

COVID-19 mõjude rahvastikupõhise seire infrastruktuuri väärindamine läbi uute analüüside ja ning teadusmetoodilise kompetentsi arendus

Töö läbiviijad



Peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut

Arvutiteaduse instituut

Matemaatika ja statistika instituut

Sisukord

KOKKUVÕTE	3
1.1 Projekti tulemustel põhinevad soovitusel:.....	3
1. Sissejuhatus.....	5
2. Jätkuuringu eesmärgid ja põhilised uuringu küsimused	7
3. Tulemused.....	8
3.1 SARS-CoV-2 nakkuse ja raske COVID-19 risk vastavalt immuunsuse tüübile:.....	8
loomulik, vaktsiinist indutseeritud ja hübriidimmuunsuse võrdlev analüüs.....	8
Joonis.2 SARS-CoV-2 nakkuse ja raske COVID-19 risk vastavalt immuunsuse tüübile: uuritavate kohordid uuringusse kaasamise kuupäeva järgi.....	9
3.2 COVID-19 vaktsinatsiooni mõju – SARS-CoV-2 nakkusele, COVID-19 raskusele ja pika-COVID-19-riskile.	10
3.2.1 SARS-CoV-2-ga nakatumise ja haiguse raske kulu riskifaktorid COVID-19 vastu vaktsineeritud isikute seas.....	10
3.2.2 COVID-19 vaktsiinide efektiivsus pikaajaliste COVID-19 sümptomite ennetamisel: astmeline kohortanalüüs Ühendkuningriigist, Hispaaniast ja Eestist.	11
3.2.3 Kardiovaskulaarsete ja trombembooliliste sündmuste risk SARS-CoV-2 vastu vaktsineeritud ja vaktsineerimata isikutel COVID-19 põdemise järel	12
3.3 COVID-19 põdemise pikaajaline mõju.....	13
3.3.1 Retseptiravimite ja tervishoiuteenuste kasutamine 6-kuulise post-COVID-19 perioodi jooksul	13
3.4 COVID-19 epideemia ja selle vastumeetmete mõju inimeste psühhoemotsionaalsele seisundile.....	15
3.4.1 Hirm COVID-19 ees SARS-CoV-2 nakkuse järel: uuring Eesti perearsti keskustes.	
4. Valdkondade vahelise koostöö jätkamine; teadusmetoodiline arendus.....	17
5. Projekti töö põhjal publitseeritud kirjanduse loetelu	18

KOKKUVÕTE

Käesoleva aruanne annab ülevaate sihttoetuse lepingu nr 3-4/1938-1 raames tehtud tööst (edaspidi Jätkuuring). Töö eesmärgiks oli olemasoleva COVID-19 mõjude rahvastikupõhise seire infrastruktuuri (RITA1/02-120 lepingu nr 7.2-2/20/15, CORIVA projekti, raames) väärindamine läbi uute analüüside ja ning teadusmetoodilise kompetentsi arendus läbi aktuaalsete teadusuuringute läbiviimise.

CORIVA projekti jätkuuring on süstemaatiline analüüs SARS-CoV-2 nakkuste esinemissagedusest, haiguse raskusastmest, immuunvastusest ja tervismõjudest Eestis, võimaldades tulevikus teha informeeritud otsuseid ja arendada tervise- ja haldusandmete kasutamist meditsiinilise otsustamise toetamiseks, rahvatervise jälgimiseks ja sekkumiste hindamiseks. Projekt kestis 4. septembrist 2020 kuni 21. märtsini 2022.

1.1 Projekti tulemustel põhinevad soovitused

- COVID-19 nakatumise risk (ja raskete haiguste tekkimise oht) ei sõltu mitte ainult vanusest ja kaasnevatest haigustest, vaid ka isiklikust ajaloost seoses immuunsust andvate sündmustega ja epideemia eest vastutava viirusetüvega. Seetõttu tuleb praktikas kaaluda isikupõhised, riskipõhised vaksineerimisstrateegiaid, mis võivad olla nii efektiivsed kui ka kulutõhusad.
- COVID-19 eripäraks on potentsiaal pikaajaliste tervismõjude ja tõsiste komplikatsioonide tekkimiseks, mis olulisel määral tõstab koormust tervishoiusüsteemile nii nakkuse puhangu ajal, kui ka peale seda. Suurenenud koormust tervishoiusektorile on oluline arvestada strateegiliste lahenduste planeerimisel pikemaks perioodiks peale nakkuspuhangut.
- COVID-19 pandeemia avaldas olulist negatiivset mõju elanikkonna psühhoemotsionaalsele tervisele. See viitab vajadusele tõhusate ennetusmeetmete väljatöötamiseks, mis on suunatud suurema riskiga identifitseeritavatele rühmadele, varakult pandeemia alguses.
- Vaksineerimine
 - ✓ Vaksineerimine kaitseb tõsise COVID-19 kulu eest. COVID-19 vastu vaksineeritud inimeste seas on haavatavaid rühmi, kellele on vajalikud täiendavad kaitsestrateegiad COVID-19 eest, kas nakatumisriski vähendavate meetmete tõhustamise või varajase spetsiifilise ravi alustamise kaudu. Pikaajalise tõhustuse vaksinatsooni (ingl booster) programmi edu saavutamiseks tuleb kaaluda meetmeid, mis soodustavad institutsionaalset usaldust.
 - ✓ Vaksineerimine kaitseb nii raske COVID-19 kulu eest kui ka hilisemate tüsistuste eest, nagu pikk-COVID-19 ja tõusnud ägedate ja krooniliste kardiovaskulaarsete haiguste risk COVID-19 põdemise järgsel perioodil.
 - ✓ Vaksineerimine COVID-19 vastu vähendab tõhustalt tervishoiusüsteemi koormust nii puhangu ajal kui ka pärast seda, mis viitab vaksineerimiskampaaniate olulisusele

haiguspuhangute varajasel perioodil vältimaks tervishoiuressurssi lisakulu COVID-19 kaugtagajärgedega võitlemiseks.

- Riiklikes terviseandmebaasides olevad andmed on väärtuslik allikas kiire tõendus põhise info saamiseks.
- ✓ Seetõttu on oluline luua tingimused kogutavate terviseandmete teiseseks kasutamiseks, mis toetaks tõendus põhiste otsuste tegemist ka teistes tervisevaldkondades ning toetaks jätkusuutliku ja efektiivse tervishoiusüsteemi korraldamist.
- ✓ Terviseandmete standardiseerimine OMOP kujule ning analüüs turvalises arvutuskeskkonnas võimaldab uurimisküsimustest sõltumata kiirendada nii eestiseste uuringute läbi viimist kui ka vajadusel kaasata uuringutesse rahvusvahelist tõendusmaterjali ilma patsientide privaatsust kahjustamata.
- Innovatsiooni soodustamiseks, tõendus põhise (teadusliku teadmise) maailmavaate laiendamiseks ja pakiliste ühiskondlike väljakutsetega tegelemiseks on hädavajalik teha olulisi investeeringuid uurimis- ja arendustegevusse.

