

Vedr. revaccination mod COVID-19

Udrulningen af det generelle vaccinationsprogram mod COVID-19 har været i gang siden d. 27. december 2020. I programmet tilbydes alle personer på 12 år eller derover gratis vaccination mod COVID-19. I alt er ca. 88% af befolkningen tilbudt vaccination sv.t. ca. 5,1 mio. mennesker.

I Danmark anvendes mRNA-vaccinerne Comirnaty® fra Pfizer/BioNTech og Spikevax® fra Moderna til primærvaccination i det generelle vaccinationsprogram. Primærvaccination består af et to dosis vaccinationsregime. Begge vacciner har vist en meget høj effektivitet, også over for den betydeligt mere smitsomme Delta-variant, som er altdominerende i Danmark. Når man vaccinerer med inaktiverede vaccintyper, som dem, der for nuværende anvendes i vaccinationsindsatsen mod COVID-19, kan man ikke forvente varig immunitet efter første vaccination. Man gentager derfor med en anden vaccination for derved at booste effekten af den første vaccination. Ved anden vaccination opnår man et markant højere niveau af neutraliserende antistoffer.

Vaccinationsregimer med gentagen vaccination med henblik på at opnå beskyttende immunitet, er velkendt. Det er ligeledes kendt fra andre vacciner, at immuniteten som følge af vaccination gradvist aftager med tiden efter primærvaccination, og at nogle ikke udvikler et tilstrækkeligt immunrespons som følge af vaccination. Derudover kan vaccineres effektivitet påvirkes af mutationer i SARS-CoV-2, der kan medføre nedsat immunitet i befolkningen over for nye virusvarianter.

I lyset af ovenstående er der behov for at vurdere det faglige grundlag for, om der er indikation for at tilbyde revaccination (også benævnt booster vaccination) mod COVID-19 i Danmark. Derudover anbefaler både Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og det Europæiske Smitteagentur (ECDC), at alle europæiske lande begynder at lægge konkrete planer for udrulning af revaccination.

Der foreligger på nuværende tidspunkt ikke en EU-godkendelse af Comirnaty® eller Spikevax® til generel revaccination. Sundhedsstyrelsen har dog, på baggrund af en faglig vurdering, allerede iværksat tidlig revaccination til udvalgte personer med svært nedsat immunforsvar¹ per 30. august

¹ Sundhedsstyrelsen 2021. <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Anbefalinger-vedroerende-revaccination-mod-COVID-19-af-personer-med-svaert-nedsat-immunforsvar>

2021, jf. *Anbefalinger vedrørende revaccination mod COVID-19 af personer med svært nedsat immunforsvar* samt til beboere på plejehjem per 3. september 2021².

En generel anbefaling om revaccination af den bredere befolkning forudsætter, at der foreligger en EU-godkendelse af vaccinerne til brug som booster vaccination efter primærvaccination. Det forventes, at der i oktober 2021 vil kunne opnås en godkendelse af en booster dosis. Når en sådan godkendelse foreligger vil planen, som fremlægges i dette notat, kunne påbegyndes.

Nærværende notat beskriver de faglige overvejelser vedr. revaccination mod COVID-19 i Danmark og er udarbejdet med inddragelse af en faglige ekspertgruppe på området, og i samarbejde med bl.a. Lægemiddelstyrelsen og Statens Serum Institut. Sundhedsstyrelsen arbejder sideløbende på tilrettelæggelse af en fremtidig, robust organisering af vaccinationsindsatsen mod COVID-19, som både dækker over tilbud om revaccination samt tilbud om primærvaccination. Planlægningen sker i samarbejde med de regionale aktører mv. og vil baseres på de nuværende erfaringer og med fokus på en effektiv og sikker løsning, der samtidig er lettilgængelig for den danske befolkning.

1. Baggrund

Lovgrundlag

Efter bestemmelserne i Sundhedslovens § 158 yder regionerne vederlagsfri vaccination mod visse sygdomme. De nærmere regler fastsættes af sundhedsministeren, herunder hvilke sygdomme der skal tilbydes vaccination mod, hvilke persongrupper der skal tilbydes vaccination, og hvilke læger, der skal kunne foretage vaccinationen. Ministeren fastsætter disse regler på baggrund af en faglig indstilling fra Sundhedsstyrelsen.

Sådanne indstillinger udarbejdes i henhold til sundhedslovens §§ 212 og 214, hvorefter Sundhedsstyrelsen bistår sundhedsministeren med den centrale forvaltning af sundhedsmæssige anliggender, vejleder om udførelsen af sundhedsfaglige opgaver efter sundhedsloven samt rådgiver og bistår sundhedsministeren og andre myndigheder i sundhedsfaglige spørgsmål.

Sundhedsstyrelsens faglige indstilling beskriver de faglige begrundelser for at tilbyde vaccination mod den pågældende sygdom, ligesom indstillingen anbefaler hvilke persongrupper, der skal vaccineres, efter hvilken prioritet og rækkefølge, samt hvordan et vaccinationsprogram kan implementeres og udrulles, herunder hvem der skal gennemføre vaccinationerne.

Af indstilling til Sundheds- og Ældreministeriet fra d. 21. december 2020 fremgår Sundhedsstyrelsens faglige vurdering af målgrupper og faglige rammer for vaccinationsindsatsen mod COVID-19 ved påbegyndelse af vaccinationsindsatsen.

² Sundhedsstyrelsen, 2021. <https://www.sst.dk/da/Nyheder/2021/Plejehjemsbeboere-kan-nu-blive-vaccineret-med-en-3-dosis-mod-COVID-19>

Sundhedsministeren har fastsat regler for vaccination mod COVID-19 i bekendtgørelse om gratis vaccination mod COVID-19, jf. bekendtgørelse nr. 1719 af 24. august 2021³. Nærmere procedurer i forbindelse med vaccination er beskrevet i Sundhedsstyrelsens vejledning om vaccination mod COVID-19⁴.

Sundhedsstyrelsen har udsendt retningslinjer, der fastlægger de faglige rammer for udrulning af det generelle vaccinationsprogram med de vacciner⁵, der anbefales af Sundhedsstyrelsen, herunder en beskrivelse af overordnede målsætninger for vaccinationsindsatsen, principper for prioritering af målgrupper, samt konkrete forhold vedrørende vaccination.

Både bekendtgørelse, vejledning og retningslinjer er løbende blevet opdateret.

Et revaccinationsprogram mod COVID-19 må anses som en forlængelse og tilpasning af det eksisterende, generelle vaccinationsprogram, og dermed inden for de faglige rammer for vaccinationsindsatsen, som er beskrevet i ovennævnte dokumenter. Revaccinationsprogrammet kan således planlægges og iværksættes uden en ny faglig indstilling til Sundhedsministeriet, men kan alene håndteres og beskrives i Sundhedsstyrelsens *Retningslinje for håndtering af vaccination mod COVID-19*⁶.

Godkendelse af mRNA vacciner til brug for revaccination

EMA er for nuværende i gang med at vurdere vaccinerne effekt og sikkerhed mhp. en godkendelse af de EU-godkendte mRNA-vacciner til revaccination. Det betyder, at et godkendt vaccinationsregime for de to mRNA-vacciner, der anvendes i det danske vaccinationsprogram, på nuværende tidspunkt består af to doser og at den solide dokumentation for vaccinerne effekt og ikke mindst sikkerhed, tilsvarende beror på dette.

En EU-godkendelse af revaccination er en forudsætning for, at Sundhedsstyrelsen kan anbefale vaccinerne til generel brug i den danske befolkning i et massevaccinationsprogram. Såfremt der ikke foreligger en EU-godkendelse, vil vaccinerne udelukkende blive tilbudt pba. en forudgående lægefaglig vurdering af indikation og risiko for den enkelte.

Det gælder samtidig generelt for lægemidler og vacciner, at en godkendelse til anvendelse af et lægemiddel eller en vaccine ikke er ensbetydende med, at den automatisk indføres og anbefales af Sundhedsstyrelsen til brug i Danmark.

³ Retsinformation. Sundhedsministeriet. BEK nr. 1719 af 24/08/2021. <https://www.retsinformation.dk/eli/lt/2021/1719>

⁴ Retsinformation. Sundhedsministeriet. VEJ nr. 9650 af 31/08/2021. <https://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2021/9650>

⁵ Sundhedsstyrelsen, 2021. Organisering af vaccinationsindsatsen mod COVID-19 – udrulning. <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Organisering-af-vaccinationsindsatsen-mod-COVID-19-udrulning>

⁶ Sundhedsstyrelsen, 2021. Retningslinje for håndtering af vaccination mod COVID-19. <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Retningslinjer-for-haandtering-af-vaccination-mod-COVID-19>

Lægemiddelstyrelsen vil løbende overvåge sikkerhed af vaccinerne, og EMA kan løbende justere i vaccineres regulatoriske dokumentation i form af indlægssedler, produktresumeer mv., hvis ny viden tilsiger dette. Eksempelvis er produktresumeerne for Vaxzevria® og COVID-19 Vaccine Janssen® efter markedsføring blevet suppleret med information om risikoen for et lavt antal blodplader i kombination med blodpropper og evt. kompliceret af blødning (Vaccine-induceret Immun Trombotisk Trombocytopeni (VITT))^{7,8}.

Særlige forhold vedrørende massevaccination

Ved et massevaccinationsprogram gælder der helt særlige forhold omkring ordination og indgivelse af vaccine. Der er tale om, at ordinationen sker som rammedelegation og at den vaccinerede udelukkende samtykker på baggrund af skriftligt informationsmateriale fra Sundhedsstyrelsen. Dertil er udrulningen centralt styret fsva. udvælgelse af vacciner og målgrupper og indgivelse af vaccinen sker i et hurtigt flow uden særskilt rådgivning mv., ligesom der fra sundhedsmyndighederne side medfølger en kraftig sundhedsfaglig anbefaling om at tage imod tilbuddet.

Når der ikke foreligger en godkendelse fra EMA, sker ordination som off-label. Off-label ordination forudsætter en individuel vurdering og det skal ske på ansvar fra en læge. Der skal desuden gives individuel information fra en sundhedsperson på lægeligt ansvar. Desuden gælder der særlige forhold vedrørende klage, erstatning og overvågning ved off-label brug. For de målgrupper, hvor Sundhedsstyrelsen allerede har anbefalet revaccination, fx personer med svært nedsat immunforsvar sker ordinationen til hver enkelt af en læge ud fra en risikovurdering med klare opsatte kriterier for, hvilke personer, der er omfattet af tilbuddet.

Status for vaccinationsindsatsen

Udrulningen af det generelle vaccinationsprogram i Danmark har fra start været præget af en høj effektivitet, vedvarende god fremdrift og en høj tilslutning til programmet. Dette skyldes bl.a. geografisk tilgængelige vaccinationscentre, en høj udnyttelse af vaccinedoser samt et centralt og digitalt styret bookingsystem. Samtidig har vaccinationsprogrammet i Danmark en meget høj kvalitet, sammenlignet med andre lande, i det vi næsten udelukkende har vaccineret med de meget effektive EU-godkendte mRNA-vacciner, og fordi vi har fastholdt færdigvaccination inden for det godkendte interval på max 6 uger.

Alt i alt har det resulteret i, at der per 6. september 2021 er færdigvaccineret 83% af den samlede målgruppe, som anbefales vaccination, dvs. personer på 12 år eller derover, som er bosiddende i

⁷ EMA, Produktresumé, COVID-19-vaccine, Vaxzevria®, tilgået 7. september 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_da.pdf

⁸ EMA, Produktresumé, COVID-19 vaccine Janssen®, tilgået 7. september 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_da.pdf

Danmark. For påbegyndte vaccinationsforløb gælder det for 86 %⁹. Rettes fokus alene mod de befolkningsgrupper med størst risiko for et alvorligt forløb af COVID-19, ses der er en særlig høj vaccinationsdækning. For eksempel har 97% af personer på 75 år eller ældre påbegyndt vaccinationsforløb.

Imidlertid er vaccinationstilslutningen ikke ligeligt fordelt i befolkningen. Over sommeren 2021 har Sundhedsstyrelsen derfor iværksat en række målrettede indsatser bl.a. henvendt til børn og unge og deres forældre eller målrettet særlige geografiske områder. Indsatserne har omfattet intensiveret og fokuseret information, vaccinationstilbud på uddannelsessteder og udvalgte arbejdspladser, ligesom der generelt er åbnet for vaccination uden tidsbestilling på alle vaccinationssteder. Baseret på foreløbige erfaringer, og data fra HOPE-projektet mv. er det Sundhedsstyrelsens vurdering, at disse tiltag vil kunne bringe dækningen blandt børn og unge op på mindst 80%, således at den samlede dækning blandt inviterede vil nå mindst 90% sv.t. ca. 80% af den samlede befolkning.

Det er dermed fortsat en topprioritet at øge tilslutningen til den generelle vaccinationsindsats, hvorved så mange som muligt tager imod tilbuddet om vaccination mod COVID-19.

Status for vaccinebeholdningen

Baseret på den meget høje effektivitet og sikkerhed ved Comirnaty® fra Pfizer/BioNTech og Spikevax® fra Moderna til primærvaccination, samt den meget store og lange erfaring med anvendelse af disse vacciner i både Danmark og udlandet, forventer Sundhedsstyrelsen, at det i første omgang vil være disse to vacciner, det er relevante at anvende i en revaccinationsindsats i Danmark.

Danmark har for nuværende lager og kontrakter på et tilstrækkeligt antal EU-godkendte mRNA-vacciner til brug for revaccination af den samlede danske befolkning. Der er derfor vacciner til rådighed og perspektivet for et revaccinationsprogram er dermed ikke et spørgsmål om prioritering af de tilgængelige vacciner, men til hvilke befolkningsgrupper man sundhedsfagligt kan anbefale revaccination, samt hvornår det er relevant at tilbyde revaccination mod COVID-19.

Alle de vacciner, der er godkendt i EU, anvender spike-proteinet fra den oprindelige Wuhan SARS-CoV-2-stamme som antigen. Det vil sige, at det er det oprindelige spike-protein isoleret i 2019, som man danner beskyttelse mod, uanset om man bliver vaccineret med Comirnaty®, Spikevax®, Vaxzevria® eller COVID-19 Vaccine Janssen®. Revaccination vil således også give højere beskyttelse mod dette spike-protein. Foreløbig tyder det på, at man godt beskyttet, også mod Delta-varianten, hvis niveauet af antistoffer er højt nok. Det taler for, at en booster vaccination med en EU-godkendt mRNA-vaccine vil være effektiv mod de SARS-CoV-2 varianter, der aktuelt findes i Danmark.

⁹ Statens Serum Institut, <https://covid19.ssi.dk/overvagningsdata/vaccinationstilslutning>, per 6. September 2021.

I takt med at der opstår nye varianter, kan det imidlertid blive nødvendigt at udvikle vacciner, der anvender andre antigener, som i højere grad er tilpasset de dominerende varianter (såkaldte 2. generationsvacciner). Der foregår forskning på internationalt plan ift. at afdække med hvilke vacciner og hvor ofte, der i fremtiden skal gives revaccination mod COVID-19¹⁰.

Sundhedsstyrelsen anbefaler, at den videre COVID-19 vaccinationsstrategi bør indeholde flere og forskellige typer af vacciner og vaccineteknologier, hvilket er relevant i forhold til fremtidige forhåndsindkøbsaftaler og optioner.

2. Formål og principper for revaccination

Sundhedsstyrelsen anvender en række principper i vurderingen af, om nye vacciner skal tilbydes visse befolkningsgrupper. Sundhedsstyrelsens anbefalinger baseres på en faglig vurdering af, hvorvidt et generelt vaccinationstilbud til hele eller dele af befolkningen vil fremme folkesundheden på en sikker, effektiv og retfærdig måde, dels i forhold til målgruppen selv, dels i forhold til den brede befolkning.

