

Vedr. opfølgende vaccination af krydsvaccinerede

Baggrund

Sundhedsstyrelsen besluttede den 14. april 2021, at vaccinationsprogrammet mod COVID-19 i Danmark skulle fortsætte uden vaccinen Vaxzevria® fra AstraZeneca¹. Omkring 145.000 personer var påbegyndt vaccinationsforløb med Vaxzevria® forud for beslutningen om at fortsætte udrulningen af det generelle vaccinationsprogram uden Vaxzevria®. Sundhedsstyrelsen har siden maj 2021 anbefalet, at disse personer blev færdigvaccineret med én dosis af en mRNA vaccine ca. 12 uger efter den første dosis Vaxzevria®². Et kombinationsforløb med Vaxzevria® og én mRNA-vaccine, enten Comirnaty® fra Pfizer/BioNTech eller Spikevax® fra Moderna, betragtes som et færdiggjort vaccinationsforløb.

En del af de personer, der har fået et kombinationsforløb med én dosis Vaxzevria® og en dosis af en mRNA-vaccine har oplevet udfordringer i forbindelse med fx rejseaktivitet, hvor de oplever problemer med, at ikke alle lande anderkender dem som færdigvaccinerede.

Sundhedsstyrelsen har derfor foretaget en faglig vurdering af muligheden for opfølgende vaccination med et 3. vaccinstik, med en dosis af én mRNA-vaccine, til krydsvaccinerede personer med særlig fokus på effekt og sikkerhed.

Effekt af kombinationsforløb med Vaxzevria® og mRNA-vaccine

Beslutningen om at tilbyde et kombinationsforløb blev truffet på baggrund af en faglig vurdering, baseret på erfaringer med andre vacciner og viden om immunologi, der tilsiger, at man kan forvente, at det immunrespons, man får ved vaccination (1. dosis) med Vaxzevria® vil blive boostet ved efterfølgende vaccination (2. dosis) med en af de andre tilgængelige vacciner mod COVID-19².

Der foreligger på nuværende tidspunkt betydelig viden om dette kombinationsforløb med Vaxzevria® og en mRNA-vaccine, både fra ibrugtagning i nationale vaccinationsprogrammer

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

² <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2021/Corona/Vaccination/AZ-breve/Vaccinationstilbud-til-personer-paabegyndt-men-ikke-faerdiggjort-vaccinationsforloeb-med-Vaxzevria.ashx?la=da&hash=C651818D769B21B30C5A06BB3497E16C372B56FB>

og fra videnskabelige studier. Denne viden understøtter, at ovennævnte anbefaling om at tilbyde én dosis af en mRNA vaccine til personer der kun har fået én dosis Vaxzevria®, resultere i udvikling af et robust immunologisk respons.

Det Europæiske Center for Forebyggelse af og Kontrol med Sygdomme (ECDC) har d. 22 juli 2021 udgivet en teknisk rapport, der blandt andet gennemgår evidensen for effekten af dette kombinationsforløb³. Det konkluderes, at den tilgængelige evidens giver et fagligt grundlag for, at man må forvente, at denne tilgang er sikker og giver et effektivt immunrespons. Det Europæiske Lægemiddelagentur, EMA, følger ligeledes data for kombinationsforløbene, men har endnu ikke udtrykt en faglig anbefaling, og kombinationsforløbene er på nuværende tidspunkt ikke EU-godkendt.

Endvidere har Statens Serum Institut d. 2. august 2021 offentliggjort, at de i et studie, hvor de undersøger effekten blandt vaccinerede efter ibrugtagning af vaccinerne mod COVID-19, påviser en effektivitet af kombinationsforløbet, som er sammenlignelig med effektiviteten med to doser mRNA-vaccine⁴. Det skal bemærkes, at studiet er foretaget på et tidspunkt, hvor alfa-varianten var dominerende.

