

Dato 03-05-2021

Sagsnr. 05-0600-805

Vaccinationstilbud til personer, der har påbegyndt, men ikke færdiggjort, vaccinationsforløb med Vaxzevria®

Sundhedsstyrelsen besluttede den 14. april 2021, at vaccinationsprogrammet mod COVID-19 i Danmark fortsætter uden vaccinen Vaxzevria® fra AstraZeneca.¹

Omkring 150.000 personer er påbegyndt vaccinationsforløb med Vaxzevria®, men er ikke færdigvaccineret. Sundhedsstyrelsen anbefaler færdigvaccination med én dosis af en mRNA vaccine ca. 12 uger efter den første dosis Vaxzevria®. Dette notat beskriver det faglige grundlag for denne anbefaling.

Viden om kombination af COVID-19 vacciner

Når man giver anden dosis af en vaccine, booster man det immunrespons, man fik ved første dosis, så det bliver kraftigere og længerevarende.² For de fleste vacciner giver man en booster-dosis med den samme vaccine (fx difteri-tetanus, hepatitis B m.fl.). Imidlertid er der også mulighed for at kombinere vacciner, så man giver første dosis af én vaccine efterfulgt af en anden vaccine, der indeholder det samme antigen. Metoden kaldes med et fagudtryk heterologous prime-boost eller en mix & match strategi.³ Vi kender til at kombinere vacciner fra forsøg med vaccination mod andre sygdomme fx influenza, ebola m.fl.^{3,4,5,6} COVID-19 vaccinerne virker ved, at man danner beskyttende antistoffer og immunceller mod et protein (spike-proteinet), der er særligt for ny coronavirus. Det er spike-proteinet, man danner beskyttelse mod, uanset om man bliver vaccineret med Vaxzevria®, Comirnaty® eller COVID-19 Vaccine Moderna®.⁷ Ud fra erfaring med andre vacciner og viden om immunologi er det således også forventningen, at det immunrespons, man fik ved vaccination med Vaxzevria® vil blive boostet ved revaccination med en af de andre vacciner.

¹ <https://www.sst.dk/da/corona/Vaccination-mod-COVID-19/Vaxzevria-vaccinen-fra-AstraZeneca>

² Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, et al. New York: Garland Science; 2001. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27158/>

³ Lu S Curr Opin Immunol. 2009 Jun; 21(3): 346–351.

⁴ COVAX workshop: Immune Correlates, SARS-CoV-2 variants and ‘mix & match’: How vaccine developer approaches might be impacted by emerging data, 25. februar 2021. <https://epi.tghn.org/covax-overview/clinical-science/>

⁵ Pollard AJ, Launay O, Lelievre J-D et al. Lancet Infect Dis 2021; 21: 493–506.

⁶ McConkey SJ, Reece WH, Moorthy VS et al. Nat Med. 2003; 9(6): 729-35.

⁷ <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2020/Retningslinjer-for-haandtering-af-vaccination-mod-COVID-19>

Der er igangværende internationale studier, der undersøger kombinationen af forskellige COVID-19 vacciner og indsamler data om effektivitet og sikkerhed.^{8,9} Disse studier er sat i gang, fordi man har en formodning om, at kombinationen af forskellige vacciner mod COVID-19 vil kunne give en lige så god eller måske endda bedre eller mere langvarig effekt af vaccination.^{10,11} Vi forventer, at resultater fra nogle af disse studier foreligger inden for få måneder, og Sundhedsstyrelsen følger løbende resultaterne. Vi ved også, at personer, som tidligere har haft symptomatisk COVID-19, udvikler et antistofrespons efter vaccination, som er højere end blandt personer, som ikke tidligere har været smittet. Det indikerer, at immunforsvaret reagerer godt, selv om man stimulerer det på to forskellige måder.¹² Der er ikke noget, hverken teoretisk eller baseret på erfaringer fra udrulning af vacciner, der tyder på, at der er en risiko ved at kombinere vaccinerne mod COVID-19.