De faglige vurderinger vil typisk være udformet som en Medicinsk Teknologivurdering (MTV), som ofte vil tage flere år at udarbejde og hvor Sundhedsstyrelsen vurderer en række principper som vaccinerne effekt og bivirkninger, målgruppens holdning til at indføre vaccinen, etiske overvejelser og sundhedsøkonomiske konsekvenser. Under COVID-19 epidemien har det ikke været muligt at udarbejde en egentlig MTV, hvorfor der løbende er udarbejdet faglige notater vedr. de beslutninger, der er truffet.

Sundhedsstyrelsen har løbende vurderet, hvilke vacciner og hvilke målgrupper, der skal tilbydes COVID-19 vaccination^{11,12,13,14}. Det er Sundhedsstyrelsens vurdering, at de grundlæggende principper i høj grad er opfyldt ift. tilbud om revaccination mod COVID-19, og at et tilbud om revaccination kan anses som en forlængelse af det eksisterende, nationale vaccinationsprogram.

Sundhedsstyrelsen fastlagde, forud for den primære, generelle udrulning af vaccination mod COVID-19, tre prioriterede målsætninger for vaccination¹⁰.

¹⁰ Tregoning JS, Flight KE, Higham SL et al. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat Rev Immunol.* 2021 Aug 9:1–11. doi: 10.1038/s41577-021-00592-1.

¹¹ Sundhedsstyrelsen, 2021. Retningslinje for håndtering af vaccination mod COVID-19. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2021/retningslinjer-for-haandtering-af-vaccination-mod-covid-19>

¹² Sundhedsstyrelsen, 2021. Vedr. fortsat udrulning af COVID-19 vaccine i Danmark uden Vaxzevria® <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Vedroerende-fortsat-udrulning-af-COVID-19-vaccine-i-Danmark-uden-Vaxzevria>

¹³ Sundhedsstyrelsen, 2021. Vedr. brug af COVID-19 Vaccine Janssen (Johnson&Johnson) i Danmark. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2021/vedroerende-brug-af-covid-19-vaccine-janssen-i-danmark>

¹⁴ Sundhedsstyrelsen, 2021. Vedr. vaccination af børn på 12-15 år. <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Vedroerende-vaccination-af-boern-paa-12-15-aar>

Anbefalinger vedrørende revaccination mod COVID-19 tager udgangspunkt i de primære målsætninger, med særligt fokus på to overordnede formål:

- I. At beskytte mod alvorlig sygdom og død som følge af COVID-19
- II. At forebygge smittespredning og epidemiudvikling på samfundsniveau med henblik på at sikre robust og varig epidemikontrol

I den første fase af revaccination vil der være fokus på at beskytte mod alvorlig sygdom og død. I vurderingen indgår således overvejelser om, hvilke grupper, der er i risiko for at have haft en utilstrækkelig effekt af primærvaccination, fx personer med et svært nedsat immunforsvar, og/eller er i risiko for at have en aftagende immunitet efter primærvaccination, fx grundet tid siden færdigvaccination, høj alder og lignende. Derudover indgår der en vurdering af, om disse grupper har en øget risiko for et alvorligt forløb som følge af infektion med SARS-CoV-2.

Det vil samtidig løbende blive fagligt vurderet, om den brede befolkningsimmunitet som følge af primærvaccination, fortsat er opretholdt. Formålet med at sikre en bred befolkningsimmunitet er, gennem forebyggelse af smitte, både at beskytte de personer, der ikke har immunitet mod COVID-19 og at forebygge smittespredning og epidemiudvikling. Da der er individuelle forskelle i immunresponsen efter vaccination og da ikke alle udvikler immunitet, selvom de er færdigvaccineret kan befolkningsimmunitet reducere risikoen for smitte. Denne brede befolkningsimmunitet er desuden vigtig i forhold til at sikre robust og varig epidemikontrol i Danmark uden brug af restriktioner og tiltag, der har store afledte konsekvenser for samfundsøkonomi, trivsel og sundhedsvæsenet.

Den faglige vurdering af hvilke målgrupper der skal tilbydes revaccination, vil ske på baggrund af de grundlæggende principper for vaccinationsprogrammer, med et særligt fokus på alvorlighed og hyppighed af sygdommen, bred erfaring og dokumentation, samt vaccins gavnlige virkning (effekt) ift. eventuelle bivirkninger (sikkerhed) således, at fordelene ved revaccination opvejer eventuelle ulemper, både for den enkelte, og på samfundsniveau.

Faglige kriterier for revaccination

Vaccinernes effektivitet, og dermed den inducerede immunitet, antages at være påvirket af en række faktorer, herunder tid siden færdigvaccination, alder og udvalgte underliggende tilstande og sygdomme, samt cirkulerende virusvarianter. Tidspunktet for et evt. tilbud om revaccination mod COVID-19 vil således kunne variere på tværs af aldersgrupper, underliggende sygdom, samt tid siden færdigvaccination. Tilingen af tilbud om revaccination på baggrund af den epidemiologiske situation i Danmark kan også have betydning, fordi luftvejsvira, som SARS-CoV-2, følger et bestemt sæsonmønster. I Danmark tilbydes der fx vaccination mod sæsoninfluenza i starten af efteråret, hvor folk samles mere indendørs. Ved at tilbyde vaccination mod influenza tidligt i sæsonen forsøger man at maksimere effekten af vaccination, i håb om at forebygge en epidemisk bølge.

I vurderingen af behov og timing for revaccination inddrages således bl.a. overvejelser om nedenstående. En nærmere uddybning af den nuværende viden vedr. behov for og timing af revaccination mod COVID-19 uddybes i kapitel 7.

- **Tid siden færdigvaccination:** Viden fra epidemiologiske studier og kliniske forsøg finder tegn på, at antistofniveauet efter vaccination mod COVID-19 falder over tid, men det er endnu uafklaret, hvilket niveau af antistoffer, der giver beskyttelse mod COVID-19. Det er således fortsat uklart, hvornår den faldende immunitet bliver klinisk betydende, og fører til indlæggelseskrævende COVID-19 sygdom. Den faldende immunitet vil afhænge af tid siden færdigvaccination, men individuelle faktorer som fx alder og sygdomme eller behandlinger, der påvirker immunforsvaret, kan desuden medføre et hurtigere fald. Den primære udrulning af det generelle vaccinationsprogram blev tilbudt ud fra en prioritet liste af målgrupper pga. begrænsede vaccinedoser. Tidspunktet for, hvornår den enkelte person eller målgruppe blev primærvaccineret kan derfor få betydning for, hvornår der tilbydes revaccination mod COVID-19, ligesom der kan være faglige overvejelser om et minimums interval mellem 2. og 3. vaccinedosis, for bl.a. at sikre bedst mulig effekt af revaccinationen.
- **Alder:** Immunresponsen efter vaccination afhænger af alder, således at det svageste og kortest varende immunrespons generelt ses hos de allerældste, mens børn og unge generelt har et mere effektivt immunrespons. Alder er derfor af afgørende betydning for, hvornår der tilbydes revaccination mod COVID-19.
- **Personer med udvalgte sygdomme og tilstande:** Personer med nogle sygdomme og tilstande kan have et utilstrækkeligt immunrespons efter primærvaccination mod COVID-19. Nogle af disse personer vil samtidig have en øget risiko for et alvorligt forløb, hvis de bliver syge med COVID-19. Der er allerede iværksat revaccination af personer med svær nedsat immunforsvar. Det er muligt, at også andre underliggende sygdomme og tilstande kan have betydning for, hvornår der tilbydes revaccination mod COVID-19.
- **Virusvarianter og mutationer:** Nye virusvarianter kan give anledning til øget smittespredning, øget sygdom og død, nedsat følsomhed over for antistoffer, og nedsat effektivitet af vaccinerne. Fremkomsten af en ny virusvariant kan derfor udvide omfanget af revaccination og ændre timingen.

Vidensgrundlag til vurdering af revaccination

Det er kendetegnende for håndteringen af COVID-19 pandemien, at der løbende fremkommer ny viden og at det, ud fra et forsigtighedsprincip, kan være nødvendigt at træffe beslutninger, før der foreligger et solidt dokumentationsgrundlag. Sundhedsstyrelsen har således tidligere under pandemien valgt at tilbyde vaccination til gravide og ammende og at tilbyde revaccination til personer med et svært nedsat immunforsvar samt til plejehjemsbeboere, uden at der foreligger et myndighedsvurderet godkendelsesgrundlag til at støtte disse beslutninger^{15,16,17}. I disse tilfælde har Sundhedsstyrelsen vurderet det foreliggende vidensgrundlag og har besluttet, at fordelene ved vaccination mod COVID-19 opvejer de mulige risici. Samtidig er det blevet vurderet, at det har været vigtigt at iværksætte vaccination før godkendelsen forelå, både for den enkelte og ud fra en samfundsbetragtning.

Selvom der løbende bliver offentliggjort forskning, der bidrager til viden om revaccination, vil der sandsynligvis gå lang tid inden videnskabelig dokumentation kan give afklarende svar på centrale spørgsmål. Det gælder fx varighed af immunitet for vaccinerede grupper på tværs af alder og underliggende sygdom, tærsklen for niveau af immunitet (antistoffer), der beskytter mod alvorlig COVID-19 sygdom eller indlæggelse og effektivitet af revaccination. Det forventes desuden, at en del af den viden, der vil ligge til grund for den fremtidige håndtering af COVID-19 pandemien, vil komme fra observationelle studier og erfaringer med udrulning af revaccinationsprogrammer, i højere grad end fra store lodtrækningsforsøg, som ellers traditionelt er guldstandard. Det kan således være nødvendigt at træffe beslutninger på baggrund af det eksisterende vidensgrundlag

Der er aktuelt god kontrol med COVID-19 epidemien i Danmark. Det er dog vigtigt at understrege, at vi fortsat er i en pandemi, hvor effekten af sæsonvariation, nye virusvarianter, løftede restriktioner på samfundsplan og en faldende immunitet efter primærvaccination endnu er ukendt. Der er således et ønske om på den ene side at have et tilstrækkeligt dokumentationsgrundlag i forhold til at sikre, at revaccination er sundhedsfagligt begrundet og sikker, og på den anden side påbegynde revaccination rettidigt, således at det ikke får alvorlig betydning for sygeligheden som følge af COVID-19.

Sundhedsstyrelsen vil i dette notat fremlægge en plan for revaccination. Planen kan dog løbende blive revurderet i takt med, at vi opnår mere viden om effekt og sikkerhed ved revaccination.

¹⁵ <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Notat-COVID-19-vaccination-af-gravide-og-ammende>

¹⁶ <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Anbefalinger-vedroerende-revaccination-mod-COVID-19-af-personer-med-svaert-nedsat-immunforsvar>

¹⁷ <https://www.sst.dk/da/Nyheder/2021/Plejehjemsbeboere-kan-nu-blive-vaccineret-med-en-3-dosis-mod-COVID-19>

Det globale perspektiv

Verdenssundhedsorganisationen, WHO, har d. 10. august 2021 afgivet midlertidig rådgivning vedrørende revaccination mod COVID-19¹⁸. Det fremhæves, at implementering af et program for revaccination bør ske på et evidensbaseret grundlag og målrettet de grupper, der har størst behov. Revaccination bør ske på baggrund af aftagende vaccineeffektivitet, især et fald i beskyttelsen mod alvorlig sygdom i den generelle befolkning eller i højrisikogrupper eller på grund af cirkulerende varianter. WHO konkluderer i deres foreløbige rådgivning, at der fortsat udestår et tilstrækkeligt evidensbaseret grundlag, der understøtter behovet for revaccination efter primærvaccination. Samtidig bemærkes, at på et tidspunkt med global mangel på vacciner hvor størstedelen af verdens befolkning derfor ikke er vaccineret, er vaccinerne bedst anvendt til primærvaccination. Dertil kommer det forhold, at mutationer og dermed muligheden for fremkomst af nye virusvarianter, i særligt grad forekommer i store populationer af uvaccinerede personer.

3. Vaccineteknologi og princippet bag revaccination

Sundhedsstyrelsen har den 30. august 2021 besluttet, at Comirnaty® og Spikevax® skal benyttes i tilbuddet om en 3. vaccinedosis til personer med svært nedsat immunforsvar¹⁹. Booster dosis af Comirnaty® og Spikevax® til personer med svært nedsat immunforsvar er dog endnu ikke godkendt i EU, og der er derfor tale om off-label vaccination. EMA har imidlertid i en pressemeddelelse den 6. september 2021 oplyst, at vurderingen af en 3. dosis til personer med svært nedsat immunforsvar er i gang for både Comirnaty® og Spikevax®²⁰.

Det er ligeledes planen, at Comirnaty® og Spikevax® skal bruges til revaccination ud over gruppen af personer med svært nedsat immunforsvar. På sigt forventes det, at andre vacciner, herunder vacciner, der bygger på en anden vaccineteknologi, fx protein subunit vacciner, vil være tilgængelige og dermed kunne anvendes som led i revaccination fremover²¹. Men det er ikke realistisk, at disse vacciner når at blive godkendt, inden revaccination skal igangsættes.

Tilbud om revaccination eller boost af immunitet i befolkningen er kendt fra andre vaccinationsprogrammer som fx den årlige sæsoninfluenza. Influenzavirus er en ustabil virus, der forandrer sig hyppigt. Forandringer i overfladeproteiner på influenzavirus medfører, at der opstår nye antigene varianter (antigen drift), som befolkningen ikke er immun overfor i samme grad. Dette fører til årlige influenzaepidemier med betydelig sygdom, en stigning i hospitalsindlæggelser og overdødelighed

¹⁸ WHO, 2021. <https://www.who.int/news/item/10-08-2021-interim-statement-on-covid-19-vaccine-booster-doses>

¹⁹ Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger vedr. revaccination mod COVID-19 af personer med svært nedsat immunforsvar. <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Anbefalinger-vedroerende-revaccination-mod-COVID-19-af-personer-med-svaert-nedsat-immunforsvar>

²⁰ EMA pressemeddelelse 6. september 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-evaluating-data-booster-dose-covid-19-vaccine-comirnaty>

²¹ European Medicines Agency. COVID-19 Vaccines. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines>

blandt særligt ældre personer med kroniske sygdomme. Influenzavaccinationsprogrammet er på mange måder et godt udgangspunkt til en forståelse for et kommende revaccinationsprogram mod COVID-19, da både influenza og SARS-CoV-2 er ustabile vira. Begge vira inficerer menneskers luftveje med dertil hørende fordele for virus ift. øget smittespredning grundet host, nys mv, ligesom begge vira kan smitte mellem dyr og mennesker. Dette er modsat andre vira som fx polio og koppper, som er næsten eller helt udryddet på verdensplan. At dette har været muligt skyldes, at poliovirus og koppevirus begge er meget stabile vira med lav grad af antigen drift, og det samtidig er vira, som kun kan overleve i mennesker. Dette muliggør vaccinationsregimer, der medfører langvarig, hvis ikke livslang immunitet.

Det er dog endnu uvist, hvorvidt tilbagevendende revaccination mod COVID-19 vil være nødvendigt på sigt. Det skyldes, at det ikke alene er ændrede virusvarianter, der kan nødvendiggøre revaccination. En generel aftagende effekt af vaccination mod COVID-19 over tid kan også nødvendiggøre revaccination. Det er blandt andet årsagen til, at vaccination mod bakterierne pneumokokker, der kan give lungebetændelse, skal gentages hvert 5. år. Det er også muligt, at netop 3. dosis af COVID-19 vaccinerne vil bevirke, at immuniteten bliver længerevarende. Fra vacciner mod hepatitis B (smitsom leverbetændelse), der gives i et vaccinationsregime med i alt 3 stik, vides fx, at det netop er 3. stik, der giver den langvarige immunitet²². Herefter er booster vaccination ikke nødvendig for at bevare beskyttelsen mod hepatitis B. Det er endnu for tidligt at afgøre hvilket booster regime, der på sigt vil være mest hensigtsmæssigt for vacciner mod COVID-19. Det vil afhænge af resultaterne af den fortsatte overvågning af vaccinerne effekt og den fortsatte overvågning af virusvarianter i epidemien og kan først afgøres, når flere data om immunitetens varighed efter vaccination er tilgængelige. Sundhedsstyrelsen vil løbende følge overvågningen og tilpasse anbefalingerne i vaccinationsprogrammet.