1. Sissejuhatus

Koroonaviiruse pandeemia on olnud peaaegu igas mõttes elava mälu suurim katastroof. Üle 6,5 miljoni inimese on surnud vähem kui 3 aasta jooksul – või umbes 1 iga 1000 inimese kohta kõige konservatiivsemate hinnangute järgi – mis on suurusjärgu võrra suurem kui ühelgi registreeritud maavärinal, põuaperioodil või orkaanil.¹ Terved tööstusharud ja terveid majandusi on hävitatud. Rahvusvaheline Valuutafond on hinnanud, et pandeemia maksab maailmamajandusele kuni 2024. aasta lõpuks 13,8 triljonit USA dollarit.² Samal ajal on pandeemia sotsiaalmajanduslikud mõjud samuti tohutud. Lisaks on pandeemia kaudsed mõjud puudutanud praktiliselt igat planeedi kogukonda. Ükski katastroof ei ole viimastel kümnenditel avaldanud nii laiaulatuslikku mõju.

Käesoleva aruanne annab ülevaate sihttoetuse lepingu nr 3-4/1938-1 raames tehtud tööst (edaspidi Jätkuuring). Töö eesmärgiks oli olemasoleva COVID-19 mõjude rahvastikupõhise seire infrastruktuuri väärindamine läbi uute analüüside ja ning teadusmetoodilise kompetentsi arendus läbi aktuaalsete teadusuuringute läbiviimise.

COVID-19 mõjude rahvastikupõhise seire infrastruktuur koosneb andmetest, neid haldavast ja kureerivast teadusrühmast ning juhenditest, mis kirjeldavad andmete kasutamist ja haldamist.

COVID-19 mõjude rahvastikupõhise seire infrastruktuur loodi Eesti Teadusagentuuri algatatud valdkondliku teadus- ja arendustegevuse toetamise programmi RITA1 projekti „CORIVA“ (RITA1/02-120 leping nr 7.2-2/20/15) töö tulemusel. CORIVA töö keskendus Eestis SARS-Cov-2-ga nakatunute haigestumise, haiguse kulu tõsidusastme, immuunvastuse ja nakkuse tervisetagajärgede analüüsile. Uuringu tulemused ja saadud kogemus valdkondade vahelisest koostööst panustasid meditsiinilisse otsusetoesse, rahvatervise seire, terviseteenuste planeerimise ning meetmete tõhususe ja põhjendatuse analüüsi epideemia kahel esimesel aastal. Projekti meeskond koostöös juhtkomisjoniga kaardistas ka olulised väljakutsed/arenguvõimalused nakkushaiguste epideemiate tõrjeks ja selle kompetentsi arenguks.

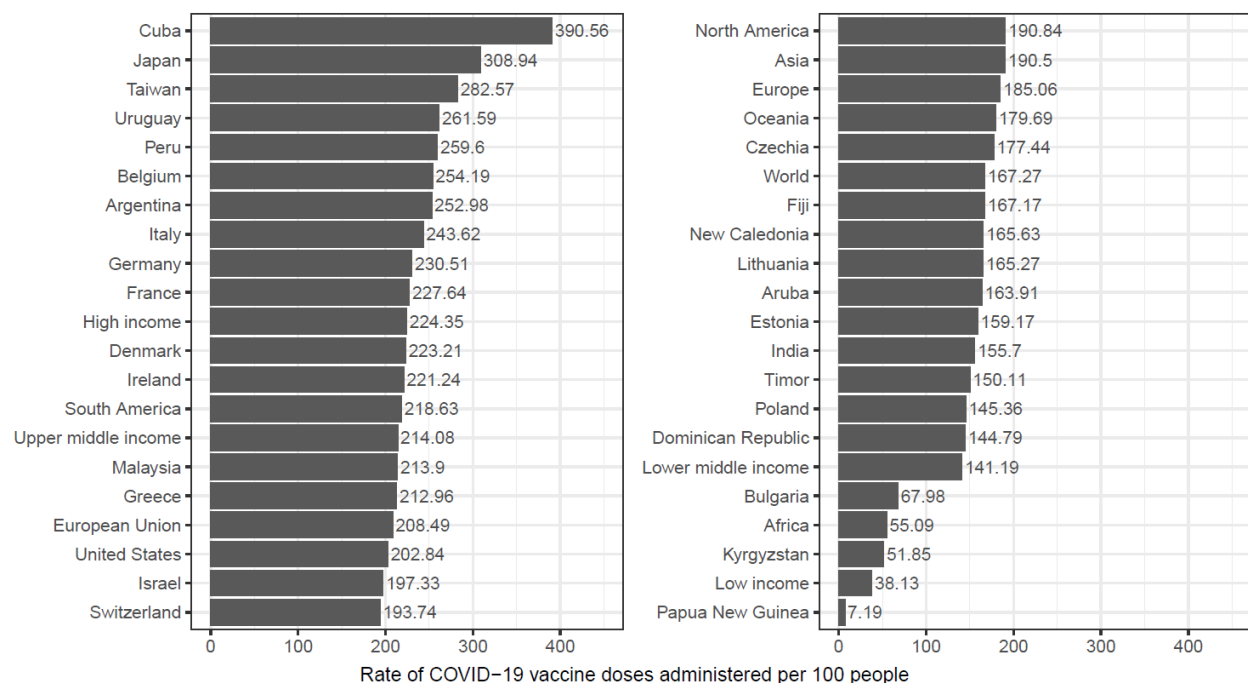
COVID-19 mõjude rahvastikupõhise seire analüütiline andmebaas kaasab enam kui 320 000 isikust koosneva kohordi andmeid, kuhu kuuluvate inimeste haigestumist, suremust ja tervishoiuteenuse kasutamist on võimalik ajas jooksvalt hinnata Eesti erinevate tervise jm andmebaaside abil (nn elav kohortuuring, *ingl* living cohort study). Vaatamata ulatuslikele vaktsineerimisprogrammidele koroonaviiruse SARS-CoV-2 vastu, mida valitsused ja tervishoiuasutused on rakendanud enam kui 200 riigis, ning sellele, et 73% maailma (65% Eesti³) elanikkonnast on saanud vähemalt ühe doosi COVID-19

¹ World disaster report 2022. International Federation of Red Cross and Red Crescent Societies, Geneva, 2023

² Gopinath G (2022) A Disrupted Global Recovery. IMF Blog, 25 January 2022. <https://www.imf.org/en/Blogs/Articles/2022/01/25/blog-a-disrupted-global-recovery>

³ Koroonakaart 02.05.2023 (<https://koroona kaart.ee/et>) Vaadatud 16.10.2023.

vaktsiini, jätkab Covid-19 levikut. COVID-19 vaktsiinidooside arv 100 inimese kohta maailma valitud riikides, territooriumidel või piirkondades on esitatud joonisel 1.⁴



Joonis 1. COVID-19 vaktsiinidooside arv 100 inimese kohta maailmas seisuga 20. märts 2023 valitud riikides, territooriumidel või piirkondades.⁴

Uute SARS-CoV-2 variantide tekkimine tekitab olukorra, kus spetsiifiline SARS-CoV-2 vastane immuunsus ei taga enam täielikku kaitset ning vaktsineeritud kui ka loomulikult teel (nakkuse põdemise järel) omandatud immuunsusega inimesed endiselt ohustatud COVID-19 raske kulu suhtes. Uued COVID-19 juhud on põhjustatud üha muutuvast SARS-CoV-2 viirusest ning aina kasvav nakatunute arv on suurendanud ka nn pika-COVIDi ehk COVID-19 põdemise järgse sündroomi⁵ all kannatajate arvu.

