

Työpaperi 59/2022

6 kuukauden – 4 vuoden ikäisten lasten rokotaminen COVID-19-tautia vastaan Suomessa

Terhi Tapiainen, Anniina Virkku, Sohvi Kääriäinen, Ville Peltola, Marjo Renko, Aija Saarinen, Kirsi Valtonen, Hanna Nohynek

Suomessa COVID-19-pandemia alkoi maaliskuussa 2020. Epidemian kuva on ajan kuluessa muuttunut vallitsevan virusvariantin vaihtuessa ja väestön rokotusten edetessä.

Aikuisten koronarokotukset aloitettiin Suomessa vuodenvaihteessa 2020-2021. Kesällä 2021 lääkeviranomaisen hyväksyi myyntiluvan laajennuksen 12–15-vuotiaiden koronarokotteille. Tämän ikäryhmän rokotukset aloitettiin Suomessa loppukesästä 2021. Myyntilupa laajeni syksyllä 2021 5-11-vuotiaisiin lapsiin, joiden rokotukset alkoivat Suomessa loppuvuodesta 2021.

Lokakuussa 2022 Euroopan lääkevirasto EMA suositteli mRNA-koronarokotteiden myyntiluvan laajentamista 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisille lapsille.

Tässä työpaperissa esitetään SARS-CoV-2-koronaviruksen aiheuttama tautitaakka 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisillä lapsilla, aiempien COVID-19-infektioiden merkitys suojalle uutta tautia vastaan, 6kk-4-vuotiaiden koronarokotusten tehokkuus ja turvallisuus nykyisen tutkimustiedon perusteella sekä arvio rokotusten toteutettavuudesta. Lopussa esitetään yhteenveto johtopäätöksistä ja pohdinta tämän ikäryhmän lasten rokotusten aloittamisesta Suomessa. Työpaperin on tehnyt Kansallisen rokotusasiantuntijaryhmän lasten koronarokottamisen alatyöryhmä.

Tiivistelmä

Terhi Tapiainen, Anniina Virkku, Sohvi Kääriäinen, Ville Peltola, Marjo Renko, Aija Saarinen, Kirsi Valtonen, Hanna Nohynek. 6 kuukauden - 4 vuoden ikäisten lasten rokottaminen COVID-19-tautia vastaan Suomessa. Terveystieteiden tutkimuskeskus (THL). Työpäperi 59/2022. 26 sivua. Helsinki 2022. ISBN 978-952-408-006-4 (verkkojulkaisu)

Suomessa aloitettiin 12-15-vuotiaiden ja 5-11-vuotiaiden lasten ja nuorten koronarokotukset vuonna 2021. Lokakuussa 2022 mRNA-koronarokotteiden myyntilupa laajeni EU-maissa koskemaan myös 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisiä lapsia. Tämän työpäperin tarkoituksena on tarkastella SARS-CoV-2-koronaviruksen aiheuttamaa tautitaakkaa 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisillä lapsilla sekä pienten lasten koronarokotteiden tehoa ja turvallisuutta. Työpäperin on laatinut Kansallisen rokotosasiantuntijaryhmän lasten koronarokottamisen alatyöryhmä. Työpäperin lopussa esitetään työryhmän ehdotus 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisten lasten koronarokottamisesta Suomessa.

Lapset ovat erityisesti vuoden 2022 aikana sairastaneet paljon COVID-19-infektioita. Lapsilla koronaviruksen aiheuttama tauti on yleensä lievempi kuin aikuisilla, mutta myös lapset voivat joskus sairastua vakavasti. Suomessa lasten koronavirusinfektioon liittyvien sairaalahoitojen määrä nousi omikronvariantin myötä vuoden 2022 alussa. Kevään 2022 jälkeen koronaan liittyvä sairaalahoidon tarve on lapsilla vähentynyt. Serologisten tutkimusten perusteella valtaosa lapsista Suomessa oli saanut koronavirusinfektion toukokuuhun 2022 mennessä. Tutkimusten mukaan koronavirusinfektio muodostaa immunologista suojaa uutta koronarokotusta tai -tautia vastaan. Lapsilla sairastettu tauti muodostaa suojaa koronainfektiolta yhtä hyvin tai jopa paremmin kuin aikuisilla. Tutkimusten mukaan sairastetun koronarokotuksen seurauksena muodostunut suoja on yhtä hyvä tai mahdollisesti parempi kuin pelkällä rokottamisella saavutettu suoja.

Työpäperia varten arvioitiin, onko Suomessa COVID-19-taudin vuoksi sairaalahoitoon joutuneilla lapsilla ollut perussairauksia tai tiloja, jotka mahdollisesti lisäävät vakavan koronataudin riskiä. Maailmalla julkaistujen tutkimusten mukaan valtaosalla koronatautiin liittyen sairaalahoitoon joutuneista lapsista ei ole mitään tiedossa olevia taustasairauksia tai riskitekijöitä. Myös suomalaisessa aineistossa valtaosa sairaalahoitoon joutuneista lapsista oli perusterveitä. Mahdollisia vakavan koronataudin riskiä lisääviä sairauksia ovat lapsilla olleet muun muassa immuunipuutteisuutta aiheuttavat tilat, neurologiset sairaudet ja tilat sekä vaikeat sydän- ja keuhkosairaudet. Koronainfektion aiheuttamat kuolemat ovat pienillä lapsilla hyvin harvinaisia. Suomessa ei ole kuollut pieniä lapsia koronainfektion vuoksi. Tutkimuksissa kuolemia on todettu lähinnä lapsilla, joilla on vakavalle koronainfektiolle altistava perussairaus.

6 kuukauden – 4 vuoden ikäisten lasten Comirnaty-koronarokote on marraskuuhun 2022 mennessä kertyneen tutkimustiedon valossa osoittautunut vasta-aineiden perusteella tehokkaaksi, mutta tutkimustietoa tarvitaan lisää. Tutkimuksissa tämän ikäryhmän lasten koronarokottamiseen ei ole havaittu liittyvän vakavia haittavaikutuksia. Mahdollisten haittavaikutusten seuranta jatketaan. Suomeen on hankittu tälle ikäryhmälle Comirnaty-rokotetta ja ikäryhmän lasten koronarokotukset pystytään kunnissa ja hyvinvointialueilla toteuttamaan asiantuntevasti.

Työryhmä ehdottaa Kansalliselle rokotosasiantuntijaryhmälle, että 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisille lapsille, joilla on vakavalle koronainfektiolle mahdollisesti altistava perussairaus, tarjotaan mahdollisuutta koronarokotuksiin. Työryhmä korostaa, että lasten rokotteiden teho ja turvallisuuden sekä lasten koronaviruksesta johtuvan tautitaakan seuranta tulee jatkaa aktiivisesti ja suosituksia muuttaa tarvittaessa.

Avainsanat: koronarokotukset, lasten koronarokotukset, koronavirus, COVID-19, koronavirustauti

Sisällys

| | |
|---|----|
| Tiivistelmä | 2 |
| Sisällys | 3 |
| Infektion jälkeinen immunitetti lapsilla | 4 |
| Hybridi-immunitetti | 4 |
| Koronainfektion seroprevalenssi Suomessa | 5 |
| Lasten COVID-19-tautitaakka | 7 |
| Koronaviruksen aiheuttama tautitaakka lapsilla julkaistujen tutkimusten mukaan | 7 |
| Lasten sairaalahoidon tarve Suomessa COVID-19-pandemian aikana | 8 |
| Lasten COVID-19-infektioon liittyvät sairaalahoidot Suomessa | 8 |
| Hyperinflammatorinen oireyhtymä (MIS-C) lapsilla julkaistujen tutkimusten mukaan | 10 |
| Lasten hyperinflammatorinen oireyhtymä Suomessa alle 5-vuotiailla..... | 10 |
| Koronatautiin liittyvä kuolleisuus lapsilla tutkimusjulkaisuissa ja Suomessa..... | 10 |
| Pitkäkestoiset koronaoireet pienillä lapsilla julkaistujen tutkimusten mukaan | 12 |
| Lasten vakavan COVID-19-taudin lääketieteelliset riskitekijät | 13 |
| Vakavan COVID-19-taudin riskitekijät lapsilla julkaistuissa kansainvälisissä tutkimuksissa..... | 13 |
| Vakavan taudinkuvan riskiä mahdollisesti lisäävät pitkäaikaissairaudet lapsilla Suomessa | 13 |
| Koronarokotteiden suojateho ja turvallisuus 6 kk-4-vuotiailla lapsilla | 15 |
| Rokotteen teho ja turvallisuus pienillä lapsilla | 15 |
| Pienten lasten koronarokotussuosituksien muissa maissa | 17 |
| Lasten koronarokotusten hyväksyttävyyden | 18 |
| Lasten koronarokotusten toteutettavuus..... | 19 |
| Tutkimustiedon tarve jatkossa..... | 20 |
| Yhteenveto perusteluista 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisten lasten rokotuksille | 21 |
| Suositus..... | 22 |
| Kiitokset | 23 |
| Lähteet | 24 |

Infektion jälkeinen immunitetti lapsilla

COVID-19-infektion seurauksena muodostuu vasta-aineisiin ja T-soluihin perustuvaa immunitettia eli vastustuskykyä uutta tartuntaa tai tautia vastaan. Sairastetun taudin vakavuus vaikuttaa immuunivasteen voimakkuuteen. Sairaalahoittoa vaatineilla, vakavan taudin sairastaneilla, muodostuu voimakkaampi immuunivaste (Haveri ym. 2021). Lapsilla vakava taudinkuva on harvinainen. Oireettoman tai lievän infektion jälkeen lasten immuunivaste on eri tutkimuksissa ollut voimakkuudeltaan vähintään yhtä hyvä kuin aikuisilla (Dowell ym. 2021).

Pienillä lapsilla infektion seurauksena muodostuva vasta-ainevaste voi olla mahdollisesti voimakkaampi kuin saman perheen aikuisilla (Karron ym. 2022). Alle 4-vuotiailla lapsilla todettiin tutkimuksessa korkeampi IgG-vasta-ainepitoisuuden ja neutraloivien vasta-aineiden suhde verrattuna nuoriin ja aikuisiin. Myös toisessa tutkimuksessa havaittiin lapsilla korkeammat IgG-pitoisuudet, mutta vastaavat neutraloivien vasta-aineiden määrät kuin aikuisilla (Dowell ym. 2021). Toisaalta useissa tutkimuksissa on lapsilla myös neutraloivien vasta-aineiden määrä ollut korkeampi kuin aikuisilla sekä oireettoman että lievän infektion saaneilla (Yang ym. 2021, Renk ym. 2022, Bloise ym. 2021).

IgG-vasta-aineiden säilymistä seurattiin italialaistutkimuksessa lievän tai oireettoman koronavirus tartunnan saaneilla lapsilla ja aikuisilla vuoden ajan (Di Chiara ym. 2022). Tutkimuksessa tartunnan jälkeinen IgG-vasta-aineiden määrä oli lapsilla korkeampi kuin aikuisilla ja kaikkien korkein pienillä alle 3-vuotiailla lapsilla. Sekä aikuisilla että lapsilla vasta-aineiden määrä laskee ajan myötä. Vaikka lapsilla IgG-vasta-ainepitoisuuksien lasku on ollut tutkimuksessa nopeampaa kuin aikuisilla, vasta-ainepitoisuudet olivat kuitenkin lapsilla korkeammalla tasolla vielä vuosi tartunnasta.