4. Dokumentation

EMA har den 6. september 2021 udsendt pressemeddelelse om, at vurderingen af en booster dosis af Comirnaty® til personer på 16 år eller derover er påbegyndt²³. Der stiles mod et interval mellem primærvaccination og booster dosis på omkring 6 måneder for at genskabe immunologisk beskyttelse, efter at denne er aftaget. Der vil blive gennemført en accelereret godkendelsesprocedure af data, og EMA forventer, at vurderingen er færdiggjort inden for de kommende uger, med mindre der er behov for supplerende information.

²² Poorolajal J et al. Long-term protection provided by hepatitis B vaccine and need for booster dose: a meta-analysis. *Vaccine* 2010;28(3):623-31.

²³ EMA pressemeddelelse 6. september 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-evaluating-data-booster-dose-covid-19-vaccine-comirnaty>

Godkendelsesstudiet bygger på data fra et klinisk studie, hvori der indgår ca. 300 voksne med vel-fungerende immunforsvar. Studiedeltagerne modtog en booster dosis ca. 6 måneder efter deres primære vaccinationsregime. Grundet det relativt begrænsede antal studiedeltagere er det forventningen, at der vil være tale om studier, der måler på immunrespons (antistoffer) efter booster dosis og på baggrund heraf ekstrapolerer til en forventet effekt på baggrund af observationer i godkendelsesstudierne af primær vaccinationsregimet (på baggrund af en såkaldt *non-inferiority* analyse, se nedenfor).

Moderna har udsendt pressemeddelelse om, at de har indsendt ansøgning om godkendelse af booster dosis til EMA²⁴.

En generel anbefaling om revaccination af bredere grupper forudsætter, at der foreligger en EU-godkendelse af vaccinationsregimerne. Det er ligeledes vurderingen, at en generel anbefaling om revaccination af bredere grupper forudsætter, at det så vidt muligt tilstræbes at tilbyde EU-godkendte vaccinationsregimer. Det vil sige, at personer, hvis primære vaccinationsregime har været med Comirnaty®, så vidt mulig skal tilbydes booster vaccine med Comirnaty® og tilsvarende for Spikevax®. En fastholdelse af booster vaccination i henhold til godkendelsesgrundlaget vil også medvirke til at forebygge eventuelle problemer vedrørende heterologe booster regimer (vaccinationsregimer, hvor der er givet forskellige vacciner), der måtte kunne opstå, hvis der i et eller flere lande i fremtiden indføres indrejsekrav, der kræver homologe booster regimer. Uagtet dette forventes det dog, at immunresponsen efter revaccination med enten Comirnaty® eller Spikevax® vil være meget sammenligneligt, hvis der fremkommer behov for at anvende en anden vaccine ved booster end den, der er givet som primærvaccination.

Forudsat, at der ikke opstår uforudsete problemer i sagsbehandlingen, skønnes det realistisk, at der i oktober 2021 vil kunne opnås en godkendelse af en booster dosis. Det skal bemærkes, at en eventuel godkendelse af booster dosis for Comirnaty® forventes før en eventuel godkendelse af booster dosis for Spikevax®, da vurderingen af booster dosis af Comirnaty® til personer med normalt immunforsvar allerede er påbegyndt.

Det skal understreges, at såfremt revaccinationsregimer bliver godkendt, vil der være tale om godkendelse af et 3. stik af samme vaccine, som har været brugt til primærvaccination. Heterologe vaccinationsregimer, hvor fx både Comirnaty® og Moderna® anvendes i en serie af tre vaccinationer, forventes ikke at få formel godkendelse. Teoretisk kan det dog forventes, at man vil opnå samme booster effekt på immunsystemet, uafhængig af hvilken af de to vacciner, der boostes med, men hvis vacciner kombineres, vil der være tale om off-label vaccination.

Fordi booster-regimer forventes godkendt med samme vaccine, som firmaerne har fået godkendt til primærvaccination er det ikke forventningen, at der vil være tale om tilpassede vacciner til særlige

²⁴ Moderna. Pressemeddelelse 3. september 2021. <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-submission-data-european-medicines-agency-its/>

virusvarianter. Det betyder også, at de nuværende indkøbte doser af Comirnaty® og Spikevax® vil kunne anvendes til revaccination. Det bemærkes, at Israel anvender den aktuelt godkendte (og altså ikke variant-tilpassede) Comirnaty® i deres revaccinationsprogram.

Effekt og sikkerhed

EMA har den 25. februar 2021 offentliggjort udarbejdelsen af en revideret vejledning til vaccineproducenter, der specifikt handler om godkendelse af tilpassede vacciner, der er målrettet kommende varianter af SARS-CoV-2²⁵. Heri fremhæves specifikt, at studier af effekt og sikkerhed i stor skala (randomiserede kliniske studier som fx de oprindelige godkendelsesstudier) ikke længere vil være et krav, når varianttilpassede vacciner skal godkendes. Det fremhæves også, at effekt og sikkerhed af en varianttilpasset vaccine brugt som booster dosis kan dokumenteres fyldestgørende iht. den reviderede vejledning. I det ledsagende baggrundsnotat uddybes de regulatoriske krav²⁶. Det fremgår blandt andet, at der ikke stilles krav om lodtrækningsforsøg og at det er tilstrækkeligt med én studiepopulation, som modtager vaccination. Det beskrives ligeledes, at der skal vises sammenligneligt immunologisk respons på niveauet af antistoffer (antistoftitre). Der stilles altså ikke krav om, at der skal foreligge dokumentation for, om booster dosis har effekt på, om man bliver smittet med COVID-19, da det forudsættes, at et indirekte mål på niveau af antistoffer er tilstrækkeligt. Med hensyn til sikkerhed beskrives det, at med mindre der er rejst specifikke sikkerhedssignaler under den oprindelige udvikling af vaccinen, er de sikkerhedsdata, som kan udledes af studierne, der demonstrerer sammenlignelig immunitet, tilstrækkelige til at støtte en regulatorisk godkendelse. Der er allerede eksempler på, at COVID-19 vaccinerne har fået godkendes indikationsudvidelser på baggrund af denne type dokumentation. I European Public Assessment Report (EPAR), der ligger til grund for indikationsudvidelsen for Spikevax® til også at omfatte vaccination af 12-17 årige, er det således anført, at ekstrapolation af effekt fra voksne til 12-17 årige på baggrund af sammenligneligt immunologisk respons er en acceptabel strategi for vacciner, som tidligere har været anvendt²⁷. Da der på nuværende tidspunkt ikke er etableret en sammenhæng mellem antistofniveauet og klinisk effekt (såkaldt *correlate of protection*), anbefales såkaldte non-inferiority analyser af immunologisk respons som statistisk metode. Her skal det statistisk ud fra prædefinerede kriterier, en såkaldt non-inferiority margin, dokumenteres, at børn og unge ikke har dårligere immunologisk respons end voksne. Det amerikanske Food and Drug Administration (FDA) har 21. maj 2021 udgivet lignende opdaterede regulatoriske krav vedrørende nødgodkendelse af booster dosis regimer²⁸.

²⁵ EMA, Pressemeldelse 25. februar 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/adapting-covid-19-vaccines-sars-cov-2-variants-guidance-vaccine-manufacturers>

²⁶ EMA, Reflection paper 23. februar 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-requirements-vaccines-intended-provide-protection-against-variant_en.pdf

²⁷ EMA EPAR Spikevax® indikationsudvidelse 12-17 årige, 23. juli 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-chmp-extension-indication-variation-assessment_en.pdf

²⁸ FDA. Emergency Use Authorization for Vaccines to Prevent COVID-19. Guidance for Industry. Maj 2021. <https://www.fda.gov/media/142749/download>

På baggrund af EMAs ændrede regulatoriske krav til godkendelse af booster vaccinationsregimer er det ikke forventningen, at der vil blive udarbejdet store lodtrækningsforsøg med typiske hårde endepunkter, som fx om COVID-19 vaccine booster har direkte effekt på forekomsten af COVID-19 smitte, for at dokumentere booster vaccinationsregimernes effekt og sikkerhed. Dette medfører også, at Sundhedsstyrelsens tærskel for dokumentation af effekt og sikkerhed af booster vaccination mod COVID-19 er ændret i forhold til kravene i forbindelse med dokumentation af effekt og sikkerhed af primær vaccination. Der vil ikke blive tale om, at samme type godkendelsesgrundlag for booster regimer bliver tilgængeligt, som var tilfældet for de primære vaccinationsregimer. Det er derfor nødvendigt at tage stilling til anbefaling om revaccination på et andet grundlag. Dermed er det også Sundhedsstyrelsens vurdering, at det er mest rationelt at anbefale booster vaccination trinvis, således at personer med størst risiko anbefales booster vaccination først. Dermed kan dokumentationen i godkendelsesgrundlaget løbende blive suppleret med yderligere resultater af igangværende studier og overvågning af effekt og bivirkninger, samt af den epidemiologiske overvågning af COVID-19 epidemien generelt, hvilket vil gøre grundlaget for mulige kommende beslutninger om at udvide anbefalingen til at omfatte flere befolkningsgrupper mere solidt.

Da der endnu ikke foreligger en EMA-vurdering af resultaterne af godkendelsesstudierne, der ligger til grund for booster dosis, kan effekt og sikkerhed endnu ikke vurderes ud fra lægemiddelmyndighedens vurderinger af godkendelsesstudierne. En indikation af, hvilket datamateriale der måske er indsendt til EMA, kan dog fås fra en vurdering af datamaterialet, der er indsendt til FDA²⁹..

Da hverken Comirnaty® eller Spikevax® endnu har opnået EU-godkendelse af booster dosis, er godkendelsesgrundlaget heller ikke tilgængeligt endnu. Forventningerne til godkendelsesgrundlaget bygger derfor foreløbig primært på producenternes pressemeddelelser samt FDAs vurdering af Pfizer/BioNTechs ansøgning om godkendelse af booster dosis med Comirnaty®.

Comirnaty®³⁰

Det forventes, at Pfizer vil lægge samme datamateriale til grund for ansøgningen til EMA om et booster regime, som de har lagt til grund i ansøgningen til FDA. Pfizer forventes derfor at ansøge om et booster regime med Comirnaty®, hvor 3. stik har samme dosis (30 µg) som de to første stik. Dette er også det booster vaccinationsregime, som Israel allerede anvender. I Pfizers oversigt over datamaterialet, der er indsendt til de amerikanske myndigheder, uddyber de datagrundlaget, der overordnet er bekræftet af EMA³¹. FDAs vurdering af materialet er ligeledes offentliggjort³². I et præliminært studie indgik 23 deltagere i alderen 24-75 år (i alt 11 i alderen 18-55 år og 12 i alderen

²⁹ Pfizer. BNT162b2 [Comirnaty (COVID-19 Vaccine, mRNA)] Evaluation of a booster dose (third dose). Briefing document to FDA. 17. september 2021. <https://www.fda.gov/media/152161/download>

³⁰ Pfizer. Pressemeddelelse 25. august 2021. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-initiate-rolling-submission>

³¹ Pfizer. BNT162b2 [Comirnaty (COVID-19 Vaccine, mRNA)] Evaluation of a booster dose (third dose). Briefing document to FDA. 17. september 2021. <https://www.fda.gov/media/152161/download>

³² FDA. Application for licensure of a booster dose for Comirnaty (COVID-19 Vaccine, mRNA). 17. september 2021. <https://www.fda.gov/media/152176/download>

65-85 år), der alle havde deltaget i det oprindelige fase 1 studie, der indgik i godkendelsesgrundlaget af det primære 2-dosis regime. De modtog en booster dosis i gennemsnit 8,3 måneder efter afsluttet primærvaccination. Der blev analyseret for stigning i neutraliserende antistofniveau mod både wildtype SARS-CoV-2 (Wuhan) og mod Beta- og Delta-varianterne. Mod alle 3 sås robust stigning i neutraliserende antistofniveau både blandt yngre og ældre studiedeltagere sammenlignet med niveauet umiddelbart inden booster vaccination. I hovedstudiet indgik 306 personer i alderen 18-55 år, der modtog en booster dosis mellem 4,8 og 8 måneder efter primær vaccination. I alt 140 (45,8%) var mænd og 166 (54,2%) var kvinder. Gennemsnitsalderen på tidspunktet for booster vaccination var 41,3 år. Den mediane opfølgningstid efter booster vaccination var 2,6 måneder.

I alt 210 af studiedeltagerne indgik i det datagrundlag, som FDA har lagt til grund for vurderingen af effekt. En booster dosis Comirnaty® inducerede signifikant forøgede SARS-CoV-2 neutraliserende antistoftitre, og de neutraliserende antistoftitre 1 måned efter booster dosis var 3,3 (2,8-3,9) gange højere end antistoftitrene efter 2. dosis i primær vaccinationsregimet. Godkendelsesstudiet var designet som et non-inferiority studie, hvor immunresponset efter booster dosis inden for prædefinerede grænser (non-inferiority margin) skulle kunne dokumenteres ikke at være ringere end immunresponset efter 2. dosis i det primære vaccinationsregime. De 3,3 gange højere antistoftitre levede op til den prædefinerede non-inferiority margin på 1,5 gange antistoftitre. Non-inferiority designs muliggør endvidere, at man, når den statistiske analyse har bekræftet non-inferiority, kan fortsætte med en såkaldt superiority analyse. De 3,3 gange højere antistoftitre viste også superiority i forhold til 2. stik i det primære vaccinationsregime. Derudover havde 99,5% af deltagerne en fire-dobling af antistofrespons efter 3. dosis, sammenlignet med 98,0% efter 2. dosis. Det immunologiske respons (titerstigningen) efter 3. dosis levede op til den prædefinerede non-inferiority margin på 10% forskel i firedobling af antistofrespons.

Bivirkningsprofilen er lige som effekten heller ikke vurderet af EMA endnu. Alle 306 studiedeltagere indgik i FDAs vurdering af sikkerhed. Bivirkningsprofilen inden for 7 dage efter booster vaccination var typisk mild til moderat. De mest almindelige lokale bivirkninger omfattede smerte på indstiksstedet (83,0%), hævelse på indstiksstedet (8,0%) og rødme på indstiksstedet (5,9%). De mest almindelige systemiske bivirkninger var træthed (63,8%), hovedpine (48,4%), muskelsmerter (39,1%), kulderystelser (29,1%) og ledsmerter (25,3%). Symptomdebut af systemiske bivirkninger var typisk efter 2-4 døgn, og varigheden derefter var typisk 1-2 døgn. I alt 44 personer (14,4%) rapporterede mindst 1 bivirkning, og i alt 24 (7,8%) rapporterede mindst 1 bivirkning, der blev vurderet at have sammenhæng med vaccinationen. I alt 6,6% oplevede reaktogenicitet af mindst moderat grad (grad ≥ 3 , definition afhængig af typen af bivirkning) efter booster vaccination³³.

Den hyppigste bivirkninger, der blev vurderet at have sammenhæng med vaccination, var hævede lymfeknuder, som blev rapporteret af i alt 16 personer (5,2%). Dette blev set hyppigere end efter 1. og 2. dosis (0,4% blandt personer >16 år og 0,8% blandt 12-15 årige). Efter 3. dosis debuterede alle

³³ ACIP Meeting 23. september 2021. Evidence to Recommend Framework. Pfizer-BioNTech COVID-19 Booster Dose. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-9-23/03-COVID-Oliver.pdf>

tilfælde af hævede lymfeknuder efter 1-4 døgn, og de fleste symptomer var forsvundet på ≤ 5 døgn. Det drejede sig hyppigst om hævede lymfeknuder i armhulen. Kun 1 person havde også oplevet hævede lymfeknuder i forbindelse med primærvaccination. Alle tilfælde med undtagelse af 1 (se følgende afsnit) var milde tilfælde.