Det skal endvidere bemærkes, at den stående tyske vaccinationskommission, STIKO, anbefaler, at alle der har modtaget Vaxzevria® som 1. vaccinedosis, uanset alder, modtager en mRNA-vaccine som 2. vaccinedosis, da de vurderer, at det giver et klart overlegent immunrespons sammenlignet med Vaxzevria® som både 1. og 2. vaccinedosis.⁵

Sikkerhed ved krydsvaccination

Data fra godkendelsesstudierne samt erfaringer med anvendelse af mRNA vaccinerne Comirnaty® og Spikevax® i både Danmark og på globalt plan, understreger, at vaccinerne både er særdeles effektive og meget sikre.

Der foreligger endnu ikke data, der dokumenterer sikkerheden ved et eventuelt 3. stik til personer, der er vaccineret med Vaxzevria® som 1. vaccinedosis og derefter vaccineret med to doser af én af mRNA vaccinerne. Producenterne bag mRNA vaccinerne (Pfizer/BioNTech og Moderna) har igangværende fase 3 studier af boostervaccination (3. stik) givet 8-9 måneder efter 2. stik, dvs. forsøg der skal dokumentere vaccinerens kliniske effekt og sikkerhed. EMA er aktuelt ved at vurdere ansøgningen om revaccination for både Comirnaty® og Spikevax®^{6,7}.

³ <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/partial-covid-19-vaccination-summary>

⁴ <https://www.ssi.dk/aktuelt/nyheder/2021/god-beskyttelse-naar-astrazeneca-vaccinen-kombineres-med-anden-dosis-fra-pfizerbiontech-eller-moderna>

⁵ https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/PM_2021-07-01.html

⁶ EMA pressemeddelelse 6. september 2021. Vurdering af revaccination med Comirnaty®. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-evaluating-data-booster-dose-covid-19-vaccine-comirnaty>

⁷ EMA pressemeddelelse 27. september 2021. Vurdering af revaccination med Spikevax®. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-evaluating-data-booster-dose-covid-19-vaccine-spikevax>

Der er aktuelt ingen forventelig tidshorison for systematiske data vedrørende en 2. dosis af én mRNA vaccine til krydsvaccinerede (dvs. Vaxzevria®+Comirnaty®+Comirnaty®, eller Vaxzevria®+Spikevax®+Spikevax®).

Fra godkendelsesgrundlaget og efterfølgende erfaring fra udrulning af vaccinationsprogrammer med Comirnaty® og Spikevax® vides det, at den umiddelbare reaktion på vaccination, også kaldet reaktogenicitet, som fx lokal reaktion på indstiksstedet eller almene symptomer som fx feber, utilpashed og influenzalignende symptomer er større efter 2. stik med mRNA vacciner end efter 1. stik. Dette kan bl.a. skyldes, at immunsystemet efter 1. stik allerede har udviklet en vis immunitet mod SARS-CoV-2, og at immunsystemet derfor kan reagere kraftigere og hurtigere ved 2. stik. Der er endnu ikke myndighedsvurderede data tilgængelige om sikkerheden efter 3. stik, men man kan forestille sig, at reaktionen vil være endnu mere udtalt efter 3. stik, da man stimulerer immunsystemet yderligere. Det er derfor biologisk sandsynligt, at et eventuelt 3. stik til krydsvaccinerede ligeledes kan medføre yderligere reaktogenicitet end svarende til 2. stik med en mRNA-vaccine.

Der er i Danmark nogen erfaring med at give et 3. vaccinstik. En mindre gruppe personer, som utilsigtet er blevet vaccineret med for kort interval mellem 1. og 2. vaccinstik er i Danmark blevet tilbudt et 3.vaccinstik for at sikre, at vaccinen inducerer tilstrækkelig immunitet⁸. Baseret på erfaringer med at give et 3. stik til denne gruppe, er der ikke noget der tyder på større sikkerhedsmæssige problemer. Dette som følge af at en evt. øget reaktogenicitet i forbindelse med 3. stik til denne gruppe ikke har resulteret i bivirkningsindberetninger, der identificerede 3. stik som specifikt problematisk, hvilket indikerer, at der ikke forekom en grad af reaktogenicitet af en sådan sværhedsgrad, der gav sundhedsmæssige problemer. Et opmærksomhedspunkt er dog, at det 3. vaccinstik netop anbefales, fordi effekten af de 2 vaccinstik anses for at være nedsat, grundet for kort interval mellem 1. og 2. stik. Dette gør, at reaktogeniciteten efter 3. vaccinstik efter for kort interval mellem 1. og 2. stik, ikke nødvendigvis kan sammenlignes med 3. vaccinstik efter anbefalet interval - dette er dog uvist.

