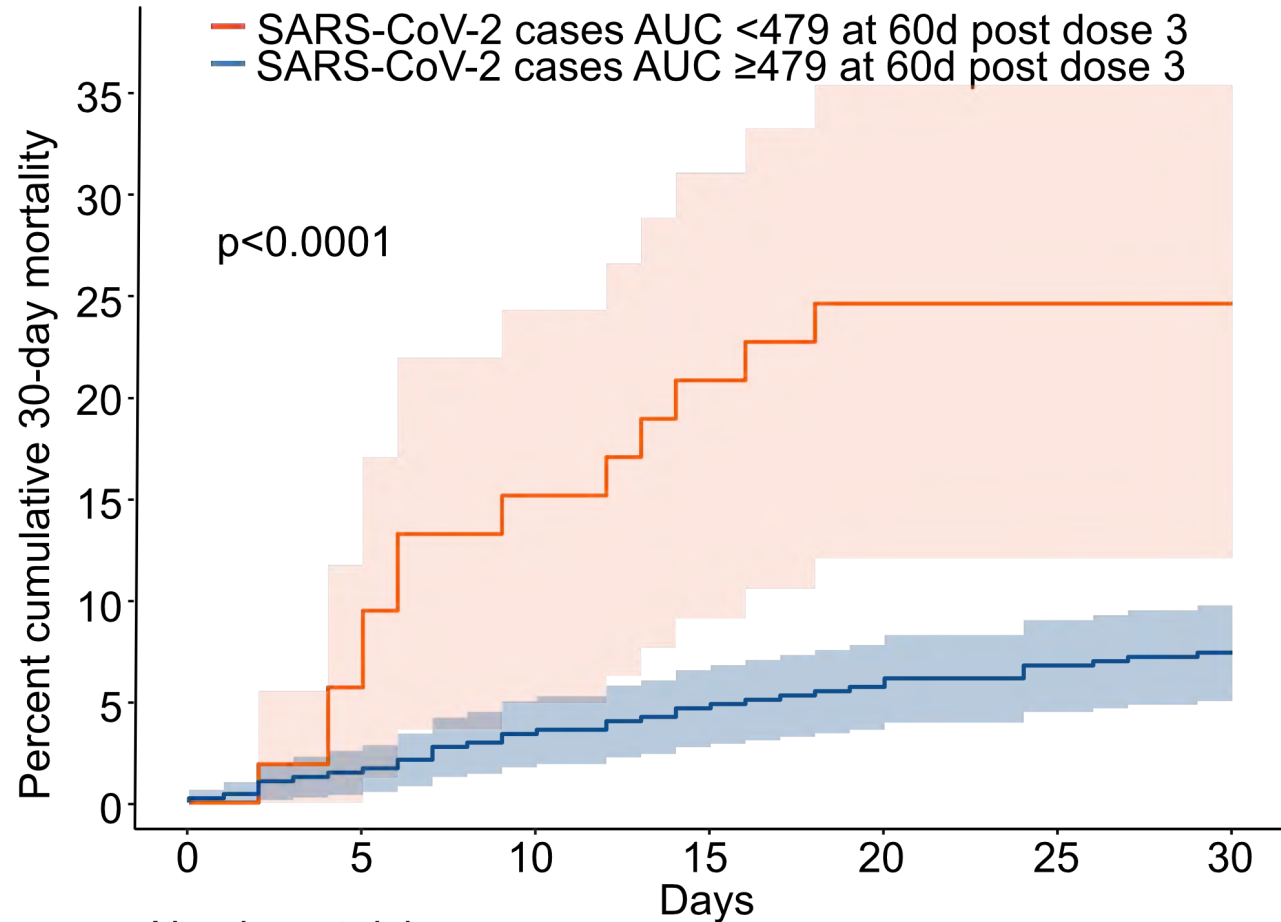
Jämförelse oberoende av antikropps nivå

Individer utan tidigare infektion post dos 3 + dos 4 (ingen skillnad i 30d mortalitet post dos 3 och 4)