Frekvensen af alvorlige systemiske bivirkninger efter booster dosis var lav. En person rapporterede kraftig hævelse af lymfeknuder (lymfadenopati) i venstre armhule, der debuterede 2 døgn efter 3. dosis og var forsvundet 5 døgn efter 3. dosis. Hævelsen forhindrede midlertidigt brug af den venstre arm. Der blev ikke rapporteret nogle allergiske straksreaktioner inden for de første 30 minutter efter vaccination. Inden for de første 30 døgn blev der ikke rapporteret tilfælde af akut perifer ansigtslammelse (Bell's palse), blindtarmsbetændelse eller myokarditis/perikarditis. Der blev hverken rapporteret alvorlige bivirkninger, livstruende bivirkninger eller dødsfald inden for de første 30 døgn.

Bivirkningsprofilen af en booster dosis Comirnaty® blev vurderet både efter 7 døgn og efter 30 døgn. Overordnet var bivirkningsprofilen sammenlignelig med eller bedre end efter 2. dosis i primær vaccinationsregimet, men der blev set højere forekomst af hævede lymfeknuder efter booster vaccination (5,2% vs. 0,4%). Derudover var bivirkningsprofilen generelt i overensstemmelse med andre kliniske data for Comirnaty®.

Spikevax®³⁴

Moderna har oplyst, at de har ansøgt EMA om et booster regime med Spikevax®, hvor der anvendes en reduceret dosis. Ved primær vaccination med Spikevax® er den godkendte dosis 100 µg pr. stik, men af pressemeddelelsen om, at Moderna® har indsendt data vedrørende booster dosis til FDA fremgår, at disse bygger på en booster dosis på 50 µg – altså halv dosis i forhold til det primære vaccinationsregime. I godkendelsesstudiet indgik 344 personer, der modtog en booster vaccination ca. 6 måneder efter afsluttet primær vaccinationsregime. På dette tidspunkt var neutraliserende antistoftitre aftagende, men en booster dosis medførte stigning i antistoftitre, så disse oversteg Modernas fase 3 benchmark (ej oplyst). Det blev yderligere observeret, at en booster dosis inducere en sammenlignelig stigning i neutraliserende antistoftitre på tværs af aldersgrupper – også blandt personer over 65 år. Der blev set en stigning i Geometric Mean Titres (GMT) for både Beta-varianten, Gamma-varianten og Delta-varianten.

Moderna oplyser, at sikkerhedsprofilen efter booster dosis var sammenlignelig med den, der blev set efter 2. dosis i primær vaccinationsregimet.

Yderligere om effekt

Både Pfizer/BioNTech og Moderna oplyser i deres pressemeddelelser, at de har anvendt non-inferiority analyser for at dokumentere, at effekten efter booster vaccination er sammenlignelig

³⁴ Moderna. Pressemeddelelse 3. september 2021. <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-submission-data-european-medicines-agency-its>

med effekten efter primærvaccination. Dette sker ved at sammenligne stigninger i antistoftitre. Effekten af primærvaccination er beregnet på baggrund af et hårdt endepunkt, +/- symptomatisk COVID-19. Men studierne, der ligger til grund for ansøgningen om godkendelse af booster dosis, indeholder ikke hårde endepunkter og dermed heller ikke selvstændige effektberegninger. Med udgangspunkt i non-inferiority demonstreres dog, at effekten af en booster vaccination immunologisk (målt på antistoftitre) er sammenlignelig med primærvaccination. I kraft af, at non-inferiority bliver bekræftet (som oplyst af producenterne), er det dermed rimeligt at antage, at den underliggende effekt af en booster vaccination (udtrykt som effekt mod sygdom) også er sammenlignelig med den effekt, der blev dokumenteret i de store studier, der lå til grund for godkendelsen af de primære vaccinationsregimer. Dermed antages det tilstrækkeligt dokumenteret, at den overordnede forventede effekt af booster vaccination for Comirnaty® er ca. 95,0% (95% konfidensinterval 90,3% - 97,6%), og for Spikevax® er ca. 94,1% (95% konfidensinterval 89,3% - 96,8%). Sundhedsstyrelsen vil løbende følge den nationale overvågning af effekt af vaccination på befolkningsniveau, ligesom der forventes data fra det nationale implementeringsstudie, ENFORCE, som yderligere vil kvalificere estimaterne af effekt.

Yderligere om sikkerhed

På et møde i EU/EEA National Immunisation Technical Advisory Group (NITAG) den 30. august oplyste Israel, der aktuelt anbefaler booster vaccination med Comirnaty® 5 måneder efter afsluttet primærvaccination til hele befolkningen på 12 år eller derover, at sikkerheden ved booster dosis, både hvad angår lokale og systemiske bivirkninger, er sammenlignelig med sikkerheden ved 1. og 2. stik³⁵. Ifølge data fremlagt ved et møde i den amerikanske Advisor Committee on Immunization Practices (ACIP) den 23. september 2021 er der dog mistanke om, at der kan være underrapportering af bivirkninger til de israelske myndigheder, der overvåger sikkerheden af vacciner³⁶.

Det er oplyst, at der i godkendelsesmateriale for booster dosis med både Comirnaty® og Spikevax® indgår data fra lidt over 300 personer. Det medfører, at man ikke har sikkerhed for, at eventuelle ikke almindelige eller sjældne bivirkninger, der måtte være særligt knyttet til booster vaccinationen, bliver identificeret i studierne. Sjældne, alvorlige bivirkninger kan desuden være immunmedierede, og dermed kan man teoretisk forestille sig, at en booster vaccination øger risikoen. Det begrænsede deltagerantal i studierne muliggør ikke vurdering af en eventuelt øget risiko.

I USA var der den 22. september 2021 via bivirkningsovervågningen VAERS registreret indberettede bivirkninger fra i alt 2.432 personer, der havde modtaget et 3. stik med enten Comirnaty® eller Spikevax®. I alt 2.432 (95%) af de indberettede bivirkninger var ikke-alvorlige. Derudover er der registreret indberetninger af bivirkninger via et app-baseret bivirkningsrapporteringssystem, v-safe. I alt 21.935 personer rapporterede at have modtaget en 3. dosis. De hyppigste bivirkninger var

³⁵ NITAG 30. august 2021. Israels kommunikation af erfaringer i forbindelse med booster vaccination.

³⁶ ACIP Meeting 23. september 2021. Evidence to Recommend Framework. Pfizer-BioNTech COVID-19 Booster Dose. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-9-23/03-COVID-Oliver.pdf>

smerte, hævelse eller rødme på injektionsstedet, træthed, muskel- og ledsmerter, hovedpine, feber, kulderystelser og kvalme. Både rapporterede lokale og systemiske reaktioner var sammenlignelige efter 2. og 3. stik³⁷.

Comirnaty® og Spikevax® er stadig godkendt for mindre end 2 år siden, og dermed er vaccinerne af EMA fortsat underlagt supplerende overvågning. Det medfører, at sundhedspersoner har pligt til at indberette alle formodede bivirkninger, og dermed styrkes overvågningen af anvendelsen af COVID-19 vacciner i Danmark. Sundhedsstyrelsen følger i samarbejde med Lægemiddelstyrelsen løbende de danske indberetninger af vaccinebivirkninger.

For yderligere at styrke kendskabet til bivirkningsprofilen af vaccinerne i forbindelse med booster vaccination, har Sundhedsstyrelsen foranlediget, at der igangsættes et registerstudie, hvor bivirkninger knyttet til 2. stik med en af de EU-godkendte mRNA vacciner sammenlignes blandt grupper, der før vaccination var hhv. tidligere COVID-19 smittede eller ikke-smittede. Den smittede gruppe vil allerede på tidspunktet for vaccination have opbygget en vis immunitet, og dermed kan deres reaktion efter 2. dosis tages som proxy for hvilke bivirkninger, der kan forventes efter en booster dosis. Selvom et sådant studie ikke er specifikt designet til at dokumentere sikkerheden af booster vaccination, så forventes det at kunne støtte beslutningen om, hvorvidt booster vaccination skal anbefales til større grupper i befolkningen. Derudover vil Sundhedsstyrelsen løbende følge den nationale overvågning af bivirkninger af vaccination på befolkningsniveau.

Der er foretaget en systematisk litteratursøgning 1. september 2021 for at identificere relevante studier af effekt og sikkerhed af en booster dosis til ikke-højrisiko populationer³⁸. Der blev identificeret 3 studier af booster vaccination blandt ikke-højrisiko populationer. Disse er kort beskrevet i bilag 1. Den 18. september 2021 blev der foretaget opdateret systematisk litteratursøgning. Der blev ikke identificeret yderligere studier af booster dosis til ikke-højrisiko populationer.

Vurdering af studier

Den tilgængelige evidens, der direkte vurderer effekten af en booster vaccination blandt personer, som ikke har særlige risikofaktorer for alvorligt forløb med COVID-19, er endnu begrænset. To af de identificerede studier dokumenterer dog samstemmende, at risikoen for COVID-19 smitte reduceres blandt personer, der har modtaget booster vaccination sammenlignet med personer, der kun har modtaget det primære vaccinationsregime^{39,40}. Det ene studie finder yderligere evidens for, at den reducerede risiko for smitte især er fremtrædende blandt ældre sammenlignet med yngre. Det

³⁷ ACIP. 22. september 2021. Early safety monitoring for additional COVID-19 vaccine doses. Reports to VAERS and v-safe. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-09-22/06-COVID-Hause-508.pdf>

³⁸ Sundhedsstyrelsen. Sagsnummer 05-0600-1090

³⁹ Patalon Tal et al. Short term reduction in the odds of testing positive for SARS-CoV-2; a comparison between two doses and three doses of the BNT162b2 vaccine. Preprint 31. August 2021. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.29.21262792v1.full.pdf>

⁴⁰ Bar-On et al. BNT162b2 vaccine booster dose protection: A nationwide study from Israel. Preprint 27. August 2021. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.27.21262679v1.full.pdf>

sidste studie dokumenterer, at hvis man trods booster vaccination alligevel oplever en gennembrudsinfektion med SARS-CoV-2, er det virale load reduceret sammenlignet med personer, der oplever en gennembrudsinfektion med SARS-CoV-2 efter det primære vaccinationsregime på tidspunktet, hvor booster vaccination ellers ville finde sted⁴¹. Dette tages som udtryk for, at effekten af det primære vaccinationsregime aftager over tid men kan genetableres ved booster vaccination. Sammenlagt er det Sundhedsstyrelsens vurdering, at den tilgængelige evidens på nuværende tidspunkt dokumenterer effekten af booster vaccination og støtter antagelsen om, at booster vaccination særligt vil være gavnligt blandt ældre.

5. Anbefalinger fra andre lande

For at give et overblik over andre landes anbefalinger vedr. revaccination mod COVID-19, har Sundhedsstyrelsen pr. 8. september 2021, via Udenrigsministeriet, modtaget indberetninger fra udvalgte lande. Denne oversigt er vedlagt som bilag 2, og skal i øvrigt læses med det forbehold, at oplysningerne er hentet via ambassaderne og dermed ikke direkte fra de respektive nationale vaccineansvarlige myndigheder. Nedenfor er gengivet status i udvalgte lande pr. 24. september 2021. Det er endnu kun et begrænset antal lande, der har truffet beslutning om revaccination af ikke-højrisiko personer.

Israel

Israel anbefaler booster dosis med Comirnaty® til alle borgere på 12 år eller derover 5 måneder efter afsluttet primærvaccination⁴².

Frankrig

Frankrig anbefaler fra midten af september 2021 booster dosis med en EU-godkendt mRNA vaccine til personer på plejehjem, personer med særlig øget risiko for alvorligt forløb med COVID-19, personer over 65 år, og personer med nedsat immunforsvar. Booster dosis vil blive tilbudt tidligst 6 måneder efter afsluttet primærvaccination. Derudover overvejes det at udvide tilbuddet om en booster vaccination til andre aldersgrupper, men det vurderes aktuelt, at før en sådan anbefaling kan komme på tale, bør der opsamles mere evidens, og der bør foreligge en godkendelse af booster dosis i EU^{43,44}.

⁴¹ Levine-Tiefenbrun M et al. Viral loads of Delta-variant SARS-CoV-2 breakthrough infections following vaccination and booster with the BNT162b2 vaccine. Preprint 1. september 2021. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.29.21262798v1.full.pdf>

⁴² Reuters 29. august 2021. Israel offers COVID-19 booster to all vaccinated people. <https://www.reuters.com/world/middle-east/israel-offers-covid-19-booster-shots-all-vaccinated-people-2021-08-29/>

⁴³ Haute Autorité de Santé, Avis n° 2021.0061/AC/SEESP du 23 août 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la définition des populations à cibler par la campagne de rappel vaccinal chez les personnes ayant eu une primovaccination complète contre la Covid-19. avis_n2021.0061.ac.seesp_du_23_aout_2021_du_college_de_la_has_sur_la_campagne_de_rappel_vaccinal_contre_la_covid_19.pdf (has-sante.fr)

⁴⁴ ECDC. Interim public health considerations for the provision of additional COVID-19 vaccine doses. 1. september 2021. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-public-health-considerations-additional-vaccine-doses>

Ungarn

Ungarn offentliggjorde d. 4. august 2021 en beslutning om at tilbyde booster vaccination til alle personer over 18 år, der har afsluttet et primært vaccinationsregime for over 4 måneder siden, således også til personer, der har afsluttet primærvaccination med Comirnaty® eller Spikevax®⁴⁵. Det primære argument er fremkomsten af nye aggressive virusvarianter, der nødvendiggør bedre immunologisk beskyttelse blandt dem, der er vaccineret tidligt i Ungarns vaccinationsprogram. Der kan både tilbydes booster med samme mRNA vaccine, som blev anvendt til primærvaccination, eller med en af de øvrige vacciner, der anvendes i Ungarn (Vaxzevria®, COVID-19 Vaccine Janssen® eller den kinesiske vaccine fra Sinopharm). Dog anbefales personer, der primært har modtaget mRNA vaccine, ikke booster med Sputnik V®, der også anvendes i Ungarn.

Storbritannien

Storbritannien har den 1. september 2021 anbefalet booster vaccination til personer med svært nedsat immunforsvar⁴⁶. Derudover har Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) den 14. september 2021 offentliggjort anbefalinger for booster vaccination til bredere befolkningsgrupper. Disse omfatter personer på plejehjem, alle voksne over 50 år, frontlinjearbejdere i sundheds- og socialektoren, alle mellem 16-49 år med komorbiditet, der øger risikoen for alvorligt forløb med COVID-19 samt deres plejepersonale, og voksne der deler husstand med personer med nedsat immunforsvar. Intervallet mellem det primære vaccinationsregime og booster vaccination anbefales at være mindst 6 måneder⁴⁷. JCVI anbefalet fuld booster dosis (30 µg Comirnaty®), hvis der anvendes Comirnaty®, eller alternativt halv booster dosis (50 µg Spikevax®), hvis der anvendes Spikevax®.

USA

FDA godkendte den 22. september 2021 et enkelt-dosis booster regime med Comirnaty® tidligst 6 måneder efter afsluttet primærvaccination. Booster dosis regimet er godkendt til personer på 65 år eller derover, personer i alderen 18-64 år med øget risiko for alvorligt forløb med COVID-19, og personer i alderen 18-64 år, hvor hyppig institutionsbetinget eller erhvervsbetinget eksponering for SARS-CoV-2 øger risikoen for alvorlige komplikationer til COVID-19 inkl. alvorligt forløb med COVID-19⁴⁸. Center for Disease Control and Prevention har efterfølgende oplyst, at de vil følge den godkendte indikation i deres anbefaling af booster vaccination⁴⁹. Anbefalingerne fremgår pr.

⁴⁵ Ungarns regering. Ungarn er det første land til at lave en aftale om den tredje vaccination. 4. august 2021.