Pikk-COVID-19 on mitmesüsteemne seisund, mis hõlmab ka raskete sümptomite ilmumist pärast raske ägedat COVID-19-t. Vähemalt 65 miljonit inimest üle maailma kannatavad pika-COVID-19 all, lähtudes hinnangutest, et see seisund kujuneb 10% nakatunute ja ülemaailmsest 651 miljonist dokumenteeritud COVID-19 juhtumist; tegelik arv on tõenäoliselt palju suurem tänu paljudele dokumenteerimata juhtumitele. Esinemissageduseks hinnatakse 10-30% haiglaravil mitte viibinute, 50-70% haiglaravi saanute ja 10-12% vaktsineeritud COVID-19 juhtude puhul. Pikk-COVID-19 esineb igas vanuses ja ägeda faasi

⁴ Statista. Rate of COVID-19 vaccine doses administered worldwide as of March 20, 2023, by select country, territory, or region (<https://www.statista.com/statistics/1194939/rate-covid-vaccination-by-county-worldwide/>) Vaadatud 16.10.2023.

⁵ Su S, et al. Epidemiology, clinical presentation, pathophysiology, and management of long COVID: an update. *Mol Psychiatry*. 2023 Jul 25. doi: 10.1038/s41380-023-02171-3.

haiguse raskusastme järel, kuid kõige sagedamini diagnoositakse see inimestel vanuses 36–50 aastat, ja enamik pika-COVID-19 juhtumeid esineb mitte-haiglaravil saanud patsientide seas, kuna see populatsioon moodustab enamuse kõigist COVID-19 juhtumitest.⁶

Järjepidev seire on vajalik COVID-19 pandeemia mõju hindamiseks inimeste tervisele, mh psühhosotsiaalsele heaolule, krooniliste haiguste kulule ja kroonilistesse haigustesse haigestumise riskile. Immuunvastust mõõtvad uuringud on dokumenteerinud, et viiruse uued variandid (nt Omicron) võivad vältida nii loomuliku kui ka vaktsiini poolt esile kutsutud immuunvastust ja põhjustada nii nakatumise kui ka sümptomaatilise haiguse. SARS-CoV-2 nakkuse tegelike mõjude (ingl real-world effects) uurimine on jätkuvalt aktuaalne nii COVID-19 ravi ja ennetuse, kui ka rahvastiku tervishoiuteenuste planeerimisel.

2. Jätkuuringu eesmärgid ja põhilised uuringu küsimused

1. Kohordi jälgimisandmete uuendus Eesti Haigekassa (haigestumine, tervishoiu ja ennetusteenuste kasutus), surma põhjuste registri ning TEHIK-u (SARS-CoV-2 testimine, vaktsinatsioonid) andmete põhjal.

2. Jätkuva teadustöö küsimused

(1) Erinevat tüüpi SARS-CoV-2 vastase immuunsuse efekti SARS-Cov-2 nakatumisele ja COVID-19 raskusele;

(2) Vaktsinatsiooni mõju SARS-CoV-2 nakkusele, COVID-19 raskusele ja pika-COVID-19-riskile;

(3) COVID-19 põdemise pikaajaline mõju;

(4) COVID-19 epideemia ja selle vastumeetmete mõju tervisele.

3. Valdkondade vahelise koostöö jätkamine; teadusmetoodiline arendus.

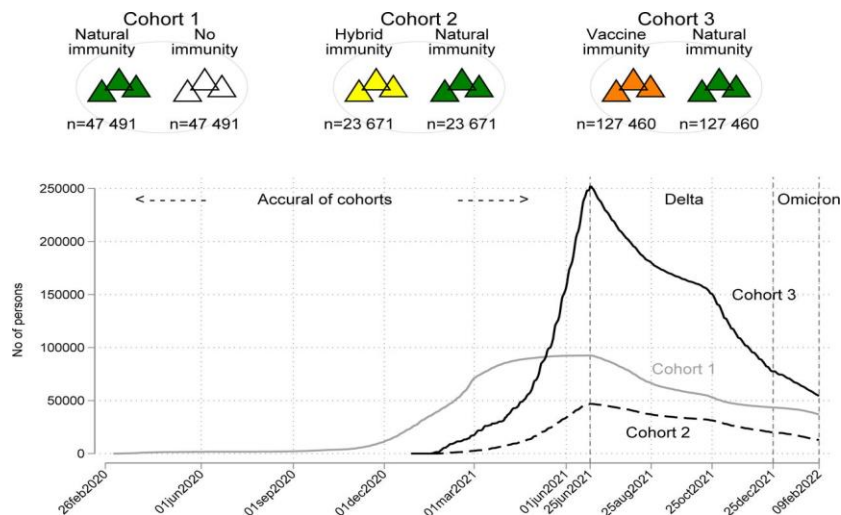
⁶ Davis HE, et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. Nat Rev Microbiol. 2023;21(3):133-146.

3. Tulemused

Kohordi jälgimisandmed on uuendatud kuni 01. augustini 2023.a. Neil ja varasematel andmetel põhinevad analüüsid, mille metoodikat ja tulemusi all esitame.

3.1 SARS-CoV-2 nakkuse ja raske COVID-19 risk vastavalt immuunsuse tüübile: loomulik, vaktsiinist indutseeritud ja hübriidimmuunsuse võrdlev analüüs ⁷

Suur osa maailma elanikkonnast omab mõnda tüüpi SARS-CoV-2 spetsiifilist immuunsust, kas läbi nakatumise ('loomulikku'), vaksineerimise järgset või mõlema meetodi ('hübriidset') immuunsust. Meie retrospektiivne kohordiuuring kasutas andmeid SARS-CoV-2, vaksineerimise ja haiglaravimise kohta riiklikust tervisesüsteemist veebruarist 2020.a. kuni juunini 2022.a. ning võrdles neid, kellel oli loomulik immuunsus, neid, kellel seda ei olnud (Kohort1, n=92917), hübriidse immuunsusega (Kohort2, n=46813) ja vaktsiinist saadud immuunsusega (Kohort3, n=252414), kasutades Cox'i regresioonimudelit (vt joonis 2). Kohordis 1 olid loomuliku immuunsusega inimesed madalama nakkusriskiga Delta (aHR 0,17, 95% CI [usaldusintervall] 0,15-0,18) perioodil ja kõrgema riskiga (aHR 1,24, 95% CI 1,18-1,32) Omikroni perioodil kui neil, kellel SARS-Cov-2 spetsiifilist immuunsust polnud. Looduslik immuunsus pakkus märkimisväärset kaitset COVID-19 haiglaravimise vastu. Kohortis 2 pakkus hübriidimmuunsus võrreldes loomuliku immuunsusega tugevat kaitset Delta perioodil (aHR 0,61, 95% CI 0,46-0,80), kuid mitte Omikroni perioodil (aHR 1,05, 95% CI 0,93-1,1), vt joonis 3. COVID-19 haiglaravimine oli hübriidimmuunsusega inimeste seas äärmiselt haruldane.