Kontroller är samplade ± 5 d från varje case

9% mortalitet bland cases

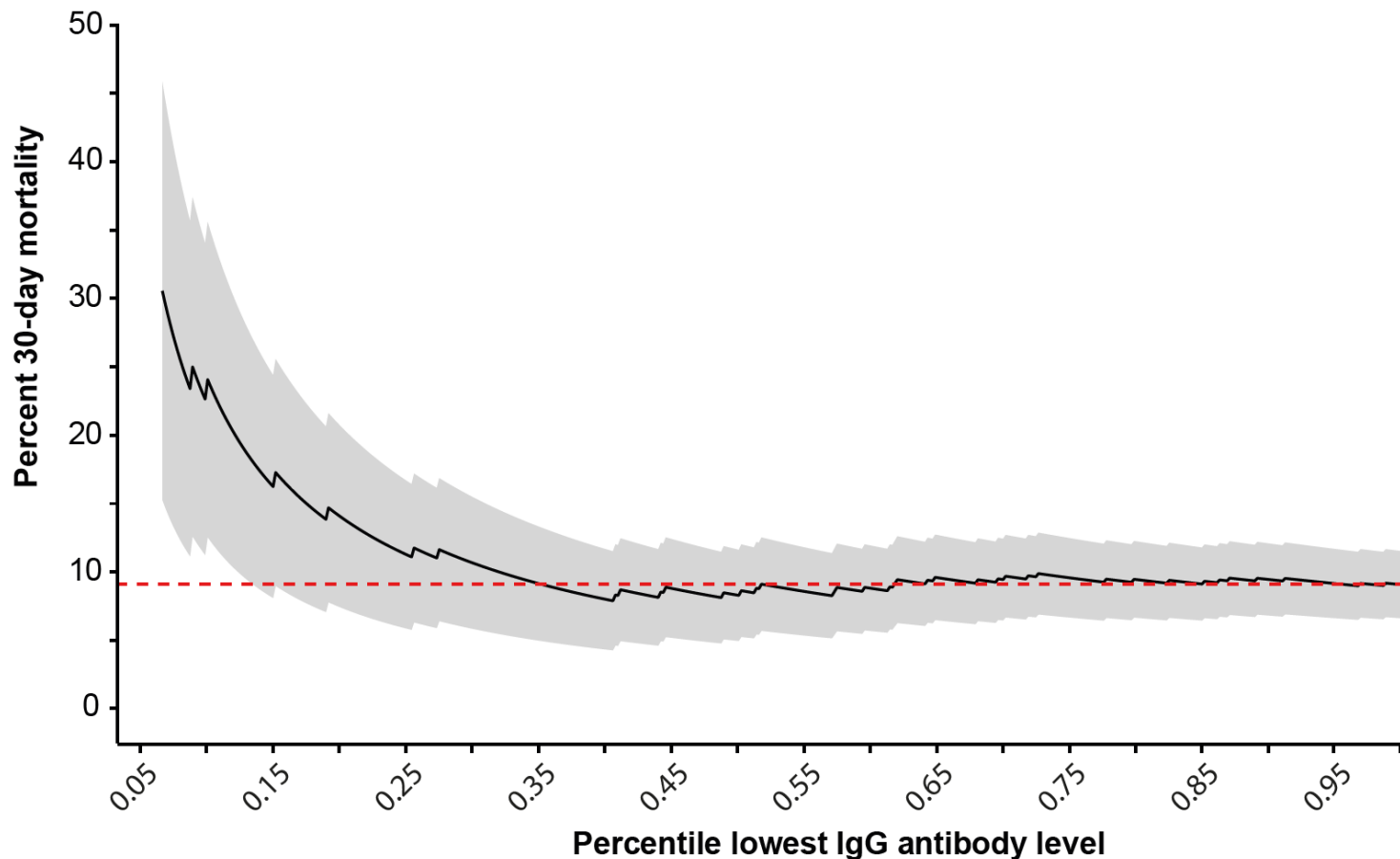
Kontext: Influensa 30d mortalitet är liknande



Number at risk

53	50	45	42	40	40	33
475	468	459	453	448	443	440
0	5	10	15	20	25	30

Vaccine-induced immune correlate of protection among Swedish nursing home residents



- >3000 individuals in 114 nursing homes included; median 86 y-olds
- 528 cases infected post dose 3 and previously Covid-19-naïve + well-timed IgG available
- Figure left: Covid-19-associated 30-day mortality vs. S-directed IgG 60d post dose 3
- **Vaccine-induced IgG provides a correlate of protection against fatal infection**

Vikström L, et al. *Lancet Reg Health Eur* 2023: 100646.



UMEÅ
UNIVERSITET

Cox proportional-hazards model to investigate multiple factors associated with 30-day mortality.

We use individual S- antibody levels projected to 60d after dose 3. In this model, we use the 10% lowest to define “low responders” (AUC <479 at 60d post dose 3)

Factor	Hazard ratio	Statistic (Log rank test)	p-value
S IgG AUC <479 at day 60	3.61	3.94	<0.0001
Primary infection with SARS-CoV-2	2.70	3.96	<0.0001
Male gender	2.19	2.36	0.0086
One year increase in age	1.04	2.30	0.0216

We found no interaction effect between low IgG and a primary infection.