<https://koronavirus.gov.hu/cikkek/magyarorszag-az-első-ahol-mar-harmadik-oltasra-lehet-idopontot-foglalni>

⁴⁶ UK Government 1. September 2021. [JCVI issues advice on third dose vaccination for severely immunosuppressed - GOV.UK \(www.gov.uk\)](https://www.gov.uk/government/news/jcvi-issues-advice-on-third-dose-vaccination-for-severely-immunosuppressed)

⁴⁷ JCVI, revaccinationsanbefalinger, 14. september 2021. <https://www.gov.uk/government/news/jcvi-issues-updated-advice-on-covid-19-booster-vaccination>

⁴⁸ FDA Pressemeddelelse. Godkendelse af booster dosis Comirnaty®. 22. september 2021. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-booster-dose-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-certain-populations>

⁴⁹ Reuters 23. september 2021. <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-usa-boosters/u-s-cdc-advisers-recommend-covid-19-vaccine-boosters-for-65-and-older-high-risk-idINKBN2GJ1UV>

24. september 2021 endnu ikke af CDCs hjemmeside. USA anbefaler derudover booster dosis til personer med moderat til svært nedsat immunforsvar⁵⁰.

6. Status på den danske COVID-19 epidemi

Primo september 2021 er der i alt registreret 349.440 bekræftede smittetilfælde med COVID-19 i løbet af epidemien. Omkring 13% af de bekræftede tilfælde har været blandt personer over 60 år. Der har i alt været 17.022 indlæggelser med positivt prøvesvar for SARS-CoV-2 indenfor 14 dage og 55% af alle indlæggelser har været blandt personer over 60 år. Af de 17.022 indlagte har 1863 haft behov for indlæggelse på intensiv afdeling, svarende til ca. 11%. Der har været 2.592 dødsfald indenfor 30 dage efter påvist COVID-19, og 96% af dødsfaldene har været blandt personer over 60 år.

Således har cirka 6% af befolkningen været bekræftet smittet med SARS-CoV-2, og cirka 5% af de bekræftede tilfælde har været indlagt med positivt prøvesvar for SARS-CoV-2 indenfor 14 dage (uanset årsag til indlæggelse), dog med meget stor variation på tværs af aldersgrupper. Risikoen for indlæggelse efter påvist smitte med SARS-CoV-2 har været størst blandt ældre (>40% for personer over 80 år) og mindst blandt børn (<0,4% for børn under 5 år).

⁵⁰ CDC. COVID-19 vaccines for moderately to severely immunocompromised people. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/immuno.html>

Tabel 1. Antal smittetilfælde, indlæggelser, intensiv indlæggelser og døde i relation til COVID-19.

Alders-gruppe	Positive for SARS-CoV-2 (COVID-19)	Antal dødsfald (% af dødsfald per alders-gruppe)*	Antal indlæggelser (af smittede %)#	Antal intensive indlæggelser (% af smittede)
0-9	27.873	2 (0)	300 (1)	16 (0)
10-19	60.328	0 (0)	298 (0)	21 (0)
20-29	75.957	3 (0)	1.031 (1)	47 (0)
30-39	49.365	7 (0)	1.448 (3)	69 (0)
40-49	48.568	14 (0)	1.923 (4)	152 (0)
50-59	43.634	69 (0)	2.690 (6)	317 (1)
60-69	22.455	216 (1)	2.551 (11)	443 (2)
70-79	12.913	688 (5)	3.380 (26)	597 (5)
80-89	6.384	1.018 (16)	2.673 (42)	186 (3)
90+	1.963	575 (29)	728 (37)	15 (1)
I alt	349.440	2.592	17.022	1.863

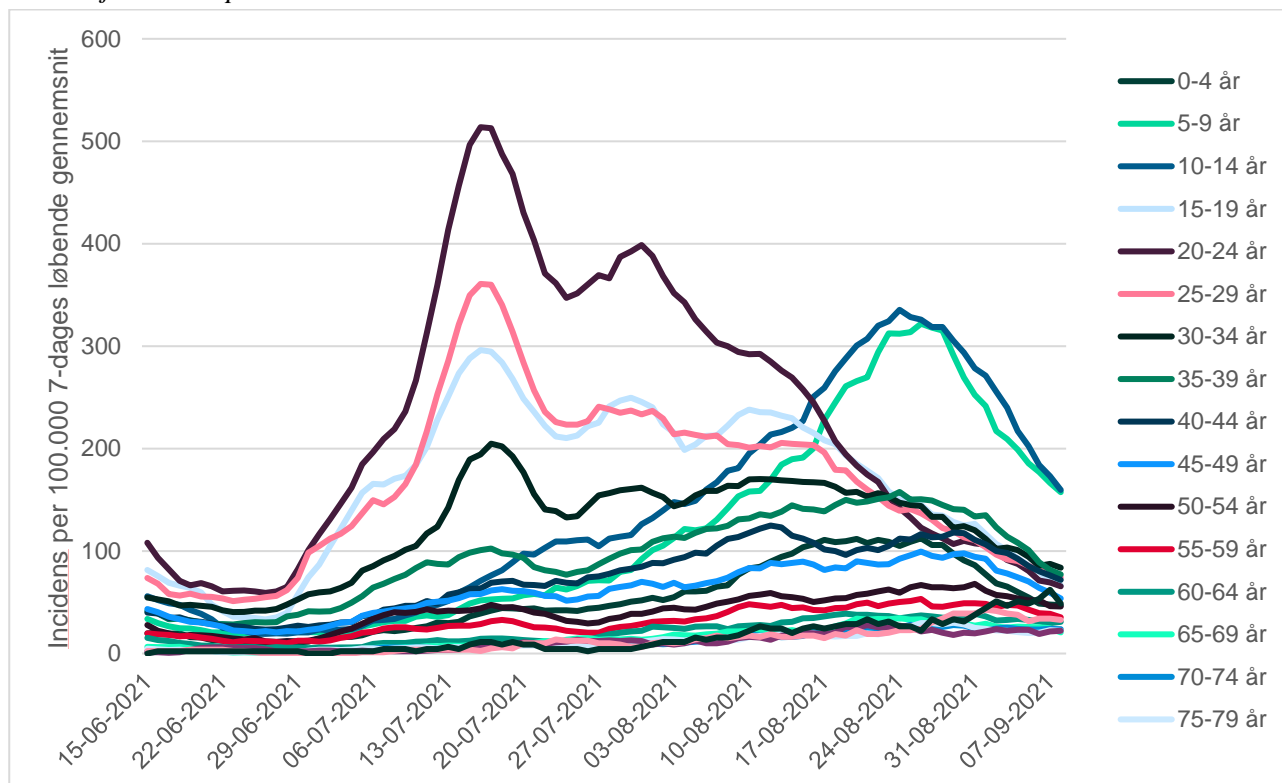
* Defineres som en person, der er død indenfor 30 dage efter påvist covid-19-infektion. Covid-19 er derfor ikke nødvendigvis den tilgrundliggende årsag til dødsfaldet. Oplysninger om dødsfald er hentet fra CPR-registret og Dødsårsagsregistret

En covid-19-relateret indlæggelse er defineret som en indlæggelse, hvor patienten bliver indlagt inden for 14 dage efter prøvetagningsdato for den første positive SARS-CoV-2-prøve. Personer, der testes positiv for SARS-CoV-2 under en indlæggelse, bliver også registreret som en covid-19-relateret indlæggelse.

Siden august 2021 har der været en stabil til let faldende udvikling i den samlede incidens af SARS-CoV-2. Den samlede incidens af SARS-CoV-2 er i begyndelsen af september 2021 på omkring 90 per 100.000 personer og der er yderligere indikation på et faldende smittetryk. Der er stor geografisk variation på tværs af Danmark, hvor incidensen i Region Hovedstaden er næsten tre gange så høj (145 per 100.000) som i Region Nordjylland (45 per 100.000).

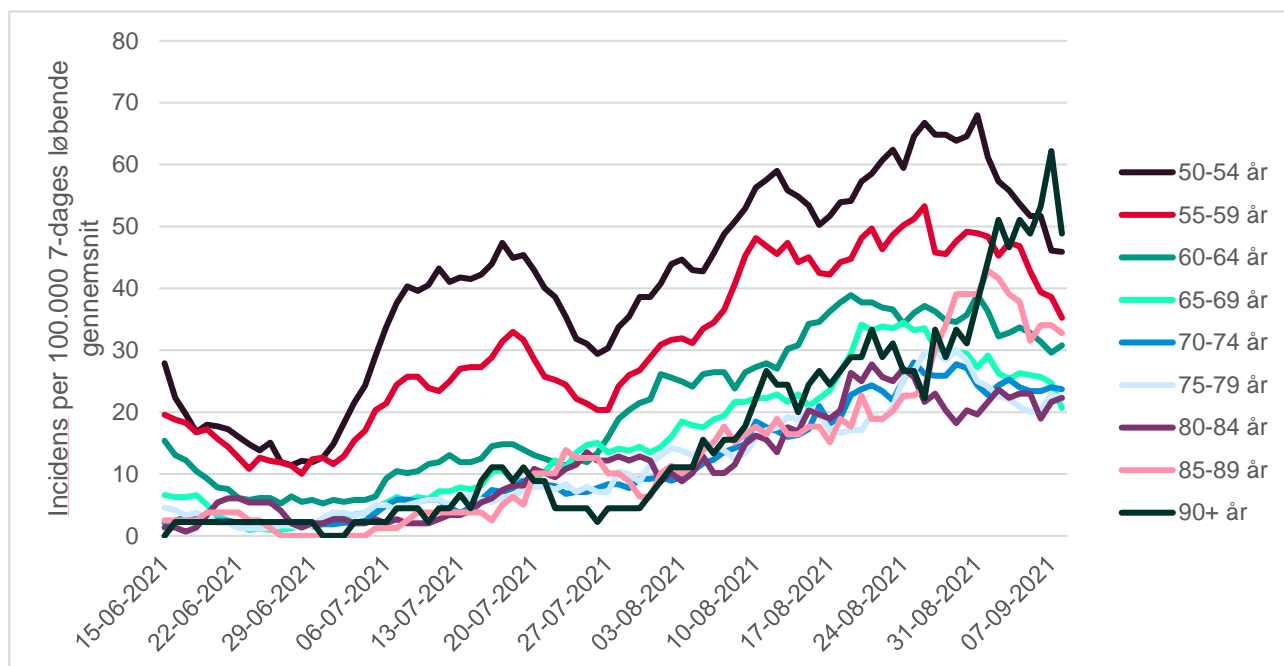
Figur 1 og figur 2 nedenfor viser udviklingen i incidensen af SARS-CoV-2 på tværs af aldersgrupper, opdelt i 5-års intervaller, for hhv. hele befolkningen (Figur 1) og alene for personer over 50 år gennem de seneste tre måneder (Figur 2).

Figur 1. *Udvikling i incidens per 100.000 i 5-års aldersgrupper som et løbende 7-dages gennemsnit i perioden 15. juni-10. september 2021.*



Figur 1 viser, at aldersgrupperne på 15-29 år, tidligere på sommeren var overrepræsenteret blandt antal smittede med SARS-CoV-2. Efterhånden som en større andel af de 15-29 årige er blevet færdigvaccineret, er der opnået et fald i antal smittede i denne aldersgruppe, som primo september 2021 har samme smittetryk som de 30-50 årige. Derudover fremgår det af figuren, at der i forbindelse med skolestart og efter sommerferien sås en opblussen i antallet af smittede på landets daginstitutioner og skoler, særligt i aldersgruppen 5-11 år – en aldersgruppe som ikke er omfattet af det nationale vaccinationsprogram. Der er dog i løbet af de sidste uger set et fald i antallet af smittede i denne gruppe, som formentlig skyldes den øgede tilslutning i antal vaccinerede blandt de 12-15 årige, hvorved smitten reduceres blandt søskende i familier.

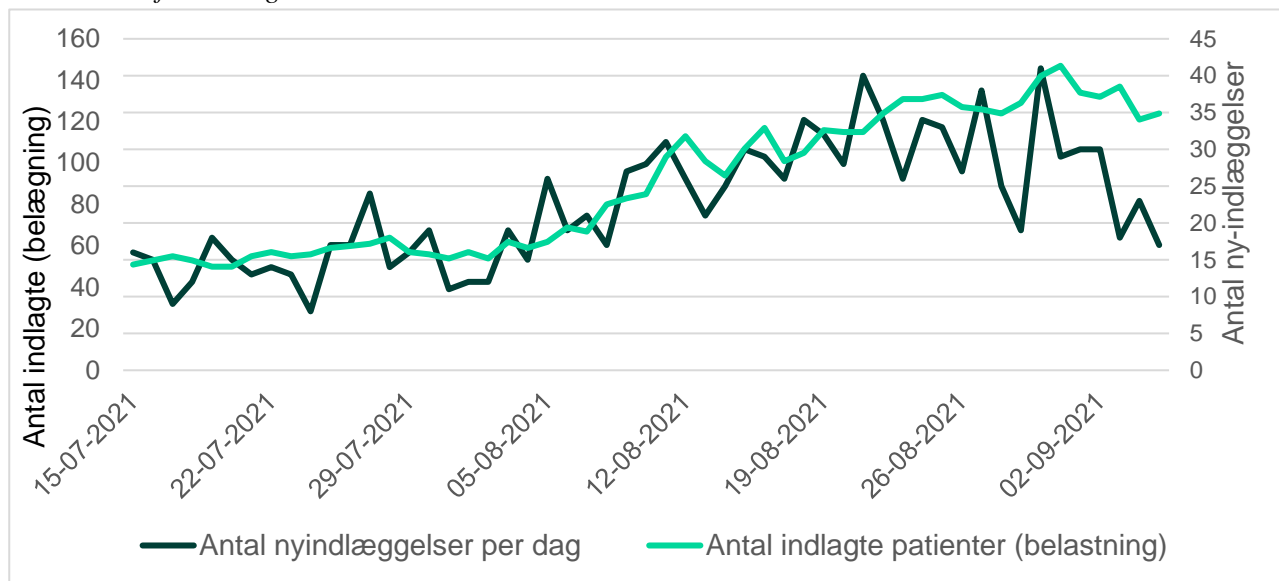
Figur 2. Incidens per 100.000 i 5 års aldersgrupper for personer over 50 år, i perioden 15. juni-10. september 2021



På trods af et faldende smittetryk i de yngre aldersgrupper, ses der på figur 2 en stigende incidens i antal smittede med SARS-CoV-2 i de ældre aldersgrupper over 50 år. Før sommerferien og introduktionen af Delta-varianten, lå incidensen på under 20 smittede per 100.000 personer for hovedparten af disse aldersgrupper.

Incidensen blandt personer over 90 år har i den seneste uge været på 50 smittede per 100.000 personer. Incidensen blandt de +90 årige har ikke været over 50 siden 15. februar 2021. Dette kan være en indikation af en faldende immunitet blandt de ældste, som også var blandt de første vaccinerede målgrupper, samt en gruppe hvor man må ligeledes vil forvente et dårligere immunrespons som følge af vaccination mod COVID-19, jf. kap. 7 om vidensgrundlag.