Soluvälitteisen immunitetin on havaittu olevan lapsilla voimakkaampi kuin aikuisilla (Zuo ym. 2021). Lapsilla infektion seurauksena muodostuneen CD4+ T-soluvälitteisen immunitetin on osoitettu säilyvän ainakin vuoden seurannan ajan (Sieber ym. 2022).

Hybridi-immunitetti

Useissa tutkimuksissa on osoitettu, että jo yksi rokoteannos tuottaa voimakkaan immuunivasteen henkilöillä, jotka ovat aiemmin saaneet koronavirus tartunnan (hybridi-immunitetti). Myös THL:n aiemmassa tutkimuksessa havaittiin, että koronavirus tartunnan saaneilla aikuisilla jo yksi annos rokotetta saa aikaan voimakkaan immunitetin. THL:n tutkimuksessa mitattiin vasta-aineita henkilöiltä, jotka olivat saaneet koronavirus tartunnan keväällä 2020, ja koronavirusrokotteen keskimäärin vuoden päästä tartunnan jälkeen. Yksi annos rokotetta tuotti infektion saaneilla keskimäärin kaksinkertaiset IgG-vasta-ainepitoisuudet verrattuna kaksi rokoteannosta saaneisiin tutkittaviin, joilla ei ollut aiempaa tartuntaa. (Ekström ym. 2022)

Muissa tutkimuksissa on havaittu, että myös lämpäysinfektio aiemmin rokotetuilla tuottaa yhtä voimakkaan immuunivasteen kuin hybridi-immunitetti tai kolme annosta rokotetta henkilöillä, jotka eivät ole saaneet tartuntaa (Bates ym. 2021, Bates ym. 2022, Walls ym. 2022).

Rokottamattomilla henkilöillä aiemman variantin aiheuttama tartunta ei välttämättä tuota niin korkeaa vasta-ainepitoisuutta, että se riittäisi tehokkaasti neutraloimaan omikronvarianttia ja siten suojaamaan uudelta tartunnalta (Gruell ym. 2022).

Hybridi-immunitetti on voimakkaampi ja tunnistaa laajemmin erilaisia virusmuunnoksia kuin yksin tartunnan tai rokottamisen seurauksena muodostunut suoja. Toistaiseksi vertaisarvioimattomassa meta-analyysissä on arvioitu aiemman tartunnan ja hybridi-immunitetin tuottamaa suojaa omikronin aiheuttamaa tartuntaa ja vakavaa tautia vastaan (Bobrovitz ym. 2022). Tartunnan ja rokottamisen yhdistelmänä muodostunut suoja vakavaa tai sairaalahoittoa vaativaa tautia vastaan oli korkea ja säilyi korkealla tasolla (> 95 %) tutkimusten seurannan ajan, joka oli pisimmillään 12 kuukautta. Tehosterokotteen saaneilla, joilla oli jo valmiiksi hybridi-immunitettia, tehosteannos ei parantanut suojaa vakavaa tautia vastaan sen ollessa jo valmiiksi korkealla tasolla. Myös pelkän infektion suojateho oli suhteellisen korkea (80 %) omikronin aiheuttamaa vakavaa tautia vastaan verrattuna kaksi (65 %) tai kolme (77 %) rokoteannosta saaneisiin 6 kuukauden ajan

tartunnasta tai rokottamisesta. Suoja omikrontartuntaa vastaan nousi väliaikaisesti myös niillä, joilla oli aiempi hybridi-immuniteetti, mutta lasi sekä rokottamisen että tartunnan jälkeisten kuukausien aikana. Pie-nessä osassa meta-analyysin tutkimuksista oli tutkittu hybridi-immuniteetin antamaa suojaa koronavirustartuntaa vastaan ikäryhmittäin sekä aikuisilla että lapsilla. Näissä tutkimuksissa suojassa ei havaittu eroja ikäryhmien välillä. Alle 5-vuotiailla lapsilla on vielä vähän tutkimustietoa hybridi-immuniteetista.

Koronainfektion seroprevalenssi Suomessa

Mittaamalla väestön koronavasta-aineita, seroprevalenssia, voidaan arvioida, kuinka suuri osuus väestöstä on kohdannut koronaviruksen. Tartuntojen määrää on mahdollista seurata ajantasaisesti vasta-ainetestillä, joka erottaa tartunnan seurauksena muodostuneet vasta-aineet rokotteen aikaansaamista vasta-aineista. Väestön vasta-aineseurannan perusteella tiedetään, että Suomessa väestön suojaa koronavirustautia vastaan on perustunut aikuisilla ensisijaisesti rokotteiden aikaansaamaan immuniteettiin vuoden 2021 loppuun saakka. Joulukuusta 2021 alkaen koronaviruksen omikronvariantin aiheuttamien todettujen tartuntojen määrä on kasvanut hyvin korkeaksi myös rokotetussa väestöosassa.

Sairastetun koronainfektion synnyttämien vasta-aineiden esiintymistä voidaan arvioida mittaamalla nukleoproteiinivasta-aineita, joita muodostuu vain koronaviruksen infektion mutta ei rokottamisen seurauksena. Vasta-aineiden esiintymistä on Suomessa seurattu aikuisväestössä pandemian alusta, huhtikuusta 2020 alkaen ”Koronaepidemian serologisessa väestötutkimuksessa” (<https://thl.fi/fi/tutkimus-ja-kehittaminen/tutkimukset-ja-hankkeet/koronaepidemian-serologinen-vaestotutkimus>). Lasten seroprevalenssia on arvioitu HUS:n laboratorion ylijäämäseeruminäytteistä eri aikapisteissä 2020, 2021 ja 2022 aikana. Vasta-aineiden mittaamiseen tutkimuksissa on käytetty THL:ssa kehitettyä FMIA-vasta-ainetestiä (Ekström ym. 2021, Solastie ym. 2021). Seroprevalenssitutkimuksissa on käytetty testiä, joka mittaa koronaviruksen piikkiproteiinin tunnistavia vasta-aineita, joita muodostuu sekä rokottamisen että tartunnan seurauksena. Lisäksi tutkimuksessa on mitattu viruksen nukleoproteiinin tunnistavia vasta-aineita, joita muodostuu ainoastaan koronartartunnan seurauksena. Vasta-aineet ovat mitattavissa verinäytteestä useita kuukausia tartunnan tai rokottamisen jälkeen. IgG-SARS-2-koronavirus-FMIA-vasta-ainetesti on akkreditoitu testausmenetelmä. THL, Asiantuntijamikrobiologiayksikkö on FINAS-akkreditointipalvelun akkreditoima testauslaboratorio T077, akkreditointivaatimus SFS-EN ISO/IEC 17025.

Seroprevalenssin arvioimiseen liittyy epävarmuustekijöitä. Satunnaisotantaan kutsutuista on tutkimukseen osallistunut noin joka viides, joten otos voi olla valikoitunut. Nuoret ovat osallistuneet tutkimukseen harvemmin. Vasta-ainemenetelmä voi yliarvioida seroprevalenssia silloin, kun seroprevalenssi on väestössä matala, koska silloin väärät positiiviset tulokset voivat vaikuttaa tulokseen merkittävästi. Toisaalta vasta-aineiden määrä laskee ajan myötä, joten vasta-ainemenetelmä ei välttämättä tunnista hyvin matalia vasta-ainemääriä silloin, kun tartunnasta on pitkä aika. Vasta-ainemenetelmän herkkyys ja tarkkuus tutkitussa aineistossa on otettu huomioon tulosten analyysissä, jotta arvio seroprevalenssista olisi mahdollisimman luotettava.

Satunnaisotantaan perustuvassa väestötutkimuksessa vasta-ainepositiivisten näytteiden osuus kasvoi kaikissa ikäluokissa joulukuusta 2021 alkaen omikronaallon seurauksena. Seroprevalenssi HUS-alueella nousi marraskuun 2021 muutamasta prosentista viidesosaan (27 %) maaliskuuhun 2022 mennessä (THL 2022). Seroprevalenssi nousi edelleen huhtikuun (30 %) ja toukokuun (33 %) otoksissa. Seroprevalenssi oli korkein nuorilla, alle 30-vuotiailla (59 %). Vaikka satunnaisotantaan osallistuneiden alle 30-vuotiaiden ikäryhmä on suhteellisen pieni, havainto on samansuuntainen kuin HUS:n julkaisemassa, ylijäämäseerumeihin perustuvassa tutkimuksessa seroprevalenssin kehittymisestä HUS:n alueella omikronaallon aikana (Ahava ym. 2022). HUS:n tutkimuksessa havaittiin seroprevalenssin kasvu aikuisten ylijäämäseeruminäytteissä 5,2 prosentista 28 prosenttiin marraskuun 2021 ja maaliskuuhun 2022 välisenä aikana. Myös HUS:n tutkimuksessa seroprevalenssi oli korkein alle 30-vuotiailla.

Yhdysvalloissa seroprevalenssin kehittymistä seurattiin syyskuun 2021 ja helmikuun 2022 välisenä ajanjaksona kerätyistä ylijäämäseeruminäytteistä (Clarke ym. 2022). Otoskoko oli huomattavan suuri, noin 74 000/kuukauden ajanjakso. Voimakkain nousu seroprevalenssissa nähtiin joulukuun (34 %) ja helmikuun (58 %) välillä eli ajanjaksolla, johon omikronaalto sijoittui. Vaikka tartunnan saaneiden osuus vasta-

ainetutkimuksen perusteella oli Yhdysvalloissa selkeästi korkeampi kuin Suomessa jo ennen omikronaaltoa, voimakas seroprevalenssin nousu kertoo omikronavariantin suuresta tarttuvuudesta väestössä.

THL:n tutkimuksessa lasten näytteissä nähtiin vuodenvaihteessa 2021–2022 samanlainen voimakas seroprevalenssin nousu kuin aikuisilla. Lasten ylijäämäseerumeihin perustuvassa THL:n tutkimuksessa havaittiin, että Uudenmaan alueella 90 prosentilla alle 18-vuotiaista oli toukokuun 2022 loppuun mennessä muodostunut koronaviruksen vasta-aineita joko rokottamisen tai tartunnan seurauksena. Vasta-aineiden esiintymistä tutkittiin ylijäämäseeruminäytteistä, jotka oli otettu 1–17-vuotiailta lapsilta muita, koronatautiin liittymättömiä, laboratoriotutkimuksia varten HUSLABissa. Joulukuussa 2021 vain 8 prosentilla alle 18-vuotiaista oli koronavirustartunnasta kertovia vasta-aineita, tammikuussa osuus oli noussut 21 prosenttiin ja toukokuussa niitä oli jo 73 prosentilla, mikä osoittaa, että koronavirustartunnat lisääntyivät lapsilla huomattavasti kevään 2022 aikana.