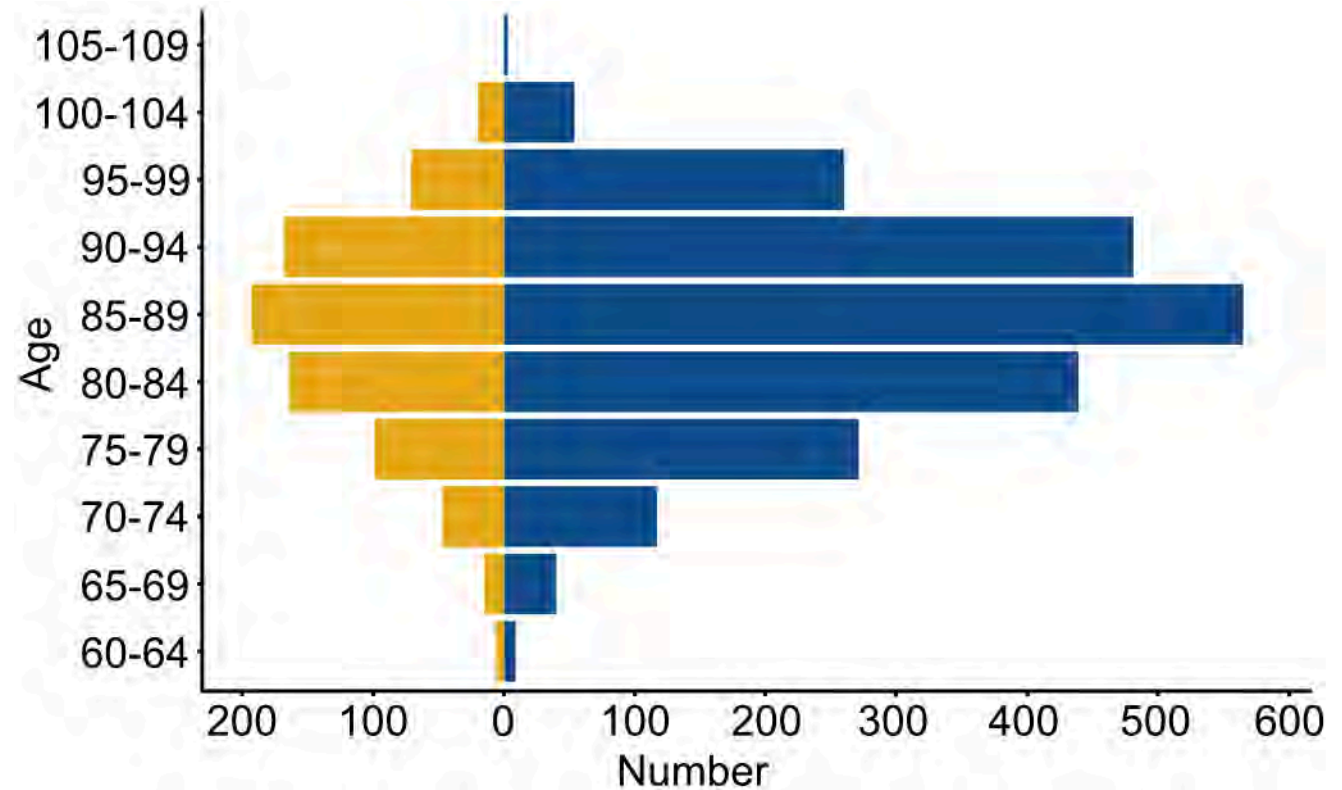
Continuous mortality benefits from COVID-19 boosters to old and frail adults: an observational study up to six vaccine doses

Kim Blom, Peter Fjällström, Christian Molnár, Mikael Åberg, Linnea Vikström, Julia Wigren-Byström, Louise Bennet, Micael Widerström, Gunlög Rasmussen, Jonas Klingström, Mattias NE Forsell, Anders F Johansson

Here, we performed an extended mortality analysis for 3029 adults of this vulnerable population 28 September 2021 - 31 May 2023

Characteristics of the study population, vaccinations, and infections			
		Full cohort N=3029	Infected cohort N=785*
Median age (range) -yr		87 (42–106)	86 (42–104)
Female sex -no. (%)		1937 (63.9)	499 (63.6)
Vaccination status at start			
Period 1 -no. (%)			
	Dose 2	2980 (98.4)	779 (99.2)
	Dose 3	6 (0.002)	1 (0.001)
Vaccination status at end			
Period 1 -no. (%)			
	Dose 3	3029 (100)	785 (100)
	Dose 4	2363 (78.0)	697 (88.8)
Vaccination status at end			
Period 2 -no. (%)			
	Dose 4	2574 (85.0)	738 (94.0)
	Dose 5	2118 (70.0)	652 (83.1)
	Dose 6	1142 (37.7)	373 (47.5)
First SARS-CoV-2 infection			
	Period 1	597	395
	Period 2	552	390