Anbefalinger fra det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA)

Det Europæiske Lægemiddelagentur offentliggjorde den 23. april 2021 en foreløbig vurdering af fordele og risici ved vaccination med Vaxzevria® inkl. anbefalinger i forhold til færdigvaccination af personer der er førstegangsvaccination med Vaxzevria®.¹³

Komiteen præsenterede overvejelser vedr. fire muligheder ifm. deres anbefalinger:

- 1) At give anden dosis Vaxzevria® efter 4-12 uger.
- 2) At udvide intervallet mellem første og anden dosis; dvs. at give anden dosis Vaxzevria® efter mere end 4-12 uger.
- 3) At undlade at give anden dosis; dvs. at betragte personer, der har fået en dosis Vaxzevria® som færdigvaccinerede.
- 4) At give én dosis mRNA vaccine som anden dosis, hvorefter personen betragtes som færdigvaccineret.

Komiteen fandt, at det var tvivlsomt at der ville være større effekt ved at påbegynde et nyt, fuldt vaccinationsregime med to doser mRNA vaccine, baseret på overvejelser ud fra immunologiske principper. Derfor har komiteen ikke evalueret muligheden, hvor der blev givet to doser mRNA vaccine efter førstegangsvaccination med Vaxzevria®.

EMA anbefaler overordnet at følge vaccinenes produktresumé og altså færdigvaccinere med anden dosis Vaxzevria® 4-12 uger efter første dosis. Dog anfører EMA, at de sjældne, men alvorlige bivirkninger efter Vaxzevria® også kan forekomme efter anden dosis af vaccinen. I vurderingen anføres det, at der på nuværende tidspunkt er indberettet i alt 3 tilfælde af blod-

⁸ <https://comcovstudy.org.uk/study-protocol>

⁹ <https://www.isciii.es/Noticias/Noticias/Paginas/Noticias/PresentacionEnsayoCombivacs.aspx>

¹⁰ Tan HX., Juno J.A., Lee W.S. et al. Nat Commun 12, 1403 (2021).

¹¹ Spencer AJ, McKay PF, Belij-Rammerstorfer S et al. [Pre-print, bioRxiv] doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.28.428665>.

¹² Krammer F, Srivastava K, Alshammary H et al. N Engl J Med 2021; 384:1372-1374

¹³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/use-vaxzevria-prevent-covid-19-article-53-procedure-assessment-report_en.pdf

propper med ledsagende lavt antal blodplader efter anden dosis Vaxzevria®. EMA konkluderede, at der var sparsom evidens for de øvrige muligheder for færdigvaccination og anbefaler derfor at færdiggøre et vaccinationsregime med Vaxzevria®. Anbefalingerne er baseret på den nuværende viden og EMA vil revurdere dem på et senere tidspunkt.

Anbefalinger i andre lande

Andre lande, fx Finland, Frankrig, Norge, Sverige og Tyskland tilbyder, ligesom Danmark, at give en dosis mRNA vaccine til personer (evt. under en vis aldersgrænse), der ikke kan færdigvaccineres med Vaxzevria®. Nogle lande fortsætter vaccination med anden dosis Vaxzevria® (fx Bulgarien, Italien, Litauen, Slovenien, Storbritannien, Ungarn, Østrig), mens andre endnu ikke har truffet en beslutning om vaccinationstilbuddet til yngre personer (fx Irland (under 50 år), Portugal og Spanien (begge under 60 år)). Luxembourg tilbyder, at personer på 30-54 år kan vælge, om de vil færdigvaccineres med Vaxzevria®, men det er uafklaret, hvad der anbefales, hvis de ikke ønsker dette tilbud.

Studier i Danmark vedr. kombination af vacciner

Der er i Danmark iværksat studier til at måle effekt og sikkerhed ved vacciner mod COVID-19. ENFORCE studiet følger personer, der bliver vaccineret mod COVID-19. Omkring 500 personer, der har fået en dosis Vaxzevria® er inkluderet i studiet. Når de afslutter et kombineret vaccinationsregime med Vaxzevria® efterfulgt af en mRNA vaccine, vil de blive fulgt i studiet. Studiet undersøger deltagerens antistoffer efter vaccination, og studiet er designet til løbende at sammenligne vaccinerens virkning.¹⁴ Man vil altså opsamle viden om effekten på immunrespons af kombinerede vaccinationsregimer og vil kunne sammenligne med effekten af standard vaccinationsregimer. Lægemiddelstyrelsens Data Analytics Center og Statens Serum Institut vil desuden følge borgere, der har fået Vaxzevria® efterfulgt af en mRNA vaccine, med registerstudier for at vurdere effekt og sikkerhed ved det kombinerede vaccinationsregime.^{15,16}