Eri ikäryhmissä tartunnasta kertovia vasta-aineita esiintyi seuraavasti:

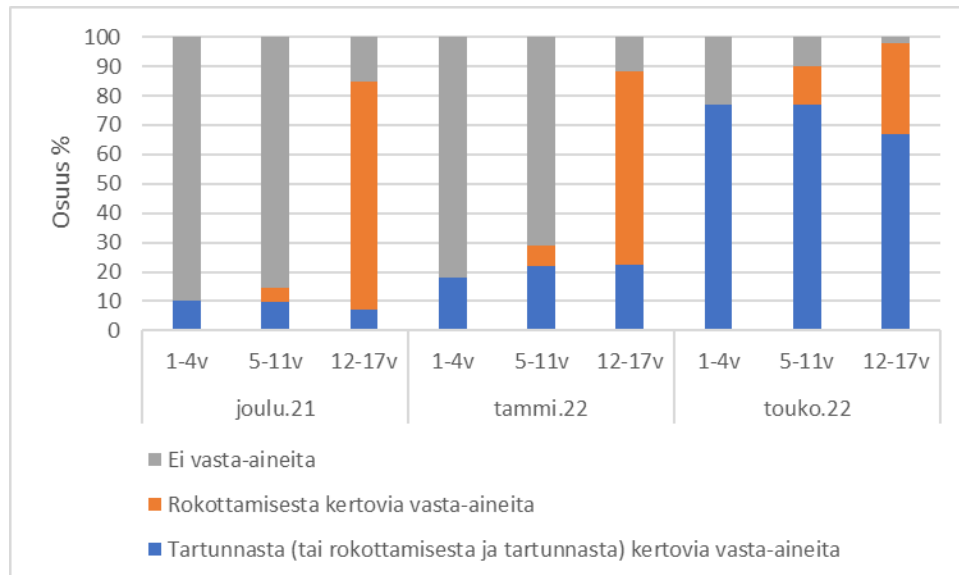
- 1-4-vuotiaat: 76 prosentilla
- 5-11-vuotiaat: 76 prosentilla
- 12-17-vuotiaat: 68 prosentilla

Tutkimuksen mukaan koronartartunnat lisääntyivät kevään aikana myös rokotteen saaneilla lapsilla, mikä kertoo siitä, ettei rokottaminen ole estänyt tartuntoja omikronaallon aikana. Joulukuussa 2021 12–17-vuotiaiden näytteistä 78 prosentista löydettiin rokottamisen seurauksena muodostuneita vasta-aineita, mikä vastaa rokotusrekisteriin perustuvaa arviota joulukuun rokotuskattavuudesta tässä ikäryhmässä. Rokotusrekisterin perusteella 80 prosenttia 12–17-vuotiaista ja 25 prosenttia 5–11-vuotiaista oli toukokuuhun mennessä saanut ainakin yhden rokoteannoksen.

Kaikkiaan joko koronavirustartunnan tai tartunnan ja rokottamisen yhteisvaikutuksena muodostuneita vasta-aineita löytyi eri ikäryhmistä toukokuussa seuraavasti:

- 1–4-vuotiaat: 76 prosenttia
- 5–11-vuotiaat: 89 prosenttia
- 12–17-vuotiaat: 98 prosenttia

Hyvin suurella osalla 12 vuotta täyttäneistä lapsista ja nuorista on vasta-ainetutkimuksen perusteella muodostunut koronavirustartunnan ja rokottamisen yhteisvaikutuksena muodostunutta hybridi-immunitettia.



Kuvio 1. Koronainfektion seroprevalenssi lapsilla omikronaallon aikana HUS-alueella.

Lasten COVID-19-tautitaakka

Koronaviruksen aiheuttama tautitaakka lapsilla julkaistujen tutkimusten mukaan

Lapsilla SARS-CoV-2-koronaviruksen aiheuttama tauti on yleensä lievempi kuin aikuisilla, mutta pieni osa lapsista voi sairastua vakavasti. WHO:n tilastojen mukaan koko maailmassa vuoden 2021 loppuun mennessä todetuista koronartunnoista 2 prosenttia oli todettu alle 5-vuotiailla lapsilla ja koronaan kuolleista 0,07 prosenttia oli alle 5-vuotiaita. Omikronaikana lapsilla todettujen tartuntojen osuus kaikista todetuista koronartunnoista on kasvanut. Kesäkuun 2022 loppuun mennessä alle 5-vuotiaiden tartuntojen osuus nousi noin 2,5 prosenttiin kaikista tartunnoista. Samaan aikaan 0,04 prosenttia koronaan kuolleista oli alle 5-vuotiaita. (WHO 2022)

Eurooppalaisessa omikronaikaa edeltävässä, elokuun 2020 ja lokakuun 2021 välillä tehdyssä seurantatutkimuksessa oireiseen COVID-19-tautiin sairastuneista 0-23 kuukauden ikäisistä lapsista sairaalahoitoon joutui 8 prosenttia ja tehohoitoon 1 prosentti. Sairaalahoitoon joutumisen riski oli suurin 0-2 kuukauden ikäisillä lapsilla. Oireisen koronataudin saaneista 1-vuotiaista sairaalahoitoon joutui 3 prosenttia, 2-vuotiaista 2 prosenttia, 3-vuotiaista 1 prosentti ja 4-vuotiaista 1 prosentti. Oireisen taudin saaneista alle 1-vuotiaista menehtyi 0,07 prosenttia (n=15), 1-vuotiaista 0,02 prosenttia (n=5), 2-vuotiaista 0,02 prosenttia (n=4), 3-vuotiaista 0,01 prosenttia (n=3) ja 4-vuotiaista 0,02 prosenttia (n=6). (Bundle ym. 2021)

Lapsilla todettujen SARS-CoV-2-tartuntojen määrä lisääntyi merkittävästi omikronvariantin myötä vuoden 2022 alussa. Yhdysvalloissa lasten tartuntamäärät ovat sittemmin olleet laskussa, mutta edelleen kesällä 2022 lapsilla todettiin tartuntoja enemmän kuin vuotta aikaisemmin. Yhdysvalloissa koko pandemian aikana lapsilla todetuista noin 14 miljoonasta tartunnasta noin 6,2 miljoonaa on todettu vuoden 2022 aikana. (American Academy of Pediatrics 2022) Kaikista Yhdysvalloissa alle 18-vuotiailla 12.6.2022 mennessä todetuista SARS-CoV-2-tartunnoista 14 prosenttia todettiin 1-4-vuotiailla. (ACIP 2022)

Tartuntamäärien kasvun myötä myös lasten sairaalahoidon tarve on lisääntynyt. Yhdysvalloissa 0-4-vuotiailla COVID-19:sta johtuva viikoittainen sairaalahoidon ilmaantuvuus oli suurimmillaan vuoden 2022 alussa, 15,3/100 000 ikäryhmään kuuluvaa lasta kohden. Kesä-heinäkuussa 2022 viikoittainen sairaalahoidon ilmaantuvuus tässä ikäryhmässä vaihteli välillä 3,5-5/100 000. Ennen omikronvariantin yleistymistä 0-4-vuotiailla viikoittainen sairaalahoidon ilmaantuvuus oli korkeimmillaankin alle 3/100 000. (COVID-NET 2022)

COVID-19-infektion vuoksi sairaalaan joutuneiden lasten määrä nousi myös Etelä-Afrikassa omikronvariantin muuttuessa valtavarientiksi loppuvuodesta 2021. Samalla suurempi osa sairaalahoitoon joutuneiden lasten koronartunnoista oli ns. sattumalöydöksiä ja sairaalahoidon ensisijainen syy muu kuin koronatauti. Sairaalassa hoidettujen lasten taudinkuva oli omikronaikana pääosin lievä tai keskivaikea ja sairaalahoidot lyhyitä. (Cloete ym. 2022)

Omikronvariantti aiheuttaa tutkimusten mukaan sekä lapsilla että aikuisilla lievemmän taudinkuvan kuin edeltävä deltavariantti ja sairaalahoitoon joutumisen riski on omikronaikana matalampi (Ferguson ym. 2021, Wolter ym. 2022, Sheikh ym. 2022). Yhdysvaltalais tutkimuksessa omikronajan alussa eli vuodenvaihteessa 2021-2022 SARS-CoV-2-tartunnan saaneista alle 5-vuotiaista lapsista sairaalahoitoon joutui noin 1,8 prosenttia ja tehohoitoon noin 0,2 prosenttia. Deltavariantin aikana sairaalahoitoon joutui noin 3,3 prosenttia ja tehohoitoon noin 0,5 prosenttia tartunnan saaneista alle 5-vuotiaista. Sairaalahoitoon joutumisen riski väheni omikronaikana delta-aikaan verrattuna 67 prosenttia ja tehohoitoon joutumisen riski 68 prosenttia. (Wang ym. 2022)

Yhdysvalloissa ennen omikronaikaa 6kk-4-vuotiaiden lasten COVID-19 liittyvien sairaalahoitojaksojen ilmaantuvuus oli selvästi vähäisempää kuin influenssaan liittyvä saman ikäluokan sairaalahoidon ilmaantuvuus oli influenssakausi 2017-2018, 2018-2019 tai 2019-2020. Omikronaikana eli vuodenvaihteen 2021-2022 jälkeen tässä ikäluokassa koronaan liittyvien sairaalahoitojaksojen ilmaantuvuus on noussut korkeammaksi tai yhtä korkeaksi kuin influenssaan liittyvien sairaalahoitojaksojen ilmaantuvuus oli edeltävillä

influenssakausilla. Tutkimuksessa influenssaan tai koronaan liittyvän sairaalahoitojakson pääasiallinen syy on saattanut olla myös muu kuin influenssa tai korona. Koska koronatestaaminen on omikronaikana ollut laajaa, on mahdollista, että suuremmassa osassa koronaan kuin influenssaan liittyvistä hoitojaksoista sairaalahoitoon joutumisen syy on ollut muu kuin koronainfektio. (Delahoy ym. 2022)

Lasten sairaalahoidon tarve Suomessa COVID-19-pandemian aikana

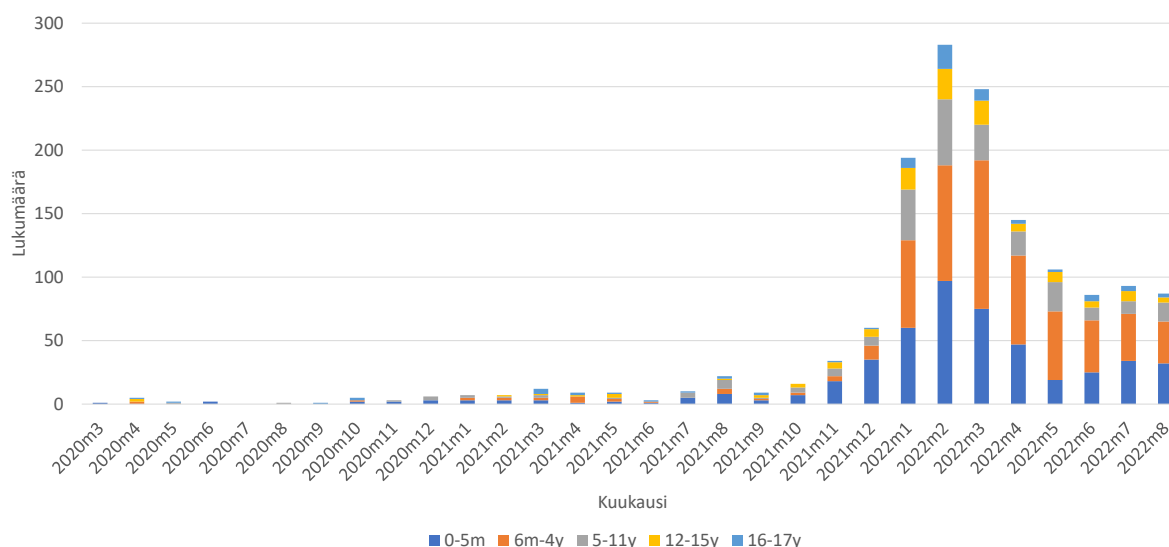
Suomessa lasten sairaalahoitoon johtaneiden COVID-19-infektioiden määrää on arvioitu valtakunnallisista rekistereistä: Hoitoilmoitusjärjestelmästä (Hilmo), Tartuntatautirekisteristä (TTR), Tehohoitorekisteristä ja Rokotusrekisteristä. Hilmosta on haettu hoitojaksoja, jossa potilaalla on positiivinen COVID-19-löydös TTR:ssa joko 14 vuorokautta ennen hoidon aloitusta tai seitsemän vuorokauden sisällä hoidon aloituksen jälkeen. Lisäksi hoitojakson diagnoosikoodeissa on pitänyt olla koronavirusinfektioon sopiva ICD-10 diagnoosikoodi, akuuttiin hengitystieinfektioon sopiva diagnoosikoodi tai alahengitystieinfektion vakavaa komplikaatiota kuvaava diagnoosikoodi. Tässä aineistossa saman henkilön 28 vuorokauden sisällä tapahtuvat hoitotapaukset, joissa edellä mainitut kriteerit täyttyvät, on yhdistetty yhdeksi jaksoksi.