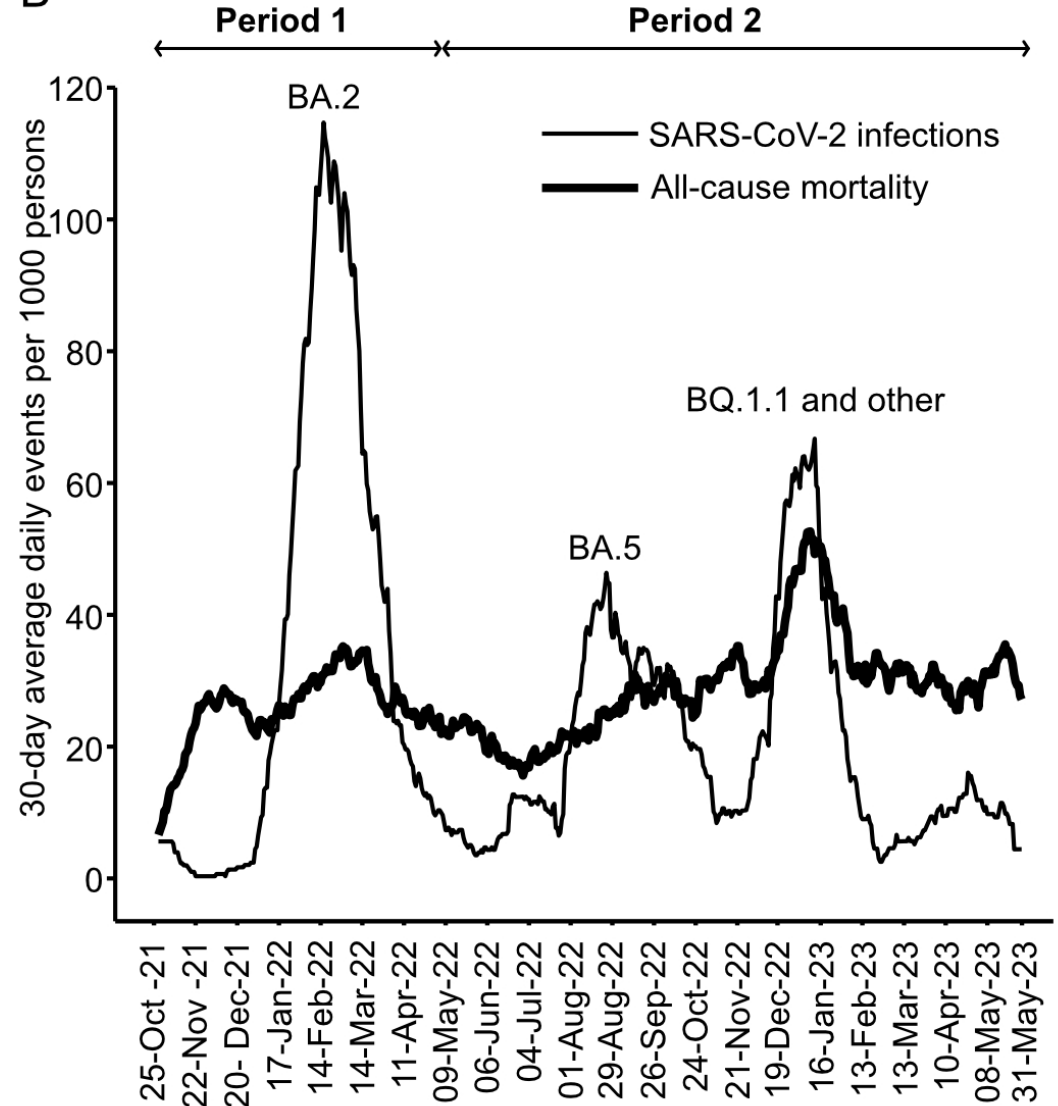
* Nursing home residents with a first-time PCR-verified SARS-CoV-2 infection.