Anbefalinger i andre lande

Sundhedsstyrelsen anbefaling fra 3. maj 2021 om at tilbyde én dosis mRNA vaccine (hhv. enten Comirnaty® eller Spikevax®) ca. 12 uger efter den første dosis Vaxzevria®, og dermed kategorisere disse personer som færdigvaccinerede, blev i samme periode anbefalet i bl.a. Finland, Frankrig, Norge, Sverige og Tyskland.

Sundhedsstyrelsen er i dialog med de andre nordiske lande, ift. deres anbefaling vedr. en evt. 3. vaccination med en mRNA vaccine til denne gruppe. I de hidtidige tilbagemeldinger er der ikke aktuelt nogle lande der overvejer at tilbyde et 3. stik til krydsvaccinerede.

Rejseregler

⁸ <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2021/retningslinjer-for-haandtering-af-vaccination-mod-covid-19>

Kombinationsforløb, herunder kombinationen af Vaxzevria® og én dosis af en mRNA-vaccine betragtes i Danmark som et færdiggjort vaccinationsforløb. For så vidt angår EU, er der indgået et fælles europæisk coronapas (EU COVID Certifikat), der indebærer, at medlemslandene godtager vaccination som grundlag for indrejse og ydermere forpligtes til at godtage dokumentation for alle EMA-godkendte vacciner. Det er op til de enkelte lande at fastsætte indrejserestriktioner samt beslutte hvilke vaccinationsforløb der anerkendes som et færdiggjort regime, herunder kombinationsforløb.

Som nævnt er Sundhedsstyrelsen bekendt med, at færdigvaccinerede med et kombinationsforløb med Vaxzevria® og en dosis af en mRNA vaccine oplever problemer med at blive anerkendt som færdigvaccinerede i visse andre lande. Denne problemstilling går på tværs af flere lande i Europa og den øvrige verden. På trods af dette har det ikke været muligt at finde en fælles europæisk løsning på problemstillingen, således at personer med et kombinationsforløb, med den nuværende viden om høj effektivitet, kan anses som færdigvaccinerede.

Vurdering

Det er Sundhedsstyrelsens vurdering, at der på nuværende tidspunkt ikke er en sundhedsfaglig indikation for at tilbyde et 3. stik til krydsvaccinerede. Dette følger af, at krydsvaccination med Vaxzevria® og én dosis af en mRNA vaccine har dokumenteret høj effektivitet på niveau med de af EU-godkendte mRNA vaccinationsregimer.

Flere af dem, der har modtaget krydsvaccination med Vaxzevria® og én dosis af en mRNA-vaccine, har dog oplevet udfordringer i forhold til fx rejser, hvor visse lande ikke har anerkendt deres vaccinationsregime som værende færdiggjort, der endnu ikke har kunne løses på tværs af Europa. Det er Sundhedsstyrelsens vurdering, at det ad hensyn til praktiske foranstaltninger kan være relevant at tilbyde gruppen af krydsvaccinerede et 3. stik med én mRNA-vaccine. Dette forudsætter dog, at den 3. vaccination ikke giver anledning til bekymringer vedrørende sikkerhed.

Der er for nuværende kun begrænset erfaring med at give et 3. vaccinstik til personer i Danmark. Den hidtidige erfaring giver dog ikke anledning til bekymringer vedrørende sikkerhed, og der er ikke teoretisk grund til at tro, at et 3. vaccinstik vil give anledning til nye eller alvorlige bivirkninger ud over dem, der er kendt fra de primære vaccinationsregimer. Denne vurdering bygger blandt andet på, at den hidtidige anbefaling fra Sundhedsstyrelsen om at tilbyde et 3. stik til personer, hvis 1. og 2. stik er administreret med for kort tidsinterval, ikke har givet anledning til bekymrende sikkerhedssignaler.