Rekisteriaineiston luonteen vuoksi mukana on myös hoitojaksoja, joissa koronavirusinfektioista johtuvat oireet eivät ole sairaalahoitoon johtanut pääasiallinen syy, vaan kyse on muusta sairaudesta aiheutuneesta hoidosta ja samanaikaisesta koronavirusinfektioista. Sairaalahoitoon ensisijaista syytä on tässä aineistossa arvioitu Hilmon päädiagnoosien luokittelun avulla. Mikäli hoitotapahtuman päädiagnoosina on ollut koronavirusinfektion, hengitystieinfektion, akuutin gastroenteriitin, muun koronavirusinfektion tai muun virusinfektion ICD-10 koodi, on hoitojakson katsottu aiheutuvan COVID-19-infektioista. Lisäksi näin on tehty silloin, kun päädiagnoosina on ollut oirediagnooseista koronavirusinfektion oireeksi sopiva oire (pänsärky, haju- tai makuaistin häiriö, nuha, yskä, hengenahdistus, voimattomuus, väsymys, lihaskivut, kurkkukipu, kuume, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, ripuli).

Myös vakavan COVID-19-infektion riskiä mahdollisesti lisäävien pitkäaikaissairauksien yleisyyttä pyrittiin arvioimaan Hilmo-aineistosta. Aineistosta löytyvät pitkäaikaissairaudet jaettiin ICD-10 koodien perusteella viiteen tautikokonaisuuteen: syöpäsairaus, immuunipuolustuksen häiriö tai elinsiirto; tyypin 1 diabetes; pitkäaikainen sydän- tai keuhkosairaus; krooninen tulehduksellinen suolistosairaus, munuaissairaus, tai reumasairaus; ja pitkäaikainen neurologinen sairaus. Näitä pitkäaikaissairauksia on katsottu sekä päädiagnooseista että sivudiagnooseista. Tähän aineistoon otettiin Hilmosta 1–4 sivudiagnoosia hoitojaksoa kohden.

Lasten COVID-19-infektioon liittyvät sairaalahoidot Suomessa

Valtaosan pandemia-ajasta, loppuvuoteen 2021 saakka, lasten COVID-19-infektioon liittyvien sairaalahoitotapauksien määrä Suomessa pysyi hyvin vähäisenä kaikissa lasten ikäryhmissä. Omikronmuunnoksen leviämisen myötä koronavirustartunnat lisääntyivät koko väestössä loppuvuodesta 2021 alkaen ja myös lasten COVID-19-infektioon liittyvien sairaalahoitotapauksien määrä lisääntyi kevään 2022 aikana (kuvio 2).



Kuvio 2. COVID-19-infektioon liittyvien hoitokasojen lukumäärä 0–17-vuotiailla ikäryhmittäin Suomessa, 1.3.2020–30.6.2022.

COVID-19-infektioon liittyvien hoitokasojen lukumäärää arvioitiin pandemian alusta kesäkuun 2022 loppuun saakka. Tänä aikana oli yhteensä 1283 hoitokasoa. Noin 70 prosenttia sairaalahoidetuista lapsista oli alle 5-vuotiaita, joista valtaosa oli sairaalahoidossa tavanomaisten infektiioireiden vuoksi (Taulukko 1). 6kk–4-vuotiaiden ikäryhmässä oli yhteensä 482 COVID-19-infektioon liittyvää hoitokasoa (38 % kaikista 0–17-vuotiaiden hoitokasojista), näistä 268 (56 %) oli pojilla. COVID-19-infektioon liittyvissä hoitokasojissa oli 396 (82 %) jaksoa, jossa päädiagnoosi oli jokin COVID-19-infektioon sopiva; 34 jaksoa (7 %), jossa päädiagnoosi oli jokin vakavan COVID-19-infektion riskiä lisäävä diagnoosi; ja 52 (11 %) jaksoa, jossa päädiagnoosi oli muu kuin COVID-19-infektioon sopiva tai vakavan COVID-19-infektion riskitekijä.

Taulukko 1. Hilmo-aineiston COVID-19-infektioon liittyvät hoitokasot 0–17-vuotiailla lapsilla päädiagnoosiluokkien mukaan Suomessa, 1.3.2020–30.6.2022

| Päädiagnoosi (ICD-10 luokka) | 0-5kk N=420 | 6kk-4v N=482 | 5-11v N=213 | 12-15v N=102 | 16-17v N=66 | Yhteensä N=1283 |
|--|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|--------------------|
| Akuutti COVID-19 (U) | 231 (55%) | 160 (33%) | 73 (34%) | 24 (24%) | 14 (21%) | 502 (39%) |
| Akuutti hengitystieinfektio (J) | 94 (22%) | 186 (39%) | 28 (13%) | 13 (13%) | 10 (15%) | 331 (26%) |
| COVID-19 sopiva oirediagnoosi (R) | 32 (8%) | 37 (8%) | 22 (10%) | 1 (<1%) | 3 (5%) | 95 (7%) |
| Akuutti gastroenteriitti (A) | 1 (<1%) | 12 (2%) | 8 (4%) | 0 | 1 (2%) | 22 (2%) |
| Virusinfektio (B) | 3 (<1%) | 1 (<1%) | 0 | 0 | 1 (2%) | 5 (<1%) |
| Syöpä tai immuunipuutos | 0 | 8 (2%) | 6 (3%) | 7 (7%) | 2 (3%) | 23 (2%) |
| Tyypin 1 diabetes | 0 | 6 (1%) | 8 (4%) | 8 (8%) | 4 (6%) | 26 (2%) |
| Krooninen sydän-tai keuhkosairaus | 3 (<1%) | 6 (1%) | 1 (<1%) | 1 (<1%) | 0 | 11 (<1%) |
| IBD*, krooninen munuaissairaus tai reuma | 0 | 1 (<1%) | 1 (<1%) | 0 | 3 (5%) | 5 (<1%) |
| Neurologinen sairaus | 0 | 13 (3%) | 5 (2%) | 0 | 0 | 18 (1%) |
| Muu päädiagnoosi | 56 (13%) | 52 (11%) | 61 (29%) | 48 (47%) | 28 (42%) | 245 (19%) |

*IBD krooninen tulehduksellinen suolistosairaus

Lasten COVID-19-infektioon liittyvät sairaalahoitoajat olivat lyhyitä. Lasten hoitokasojen pituuden mediaani 6kk–4-vuotiaiden ryhmässä oli 1,0 vrk (kvartiiliväli 0,7-2,6 vrk), mikä muistuttaa muiden tämän ikäisillä

lapsilla sairaalahoitoon johtavien virusinfektioiden hoitoaikoja. Vakavat taudinkuvat olivat harvinaisia eikä rekistereihin ole kirjautunut COVID-19-infektioon liittyviä kuolemia tässä ikäryhmässä.

Hyperinflammatorinen oireyhtymä (MIS-C) lapsilla julkaistujen tutkimusten mukaan

Lapsilla esiintyy harvinaisena COVID-19-taudin komplikaationa hyperinflammatorista oireyhtymää (MIS-C), joka voi vaatia tehohoitoa verenkierron ja sydämen toiminnan turvaamiseksi. Ennen omikronaikaa MIS-C-ilmaantuvuuden arvioitiin olevan noin 2/100 000 lasta ja tapauskuolleisuuden noin 1–2 prosenttia. Eri tutkimuksissa sairastuneiden keski-ikä on ollut noin 8–9 vuotta. (Belay ym. 2021, Esposito ym. 2021, Holm ym. 2021)

Yhdysvalloissa tehdyssä tutkimuksessa 3/2020–1/2021 välillä kaikista alle 21-vuotiailla todetuista MIS-C-tapauksista (n= 1733) 26 prosenttia (n=445) oli 0–4-vuotiailla. Vanhempiin lapsiin ja nuoriin verrattuna 0–4-vuotiaiden ikäryhmässä todettiin vähemmän kardiovaskulaarikomplikaatioita ja tehohoidon tarve oli vähäisempää. (Belay ym. 2021)

Tanskalaistutkimuksessa tammi-maaliskuun 2022 aikana alle 18-vuotiailla todetuista kahdestatoista MIS-C-tapauksesta 25 prosenttia todettiin 0–4-vuotiailla. Tässä ikäryhmässä MIS-C:n riski oli 25/miljoona COVID-19-infektion saanutta lasta (95% luottamusväli 5–75). (Holm ym. 2022)

Toistaiseksi ei tiedetä, kuinka paljon omikron ja sen alavariantit aiheuttavat MIS-C:tä. On kuitenkin arvioitu, että MIS-C-riski omikronin aiheuttaman koronavirustaudin jälkeen on selvästi matalampi kuin aiempien varianttien aiheuttaman taudin jälkeen. (Holm ym. 2022)

Lasten hyperinflammatorinen oireyhtymä Suomessa alle 5-vuotiailla

THL on tehnyt rekisteripohjaisen analyysin COVID-19-infektioon liittyvän lasten hyperinflammatorisen oireyhtymän (MIS-C) ilmaantumisesta eri ikäryhmissä. Analyysissä tarkasteltiin sairaalahoitojaksoja, joissa päädiagnoosina oli ollut MIS-C (U10.9) tai Kawasakin tauti (M30.3) tai muu systeeminen sidekudossairaus (M35.8) sekä tartuntatautirekisterissä positiivinen koronatestituloksi 60 päivän sisällä diagnoosista. Määritelmistä ensimmäinen kattoi suurimman osan MIS-C ilmaantuvuudesta (noin 80%). Alle 5-vuotiailla todettiin 1.4.2020–14.9.2022 välisenä aikana yhteensä 18 MIS-C tapauksia. Näistä tapauksista 9 on todettu 1.3–14.9.2022 välisenä aikana. Verrattuna 5–11-vuotiaisiin MIS-C tapauksia oli alle 5-vuotiaissa todettu selvästi vähemmän pandemian aikana (18 vs 48).

Koronatautiin liittyvä kuolleisuus lapsilla tutkimusjulkaisuissa ja Suomessa

COVID-19-infektioon liittyvä kuolleisuus on ollut suurempaa teini-ikäisillä kuin nuoremmilla lapsilla. Englannissa tehdyssä tutkimuksessa lasten koronakuolleisuus oli 2/miljoona alle 18-vuotiasta. Tutkimuksessa kuolleista lapsista alle 5-vuotiaita oli 8 prosenttia (n=2) ja molemmat näistä 1 kuukauden - 1 vuoden ikäisiä. (Smith ym. 2022)

Yhdysvalloissa tehdyssä tutkimuksessa sairaalahoitoon joutuneista alle 18-vuotiaista lapsista 0,5 prosenttia kuoli sairaalahoidon aikana. Valtaosalla (83 %) menehtyneistä lapsista oli vähintään yksi taustasairaus, joista selvästi yleisin oli jokin neurologinen sairaus tai tila. (Woodruff ym. 2021)

Suomessa ei ole ollut COVID-19-kuolemia alle 5-vuotiailla lapsilla.