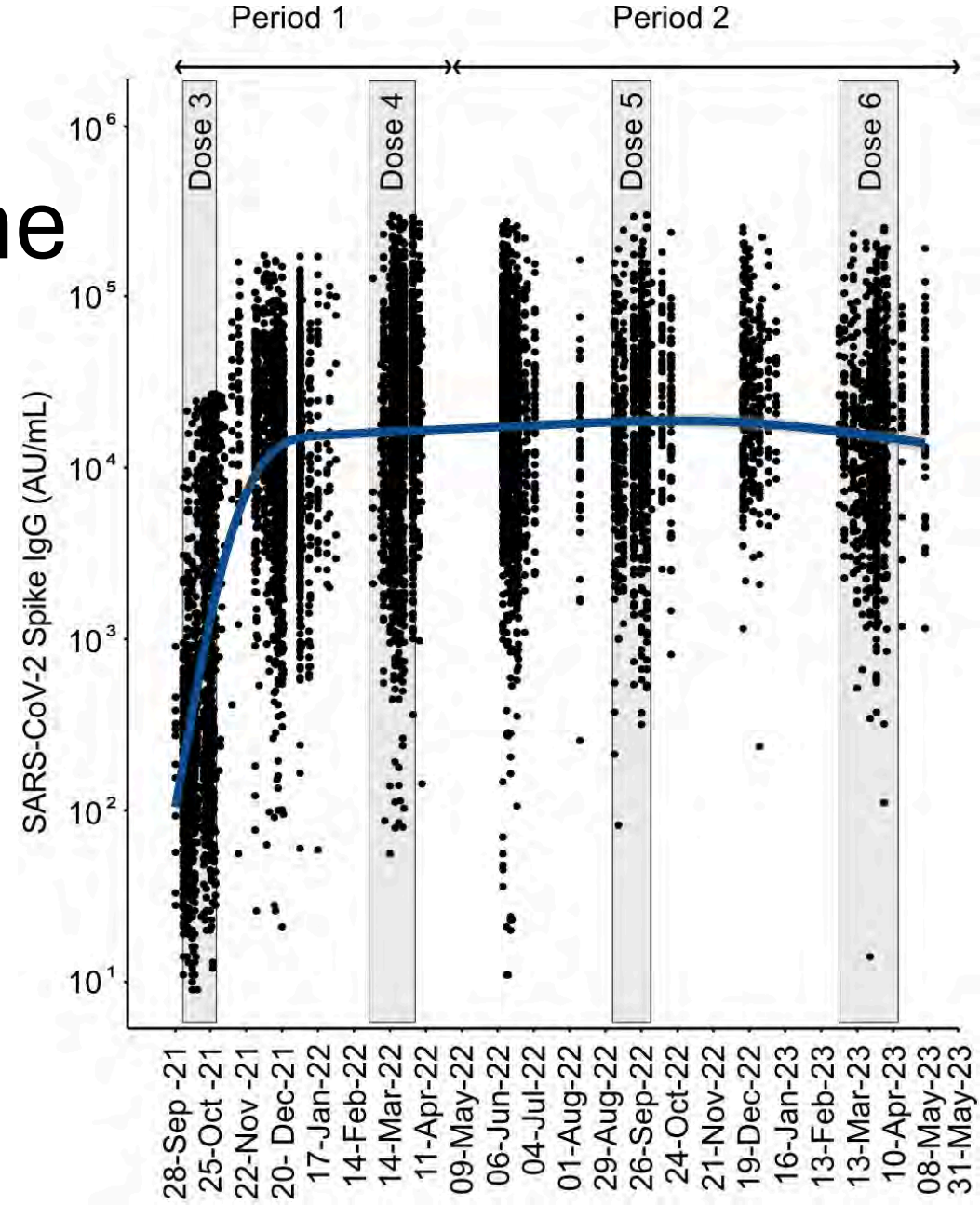
Three major peaks of infections occurred

Period 1 (28 September 2021–30 April 2022)

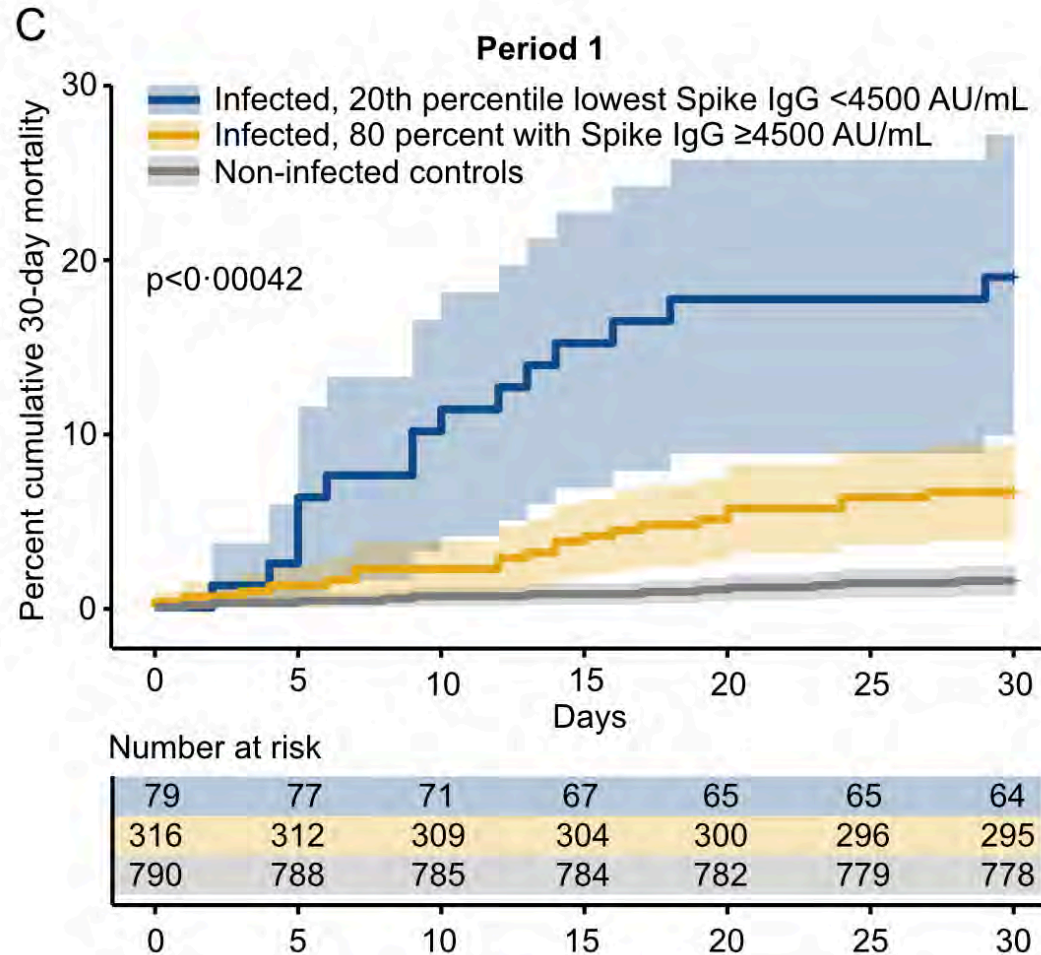
Period 2 (1 May 2022–31 May 2023)