De umiddelbare, kendte bivirkninger efter primærvaccination skyldes især immunsystemets reaktion på vaccinen, hvorfor personer med normalt immunforsvar, der tilbydes et 3. stik grundet et tidligere krydsvaccinationsregime, vil have en forøget risiko for at opleve bivirkninger i form af reaktogenicitet. Det er Sundhedsstyrelsens vurdering, at dette vil være håndterbart, og at den overordnede risiko ved et 3. stik vil være begrænset.

Det er således Sundhedsstyrelsens vurdering at krydsvaccinerede kan tilbydes et 3. stik med én fuld dosis mRNA-vaccine (30 mikrogram for Comirnaty® hhv. 100 mikrogram for Spikevax®), hvis praktiske forhold mv. taler herfor. Sundhedsstyrelsen finder at man ved tilbud om et 3. vaccinstik skal informeres om, at der kan forekomme øget reaktogenicitet, dvs. større grad af lokal reaktion på indstiksstedet eller almene symptomer som fx feber, utilpashed og influenzalignende symptomer.

Der skal i den forbindelse gøres opmærksom på, at der i Sundhedsstyrelsens *Retningslinjer for håndtering af vaccination mod COVID-19*⁹ beskrives, hvorledes et vaccinationsregime med Comirnaty® eller Spikevax® i praksis bør håndteres. Heraf fremgår det, at 2. vaccination med Comirnaty® eller Spikevax® i udgangspunktet bør gives tidligst efter 21 hhv. 28 dage, og senest 42 hhv. 43 dage efter 1. vaccination med en af mRNA vaccinerne, og at man, såfremt dette ikke er muligt, bør give 2. vaccination med en af mRNA vaccinerne hurtigst muligt derefter. I forhold til evt. rejseaktivitet er det fortsat op til det enkelte land at beslutte retningslinjer for indrejse, herunder om 2. dosis med en af mRNA vaccinerne skal være givet inden for et vist interval, for at personen anses som færdigvaccineret.

Det skal yderligere bemærkes, at endnu et stik med en mRNA vaccine til personer, der tidligere er vaccineret med Vaxzevria og ét stik mRNA vaccine ikke er et godkendt vaccinationsregime. Det vil sige, at der er tale om en off-label anbefaling.

Tilgængelighed af vacciner og organisering

Tilbud om et 3. vaccinstik til krydsvaccinerede organiseres via det allerede etablerede system i regi af de regionale vaccinationscentre. Statens Serum Institut kan oprette enkeltstående forløb for 3. vaccinstik til tidligere krydsvaccineret, som primært vil udgøres af regionalt og kommunalt ansat personale. Forløbet oprettes således at 2. dosis af én mRNA-vaccine er fra samme producent som 1. dosis mRNA-vaccine, for at sikre anerkendelse som færdigvaccineret. Tidligere krydsvaccineret modtager ved denne løsning ikke en invitation via E-boks, men informeres via arbejdsgiver om mulighed for et 3. vaccinstik, hvis praktiske udfordringer taler herfor. Arbejdsgiver skal samtidig sikre at de krydsvaccinerede, på baggrund af materiale fra Sundhedsstyrelsen er informeret om sundhedsfaglige anbefalinger vedr. et 3. vaccinstik til krydsvaccinerede, herunder viden om effekt og sikkerhed. Proceduren skal endeligt afklares med regionerne.

De krydsvaccinerede kan efterfølgende, som vanligt, bestille tid til vaccination via det eksisterende bookingsystem på Vacciner.dk, eller møde op på drop-in vaccination på et vaccinationscenter uden tidsbestilling. Denne organisering sikrer fortsat central styring, digital understøtning og overvågning af vaccinationsindsatsen.

⁹ <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2021/retningslinjer-for-haandtering-af-vaccination-mod-covid-19>

Ved vaccination skal det sikres, at der informeres grundigt og tilstrækkeligt om effekt og bivirkninger samt rationale for at tilbyde et 3. vaccinstik til tidligere krydsvaccinerede under hensyntagen til, at der er tale om off-label vaccination.

På baggrund af tilbagemelding fra regionerne finder Sundhedsstyrelsens yderligere, at regionerne allerede er i besiddelse af de nødvendige antal doser af mRNA-vacciner til, at tilbyde et 3. vaccinstik til tidligere krydsvaccinerede.