Taulukko 2. Yhteenvedo lasten COVID-19-tautitaakkaa käsittelevästä kirjallisuudesta

| Tekijä | Maa | Tutkimusaika | Aineisto | Ikä (vuotta) | N | Löydös |
|--------------------------|---------------|----------------|--|--|------------|--|
| Siegel ym. | USA | 8/2020–8/2021 | COVID-19-tapaukset, päivystyskäynnit ja sairaalahoitojakso Yhdysvalloissa | 0–17 (0–4, 5–11, 12–17) | - | Yhteensä 1790 COVID-19-sairaalahoitojaksoa. Mediaani hoitoaika 2–3 päivää. Teho-osastolle otettiin 10–25 % kaikista sairaalaan otetuista. 7–8/2021 tehohoitoon otetuista 27 % 0–4-vuotiaita. |
| Smith ym. | UK | 3/2020–2/2021 | Kaikki alle 18-vuotiaat Englannissa asuvat | 0–17 (0-27pv, 28-364pv, 1-4, 5-9, 10-14, 15-17) | 12 023 568 | Yhteensä 25 SARS-CoV-2 infektiosta johtuvaa kuolemaa: 22 COVID-19 ja 3 MIS-C johtuvaa kuolemaa. Koronakuolleisuus 2/miljoona alle 18-vuotiasta. Koronakuolemia kaksi 1kk-1-vuotiailla. Ei yhtään koronakuolemaa 1–4-vuotiailla. |
| García-Salido ym. | Espanja | 3–6/2020 | Lasten teho-osastolle otetut, joilla koronainfektio | 0–17 (0-5, 6-12, >13) | 74 | Teho-osastolle otettuja 0-5-vuotiaita 40 % (N=30). Näistä 40 % MIS-C-diagnoosi (N=12). |
| Tagarro ym. | Espanja | 3/2020–3/2021 | 76 eri sairaalassa hoidetut alaikäiset | 0–17 | 1 200 | Yhteensä 666 sairaalaan otettua alaikäistä. Teho-osastolle otettiin 123 lasta. Sairaalassa hoidettujen mediaani-ikä 4,7v (IQR 9kk-5,6v). MIS-C-potilaiden mediaani-ikä 9,2v (IQR 5,2-12,5v). Teho-osastolle otettujen mediaani-ikä 10v (IQR 5-13v). Teho-osastolle otettujen muiden kuin MIS-C-potilaiden mediaani-ikä 8,4v (IQR 5kk-13,8v). |
| Oliveira ym. | Brasilia | 2/2020–1/2021 | Hengitystieinfektion takia sairaalassa hoidetut alle 20-vuotiaat, joilla positiivinen koronäyte | 0–20 (<2, 2–11, 12–19) | 11 613 | Sairaalassa hoidettujen mediaani-ikä 5,1v (IQR 1-14,3v). 2–11-vuotiaat pienimmässä riskissä kuolla sairaalassa COVID-19-taudin takia. Riski noin 2-kertainen alle 2-vuotiailla ja 12–19-vuotiailla. |
| Wang ym. | USA | 9/2021-1/2022 | COVID-19-tapaukset, päivystyskäynnit, sairaalahoidot ja tehohoidot 63 terveydenhuollon organisaatiossa | 0-4 | 79 592 | Omikronaikaan sairaalahoitoon otettiin 1,8 % tartunnan saaneista alle 5-vuotiaista ja tehohoitoon 0,2 % Delta-aikaan sairaalahoitoon otettiin 3,3 % ja tehohoitoon 0,5 %. |
| Cloete ym. | Etelä-Afrikka | 10–12/2021 | 38 eri sairaalassa hoidetut, joilla COVID-19-tartunta | 0-19 | | Mediaani hoitoaika 2 päivää. Tehohoitoon otettiin 5 %, joista valtaosa muusta syystä kuin COVID-19. |
| Woodruff ym. | USA | 3/2020–5/2021 | Sairaalahoitoon otetut lapset 14 osavaltiossa | 0-17 | 3106 | Sairaalassa hoidetuista lapsista 30%:lla vakava koronatauti. 0,5 % kuoli sairaalahoidon aikana. |
| Bertran ym. | Englanti | 3/2020–12/2021 | Kuolemat COVID-19-infektion saaneilla | 0-19 (<1, 1–4, 5–11, 12–15, 16–19) | 1,3 milj | 100 päivän kuluessa positiivisesta koronatestistä kuolleista 44%:ssa tapauksista kuolema johtui COVID-19-infektiosta. |

Pitkäkestoiset koronaoireet pienillä lapsilla julkaistujen tutkimusten mukaan

Tanskalaistutkimuksessa kysyttiin yli 4 viikkoa kestäneistä oireista 0–17-vuotiailta. Tutkimuksen perusteella pitkiä oireita esiintyi pääasiassa vanhemmilla lapsilla ja niiden esiintyvyyden arvioitiin voivan olla jopa vain noin 0,8 prosenttia. Tutkimuksessa 0–5-vuotiailla lapsilla, joilla ei ollut todettu COVID-19-infektiota, raportoitiin enemmän pitkäkestoisia oireita (18 %) kuin lapsilla, jotka olivat saaneet koronavirustartunnan (15 %). Koronan sairastaneilla lapsilla tavallisimpia oireita olivat väsymys, haju- ja makuaistin häiriöt, päänsärky ja keskittymisvaikeudet. Oireet väistyivät yleensä 1–5 kuukauden kuluessa. (Borch ym. 2022)

Yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa maaliskuun 2020 ja tammikuun 2021 välillä SARS-CoV-2-tartunnan saaneilla 2–4-vuotiailla lapsilla todettiin 31–365 päivän kuluessa tartunnan jälkeen enemmän myokardiitteja ja kardiomyopatiaa (ajusted hazard ratio, aHR 2,39), munuaisvaurioita (aHR 1,52) sekä vuoto- ja hyytymishäiriöitä (aHR 1,47) kuin samanikäisillä lapsilla, joilla ei ollut todettu koronartartuntaa. (Kompaniyets ym. 2022)

Saksalaisessa kohorttitutkimuksessa verrattiin erilaisten diagnoosien ja oireiden ilmaantumista PCR-tes-tillä varmistetun COVID-19-taudin sairastaneilla ja henkilöillä, jotka eivät olleet sairastaneet laboratoriovarmistettua koronatauti. Seuranta aloitettiin vähintään 3 kuukautta todetun COVID-19-infektion jälkeen. Koronataudin sairastaneilla 0-17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla esiintyi enemmän muun muassa huonovointisuutta ja väsymystä (ilmaantuvuustiheyksien suhde, IRR 2.28), yskää (IRR 1.74), kurkku- ja rintakipua (IRR 1.72), sopeutumishäiriöitä (IRR 1.71), somatisaatiohäiriöitä (IRR 1.62), päänsärkyä (IRR 1.58), kuumetta (1.56), ahdistuneisuutta (IRR 1.54), vatsakipua (IRR 1.45) ja masennusta (IRR 1.45). Oireet olivat yleisempiä lapsilla, jotka olivat sairastaneet vakavamman koronataudin. Oireiden ilmaantuvuus oli vähäisempää lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla. (Roessler ym. 2022)

Lasten vakavan COVID-19-taudin lääketieteelliset riskitekijät

Vakavan COVID-19-taudin riskitekijät lapsilla julkaistuissa kansainvälisissä tutkimuksissa

Suurimmalla osalla sairaalahoitoon COVID-19-taudin vuoksi joutuneista lapsista ei ole mitään aiempia sairauksia tai muita riskitekijöitä. Taustasairaudet lisäävät kuitenkin vakavan taudin riskiä, sairaalahoidon tarvetta ja kuoleman riskiä myös lapsilla (Harwood ym. 2022).

Yhdysvalloissa sairaalahoitoon COVID-19-infektion vuoksi joutuneista 6kk-4-vuotiaista lapsista alle puolella oli jokin edeltävä sairaus tai muu riskitekijä. (ACIP 2022)

Eurooppalaisessa seurantatutkimuksessa sairaalahoitoon COVID-19-infektion vuoksi joutuneista 1-4-vuotiaista lapsista 83 prosentilla ei ollut mitään edeltävää pitkäaikaissairautta. Tässä ikäryhmässä sairaalahoitoon joutuneilla lapsilla tavallisimpia pitkäaikaissairauksia olivat syöpätaudit, diabetes, sydänsairaudet, HIV, munuaissairaudet ja hypertensio. (Bundle ym. 2021)

Amerikkalaisessa poikkileikkaustutkimuksessa kuvattiin vaikean COVID-19-infektion ja COVID-19-sairalahoidon riskiä lääketieteellisissä riskiryhmissä lapsilla, jotka hakeutuivat COVID-19-infektion vuoksi päivystykseen (Kompaniyets ym. 2021). Alle 1-vuotiailla ja 2–5-vuotiailla sydämen ja verenkiertoelimistön anomalioiden yleisyys aineistossa oli 3,9 prosenttia (306/7904) ja 1,7 prosenttia (84/5034), ja niihin liittyi sairaalahoidon ja vaikean taudinkuvan lisääntynyt riski seuraavasti: alle 1-vuotiailla sairaalahoidon riskisuhde (RR) 2,00 (95% luottamusväli, 1,67–2,38) ja vakavan taudinkuvan RR 1,89 (luottamusväli, 1,48–2,41); 2–5-vuotiailla vastaavat riskisuhteet olivat 2,26 (luottamusväli, 1,46–3,49) ja 1,50 (luottamusväli, 1,05–2,16). Lisäksi alle 1-vuotiailla keskosuus lisäsi sekä sairaalahoidon että vakavan taudin riskiä (RR 1,42 (luottamusväli, 1,17–1,72) ja RR 1,83 (luottamusväli, 1,47–2,29), ja 2–5-vuotiailla epilepsia lisäsi sairaalahoidon ja vakavan taudin riskiä (RR 2,28 (luottamusväli, 1,66–3,15) ja RR 1,95 (luottamusväli, 1,40–2,74)).

Tutkimuksissa vakavan taudin, sairaalahoitoon tai tehohoitoon joutumisen ja kuoleman riskitekijöitä kaikenikäisillä lapsilla ovat olleet ylipaino, neurologiset sairaudet ja tilat, sydänsairaudet, hengityselinsairaudet, maksasairaudet, syöpätaudit, kromosomipoikkeavuudet ja munuaissairaudet. (Smith ym. 2022, Tagarro ym. 2022, Woodruff ym. 2022, Oliviera ym. 2021, Shi ym., 2021, Götzinger ym. 2020, Kim ym. 2020)

Alle 1–2-vuotiailla lapsilla ennenaikaisuuden on todettu lisäävän vakavan COVID-19-taudin riskiä. (Farar ym. 2022, Choi ym. 2022)

Vakavan taudinkuvan riskiä mahdollisesti lisäävät pitkäaikaissairaudet lapsilla Suomessa

Suomalaisessa COVID-19 liittyviä hoitajaksoja kuvaavassa Hilmo-aineistossa ainakin yksi sivudiagnoosi oli kirjattu 917 hoitajaksolle (71 %), lisäksi 378 jaksolle (29 %) oli kirjattu ainakin kaksi sivudiagnoosia, 142 jaksolle (11 %) ainakin kolme sivudiagnoosia, ja 79 jaksolle (6 %) oli kirjattu neljä sivudiagnoosia. 6kk–4-vuotiaiden ikäryhmässä ainakin yksi sivudiagnoosi oli kirjattu 380 hoitajaksolle (79 %), lisäksi 141 jaksolle (29 %) oli kirjattu ainakin kaksi sivudiagnoosia, 55 jaksolle (11 %) ainakin kolme sivudiagnoosia, ja 33 jaksolle (7 %) oli kirjattu neljä sivudiagnoosia.