Original spike-specific IgG levels were maintained in the cohort over time

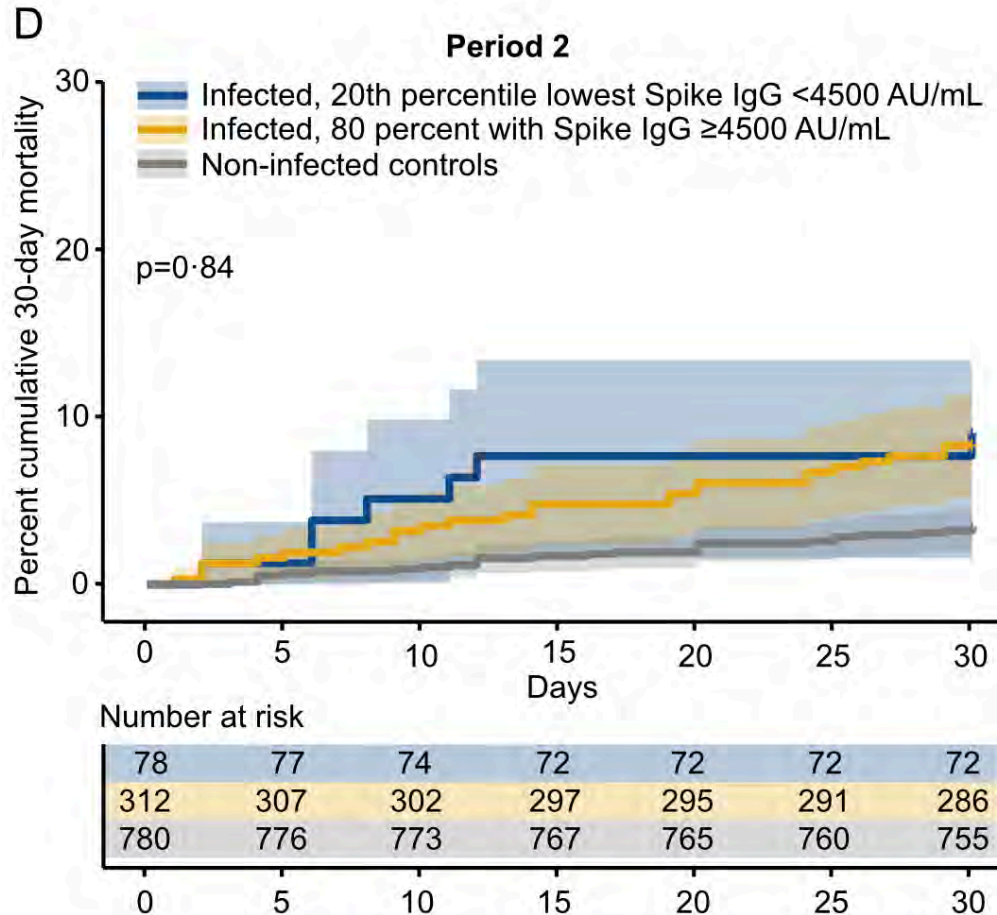


Period 1: SARS-CoV-2-related 30-day mortality was 9.1%. This was 6.0-fold (95% CI 3.16–11.4) higher than among controls (1.5% mortality).



SARS-CoV-2 cases with the 20% lowest levels spike-specific IgG (<4500 AU/ml) had a mortality of 19%, 12.5-fold (95% CI 6.1-25.8) higher than controls (figure C). The remaining 80% of cases (\geq 4500 AU/ml) had 6.7% mortality: 4.4-fold (95% CI 2.18–8.79) higher than controls. The mortality effect of low spike-specific IgG was independent of sex and age

Period 2: SARS-CoV-2-related 30-day mortality was 8.2%, 2.6-fold (95% CI 1.54-4.26) higher than among controls (3.2% mortality).



No significant difference between cases with the 20% lowest and those with higher spike-specific IgG antibodies 60 d post dose 3 was observed

Effects of age and sex included

Table S1. Cox proportional hazards regression analysis of 30-day mortality with PCR-verified SARS-CoV-2 infection to assess simultaneously the effect of spike-specific IgG, age, and sex.