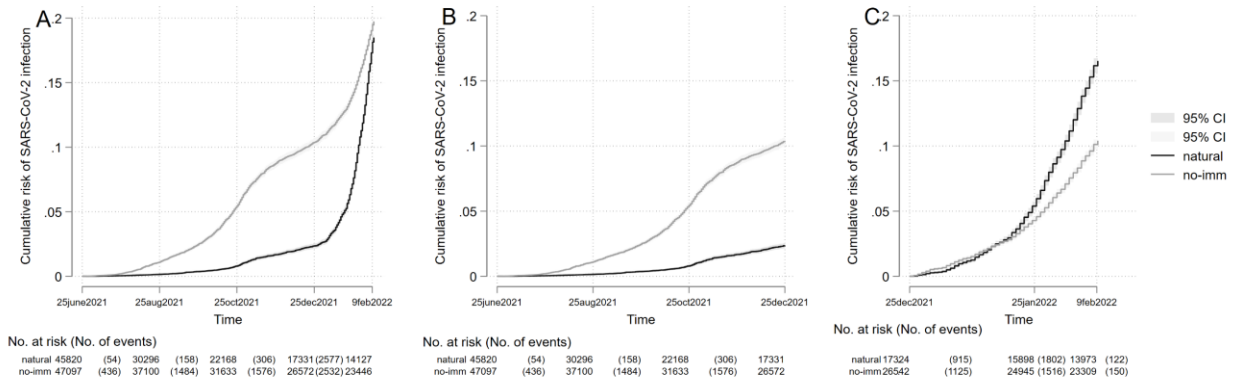


⁷ Uusküla A, Pisarev H, Tisler A, Meister T, Suija K, Huik K, Abroi A, Kalda R, Kolde R, Fischer K. Risk of SARS-CoV-2 infection and hospitalization in individuals with natural, vaccine-induced and hybrid immunity: a retrospective population-based cohort study from Estonia. Scientific Reports 2023 (vastuvõetud avaldamiseks)

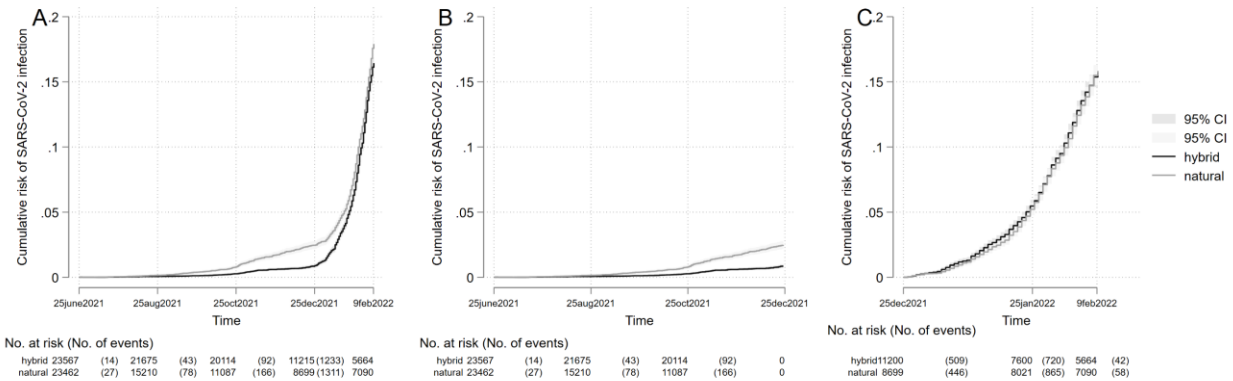
Joonis 2. SARS-CoV-2 nakkuse ja raske COVID-19 risk vastavalt immuunsuse tüübile: uuritavate kohordid uuringusse kaasamise kuupäeva järgi. (Uusküla jt. Scientific Reports 2023).

Joonisel 3 esitame erinevate SARS-CoV-2 spetsiifiliste immuunsuste puhuse nakatumise riski paariviisilise võrdluse.

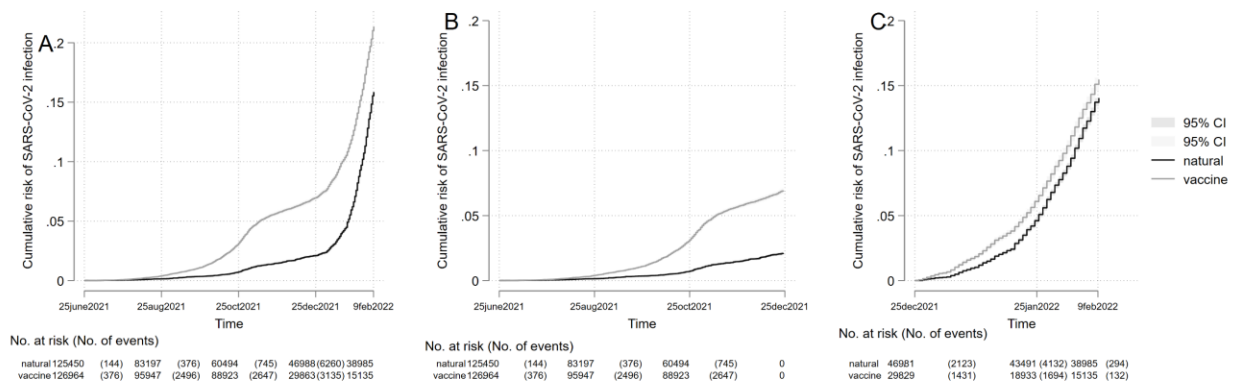
1) SARS-CoV-2 nakatumise risk: naturaalne SARS-CoV-2 immuunsus versus SARS-CoV-2 immuunsuseta isikud



2) SARS-CoV-2 nakatumise risk: hübriidimmuunsus versus naturaalne immuunsusega isikud



3) SARS-CoV-2 nakatumise risk: vaktsiin-indutseeritud versus naturaalse immuunsusega isikud



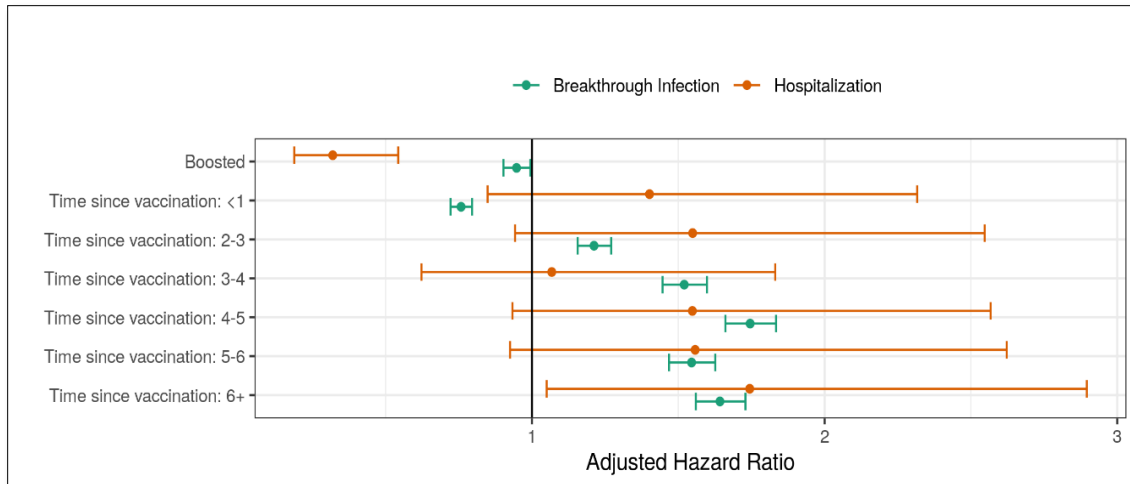
Joonis 3. SARS-CoV-2 nakatumise kumulatiivne risk (A – kogu jälgimise periood, B – Delta-periood, C- Omicroni periood). (Uusküla jt. Scientific Reports 2023).