Luokittelimme sivudiagnoosit sen osalta, liittyykö diagnoosiin lisääntynyt vakavan COVID-19-infektion riski. Niistä, joilla päädiagnoosi oli COVID-19 sopiva, 7 prosentilla (71/955) oli sivudiagnoosina jokin vakavan COVID-19 riskitekijä, yleisimpiä olivat krooniset sydän- tai keuhkosairaudet ja neurologiset sairaudet (Taulukko 3).

Taulukko 3. Hilmo-aineiston 0–17-vuotiaiden lasten hoitajaksojen sivudiagnooseista poimitut vakavan COVID-19-infektion riskiä lisäävät diagnoosit tautiryhmittäin eri päädiagnoosikoodiluokissa Suomessa, 1.3.2020–30.6.2022

| Päädiagnoosiluokka | Syöpä/immuunipuutos/elinsiirto N=20 | Tyyppin 1 diabetes N=8 | Krooninen sydän/keuhkosairaus N=40 | Krooninen munuaissairaus/IBD/reumasairaus N=10 | Neurologinen sairaus N=38 | Ei riskidiagnoosia N=1167 | Yhteensä N=1283 |
|---------------------------|--|---------------------------|---------------------------------------|---|------------------------------|------------------------------|--------------------|
| COVID-19 n (%) | 12 (1.3) | 1 (0.1) | 27 (2.8) | 8 (0.8) | 23 (2.4) | 884 (93) | 955 |
| COVID-19 riskiryhmä n (%) | 5 (6.0) | 5 (6.0) | 8 (9.6) | 1 (1.2) | 6 (7.2) | 58 (70) | 83 |
| Muu diagnoosi n (%) | 3 (1.2) | 2 (0.8) | 5 (2.0) | 1 (0.4) | 9 (3.7) | 225 (92) | 245 |

Vakavan COVID-19-infektion riskiä lisäävien diagnoosien yleisyys vaihteli ikäryhmittäin. 6kk–4-vuotiaiden ikäryhmässä 8 prosentilla (31/365), jotka olivat hoidossa COVID-19 sopivan taudinkuvan vuoksi, oli vaikean COVID-19-infektion riskiä lisäävä diagnoosi. 5–11-vuotiaiden ryhmässä tämän osuus oli 18 prosenttia (24/131). (Taulukko 4)

Taulukko 4. Hilmo-aineiston 0–17-vuotiaiden lasten, joilla oli COVID-19-infektioon sopiva päädiagnoosi, hoitajaksojen sivudiagnooseista poimitut vakavan COVID-19-infektion riskiä lisäävät diagnoosit ikäryhmittäin ajalla 1.3.2020–30.6.2022

| Ikäryhmä | Syöpä/immuunipuutos/elinsiirto N=12 | Tyyppin 1 diabetes N=1 | Krooninen sydän/Keuhkosairaus N=27 | Krooninen munuaissairaus/IBD/Reumasairaus N=8 | Neurologinen sairaus N=23 | Ei riskiä lisäävää sivudiagnoosia N=884 | Yhteensä N=955 |
|---------------|--|---------------------------|---------------------------------------|--|------------------------------|--|-------------------|
| 0–5kk, n (%) | 0 | 0 | 4 (1.1) | 0 | 0 | 357 (99) | 361 |
| 6kk–4v, n (%) | 4 (1.0) | 1 (0.3) | 17 (4.3) | 1 (0.3) | 8 (2.0) | 365 (92) | 396 |
| 5–11v, n (%) | 6 (4.6) | 0 | 3 (2.3) | 5 (3.8) | 10 (7.6) | 107 (82) | 131 |
| 12–15v, n (%) | 0 | 0 | 2 (5.3) | 1 (2.6) | 4 (11) | 31 (82) | 38 |
| 16–17v, n (%) | 2 (6.9) | 0 | 1 (3.5) | 1 (3.5) | 1 (3.5) | 24 (83) | 29 |

Koronarokotteiden suojateho ja turvallisuus 6 kk-4-vuotiailla lapsilla

EMA (European Medicines Agency) suositti Comirnaty 3 mikrogrammaa/annos -rokotteen hyväksymistä 6 kk-4 v ikäisille lapsille 19.10.2022. Tässä ikäryhmässä Comirnaty-rokotetta annetaan kolme annosta, joista kaksi ensimmäistä vähintään 3 viikon välein ja kolmas annos vähintään 8 viikon kuluttua toisesta annoksesta.

Myyntiluvan on Euroopassa 6 kk-5-vuotiaiden lasten rokotuksiin saanut myös Modernan Spikevax 25 mikrogrammaa/annos -rokote. Molemmat ovat mRNA-rokotteita.

Suomeen on hankittu Comirnaty 3 mikrogrammaa/annos -rokotetta 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisille lapsille.

Rokotteen teho ja turvallisuus pienillä lapsilla

Pienten lasten Comirnaty-rokotteen immuunivaste on vastannut hyvin 6 kk-23 kk ikäisillä (GMR 1,19, [luottamusväli 1,0-1,43]) ja 2-4-vuotiailla (1,3 [1,13-1,5]) lapsilla aiemmin 18-25-vuotiailla osoitettua immuunivastetta, jonka on osoitettu olevan kliinisesti tehokas (ACIP 6/2022).

Pienten lasten Comirnaty-rokotteen kliinistä tehoa on tutkittu yhdessä satunnaistetussa tutkimuksessa (faasi II/III), johon osallistui yhteensä 4526 iältään 6 kk-4-vuotiaista lasta, joista 3013 sai lasten Comirnaty-rokotetta ja 1523 kuului vertailuryhmään (ACIP 6/2022). Tutkimuksen aikana sairastui yhteensä 10 lasta oireiseen, laboratoriotuloksella varmistettuun COVID-19-infektioon ensimmäisen 1-2 kk seurannan aikana keväeseen 2022 mennessä (3/992 rokoteryhmässä ja 7/464 vertailuryhmässä). Rokotteen teho oireista laboratoriovarmistettua infektiota kohtaan oli 80 prosenttia (luottamusväli 23%-95%). Rokotteen tehon arvion tarkkuus on epävarma, koska varmistettuja koronainfektioita oli tutkimuksessa hyvin vähän. Tutkimuksessa ei ollut MIS-C tapauksia tai sairaalahoitoon johtaneita COVID-19-infektioita. Oireettomia koronainfektioita ei raportoitu.

Pienillä lapsilla rokottamisen jälkeen verrattiin paikallisia ja systeemisiä välittömiä reaktioita, jotka haittasivat päivittäistä toimintaa tai vaativat hoidokseen kipulääkettä. Rokotereaktio todettiin 4,3 prosentilla (129/3010) rokotetuista lapsista ja 3,6 prosentilla (54/1510) vertailuryhmässä. Merkittävä haittavaikutus, joka johti sairaalahoitoon tai siihen verrattavaan tilaan ilmeni 1 prosentilla rokotteen saaneista lapsista (29/3013) ja 1,5 prosentilla vertailuryhmässä (22/1504) (RR 0,66 [luottamusväli 0,38-1,15]).

Kliinisissä rokotetutkimuksissa Comirnaty 3 mikrogrammaa/annos -rokotteen turvallisuusprofiili vastasi vanhempien lasten ja aikuisten rokotetta. 6kk-23kk ikäisiä lapsia oli tutkimuksessa mukana noin 1700 ja tähän ikäryhmään kuuluvilla lapsilla tavallisimpia haittavaikutuksia olivat ärtyneisyys, uneliaisuus, ruokahälyn heikentyminen, rokotuskohdan arkuus ja punoitus sekä kuume. 2-4-vuotiaita oli tutkimuksessa mukana 2750 ja tässä ikäryhmässä tavallisimpia haittavaikutuksia olivat rokotuskohdan kipu ja punoitus sekä kuume. Oireet olivat pääosin lieviä tai korkeintaan kohtalaisia. Anafylaksiaa, myo- tai perikardiittia, kasvohermohalvauksia tai MIS-C-tapauksia ei todettu. (ACIP 16.7.2022, EMA Comirnaty-valmisteyhteenveto)

Yhdysvalloissa on 21.8.2022 mennessä annettu 6kk-4-vuotiaille yhteensä 1,4 miljoonaa mRNA-rokoteannosta. Turvallisuusseurannassa ei ole tähän mennessä ilmennyt poikkeavaa verrattuna rokotteiden kliinisiin tutkimuksiin. Odottamattomia haittoja ei ole todettu. 6kk-4 vuoden ikäisillä ei myöskään ole havaittu sydänlihastulehduksia rokotuksen jälkeen. (ACIP 19.10.2022)

Omikronaikana tehdyssä tutkimuksessa, jossa 6 kuukauden – 5 vuoden ikäisille lapsille annettiin kaksi annosta Modernan 25 mikrogrammaa/annos -koronarokotetta, rokotteen teho koronainfektiota vastaan oli 2-5-vuotiailla 51 prosenttia (luottamusväli 21-69%) ja 6-23 kuukauden ikäisillä lapsilla 37 prosenttia (luottamusväli 13-54%). Tutkimuksessa mediaaniseuranta-aika toisen rokoteannoksen jälkeen oli noin 70 päivää. Tutkimuksessa haittavaikutukset olivat pääosin lieviä ja ohimeneviä. Kuumereaktioita esiintyi 6 kuukauden – 5 vuoden ikäisillä lapsilla enemmän kuin vanhemmilla lapsilla tai aikuisilla. Tutkimuksessa ei todettu

vakavia, rokotukseen liittyviä haittavaikutuksia. Myokardiittia, perikardiittia, MIS-C- tai kuolemantapauksia ei tutkimuksen aikana todettu. (Anderson ym. 2022)

Pienten lasten koronarokotussuositukset muissa maissa

Yhdysvalloissa 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisille lapsille on annettu koronarokotuksia kesäkuusta 2022 lähtien. Rokotuskattavuus tässä ikäryhmässä on jäänyt matalalle tasolle, lokakuun lopussa noin 5 prosenttia.

Euroopassa tämän ikäryhmän rokotteet saivat myyntiluvan 19.10.2022. Päätöksenteko siitä, mitä Euroopan maat tulevat suosittelemaan 6 kk – 4 vuoden ikäisille lapsille, on vielä pääosin kesken. Vaihtoehdot suosituksen antamiselle ovat a) suositellaan rokotuksia kaikille kyseiseen ikäryhmässä kuuluville, b) suositellaan ainoastaan riskiryhmiin kuuluville, c) tarjotaan mahdollisuutta, d) ei suositella eikä tarjota mahdollisuutta.