Risk factor	Period 1			Period 2		
	Hazard ratio	95% confidence interval	p-value	Hazard ratio	95% confidence interval	p-value
20th percentile lowest spike IgG after 3 doses	3.24	1.67 - 6.31	0.00051	1.08	0.47 - 2.49	0.87
Male sex	3.32	1.65 - 6.65	0.0071	2.88	1.43 - 5.77	0.032
One year increase in age	1.04	1.00 - 1.09	0.080	1.05	1.01 - 1.10	0.0030

Conclusion

Comparing period 1 and 2, SARS-CoV-2-related mortality decreased, especially for those with low spike-specific IgG post dose 3.

Suggests relative contribution of SARS-CoV-2 to all-cause mortality was lower in period 2.

It appears doses 4 - 6 significantly enhanced protection against fatal COVID-19 during the BA.5, BQ.1 and XBB Omicron waves.

Cellmedierat vaccinsvar hos äldre personer

- Viktig brasklapp är att det finns mycket stor individuell variation
- I medeltal fdock mätbara skillnader äldre vuxna jmf yngre vuxna
- Nyare kunskap tyder på att med optimerad vaccinationsstrategi, justerade adjuvans och ändrade antigendoser kan svaret förbättras även hos äldre vuxna
- Behövs olika typer av vaccinsvar för effektivt skydd mot olika mikrober

Förenklad bild av T-cells-svar efter vaccination:

Cirka 1:10000 T-celler aktiveras av primärvaccinering

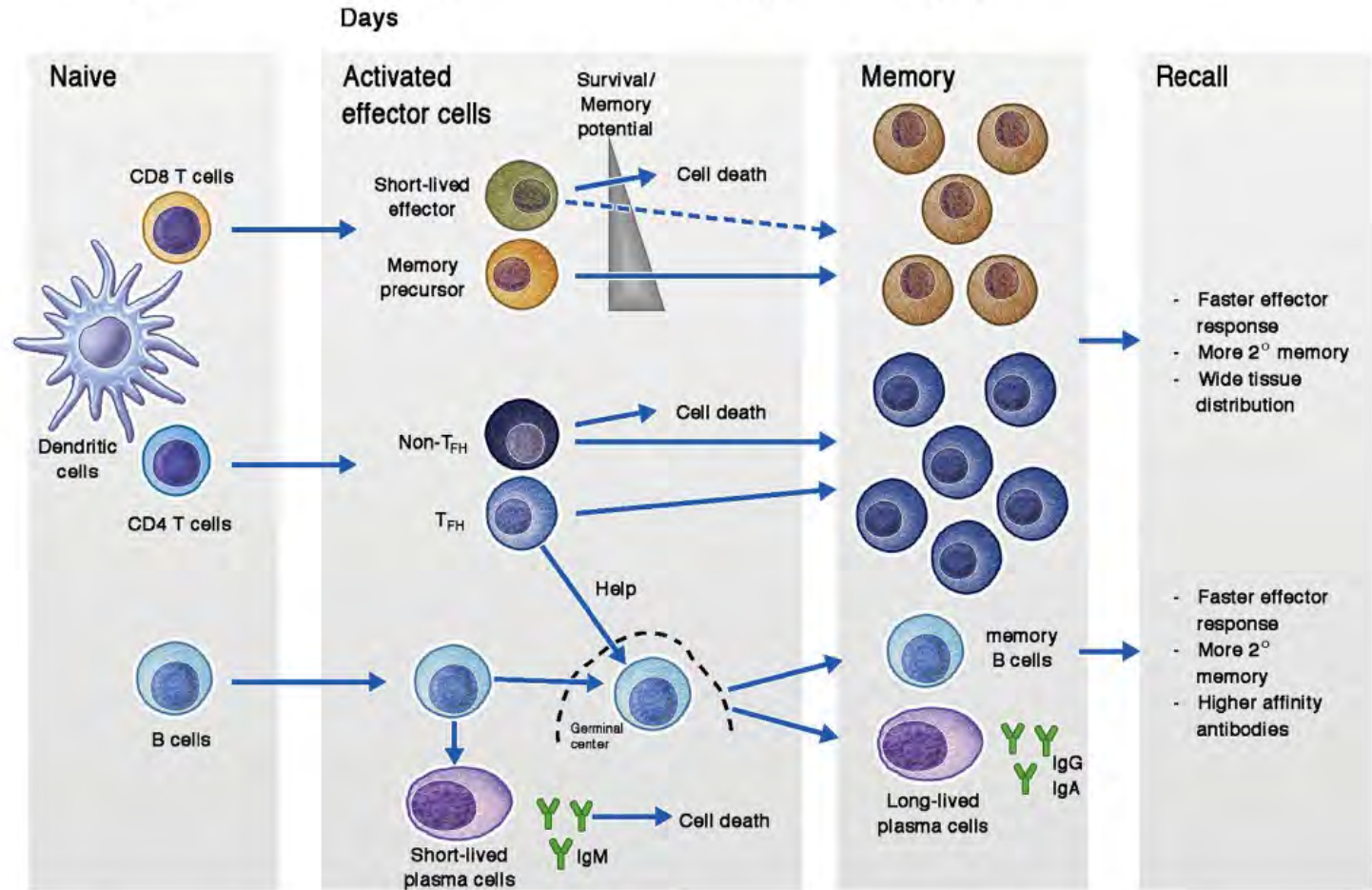
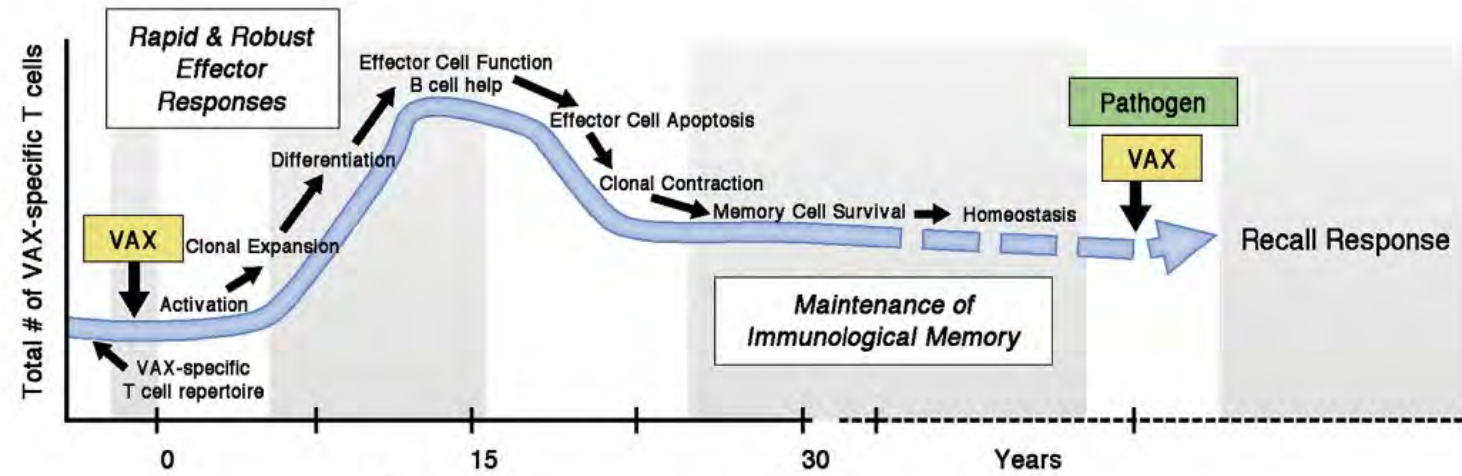
Massiv klonal expansion