3.2 COVID-19 vaktsinatsiooni mõju – SARS-CoV-2 nakkusele, COVID-19 raskusele ja pika- COVID-19-riskile.

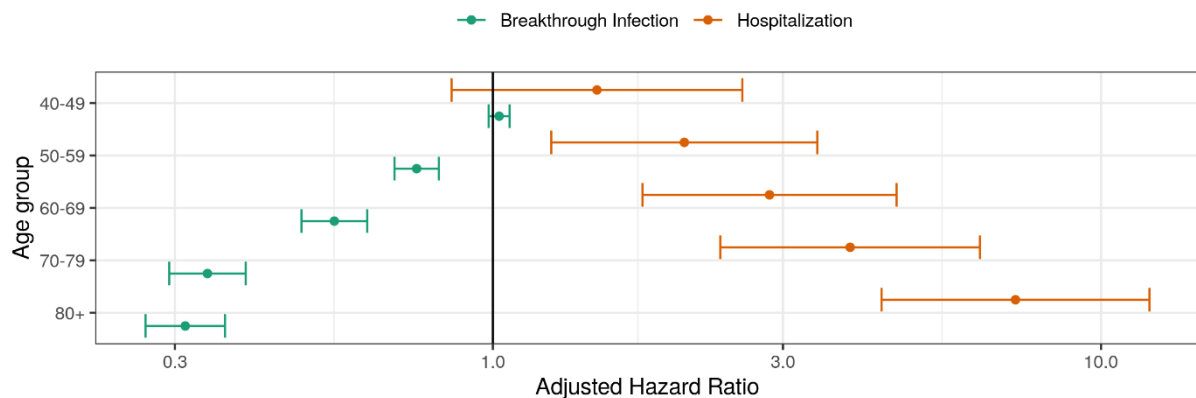
3.2.1 SARS-CoV-2-ga nakatumise ja haiguse raske kulu riskifaktorid COVID-19 vastu vaktsineeritud isikute seas ⁸

COVID-19 pandeemia vastu võitlemisel on üks meetoditest SARS-CoV-2 vaktsineerimine. 2021.aasta kevadel enam kui 200 riigis käivitati suuremahuline COVID-19 vastu suunatud vaktsineerimise programm, millele järgnes aeglane, kuid kindel uute COVID-19 juhtumite ja sellega seotud surmade arvu vähenemine. Siiski on vaktsineeritud inimeste hulgas endiselt neid, kes kannatavad haiguse raskete vormide all. Viisime läbi retrospektiivse kohordiuuringu, kasutades andmeid üle-eestilistest e-tervise andmebaasidest. Uuring hõlmas 184 132 inimest, kes olid SARS-CoV-2 nakatumisest seni puutumatud ja olid saanud vähemalt esmase COVID-19 vaktsiinatsiooni kuuri. Läbimurdenakkuse (BTI, *ingl.* breakthrough SARS-CoV-2 infection) esinemissagedus oli 8,03 (95% CI 7,95–8,13/10 000 isiku päeva kohta) ja raske COVID-19 korral oli see 0,093 (95% CI 0,084–0,104/10 000 isiku päeva kohta). Vaktsineerimise kaitsev toime raske COVID-19 vastu püsis stabiilsena kuni kuus kuud, ja lisadoos pakkus täiendavat märgatavat kasu (haiglaravi aHR 0,32, 95% CI 0,19–0,54), vt joonis 4. Raske COVID-19 risk oli suurem nende seas, kes olid ≥ 50 -aastased (kohandatud riskitiheduste suhted [aHR] 2,06, 95% CI 1,25–3,42) ja suurenes iga eluaastakümne võrra, vt joonis 5. Meessugu (aHR 1,32, 95% CI 1,16–1,45), CCI (Charlsoni kaasuvate haiguste indeks) skoor ≥ 1 (aHR 2,09, 95% CI 1,54–2,83) ja mitmed kaasuvad haigused olid seotud suurenenud riskiga COVID-19 haiglaraviks. On tuvastatavad alarühmad COVID-19 vaktsineeritud inimeste seas, kellel on suur risk SARS-CoV-2 nakatumise tõttu haiglaravi vajada. See teave on oluline vaktsineerimisprogrammide edendamiseks ja raviplaanide planeerimiseks.

⁸ Meister T, Kolde A, Fischer K, Pisarev H, Kolde R, Kalda R, Suija K, Tisler A, Uusküla A. A retrospective cohort study of incidence and risk factors for severe SARS-CoV-2 breakthrough infection among fully vaccinated people. Sci Rep. 2023;13(1):8531.



Joonis 4. Läbimurdeinfektsiooni ja raske COVID-19 risk vaksineeritud isikutel vastavalt viimasest vaktsiiniannusest möödunud ajale (kuudes) ja tõhustusdoosi saamise staatusele.⁸



Joonis 5. SARS-CoV-2 läbimurdeinfektsiooni ja raske COVID-19 kulu risk erinevates vanusegruppides.⁸

3.2.2 COVID-19 vaktsiinide efektiivsus pikaajaliste COVID-19 sümptomite ennetamisel: astmeline kohortanalüüs Ühendkuningriigist, Hispaaniast ja Eestist⁹

⁹ Catala M, Mercadé-Besora N, Kolde R, Trinh NTH, Roel E, Burn E, Rathod-Mistry T, Kostka K, Man, WYI, Delmestri A, Nordeng HME, Uusküla A, Duarte-Salles, Prieto-Alhambra D, Jödicke AM. The effectiveness of COVID-19 vaccines to prevent long COVID symptoms: staggered cohort analyses of data from the UK, Spain, and Estonia. Esitatud avaldamiseks ajakirjale Lancet Respiratory Medicine.

Kuigi vaktsiinid on tõhusad raske COVID-19 ennetamisel, ei ole nende mõju COVID-19 järgsetele pikaajalistele sümptomitele (pikk-COVID-19) veel hästi teada.

Astmelise kohortuuringu¹⁰ eesmärgiks oli hinnata COVID-19 vastaste vaktsiinide mõju pika-COVID-19 sümptomitele, kasutades selleks Ühendkuningriigi, Hispaania (Kataloonia regiooni) ja Eesti andmeid. Uuringusse kaasati kõik täiskasvanud, kelle andmeid oli kasutatud andmestikes vähemalt 180 päeva jooksul enne 01/2021 (Ühendkuningriigid), 02/2021 (Hispaania) ja 01/2021 (Eesti) kuupäeva. Ekspositsiooniks oli vaktsineerimine. Uuringus osalejad klassifitseeriti vaktsiinitüübi järgi vastavalt esimesele saadud vaktsiiniannusele. Pika-COVID-19 sümptomite esinemist hinnati uuritavatel ≥ 90 päeva pärast SARS-CoV-2-ga nakatumist, sama sümptomeid ei tohtunud esineda uuritavatel kaasamisele eelnenud 180 päeva jooksul. Kalduvuse skoori ülekatte kaalumist (*ingl.* propensity score overlap weighting) rakendati iga kohorti jaoks eraldi segavate faktorite mõju minimeerimiseks. Alamjaotuste („astmete“) riskitiheduste suhted (sHR, *ingl.* sub-distribution hazard ratios) arvutati välja vaktsiini tõhususe hindamiseks pika-COVID-19 sümptomite vastu, tulemused kalibreeriti empiirilisel negatiivsete kontrollide abil residuaalsete segavate faktorite mõju vältimiseks. Üldmõju hindamiseks viidi läbi juhuslike mõjude metaanalüüs (*ingl.* random effects meta-analyses) astmeliste kohortide lõikes.

Uuringusse kaasati 1,618,395 ja 5,729,915 SARs-CoV-2 vastu vaktsineeritud isikut UK-st (CPRD GOLD ja CPRD AURUM kohordid); 2,744,821 vaktsineeritud isikut Hispaaniast (SIDIAP kohort) ja 77,603 vaktsineeritud isikut Eestist (CORIVA kohort). Vaktsineerimata kohordi moodustasid 1,640,371 isikut CPRD GOLD (UK) kohordist, 5,860,564 isikut CPRD AURUM (UK) kohordist, 2,588,518 isikut SIDIAP kohordist (Hispaania) ja 302,267 isikut CORIVA kohordist (Eesti).