Toistaiseksi EU-maista Liettua ja Malta ovat päättäneet rokottaa tähän ikäryhmään kuuluvia lapsia. Belgia, Bulgaria, Irlanti, Ruotsi ja Tanska eivät aio suositella koronarokotteita alle 5-vuotiaille lapsille. (ECDC 9/2022) Marraskuun puoliväliin mennessä niissä 14 EU-maassa, joista koronarokotuskattavuustietoja oli käytettävissä, rokotuksia oli kuitenkin jo annettu alle 5-vuotiaille lapsille 11 maassa, eniten Itävallassa ja Kreikassa.

Lasten koronarokotusten hyväksyttävyyys

Lasten vapaaehtoisten koronarokotusten hyväksyttävyyys on ollut Suomessa korkea. Toukokuussa 2021 tehdystä Kansalaispulssi-kyselyssä noin 75 prosenttia kaikenikäisten lasten vanhemmista kertoi haluavansa lapsensa saavan koronarokotteen, mikäli asiantuntijat ja viranomaiset sitä lapsille suosittelevat (Valtioneuvosto 2021).

Vastaavaa kyselyä ei sen jälkeen ole tehty. Muun muassa epidemiatilanteen muutokset ja lisääntynyt tieto koronarokotteista ovat saattaneet muuttaa vanhempien mielipiteitä ja kyselyn tulos saattaisi olla erilainen, jos se toistettaisiin nykytilanteessa.

Lasten koronarokotusten toteutettavuus

Kunnat ja tulevat hyvinvointialueet kykenevät toteuttamaan pienten lasten koronarokotukset asiantuntevasti. Kuitenkin tilanne, jossa koronarokotukset eivät ole osa neuvoloissa toteutettavaa kansallista rokotusohjelmaa, kuormittaa terveydenhuollon voimavaroja. Hyvinvointialueille 1.1.2023 siirryttäessä huolena on rokotuksiin tarvittavan henkilöstöresurssin riittävyys.

Siirtyminen nykyisenkaltaisesta jatkuvasta koronarokotusten tarjoamisesta kampanjaluontoiseen rokottamiseen 1-2 kertaa vuodessa mahdollistaisi todennäköisesti optimaalisemman resurssin käytön. Koronarokotuksia harkittaneen lähitulevaisuudessa liitettäväksi osaksi kansallista rokotusohjelmaa ja tällöin tulee viimeistään pohdittavaksi niiden optimaalinen toteutus muihin neuvolassa annettaviin rokotuksiin nähden.

Tutkimustiedon tarve jatkossa

Lisää tutkittua tietoa tarvitaan lasten koronarokotteiden tehokkuudesta ja tehokkuuden kestosta estää nyt valtaviruksina olevia omikronvarianttien tartuntoja, lievää infektiota, aiemmin terveiden lasten lyhyitä sairaalahoitojaksoja ja transmissiota. Myös vakavien harvinaisten haittojen, erityisesti mRNA-rokotteisiin nuorilla aiemmin yhdistetyn sydänlihastulehduksen pitkäaikaisesta ennusteesta tarvitaan lisää tietoa. Samoin tarvitaan lisää tietoa pienten lasten vakavista ja harvinaisista mahdollisista haittavaikutuksista. Lisäksi pienten lasten oirekuvien ja sairaala- ja tehohoidon tarvetta pitää edelleen kansallisesti seurata.

Myöhemmin tulee arvioida myös, miten lasten koronarokotuksia tullaan tulevaisuudessa aikatauluttamaan ja toteuttamaan. Tähän vaikuttaa muun muassa se, tulevatko koronarokotteet tulevaisuudessa osaksi lasten kansallista rokotusohjelmaa.

Suomessa päätös kansalliseen rokotusohjelmaan lisäämisestä tehdään yleensä parhaaseen mahdolliseen näyttöön nojaten, ja seuraaviin kysymyksiin vastaten:

- onko odotettavissa, että estettävissä oleva tautitaakka on kansanterveyden kannalta oleellinen,
- onko rokote yksilö- ja väestötasolla riittävän turvallinen, ja
- onko rokottaminen terveystaloudellisesti perusteltavissa, toisin sanoen tuottaako rokottaminen riittävästi terveyshyötyä suhteessa siihen käytettyihin resursseihin.

Yhteenveto perusteluista 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisten lasten rokotuksille

| | Perustelu | Asiantuntijaryhmän arvio |
|------------------------|---|---------------------------------|
| Tautitaakka | Vakavat taudinkuvat ovat aiemmin terveillä pienillä lapsilla hyvin harvinaisia ja harvinaisia lapsilla, joilla on perussairauksia. | Puoltaa osin rokotuksia |
| Teho | Rokotteen tuottama hyvä vasta-ainetaso suhteessa 18-25-vuotiaiden tehotutkimuksissa todettuun vasta-ainevasteeseen on osoitettu. Tutkimusnäyttö tehosta oireista COVID-19-infektiota vastaan on mahdollinen, mutta arvioon liittyy epätarkkuutta (20-95% teho lyhyessä seurannassa). Touku-kuussa 2022 76 prosentilla 1-4-vuotiaista lapsista oli aiempaa immuniteettia sairastetusta COVID-19-infektiosta. | Saattaa puoltaa rokotuksia. |
| Turvallisuus | Välittömiä selviä rokotereaktioita kuten kuumetta, väsymystä tai kipua tulee noin 3-4 prosentille rokotetuista. Hyvin harvinaisista haittavaikutuksista tarvitaan lisätietoa. | Puoltaa osin rokotuksia. |
| Hyväksyttävyyys | 5/2021 tehdyssä kyselyssä 75 prosenttia vanhemmista kertoi haluavansa lapsellensa koronarokotteen, jos viranomaiset sitä suosittelevat. | Puoltaa rokotuksia. |
| Toteutettavuus | Pienten lasten rokotukset kyetään toteuttamaan kunnissa ja tulevilla hyvinvointialueilla asiantuntevasti. | Puoltaa rokotuksia. |

Suositus

Työryhmä suosittaa, että 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisille lapsille, joilla on vakavalle koronainfektioille mahdollisesti altistava perussairaus, tarjotaan mahdollisuutta koronarokotuksiin.

Aiemmin terveiden pienten lasten rokotteiden tutkimusnäytön ja tautitaakan aktiivista seurantaan jatketaan ja suositusta muutetaan tarvittaessa.

Kiitokset

Työpaperin kirjoittajina työryhmän lisäksi: Merit Melin (Infektion jälkeinen immuniteetti lapsilla), Eero Poukka (Lasten hyperinflammatorinen oireyhtymä Suomessa alle 5-vuotiailla) ja Emmi Sarvikivi.

Työryhmä kiittää kaikkia yhteistyöstä ja osallistumisesta kirjoitustyöhön.

Lähteet

- ACIP 6/2022. Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE): Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for Children Aged 6 Months–4 Years. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/covid-19-pfizer-biontech-vaccine-6-months-4-years.html#appendix01>. Siteerattu 7.11.2022.
- ACIP 2022. COVID-19 epidemiology in children ages 6 months–4 years. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-06-17-18/02-COVID-Fleming-Dutra-508.pdf>
- ACIP 16.7.2022. Pfizerin tutkimus., <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-06-17-18/05-COVID-Gruber-508.pdf>
- ACIP 19.10.2022. COVID-19 vaccine in children. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-10-19-20/05-COVID-Oliver-508.pdf>
- Ahava, M.J., Jarva, H., Jääskeläinen, A.J., Lappalainen, M., ym. (2022). Rapid increase in SARS-CoV-2 seroprevalence during the emergence of Omicron variant, Finland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2022 Jun;41(6):997-999. doi: 10.1007/s10096-022-04448-x
- American Academy of Pediatrics. A joint report from the American Academy of Pediatrics and the Children’s Hospital Association: Children and COVID-19: State Data Report Version: 7/28/22. <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>
- Anderson, E.J., Creech, C.B., Berthaud V., Piramzadian, A., ym. (2022). Evaluation of mRNA-1273 Vaccine in Children 6 Months to 5 Years of Age. *N Engl J Med* 2022; 387:1673-1687. doi:10.1056/NEJMoa2209367
- Bates, T.A., McBride, S.K., Winders, B., ym. (2021). Antibody Response and Variant Cross-Neutralization After SARS-CoV-2 Breakthrough Infection. *JAMA*. 2022;327(2):179-181. doi:10.1001/jama.2021.22898
- Bates, T.A., McBride, S.K., Leier, H.C., Guzman, G., ym. (2022). Vaccination before or after SARS-CoV-2 infection leads to robust humoral response and antibodies that effectively neutralize variants. *Sci Immunol*. 2022 Feb 18;7(68):eabn8014. doi: 10.1126/sciimmunol.abn8014
- Belay, E. D., Abrams J., Oster, M. E., Giovanni, J., Pierce, T., ym. (2021). Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Pediatr*, 1;175(8):837-845. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.0630
- Bertran, M., Amin-Chowdhury, Z., Davies, H., Allen, H., Clare, T., ym. (2022). COVID-19 Deaths in Children and Young People: Active Prospective National Surveillance, March 2020 to December 2021, England. Available at <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4125501>
- Bloise, S., Marcellino, A., Testa, A., ym. (2021). Serum IgG levels in children 6 months after SARS-CoV-2 infection and comparison with adults. *Eur J Pediatr*. 2021;180(11):3335-3342. doi:10.1007/s00431-021-04124-w
- Bobrovitz, N., Ware, H., Ma, X., Li, Z., ym. (2022). Protective effectiveness of prior SARS-CoV-2 infection and hybrid immunity against Omicron infection and severe disease: a systematic review and meta-regression. *MedRxiv*. Julkaistu 24.10.2022. doi:10.1101/2022.10.02.22280610
- Borch, L., Holm, M., Knudsen, M., Ellermann-Eriksen, S., Hags-troem, S. (2022). Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positive children - a nationwide cohort study. *European Journal of Pediatrics*, 181(4), 1597-1607. doi:10.1007/s00431-021-04345-z
- Bundle, N., Dave, N., Pharris, A., Spiteri, G., ym. (2021). COVID-19 trends and severity among symptomatic children aged 0–17 years in 10 European Union countries, 3 August 2020 to 3 October 2021. *Euro Surveill*. 2021;26(50):pii=2101098. doi:10.2807/1560-7917.ES.2021.26.50.2101098
- Choi J. H., Choi S-H., Yun K. W. (2022). Risk Factors for Severe COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci*, Feb 7;37(5):e35. doi: 10.3346/JKMS.2022.37.E35
- Clarke, K.E., Jones, J.M., Deng, Y., ym. Seroprevalence of Infection-Induced SARS-CoV-2 Antibodies — United States, September 2021–February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:606-608. doi:10.15585/mmwr.mm7117e3
- Cloete, J., Kruger, A., Masha, M., du Plessis, N. M., ym. (2022). Paediatric hospitalisations due to COVID-19 during the first SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) variant wave in south africa: A multicentre observational study. *The Lancet.Child & Adolescent Health*, 6(5), 294-302. doi:S2352-4642(22)00027-X
- COVID-NET A Weekly Summary of U.S. COVID-19 Hospitalization Data. Rates of COVID-19 Associated Hospitalization. https://gis.cdc.gov/grasp/COVIDNet/COVID19_3.html [siteerattu 3.8.2022]
- Delahoy, M. J., Ujamaa, D., Taylor, C. A., Cummings, C., ym. (2022). Comparison of influenza and COVID-19-associated hospitalizations among children < 18 years old in the United States-FluSurv-NET (October-April 2017-2021) and COVID-NET (October 2020-September 2021). *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. doi:10.1093/cid/ciac388
- Di Chiara, C., Cantarutti, A., Costenaro, P., ym. (2022). Long-term Immune Response to SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adults After Mild Infection. *JAMA Netw Open*. 2022;5(7):e2221616. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.21616
- Dowell, A.C., Butler, M.S., Jinks, E., Tut, G., ym. (2021) Children develop robust and sustained cross-reactive spike-specific immune responses to SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol* 23, 40–49 (2022). doi:10.1038/s41590-021-01089-8
- ECDC 9/2022: Overview of the implementation of COVID-19 vaccination strategies and deployment plans in the EU/EEA, 8 September 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/overview-implementation-covid-19-vaccination-strategies-and-deployment-plans>
- Eckström, N., Virta, C., Haveri, A., Dub, T., ym. (2021). Analytical and clinical evaluation of antibody tests for SARS-CoV-