Figur 3. Antallet af nye indlæggelser per dag og daglig belægning med patienter indlagt med et positivt prøvesvar indenfor 14 dage



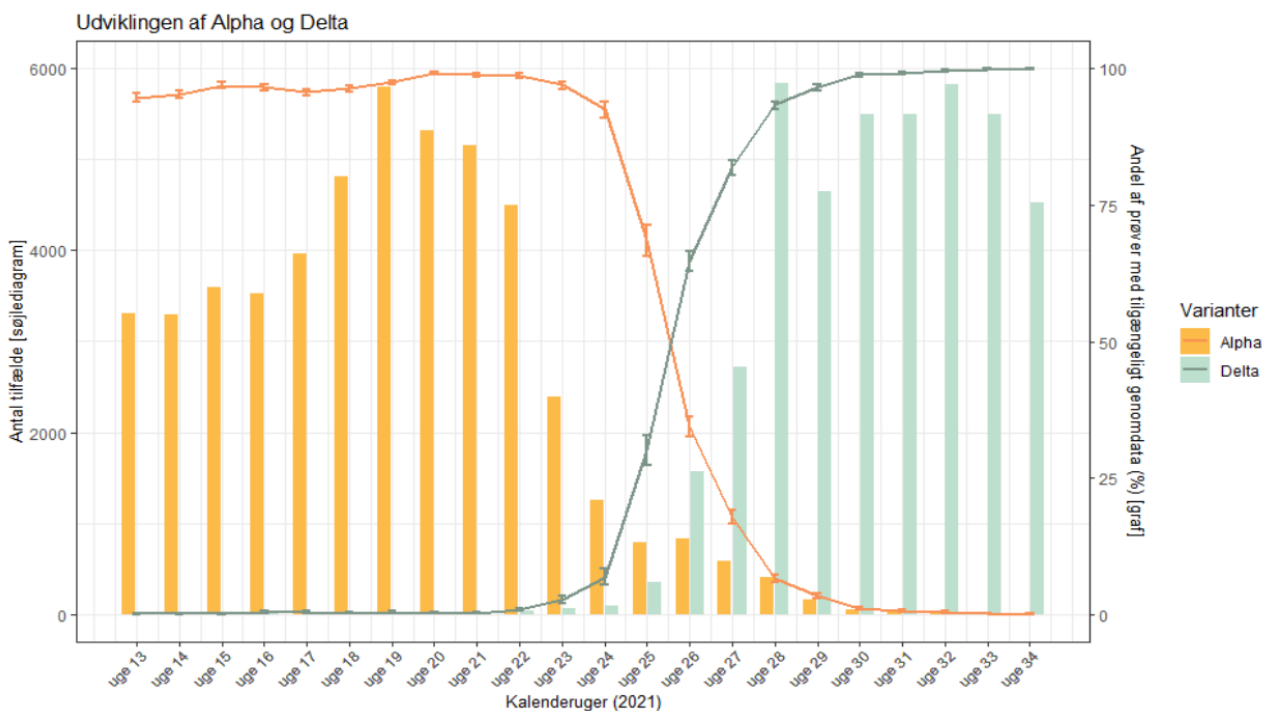
Det let faldende smittetryk primo september 2021 har endnu ikke betydet et fald i antallet af indlagte patienter med en positiv test for SARS-CoV-2, som har ligget stabilt på cirka 120-140 indlagte i de seneste 14 dage (se figur 3). Antallet af nyindlagte patienter med en positiv test for SARS-CoV-2, viser dog en faldende tendens i den seneste uge, hvilket på lidt længere sigt ligeledes forventes, at give et fald i antallet af indlagte patienter.

Det er forventningen, at der i forbindelse med sæsonskiftet er en øget risiko for en fornyet stigning i antallet af smittede med SARS-CoV-2, bl.a. som følge af et temperaturfald, og et ændret kontaktmønster, hvor de smittebærende kontakter i højere grad vil foregå indenfor og i lokaler med dårligere udluftning. Det er forventningen, at dette primært vil blive drevet i områder med lav vaccinationsgrad, men der vil ligeledes kunne forekomme gennembrudsinfektioner blandt vaccinerede, med dertil hørende risiko for at bringe smitten videre til risikogrupper med høj risiko for indlæggelse.

Virusvarianter

Siden uge 26 har Delta-varianten overtaget fra den tidligere Alpha -variant, og været den altdominerende virusvariant i Danmark. Af figur 4 ses udviklingen i andelen af Alpha-varianten og Delta-varianten fordelt på uger.

Figur 4. Udvikling i andele tilfælde af Alpha-varianten og Delta-varianten per uge.



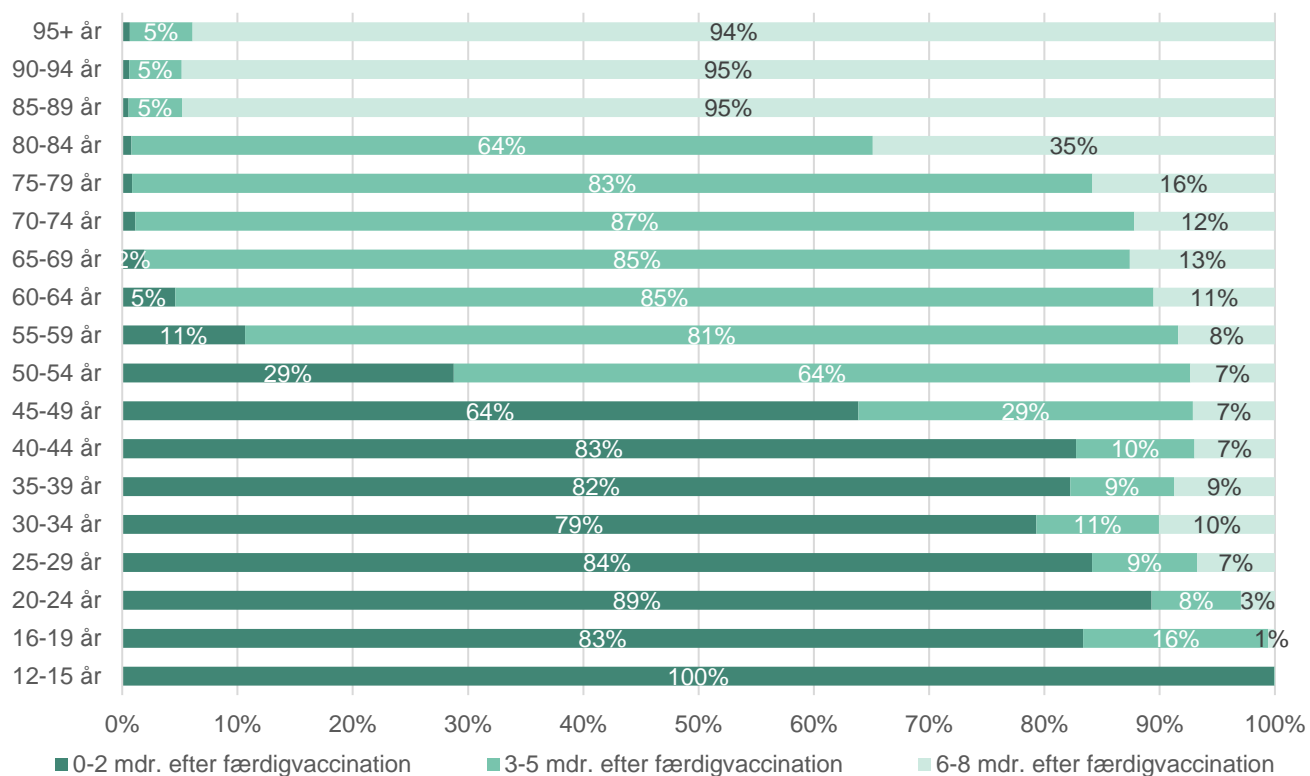
Figur 4 viser, at stort set alle smittekæder udgøres af Delta-varianten, som både har vist sig at være mere smitsom, og have en højere virulens, og dermed større risiko for at få et indlæggelseskrævende forløb.

Tid siden færdigvaccination

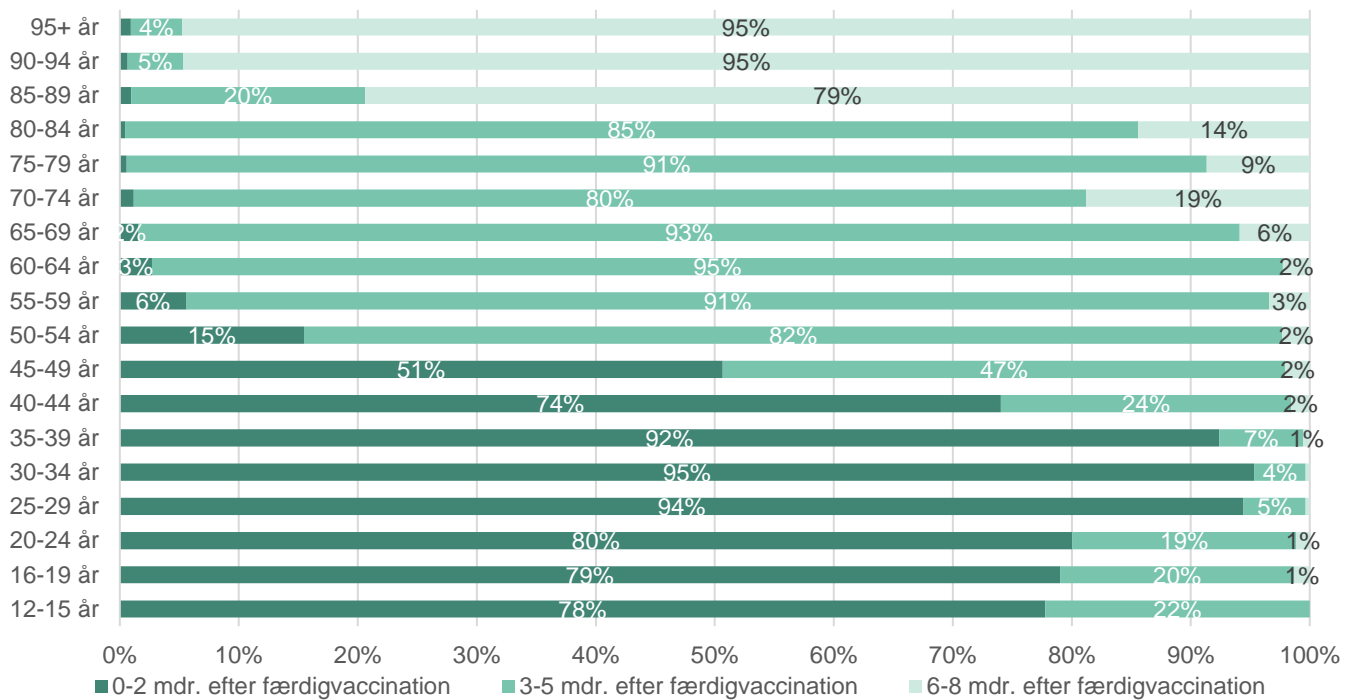
Som tidligere nævnt, har det danske vaccinationsprogram mod COVID-19 været i gang siden d. 27. december 2020. Programmet har været tilrettelagt ud fra en sundhedsfaglig prioriteret rækkefølge efter en primær målsætning om at forebygge alvorlig sygdom som følge af COVID-19. Således blev plejehjemsbeboere, de ældste befolkningsgrupper og personale i sundheds- og ældresektoren tilbudt vaccination først.

Nedenstående figurer giver overblik over antallet af færdigvaccinerede i 2021 opdelt på relevante grupper samt illustrerer tid siden færdigvaccination fordelt på aldersgrupper og vaccinationsregime. Af figurer 5 og 6 ses det, at det er 6-8 måneder siden, at hovedparten (over 90%) af de +85-årige i Danmark har færdiggjort deres vaccinationsforløb.

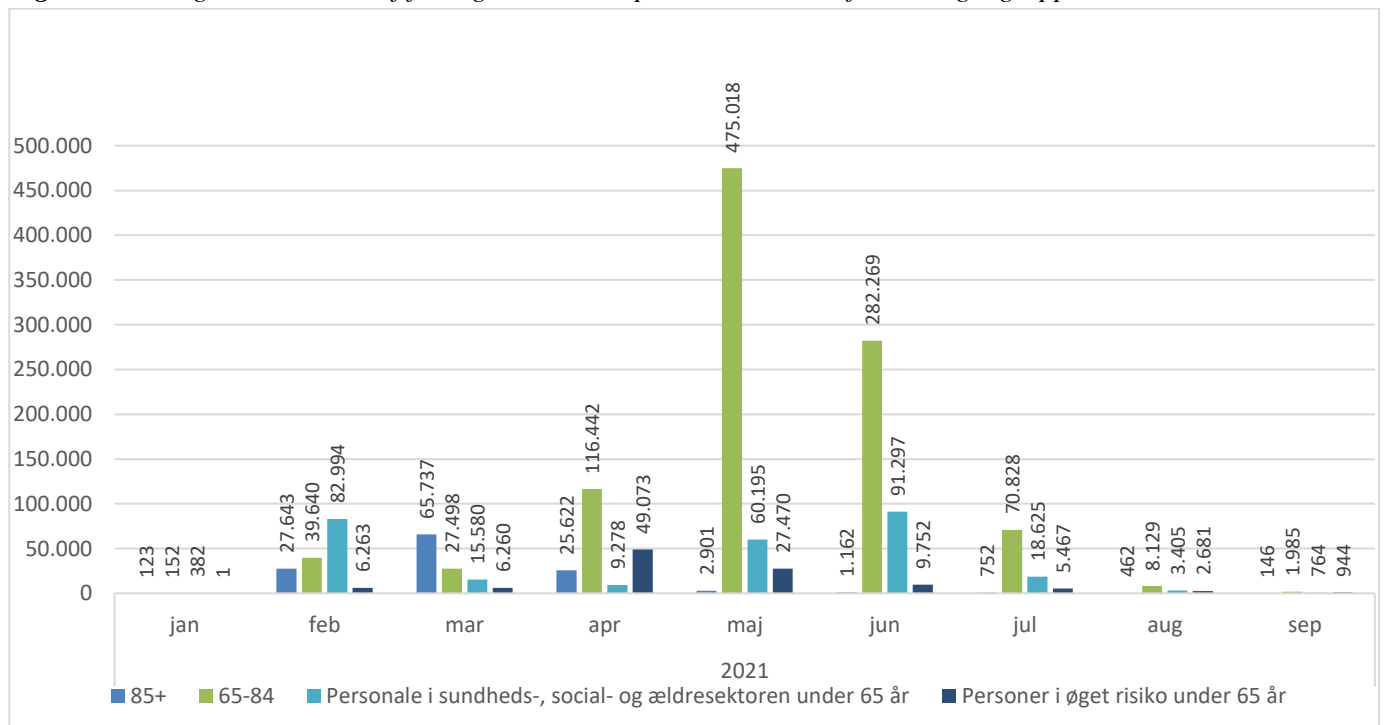
Figur 5. Antal personer vaccineret med Comirnaty® fra Pfizer/BioNTech, opdelt på tid siden færdigvaccination og aldersgruppe



Figur 6. Antal personer vaccineret med Spikevax® fra Moderna, opdelt på tid siden færdigvaccination og aldersgruppe



Figur 7. Oversigt over antallet af færdigvaccinerede per måned i 2021 for udvalgte grupper

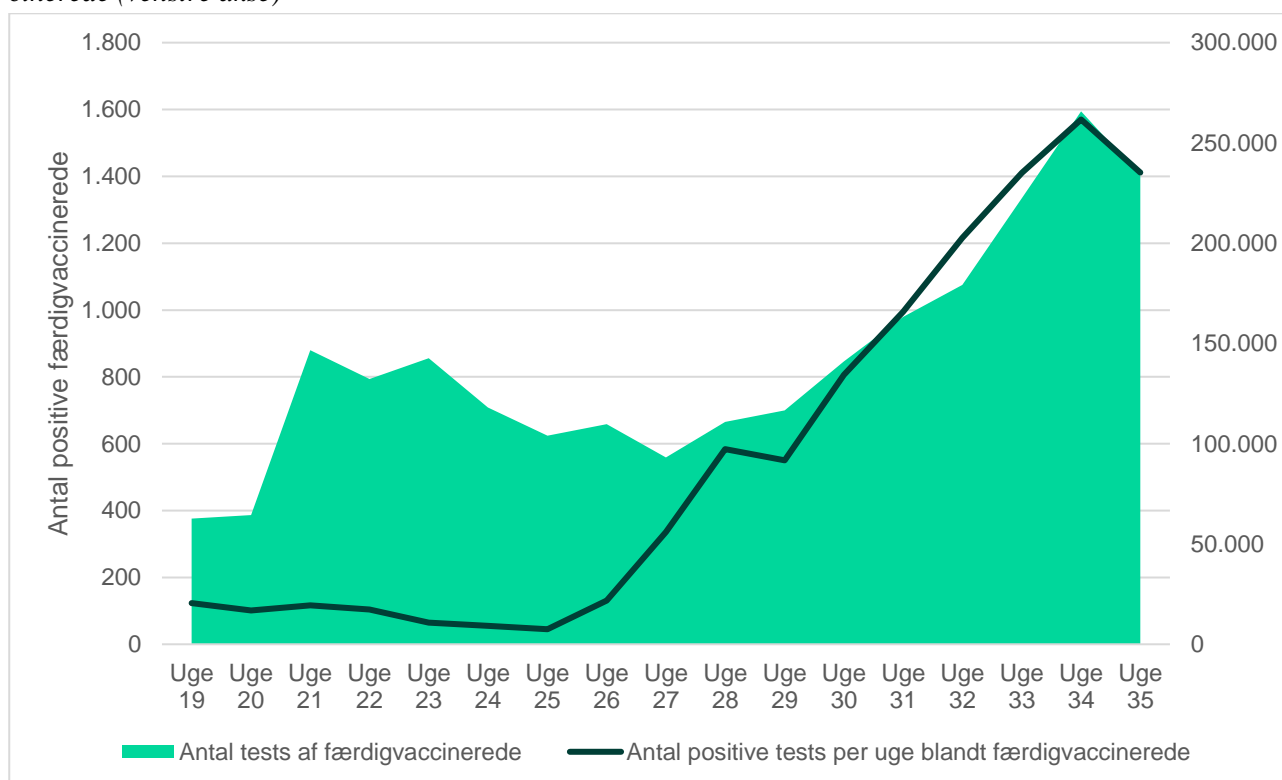


*Data er trukket i første uge af september 2021, hvormed data for september er ikke fuldkomne. Dog vil det være meget begrænset med 2. stik i september til disse målgrupper. Personale i sundheds-, social- og ældresektoren og personer i øget risiko for et alvorligt forløb med COVID-19 er i figuren opgjort som hhv. målgruppe 4 og 5 fra det generelle vaccinationsprogram.