Neist omakorda analüüsiti 3147 (CPRD GOLD), 36 490 (CPRD AURUM), 121 535 (SIDIAP) ja 20 332 (CORIVA) pika-COVID-19-ga isiku andmeid. Pika-COVID- riskitiheduse suhe (HR) vaktsineeritud isikutel oli vastvalt kohordile 0,54 [95%CI 0,44-0,67], 0,48 [0,34-0,68], 0,71 [0,55-0,91] ja 0,59 [0,40-0,87]. Võrdlev tõhususe analüüs näitas BNT162b2 vaktsiini paremat protektiivset toimet pika-COVID-19 sümptomite vastu võrreldes ChAdOx1 vaktsiiniga CPRD GOLD kohordis (sHR 0,85 [0,60-1,20]) ja CPRD AURUM kohordis (sHR 0,84 [0,74-0,94]).

COVID-19 vastane vaktsineerimine vähendab järjekindlalt pikaajaliselt püsivate sümptomite riski COVID-19 põdemise järel ehk pika-COVID-19 riski. Uuringu tulemused kinnitavad vaktsineerimise tähtsust pika-COVID-19 ennetamisel, eriti noortel täiskasvanutel.

3.2.3 Kardiovaskulaarsete ja tromboembooliliste sündmuste risk SARS-CoV-2 vastu vaktsineeritud ja vaktsineerimata isikutel COVID-19 põdemise järel¹¹

¹⁰ Rhoda DA, Murray DM, Andridge RR, Pennell ML, Hade EM. Studies with staggered starts: multiple baseline designs and group-randomized trials. *Am J Public Health.* 2011;101(11):2164-9.

¹¹ Núria Mercadé-Besora, Xintong Li, Raivo Kolde, Nhung TH Trinh, Maria T. Sanchez-Santos, Wai Yi Man, Elena Roel, Carlen Reyes, Antonella Delmestri, Hedvig ME Nordeng, Anneli Uusküla, Talita Duarte-Salles, Clara Prats, Daniel Prieto-Alhambra, Annika M Jödicke, Martí Català. The role of COVID-19 vaccines in preventing post COVID-19 2 thromboembolic and cardiovascular complications: a multinational cohort study. *medRxiv* 2023.06.28.23291997; doi: <https://doi.org/10.1101/2023.06.28.23291997> (Revision accepted for publication in *Heart* (Oct 2023))

Vaktsineerimise mõju COVID-19 kardiovaskulaarsetele ja trombemboolilistele tüsistustele on jätkuvalt oluliseks uuringu küsimuseks. Teise rahvusvahelise kohortuuring eesmärgiks oli analüüsida SARS-CoV-2 vaktsiinide mõju COVID-19 põdemise järgselt tekkinud ägedatele ja alaägedatele südameveresoonkonna sündmuste ning trombembooliliste tüsistuste sagedusele.

Rahvusvaheline astmeline kohortuuring, milles „astmed“ põhinesid riiklike vaktsineerimiskampaaniate käivitamisel. Analüüs haaras andmed Ühenkuningriigist (UK), Hispaaniast ja Eestist. Uuringusse kaasati kõigi COVID-19 vastu vaktsineerimata täiskasvanute andmed, kelle kohta esines andmestikes infot ≥ 180 päeva kohta enne uuringusse kaasamist ning kes ei ole varasemalt põdenud COVID-19. Vaktsineerimist COVID-19 vastu kasutati ajast sõltuva ekspositsioonina. Vaktsineeritud isikud jagati alagruppidesse vastavalt esimese saadud vaktsiiniannuse tüübile.

Kalduvuse skoori ülekatte kaalumist (ingl. propensity score overlap weighting) ja empiirilist kalibratsiooni toetudes negatiivse kontrolli tulemustele rakendati ilmsete ja varjatud segavate faktorite mõju minieerimiseks. Fine-Gray mudeli abil hinnati alamjaotuste riskitiheduste suhted (sHR) iga tulemi kohta vastavalt vaktsineerimise staatusele.

Uuring, mis haaras 10.1 mln vaktsineeritud ja 10.39 mln vaktsineerimata isiku andmeid, näitas, et kuni 1 aastasel jälgimis perioodil esines vaktsineeritud isikutel oluliselt vähem venoosseid trombemboolilisi tüsistusi (sHR 0.34 (95%CI, 0.27-0.44) ja südamepuudulikkust sHR 0.59 (95%CI 0.50-0.70) nii vahetult peale COVID-19 põdemist (0 – 30 päeva sHR 0.58, 95%CI 0.48 - 0.69) kui ka hilisemal perioodil (sHR 0.71, 95%CI 0.59 - 0.85), 90 – 180 päeva peale COVID-19 põdemist.

Lisaks näitas analüüs, et vaktsineerimine COVID-19 vastu on seotud väiksema arteriaalsete trombembooliliste tüsistuste, müokardiidi, perikardiidi ja rütmihäire riskiga. Efekt oli rohkem väljendunud COVID-19 ägedas perioodis (0-30 päeva), mis on kooskõlas eelmistes uuringutes leitud vaktsiinide COVID-19 raskust modifitseeriva toimega.

Käesoleva uuringu tulemused kinnitavad SARS-CoV-2 vastaste vaktsiinide täiendavat protektiivset rolli kardiovaskulaarsete ja trombembooliliste tüsistuste ennetamisel COVID-19 põdemise järel. See leid omakorda toob esile vaktsineerimise olulisust elanikkonna tervise kaitsmiseks ja toetab vaktsineerimissoovitusi COVID.19, eriti kõrgema riskiga populatsioonis.