Kortlivade effektorceller och memory precursor cells

Sedan kvarstår bara långlivade minnesceller

Snabba förlopp i början styr hur det går sedan, adjuvans kan påverka vilka metabola program som startas, finns tydliga länkar mellan mitokondriemetabolism och immuncellsreaktion

Bra review: Gustafson, C. E., Kim, C., Weyand, C. M., & Goronzy, J. J. (2020). Influence of immune aging on vaccine responses. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 145(5), 1309–1321.



Exempel på att olika vaccinsvar krävs för olika mikroorganismer

- Generellt långsammare stegring av antikropps nivåer hos äldre vuxna. Visat för t ex gula feber vaccin, hep B, Jap encefalit virus
- Influensa. Har tycks neutraliserande antikropps nivåer korrelera med skydd "seroprotektion". Samtidigt är det helt avgörande med T_H -svaret för B-cellsutveckling, plasmacellproduktion, antikroppsproduktion. Äldre vuxna har svagare T_H -svar.
- VZV. Här är immunövervakningen starkt T-cellsberoende och försvagas/förlångsammats generellt vid hög ålder. Vaccinering med t ex Shingrix kan dock rekrytera naiva celler ungefär som vid primärinfektion.
- Pneumokocker. Här blir antikropps nivåer lika höga men har sämre funktion hos äldre personer jmf yngre. Sämre T-cells-reaktivitet i mucosa. Kan vara exempel på att lokal mikromiljö i slemhinnor/lymfkörtlar som åldrats är det som avgör immunsvaret.

Just nu jämför vi utfallet av fortsatt mRNA vaccin jämfört med det proteinbaserade vaccinet

1. Vi fortsätter observationsstudien baserad på kapillärprovtagning, mortalitet som utfall. Folkhälsomyndigheten behöver besluta om vilket vaccin som ska rekommenderas i fortsättningen.
2. Vi studerar frågan mer noggrant i en subpopulation på 50 + 50 individer med hjälp av venös provtagning
 1. Provtagning innan vaccin, dag 1, dag 7. dag 90
 2. Metabolomik, T-celler, B-celler, cytokiner, detaljerade analyser av antikroppsrepertoar osv

Åter till SÄBO-studien. Vi fortsätter studien och utvidgar den

- De nya RSV vaccinerna
- Optimera vaccinering mot pneumokocker
- Mot influensa A och B

- Stora möjligheter för framtida interventionsstudier i framtiden i denna vårdmiljö. Nästan inget är gjort på denna population i någon medicinsk disciplin.

- Tack för uppmärksamhet!