Gennembrudsinfektioner

Antallet af personer, som har fået påvist infektion med SARS-CoV-2 efter vaccination, har været støt stigende gennem den seneste tid. Dette begrundes både af, at en større andel af befolkningen er færdigvaccineret, og fordi der ved en faldende vaccineeffektivitet over tid forventeligt vil være et stigende antal gennembrudsinfektioner. I figur 8 nedenfor ses udviklingen i antallet af færdigvaccinerede, der efterfølgende får påvist infektion med SARS-CoV-2, siden uge 19. Der ses frem til uge 35 et stigende antal smittede, men også et stigende antal testede fra cirka 72.000 testede færdigvaccinerede i uge 26 til 230.000 testede i uge 35.

Figur 8. Oversigt over antallet af testede færdigvaccinerede (højre akse), og antallet af smittede færdigvaccinerede (venstre akse)



Statens Serum Institut monitorerer antallet af gennembrudsinfektioner i Danmark og udgiver løbende rapporten *COVID-19 – infektioner efter vaccination*⁵¹. I den seneste udgave fra 2. september 2021 ses et lavt, men stigende antal gennembrudsinfektioner på nationalt niveau, fra 0,12% primo august til 0,23% primo september, som er forventeligt i takt med et øget smittetryk i befolkningen.

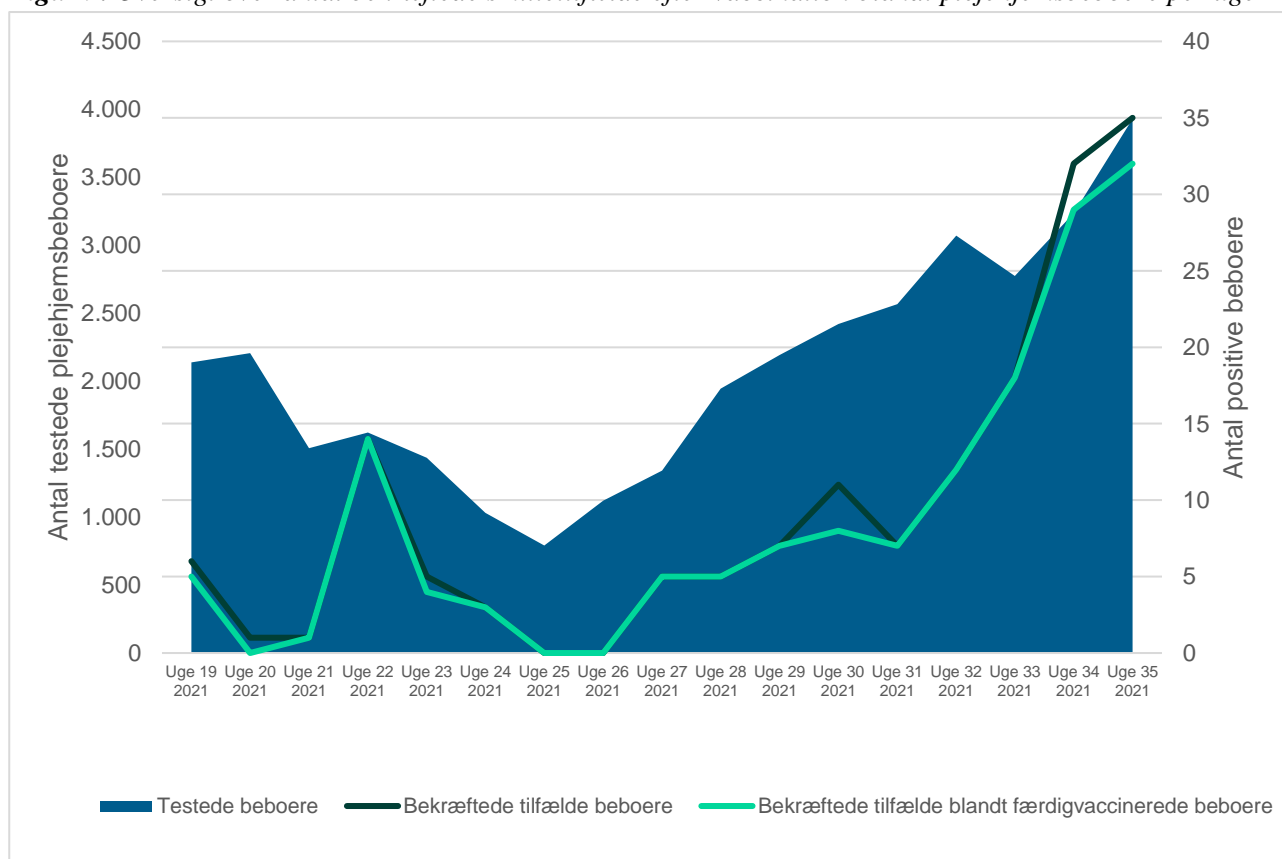
⁵¹ Statens Serum Institut. 2021. COVID-19 – infektioner efter vaccination. [Covid-19-infektioner efter vaccination \(rapport\) \(ssi.dk\)](https://www.ssi.dk/rapporter/2021/09/02/covid-19-infektioner-efter-vaccination)

Gennembrudsinfektioner på plejehjem

Plejehjem er særlig relevante at fremhæve i relation til gennembrudsinfektioner, da der både er tale om en særlig sårbar gruppe, samtidig med at plejhjemsbeboere var blandt de første blev færdigvaccineret. Gennem de seneste uger er der set en øget tendens til smittefælde med SARS-CoV-2 på plejehjem, hvor langt størstedelen af beboerne er færdigvaccinerede (96%). Denne tendens er set på trods af, at kontaktmønstrene ikke antages at have ændret sig nævneværdigt.

Af figur 9 ses udviklingen i antallet af nye smittetilfælde med SARS-CoV-2 konstateret på plejehjem, per uge. Oversigten viser en let stigning i antal smittetilfælde, som ikke alene kan forklares ved yderligere genåbning af samfundet og en stigning i antal tests i forbindelse med smitteopsporing af fundne tilfælde. Senest i uge 35 er der konstateret smitte på 16 plejehjem.

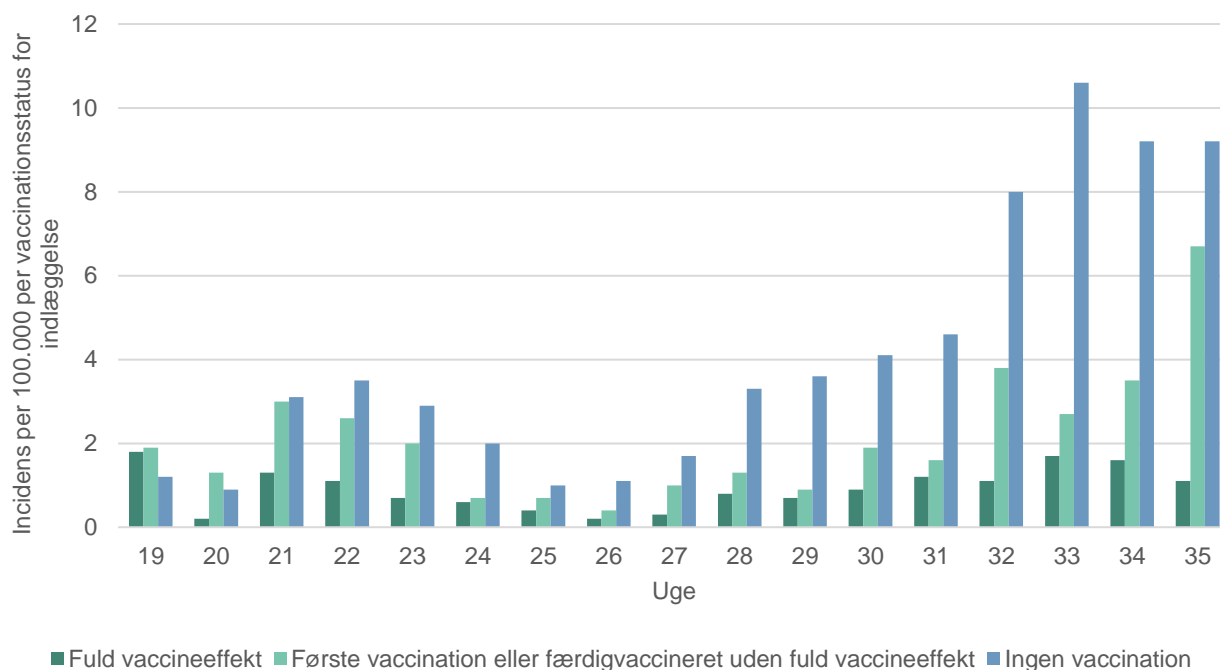
Figur 9. Oversigt over antal bekræftede smittetilfælde efter vaccination blandt plejhjemsbeboere per uge



Indlæggelseskrævende gennembrudssygdom

Antallet af nye indlæggelser blandt vaccinerede med en positiv test for SARS-CoV-2 har tilsvarende været støt stigende i de seneste uger. Dette drives både af en større eksponering af smitte med SARS-CoV-2 blandt de ældre aldersgrupper, som følge af en udjævning af det meget høje smitetryk på tværs af aldersgrupper henover sommerferien. Derudover er det muligvis de første indikationer på en let faldende grad af immunitet i disse aldersgrupper. Langt hovedparten af de der indlægges med en positiv test for SARS-CoV-2 er dog stadig uvaccinerede.

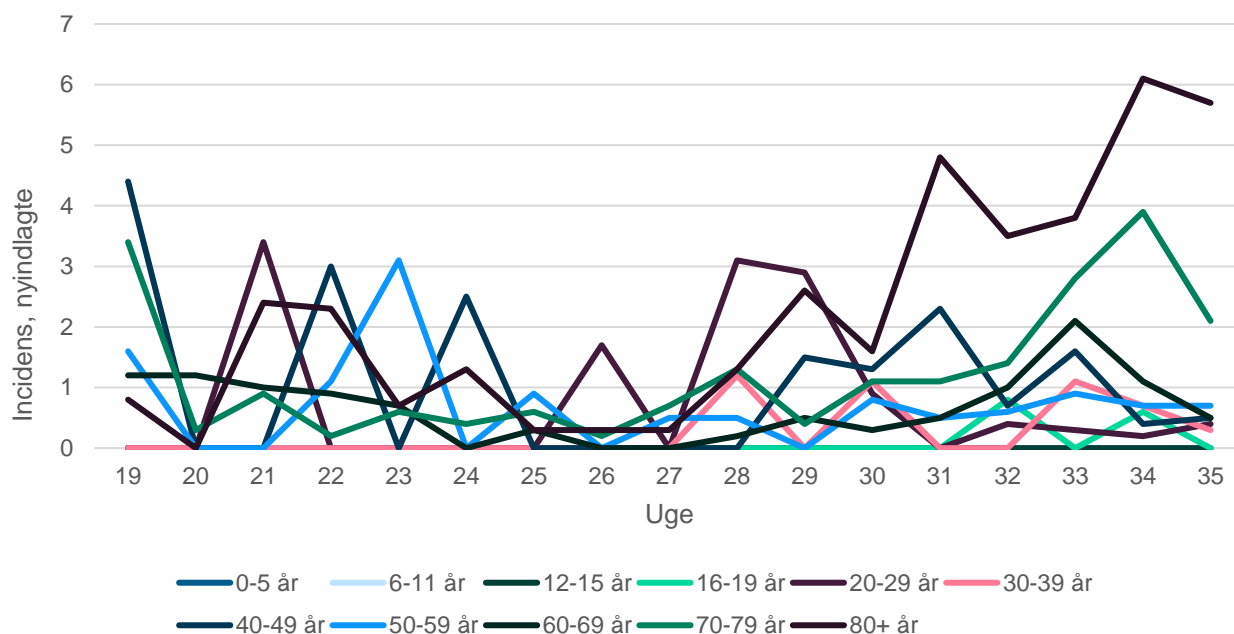
Figur 10. Antal nyindlagte per 100.000 per uge fordelt på vaccinationsstatus



Figur 10 illustrerer, at der siden uge 27 har været en stigning i antallet af indlæggelser, målt som incidens per 100.000, uanset vaccinationsstatus. Stigningen har været mest udtalt blandt uvaccinerede og i mindre grad blandt personer som enten har påbegyndt vaccination eller færdiggjort vaccination mod COVID-19. Det skal hertil bemærkes, at gruppernes størrelse ikke er ens over tid efterhånden som en større andel af befolkningen færdiggvaccineres.

Figur 11 viser incidensen af nyindlæggelser, fordelt på aldersgrupper for personer, som er færdiggvaccineret. Figuren tyder på en stigende tendens, særligt for personer på 80 år og derover. Der er dog tale om meget små tal og derved kan selv få smitteudbrud påvirke niveauerne i betydeligt omfang. Incidensen for vaccinerede ældre er stadig under niveauet for uvaccinerede indlagte, hvor incidensen var 9,2 i uge 35 jf. figur 9, og deres risiko dermed at kan sammenlignes med en uvaccineret 20-30 årig ved det nuværende smittetryk.

Figur 11. Incidens per 100.000 for indlæggelse fordelt på aldersgrupper.



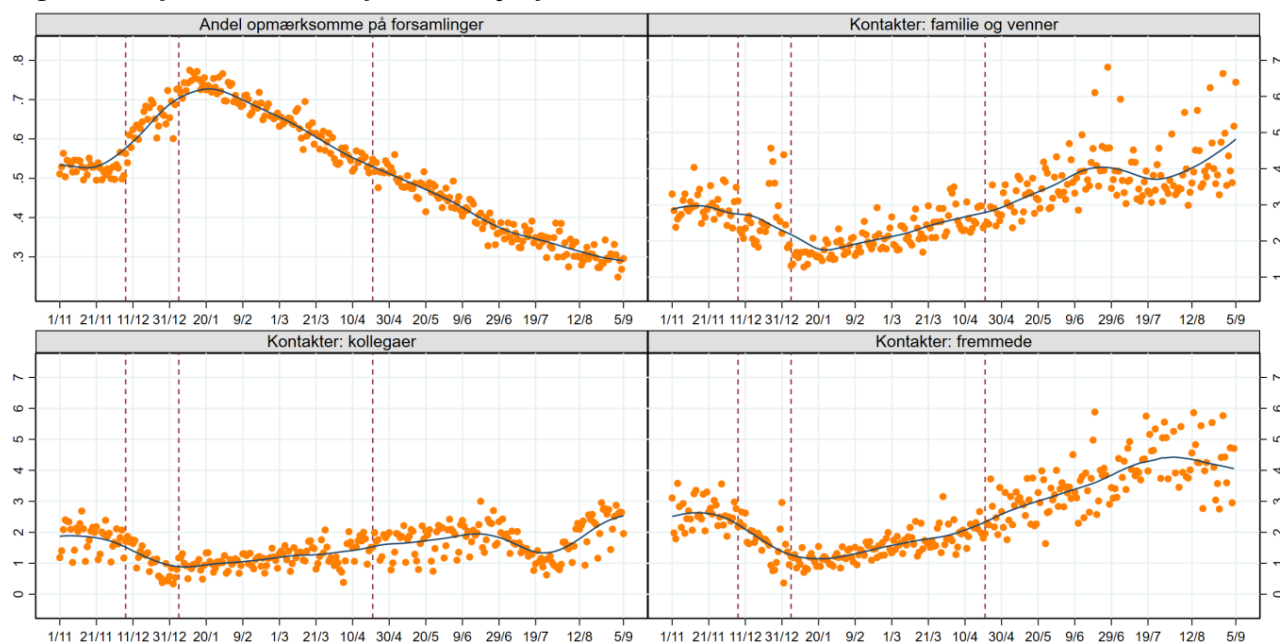
Der ses ikke tilsvarende signaler fsva. indlæggelser blandt vaccinerede på intensiv afdelinger, da langt hovedparten er uvaccinerede. Der er dog tale om meget små tal, hvor selv enkelte indlæggelser påvirker niveauet grupperne imellem.