- 2 serosurveillance studies used in Finland in 2020. MedRxiv. Julkaistu 25.1.2021. doi: 2021.01.21.21250207
- Ekström, N., Haveri, A., Solastie, A., Virta, C., ym. (2022). Strong neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 variants following a single vaccine dose in subjects with previous SARS-CoV-2 infection. MedRxiv. Julkaistu 6.8.2022. doi:10.1101/2022.07.04.22277223
- EMA. Comirnaty-valmisteyhteenveto. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf
- Esposito, S., Principi, N. (2021). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to SARS-CoV-2. Paediatr Drugs, 23(2):119-129. doi: 10.1007/s40272-020-00435-x. Epub 2021 Jan 22.
- Farrar, D.S., Drouin O., Moore Hepburn, C., Baerg, K., Chan, K., ym. (2022). Risk factors for severe COVID-19 in hospitalized children in Canada: A national prospective study from March 2020–May 2021. The Lancet Reg Health Am, Nov;15:100337. Epub 2022 Aug 1. doi: 10.1016/j.lana.2022.100337
- Ferguson, N., Ghani, A., Hinsley, W., Volz, E. (2021). Report 50 - Hospitalisation risk for omicron cases in England. MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis. <https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-50-severity-omicron/>
- Funk, A.L., Kuppermann, N., Florin, T.A., Tancredi, D.J., ym. (2022). Post-COVID-19 conditions among children 90 days after SARS-CoV-2 infection. JAMA Network Open, 5(7), e2223253. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.23253
- García-Salido, A., de Carlos Vicente, J.C., Belda Hofheinz, S., Balcells Ramírez, J., ym. (2020). Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: From COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: A multicentre study in pediatric intensive care units in Spain. Critical Care (London, England), 24(1), 666-020-03332-4. doi:10.1186/s13054-020-03332-4
- Gruell, H., Vanshylla, K., Tober-Lau, P., Hllius, D., ym. (2022). mRNA booster immunization elicits potent neutralizing serum activity against the SARS-CoV-2 Omicron variant. Nat Med (2022). doi:10.1038/s41591-021-01676-0
- Götzinger, F., Santiago-García, B., Noguera-Julían, A., Lanaspá, M., ym. (2020). COVID-19 in children and adolescents in Europe: A multinational, multicentre cohort study. The Lancet.Child & Adolescent Health, 4(9), 653-661. doi:S2352-4642(20)30177-2
- Harwood, R., Yan, H., Talawila Da Camara, N., Smith, C., ym. (2022). Which children and young people are at higher risk of severe disease and death after hospitalisation with SARS-CoV-2 infection in children and young people: A systematic review and individual patient meta-analysis. Eclinicalmedicine, 44, 101287. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101287
- Haveri, A., Ekström, N., Solastie, A., Virta, C., ym. (2021) Persistence of neutralizing antibodies a year after SARS-CoV-2 infection in humans. Eur J Immunol. 2021 Dec;51(12):3202-3213
- Holm, M., Hartling, U.B., Schmidt, L.S., Glenthøj, J.P., ym. (2021). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Occurred in One of Four Thousand Children with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. Acta Paediatrica, 110 (9): 2581–83. doi:10.1111/apa.15985
- Holm, M., Espenhain, L., Glenthøj, J., ym. (2022). Risk and Phenotype of Multisystem Inflammatory Syndrome in Vaccinated and Unvaccinated Danish Children Before and During the Omicron Wave. JAMA Pediatr. 176(8):821–823. doi:10.1001/jamapediatrics.2022.2206
- Karron, R.A., Quesada, M.G., Schappel, E.A., Schmidt, S.D., ym. (2022). Binding and neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in very young children exceed those in adults. JCI Insight. 2022;7(8):e157963. doi:10.1172/jci.insight.157963
- Kikkenborg Berg, S., Palm, P., Nygaard, U., Bundgaard, H., ym. (2022). Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive children aged 0-14 years and matched controls in Denmark (LongCOVIDKidsDK): A national, cross-sectional study. The Lancet.Child & Adolescent Health. doi:S2352-4642(22)00154-7
- Kim, L., Whitaker, M., O'Halloran, A., Kambhampati, A., ym. (2020). Hospitalization rates and characteristics of children aged <18 years hospitalized with laboratory-confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 states, March 1-july 25, 2020. MMWR.Morbidity and Mortality Weekly Report, 69(32), 1081-1088. doi:10.15585/mmwr.mm6932e3
- Kompaniyets, L., Agathis, N.T., Nelson, J.M., ym. (2021). Underlying medical conditions associated with severe COVID-19 illness among children. JAMA Network Open. 2021;4:e2111182. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.11182
- Kompaniyets, L., Bull-Otterson, L., Boehmer, T.K., ym. (2022) Post-COVID-19 Symptoms and Conditions Among Children and Adolescents — United States, March 1, 2020–January 31, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022;71:993–999. doi:10.15585/mmwr.mm7131a3
- Oliveira, E.A., Colosimo, E.A., Simões E Silva, A.C., Mak, R.H., ym. (2021). Clinical characteristics and risk factors for death among hospitalised children and adolescents with COVID-19 in Brazil: An analysis of a nationwide database. The Lancet.Child & Adolescent Health, 5(8), 559-568. doi:S2352-4642(21)00134-6
- Renk, H., Dulovic, A., Seidel, A., ym. (2022). Robust and durable serological response following pediatric SARS-CoV-2 infection. Nat Commun. 2022;13(1):128. doi:10.1038/s41467-021-27595-9
- Rhedin, S., Lundholm, C., Horne, A. (2022). Risk factors for multisystem inflammatory syndrome in children – A population-based cohort study of over 2 million children. Lancet Reg Health Eur. Published online June 22, 2022. doi:10.1016/j.lanepe.2022.100443
- Roessler, M., Tesch, F., Batram, M., Jacob, J., ym. (2022). Post-COVID-19-associated morbidity in children, adolescents, and adults: A matched cohort study including more than 157,000 individuals with COVID-19 in Germany. PLoS Med. 2022 Nov 10;19(11):e1004122. doi:10.1371/journal.pmed.1004122
- Sheikh, A., Kerr, S., Woolhouse, M., McMenamin, J., ym. (2022). Severity of omicron variant of concern and effectiveness of vaccine boosters against symptomatic disease in

- Scotland (EAVE II): A national cohort study with nested test-negative design. *The Lancet Infectious Diseases*, 22(7), 959-966. doi:S1473-3099(22)00141-4
- Shi, Q., Wang, Z., Liu, J., Wang, X., ym. (2021). Risk factors for poor prognosis in children and adolescents with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eclinicalmedicine*, 41, 101155. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101155
- Sieber, J., Mayer, M., Schmidthaler, K., Kopanja, S., ym. (2022). Long-Lived Immunity in SARS-CoV-2-Recovered Children and Its Neutralizing Capacity Against Omicron. *Front Immunol.* 2022 May 17;13:882456. doi:10.3389/fimmu.2022.882456
- Siegel, D.A., Reses, H.E., Cool, A.J., Shapiro, C.N., ym. (2021). Trends in COVID-19 cases, emergency department visits, and hospital admissions among children and adolescents aged 0-17 years - United States, august 2020-august 2021. *MMWR.Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70(36), 1249-1254. doi:10.15585/mmwr.mm7036e1
- Smith, C., Odd, D., Harwood, R., Ward, J., ym. (2022). Deaths in children and young people in England after SARS-CoV-2 infection during the first pandemic year. *Nature Medicine*, 28(1), 185-192. doi:10.1038/s41591-021-01578-1
- Solastie, A., Virta, C., Haveri, A., Ekström, N., ym. (2021). A Highly Sensitive and Specific SARS-CoV-2 Spike- and Nucleoprotein-Based Fluorescent Multiplex Immunoassay (FMIA) to Measure IgG, IgA, and IgM Class Antibodies. *Microbiol Spectr.* 2021 Dec 22;9(3):e0113121. doi:10.1128/Spectrum.01131-21
- Tagarro, A., Cobos-Carrascosa, E., Villaverde, S., Sanz-Santaufemia, F. J., ym. (2022). Clinical spectrum of COVID-19 and risk factors associated with severity in Spanish children. *European Journal of Pediatrics*, 181(3), 1105-1115. doi:10.1007/s00431-021-04306-6
- THL uutinen 6.5.2022: Alustavien tutkimustulosten mukaan yli neljäosalta uusimaalaisista löytyy sairastetusta koronasta kertovia vasta-aineita. <https://thl.fi/fi/-/alustavien-tutkimustulosten-mukaan-yli-neljasosalta-uusimaalaisista-loytyy-sairastetusta-koronasta-kertovia-vasta-aineita>
- Valtioneuvosto. Kansalaispulssi 26.5.2021. <https://valtioneuvosto.fi/ajankohtaista/kansalaispulssi>
- Walls, A.C., Sprouse, K.R., Bowen, J.E., Joshi, A., ym. (2022). SARS-CoV-2 breakthrough infections elicit potent, broad, and durable neutralizing antibody responses. *Cell*. 2022 Mar 3;185(5):872-880.e3. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.011
- Wang, L., Berger, N.A., Kaelber, D.C., Davis, P.B., ym. (2022). Incidence rates and clinical outcomes of SARS-CoV-2 infection with the omicron and delta variants in children younger than 5 years in the US. *JAMA Pediatrics*, 176(8), 811-813. doi:10.1001/jamapediatrics.2022.0945
- WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/> [siteerattu 2.8.2022]
- Wolter, N., Jassat, W., Walaza, S., Welch, R., ym. (2022). Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in south Africa: A data linkage study. *Lancet (London, England)*, 399(10323), 437-446. doi:S0140-6736(22)00017-4
- Woodruff, R.C., Campbell, A.P., Taylor, C.A., Chai, S.J., ym. (2022). Risk factors for severe COVID-19 in children. *Pediatrics*, 149(1), e2021053418. doi: 10.1542/peds.2021-053418
- Yang, H.S., Costa, V., Racine-Brzostek, S.E., ym. (2021). Association of age with SARS-CoV-2 antibody response. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e214302. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.4302
- Zimmermann, P., Pittet, L. F., & Curtis, N. (2021). How common is long COVID in children and adolescents?. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 40(12), e482-e487. doi:10.1097/INF.0000000000003328
- Zuo, J., Dowell, A.C., Pearce, H., ym. (2021). Robust SARS-CoV-2-specific T cell immunity is maintained at 6 months following primary infection. *Nat Immunol*, 22 (5) (2021), pp. 620-626. doi: 10.1038/s41590-021-00902-8