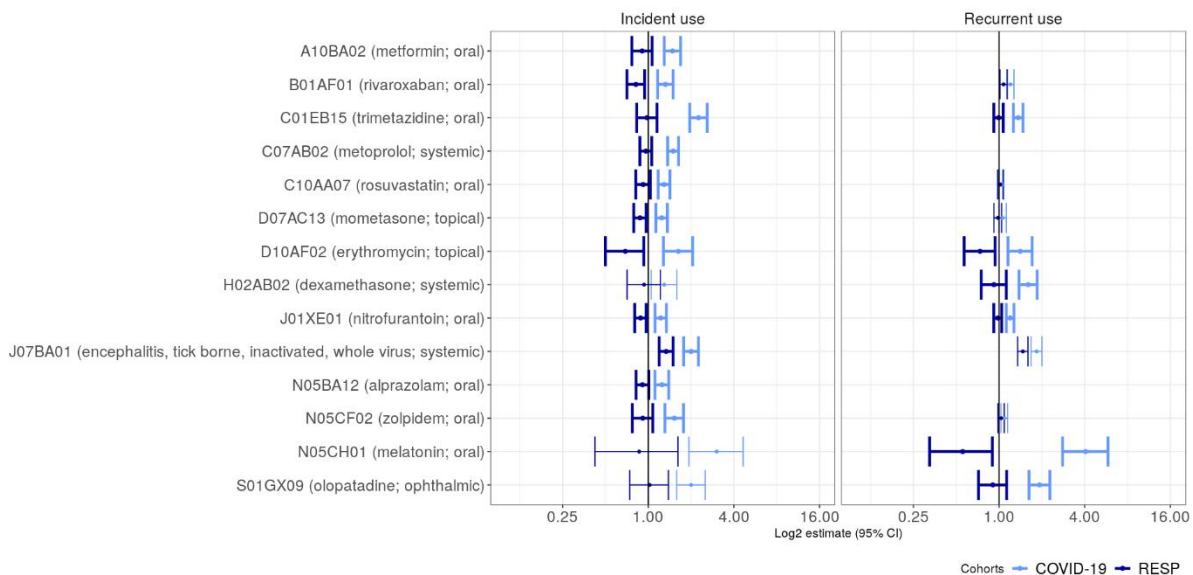
3.3 COVID-19 põdemise pikaajaline mõju

3.3.1 Retseptiravimite ja tervishoiuteenuste kasutamine 6-kuulise post-COVID-19 perioodi jooksul ¹²

COVID-19 ja teistel ägedatel hingamisteede viirustel võib olla pikaajaline mõju tervisele. Antud analüüsi eesmärk oli hinnata ja võrrelda COVID-19 järgseid tervisetulemeid teiste ägedate hingamisteede infektsioonide puhustega. Uuringus kasutati kvaasi-eksperimentaalse enne ja pärast uuringu kavandit (*ingl.* self-controlled case series method), kus retseptiravimeid ja arstiabi kasutust kuue kuu jooksul enne

¹² Mooses K, Vesilind K, Oja M, Tamm S, Haug M, Kalda R, Suija K, Tisler A, Meister T, Malk M, Uusküla A, Kolde R. The use of prescription drugs and health care services during the 6-month post-COVID-19 period. Sci Rep. 2023;13(1):11638.

ja pärast COVID-19 põdemist kasutati tervises seisundi surrogaat-markerina. Analüüsi kaasati 146 314 inimese andmed. Analüüsitud 5452 ravimist 14-l suurenes manustamine pärast COVID-19 põdemist, kõige sagedamini olid need ravimid südame-veresoonkonna haiguste (indikaatorravimid - trimetazidiin, metoprolool, rosuvastatiin) ja psüühiliste haiguste (indikaatorravimid - alprasolaam, tsolpideem, melatoniin) jaoks (vt joonis 6). COVID-19 põdenutel täheldati suurenenud riski juba olemasolevate haiguste ägenemiseks, mis viis väljendus suurema ambulatoorsete visiitide ja erinevatel põhjustel korduvate hospitaliseerimiste arvuga COVID-19 põdemise järel. COVID-19 vaksineerimisel ei olnud mõju ravimireseptidele väljakirjutamise sagedusele, kuid COVID-19 vastane vaksineerimine vähendas tervishoiuteenuste kasutamist järelperioodil. Võrreldes RESP-iga suurendas COVID-19 ambulatoorsete teenuste kasutamist pärast nakatumisperioodi. COVID-19 pikaajalist negatiivset mõju elukvaliteedile tuleb tunnustada ja tagada toetav tervishoiu- ja rahvatervishoiuteenuste osutamine.



Joonis 6. Valitud ravimite esmase ja korduva kasutamise võrdlus COVID-19 ja teiste ägedate respiratoorsete (RESP) haiguste järel (joonisel on esitatud kohandatud avaldumuskordajate suhted (ingl adjusted incident rate ratios)).¹²

3.4 COVID-19 epideemia ja selle vastumeetmete mõju inimeste psühhoemotsionaalsele seisundile

3.4.1 Hirm COVID-19 ees SARS-CoV-2 nakkuse järel: uuring Eesti perearsti praksistes¹³

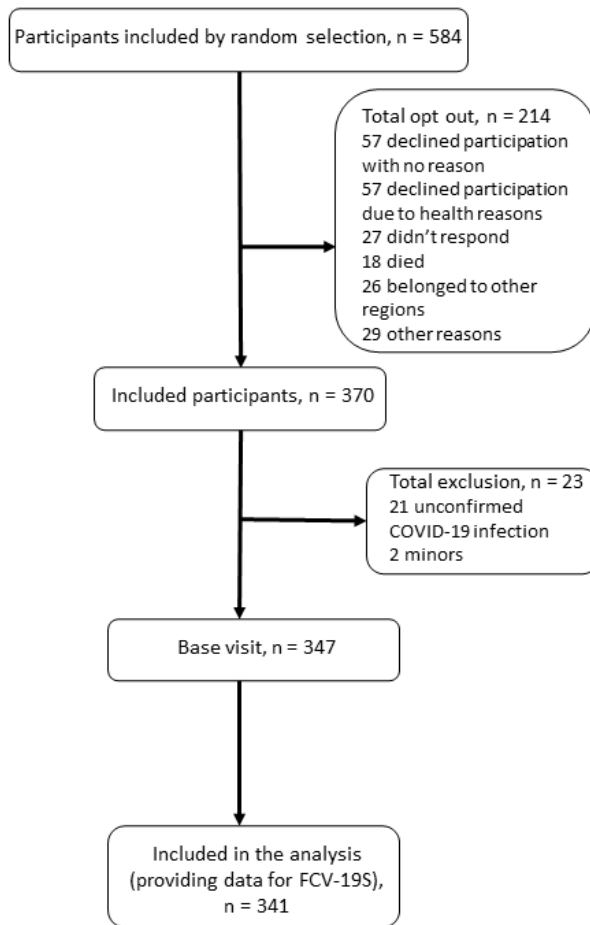
COVID-19 pandeemial on olnud negatiivne mõju inimeste vaimsele tervisele, mille üheks võimalikuks põhjuseks võib olla inimeste väljendunud hirm SARS-CoV-2-sse nakatumise ja COVID-19-sse haigestumise ees. Hirmu omakorda on seostatud märkimisväärsete negatiivsete tervisemõjudega.

Uuringu eesmärgiks oli hinnata COVID-19-ga seotud hirmu Eestis SARS-CoV-2 suhtes positiivselt testitud isikute seas ning uurida tegurid, mis on seotud hirmutunde intensiivsusega.

Terviseandmebaaside alusel identifitseeritud SARS-CoV-2 suhtes positiivselt testitud isikute seas valiti juhuvalimi teel erinevas raskusastmes COVID-19 põdenud isikud, keda värvati perioodil 15. märtsist kuni 17. juulini 2021 nende perearstide kaudu jälgimisuuringusse. Uuritavad täitsid ära küsimustikku, mille eesmärgiks oli korjata uuritavate demograafilisi ja tervisekäitumisega seotud andmeid ning hinnata nende tervist COVID-19 põdemise eelsel perioodil, COVID-19 põdemisega seotud kogemust, füüsilist ja psühhoemotsionaalset tervist COVID-19 põdemise järel ning pandeemia ja COVID-19-ga seotud uskumusi ja hirmu. COVID-19-ga seotud hirmu hindamiseks kasutati rahvusvahelised standardiseeritud instrumendid (FCV-19S, *ingl.* fear of COVID-19 Scale). Uuringu käigus analüüsiti osalejate andropomeetrilisi näitajaid ning korjati vereproove immunoloogiliseks ja geneetiliseks analüüsiks.

Uuringuse kaasati nende perearstide kaudu 370 isikut, edasiseks analüüsiks kasutati 341 isiku andmeid (vt joonis 7). Suurem osa (60%) osalejatest olid naised, 24,2% uuringus osalejatest vajasisid hospitaliseerimist COVID-19 tõttu ja 22,2% jäid püsima peale põdemist pika COVID-19 kaebused. Veidi vähem kui pooled uuritavatest (42%) raporteerisid tugevat hirmu seoses COVID-19 haigusega (FCV-19S läbilõikepunkt >17,8). Naissugu (aOR 2,12, 95% CI 1,14–3,95), vanus ≥ 61 aastat (aOR 3,23, 95% CI 1,28–8,16), kaheliikmeline leibkond (aOR 3,70, 95% CI 1,70–9,5), madal füüsiline aktiivsus viimase kuue kuu jooksul enne COVID-19 põdemist (aOR 3,53, 95% CI 1,26–9,95) ja raskem COVID-19 kulg oli seotud tugevama COVID-19 hirmuga. Uuring ei leitud seost pika-COVID-19 sümptomite ja COVID-19 hirmu vahel (aOR 1,82 95% CI 0,91–3,63).