Sammenlagt vil data fra ENFORCE og studiet af Data Analytics Center/Statens Serum Institut kunne bidrage til at afgøre, om der er forskel i effekt og bivirkninger ved de vaccinationsregimer, der tilbydes i Danmark. Sundhedsstyrelsen vil på baggrund af disse data løbende vurdere, om der er behov for at tilbyde yderligere vaccination til én eller flere af grupperne.

Anbefalinger i forhold til færdigvaccination

Sundhedsstyrelsen besluttede den 14. april 2021, at vaccinationsprogrammet mod COVID-19 i Danmark fortsætter uden vaccinen Vaxzevria®. Sundhedsstyrelsen anbefaler ikke at færdiggøre vaccination med Vaxzevria®, hverken inden for 4-12 uger eller med et udvidet interval. Dette skyldes, at der ikke på nuværende tidspunkt er viden om, hvorvidt risikoen for de sjældne, alvorlige bivirkninger i form af sygdomstilstanden VITT (Vaccine-induceret Immun

¹⁴ <https://enforce.dk/>

¹⁵ <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/om/organisation/DAC/>

¹⁶ <https://covid19.ssi.dk/>

Trombose og Trombocytopeni) med blodpropper, et lavt antal blodplader og blødning er lavere, den samme, eller højere efter anden dosis som efter første dosis af vaccinen. Der er endnu begrænset erfaring med anden dosis Vaxzevria®, da der ikke er lige så mange personer, som er vaccineret med anden dosis som med første dosis af vaccinen.¹⁷

Der er god dokumentation for, at en dosis Vaxzevria® beskytter godt i minimum 12 uger. F.eks. har data fra England og Skotland vist, at vaccinen giver en beskyttelse mod indlæggelseskrævende COVID-19 på omkring 80 pct. og 60-70 pct. beskyttelse overfor symptomatisk COVID-19 efter første dosis.^{18,19} Samtidig ved vi, at man ved anden dosis af en vaccine med samme antigen, booster det immunrespons, man fik ved første dosis, så det bliver kraftigere og mere længerevarende.

Trods en betydelig effekt af første dosis Vaxzevria®, finder Sundhedsstyrelsen, at personer, der har fået første dosis Vaxzevria®, bør tilbydes en dosis mRNA vaccine for at øge beskyttelsen mod COVID-19. Som nævnt anbefales dette regime også i lande som Finland, Frankrig, Norge, Sverige og Tyskland. Det anbefalede interval mellem 1. og 2. dosis Vaxzevria® er op til 12 uger.²⁰ Der er ikke data for immunresponsen efter første dosis Vaxzevria® ud over de første 12 uger og derfor anbefales det at booste immunresponsen med mRNA-vaccinen på dette tidspunkt. EMA anfører i øvrigt i deres overvejelser, at 12 ugers interval mellem en dosis Vaxzevria® og en efterfølgende dosis mRNA vaccine er et fornuftigt udgangspunkt.²¹

Sundhedsstyrelsen anbefaler på baggrund af ovenstående, at personer, der har påbegyndt, men ikke færdiggjort et vaccinationsforløb med Vaxzevria®, færdigvaccineres med en dosis mRNA vaccine ca. 12 uger efter første dosis Vaxzevria®

Effekt og sikkerhed ved at give dette kombinerede vaccinationsregime vil blive fulgt i bl.a. danske studier, og Sundhedsstyrelsen vil løbende vurdere, om der er behov for at revidere eller supplere anbefalingerne.

¹⁷ <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>

¹⁸ Bernal JL, Andrews N, Gower C et al. [Preprint, MedRxiv] doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.01.21252652>

¹⁹ Vasileiou E, Simpson CR, Robertson C et al. [Preprints with the Lancet] <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3789264>

²⁰ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_da.pdf

²¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/use-vaxzevria-prevent-covid-19-article-53-procedure-assessment-report_en.pdf