¹³ Soomägi A, Meister T, Vorobjov S, Suija K, Kalda R, Uusküla A. Fear of COVID-19 among patients with prior SARS-CoV-2 infection: A cross-sectional study in Estonian familypractices. *Eur J Gen Pract.* 2023;29(2):2195163.



Joonis 7. CORIVA jälgimisuuringusse kaasamise vookeem.¹³

Peaaegu pooled COVID-19 põdejatest kannatasid COVID-19-ga seotud hirmu all kuus kuud peale põdemist. Hirmu tugevus oli seotud sotsiaaldemograafiliste, füüsilist aktiivsust mõjutavate tegurite ning COVID-19 raskusastmega. Nimetatud teguritega peab arvestama elanikkonna psühhoemotsionaalse tervise toetamisele suunatud meetmete väljatöötamisel.

4. Valdkondade vahelise koostöö jätkamine; teadusmetoodiline arendus.

1. Peame oluliseks valdkondadevahelise koostöö jätkumist sihttoetuse lepingu rahastusperioodil. See on oluline teadmiste ja oskuste vahetamiseks, uute meetodikate kasutusele võtuks. Loodame, et tagajärjeks on ka teadustöö suurem ühiskondlik mõju. Uurimisgrupi siseselt harjutas koostöö avatust, suhtlemisoskust ja vastastikust austust erinevate erialade vastu. Rahastusperioodil toimusid igakuised arutelu koosolekud, neile lisandusid *ad hoc* analüüside käigus tekkinud küsimuste arutelud. Valdkondade vahelise koostöö tunnistuseks on avaldatud, avaldamiseks esitatud ja veel töös olevad ühispublikatsioonid.
2. Koostöös osalesid TÜ peremeditsiini ja rahvatervishoiu, arvutiteaduse ja matemaatika/statistika instituutide teadlased ja kraadiõppurid. Just kraadiõppuritele annab valdkondadevaheline koostöö oskused ja teadmised, rikastab nende õppekogemust, mis on olulised tänapäeva keerulises ja kiiresti muutuv maailmas. See valmistab neid ette mitmekülgeteks väljakutseteks ning annab neile vajalikud vahendid ja perspektiivid edukaks karjääriks ja ühiskondlikuks panustamiseks.
3. Peame oluliseks CORIVA ja selle jätkuuringu käigus loodud ning arendatud andmekogu liitumist rahvusvahelise NDORMS | University of Oxford'i poolt konsortsiumiga. Rahvusvaheline koostöö edendab teadusuuringuid ja innovatsiooni, kuna teadlased ja eksperdid saavad ühendada oma jõud ja ressursid keerukamate probleemide lahendamiseks. See kiirendab tehnoloogilist arengut ja teadmiste levikut. Töö tulemuslikkuse näiteks on aruandes esitatud tööd (punktid 4.2.2, 4.2.3). Harvade tervisetulemite (nt. kroonilised haigused) puhul võib saada piiranguks andmete vähesus (valimimaht). Võrgustikupõhised analüüsid võimaldavad sellele probleemile lahenduse.
4. Teadusmetoodiline arendus on dünaamiline protsess, mis nõuab pidevat õppimist, innovatsiooni ja koostööd teadlaste vahel. CORIVA projekti ja jätkuuringu käigus rakendasime uusi meetodeid (riigi terviseandmete viimine OMOP kujule ja sellega seotud analüütiliste võimaluste kasutamine). Optimeerisime ja standardiseerisime riigi terviseandmete andmete kogumise meetodeid. Osalus rahvusvahelises kõrgetasemelises teadus-konsortsiumis tõi kaasa kogemuse uute meetodikate kasutamises (nt. astmeline kohortanalüüs). Samuti on oluliseks uute statistilisi ja matemaatilisi tehnikate kasutus (nt. kalduvuse skoor, *ingl.* propensity score), mis võimaldavad keerukate andmehulkade analüüsi ja tõlgendamist. Saadud teadmises on oluliseks sisendiks edasise teadutöö läbiviimiseks Eestis.

5. Projekti töö põhjal valminud publikatsioonid

Tisler A, Stirrup O, Pisarev H, Kalda R, Meister T, Suija K, Kolde R, Piirsoo M, Uusküla A. Post-acute sequelae of COVID-19 among hospitalized patients in Estonia: Nationwide matched cohort study. PLoS One. 2022;17(11):e0278057. doi: 10.1371/journal.pone.0278057.

Meister T, Kolde A, Fischer K, Pisarev H, Kolde R, Kalda R, Suija K, Tisler A, Uusküla A. A retrospective cohort study of incidence and risk factors for severe SARS-CoV-2 breakthrough infection among fully vaccinated people. Sci Rep. 2023;13(1):8531. doi: 10.1038/s41598-023-35591-w.

Mooses K, Vesilind K, Oja M, Tamm S, Haug M, Kalda R, Suija K, Tisler A, Meister T, Malk M, Uusküla A, Kolde R. The use of prescription drugs and health care services during the 6-month post-COVID-19 period. Sci Rep. 2023;13(1):11638. doi: 10.1038/s41598-023-38691-9.

Soomägi A, Meister T, Vorobjov S, Suija K, Kalda R, Uusküla A. Fear of COVID-19 among patients with prior SARS-CoV-2 infection: A cross-sectional study in Estonian familypractices. Eur J Gen Pract. 2023;29(2):2195163. doi: 10.1080/13814788.2023.2195163.

Núria Mercadé-Besora, Xintong Li, Raivo Kolde, Nhung TH Trinh, Maria T. Sanchez-Santos, Wai Yi Man, Elena Roel, Carlen Reyes, Antonella Delmestri, Hedvig ME Nordeng, Anneli Uusküla, Talita Duarte-Salles, Clara Prats, Daniel Prieto-Alhambra, Annika M Jödicke, Martí Català. The role of COVID-19 vaccines in preventing post COVID-19 thromboembolic and cardiovascular complications: a multinational cohort study. medRxiv 2023.06.28.23291997; doi: <https://doi.org/10.1101/2023.06.28.23291997>. Vastuvõetud avaldamiseks ajakirjas Heart (Oct 2023)

Uusküla A, Pisarev H, Tisler A, Meister T, Suija K, Huik K, Abroi A, Kalda R, Kolde R, Fischer K. Risk of SARS-CoV-2 infection and hospitalization in individuals with natural, vaccine-induced and hybrid immunity: a retrospective population-based cohort study from Estonia. Sci Rep 2023 (vastuvõetud avaldamiseks)

Catala M, Mercadé-Besora N, Kolde R, Trinh NTH, Roel E, Burn E, Rathod-Mistry T, Kostka K, Man, WYI, Delmestri A, Nordeng HME, Uusküla A, Duarte-Salles, Prieto-Alhambra D, Jödicke AM. The effectiveness of COVID-19 vaccines to prevent long COVID symptoms: staggered cohort analyses of data from the UK, Spain, and Estonia. Esitatud ajakirjale Lancet Respiratory Medicine (Sept 2023)