Kontakt mønstre

Antallet af daglige kontakter blandt ”smittebærende kontakter” har varieret i løbet af epidemien alt efter restriktioner og opfattelsen af risiko for smitte i befolkningen. Ophævelsen af alle restriktioner betyder, at niveauet af smittebærende kontakter forventeligt vil være tilsvarende som nu, men at bedre hygiejne og opmærksomhed på Sundhedsstyrelsens smitteforebyggende anbefalinger, i nogen grad vil ændre tidligere kontaktmønstre fra før epidemiens start, således at kontaktmønstret ikke nødvendigvis vil betyde helt så mange smittebærende kontakter som før epidemiens udbrud.

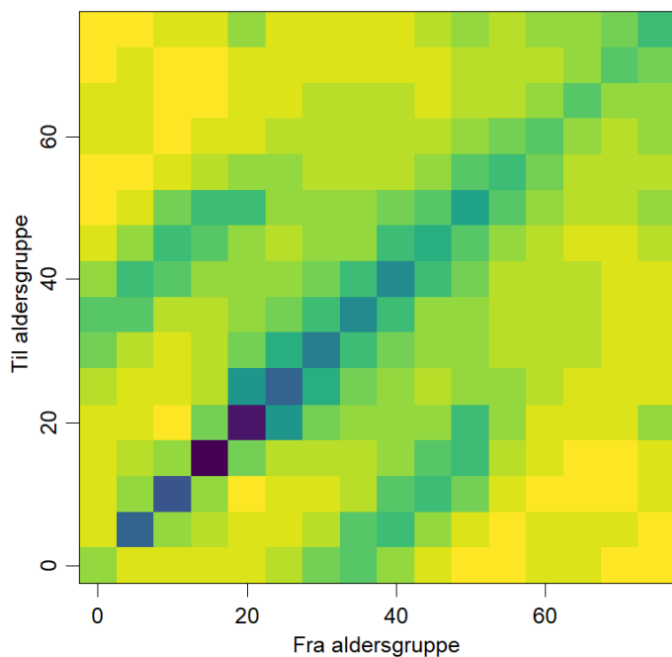
Det danske HOPE-projekt har belyst, at antallet af daglige kontakter for alle personer er stigende efterhånden som restriktionerne er blevet ophævet og at Danmark nu er på det højeste niveau af daglige antal kontakter i samfundet siden nedlukningen i marts 2020. Dette omfatter bl.a. flere kontakter til familie, på arbejdspladsen og til fremmede personer og opmærksomheden på større forsamlinger er kraftigt reduceret jf. figur 11 nedenfor.

Figur 12. Adfærdsindikatorer fra HOPE-projekter⁵²



Ud over antallet af kontakter har det også betydning for smitteudbredelsen, hvem man har kontakt med. Statens Serum Instituts modellørgruppe har tidligere lavet beskrivelser af, hvordan kontaktmatricer baseret på udenlandske studier kunne se ud i en dansk kontekst.

Figur 13. Forventet kontaktmønster ved et samfund uden restriktioner, illustreret ved matematisk modellering⁵³



⁵² HOPE. 2021. https://hope-project.dk/#/reports/Adfaerdsindikatorer_Vinteren_20-21

⁵³ Statens Serum Institut. 2021. <https://files.ssi.dk/teknisk-gennemgang-af-modellerne-10062020>

Ovenstående illustration af en dansk kontaktmatrix i et normalt åbent samfund, vil betyde, at man generelt har flest jævnaldrende kontakter (mørke farver), og at antallet af kontakter generelt er højere i den yngre del af befolkningen (flere rækker med mørk farve). På figuren ses der fx for de 20-årige, at de, udover primær kontakt med deres egen aldersgruppe gennem skole og fritidsaktivitet og kontakten med deres forældre (mørkere farve ml. 40-50), også har kontakt med bedsteforældrene. Der ses samtidig, at små børn ikke har meget kontakt med personer i de ældste alderskategorier, men primært med større søskende og deres forældre.

Med udrulningen af vaccinationsprogrammet mod COVID-19 vil man i langt højere grad se smittekæder, som bæres af uvaccinerede end af vaccinerede, da vaccinerede bl.a. vil blive smittet mindre. Det må derfor også forventes, at smittetrykket i befolkningen fremadrettet i lidt højere grad vil være blandt børn og unge, hvor der er en lavere grad af immunitet grundet fravær af vaccination. Smitte blandt børn vil derimod i højere grad være i afgrænsede netværk, som primært udgøres af forældre, der typisk vil have immunitet, samt kontakter til jævnaldrende i daginstitutioner og skoler samt fritidstilbud.

For sundhedspersonale gælder det, at langt hovedparten af deres kontakter er med personer, som tilhører den ældre del af befolkningen og dermed er i øget risiko for at få et alvorligt forløb med COVID-19. Antallet af daglige kontakter både i den kommunale og regionale del af sundhedsvæsenet er generelt meget høj. For visse grupper kan der være tale om op til 20-30 smittebærende kontakter om dagen. For at undgå potentiel smittespredning til særlige risikogrupper, kan det derfor være meningsfuldt at sikre en særlig høj immunitet blandt sundhedspersonale ved hjælp af revaccination, da de potentielt både kan blive udsat for smitte og dagligt kan sprede asymptomatisk smitte.

7. Vidensgrundlag

Vaccineeffektivitet angiver et mål for, hvor godt vaccinerne beskytter. I studier, der undersøger vaccineres effektivitet, sondres der mellem vaccineeffektivitet ift. infektion med SARS-CoV-2, symptomatisk COVID-19 sygdom og alvorlig sygdom inkl. indlæggelse og død, samt effektivitet ift. at forebygge smittespredning. I studierne opregnes fx hvor mange af de vaccinerede personer, der beskyttes mod infektion, sammenlignet med personer, der ikke er vaccinerede.

Sundhedsstyrelsen har d. 2. september 2021 foretaget en systematisk litteratursøgning for at identificere relevante studier vedrørende gennembrudsinfektioner efter primærvaccination mod COVID-19. Her er der identificeret i alt 45 studier. Den 17. september 2021 er søgningen opdateret, og der er identificeret i alt 14 yderligere studier. Desuden er den systematiske litteratursøgning suppleret med relevante studier identificeret via gennemgang af referencelister mv. samt løbende opdatering af den systematiske litteratursøgning.

Alle de identificerede studier var observationelle studier, og tiltroen til evidensen er derfor som udgangspunkt lavere, end hvis der var tale om randomiserede kontrollerede studier (lodtrækningsstudier). Observationelle studier har større risiko for confounding (systematiske fejl, der ikke kan kontrolleres for statistisk) og selektiv rapportering, og de skal derfor tolkes med forsigtighed. I flere af de studier, der udregner vaccineeffektivitet er der fx ikke taget tilstrækkelig højde for, at testmønstrene for vaccinerede hhv. uvaccinerede personer er forskellige. Denne form for bias kan medføre en fejlestimering af vaccineeffektivitet, særligt over for beskyttelse mod smitte.

I det følgende gennemgås den centrale tilgængelige viden vedr. vaccineeffektivitet, fald i immunitet på grund af fald i niveauet af antistoffer, samt hvordan faktorer som tid siden færdigvaccination, alder, underliggende tilstande og sygdomme, og cirkulerende virusvarianter og mutationer i virus påvirker immunitet.

Endvidere beskrives yderligere viden på området, herunder det danske ENFORCE studie, det engelske studie vedr. booster doser, COV-Boost, og den danske intensiverede overvågning af vaccinationsindsatsen og epidemien.

Vaccineeffektivitet over for Delta-varianten

Overordnet er effektiviteten mod SARS-CoV-2-infektion af de vacciner, der anvendes i det generelle danske vaccinationsprogram, ca. 80 - 90% (se afsnit om danske data vedr. vaccineeffektivitet nedenfor). Der er dog forskel på tværs af virusvarianter og effekten over for Delta-varianten synes at være lavere end for de varianter, der tidligere har været dominerende.

Et portugisisk, observationelt case-case studie (endnu ikke fagfællebedømt) sammenlignede risikoen (oddsene) for gennembrudsinfektioner forårsaget af Delta-varianten hhv. Alpha-varianten blandt 2.097 PCR-bekræftede COVID-19 tilfælde (symptomatiske eller asymptomatiske). Der var flere gennembrudsinfektioner med Delta-varianten blandt personer, der var helt eller delvist vaccineret sammenlignet med Alpha-varianten. Således var der næsten dobbelt så højere odds for at få en gennembrudsinfektion med Delta-varianten efter færdigvaccination (OR=1,96, 95 CI%: 1,22-3,14) sammenlignet med Alpha-varianten. Dette indikerer lavere effekt af de EU-godkendte mRNA-vacciner mod Delta-varianten end Alpha-varianten⁵⁴.

I nedenstående gennemgås de EU-godkendte mRNA-vaccinernes effektivitet over for Delta-varianten, ift. at beskytte imod mild, symptomatisk sygdom, indlæggelseskrævende COVID-19 sygdom og forebyggelse af smittespredning.

⁵⁴ Kislaya I et al. Delta variant and mRNA COVID-19 vaccines effectiveness: higher odds of vaccine infection breakthroughs. Medrxiv 2021, 22. august. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.14.21262020v1>

Beskyttelse mod symptomatisk sygdom

Nedenstående forest plots viser hhv. den beskyttende effekt af vaccination imod symptomatisk og asymptomatisk sygdom (figur 14) og alvorlig, indlæggelseskrevende COVID-19 (figur 15). Figurerne er lavet af COVID-NMA, som er et samarbejde mellem WHO og forskere fra bl.a. Cochrane og en række europæiske universiteter. Data opgøres på observationelle studier og randomiserede studier og opdateres ugentligt⁵⁵.

Af figur 14 fremgår det, at de fleste studier fandt en vaccineeffektivitet af de EU-godkendte mRNA-vacciner mod asymptomatisk eller symptomatisk COVID-19 på ca. 50-80%, men med varierende præcision af estimaterne og dermed varierende bredde af konfidensintervallerne. Opfølgningstiden i studierne varierede fra ca. 1- 8 måneder. Det fremgår af figuren, at tre studier (Pouwels K, Tang P og Bruxvoort K) fandt en højere effektivitet på mere end 80%, mens der i data fra de israelske sundhedsmyndigheder er rapporteret om en beskyttende effekt af Comirnaty® mod asymptomatisk eller symptomatisk infektion på 39,0% (95% CI: 9,0-59,0) over knap 7 måneders follow-up, men med et meget bredt konfidensinterval⁵⁶. Det bemærkes, at studiedesigns, studiedeltagere, setting og definition af cases er forskellige i de forskellige studier og resultaterne derfor ikke er direkte sammenlignelige.

Beskyttelse mod et alvorligt forløb med COVID-19

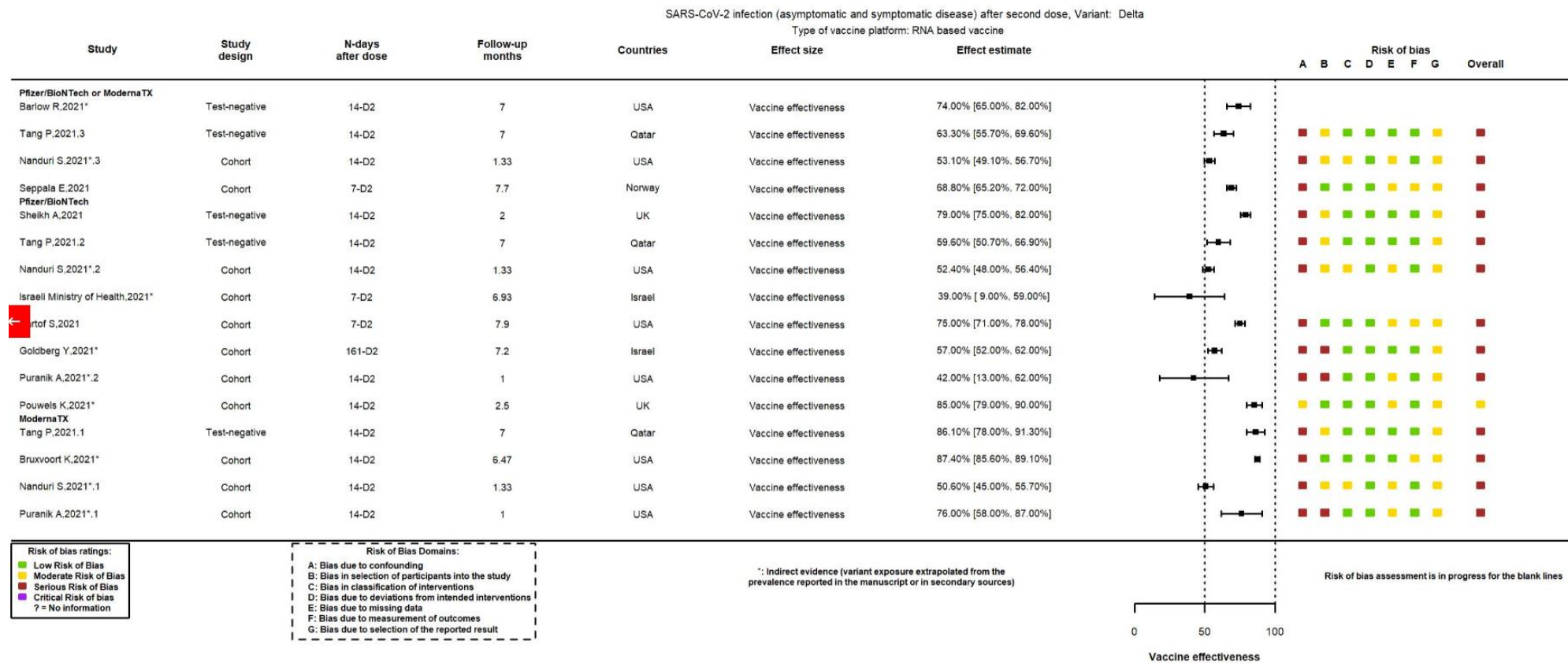
Effekten af de EU-godkendte mRNA-vacciner ift. at beskytte mod et alvorligt forløb med COVID-19 er høj, også ved smitte med Delta-varianten. I en oversigtsartikel i The Lancet er der således opgjort data fra 33 observationelle studier, der har estimater for vaccineeffektiviteten mod alvorlig COVID-19. Samlet set viser studierne, at vaccination beskytter godt mod alvorlige forløb med COVID-19, uanset hvilken variant (Alpha, Beta, Delta eller Gamma), man er smittet med⁵⁷. Af figur 15 ses ligeledes, at der er fundet en beskyttende effekt af Comirnaty® og Spikevax® på ca. 80% til mere end 90% i forhold til at beskytte mod alvorlig COVID-19 sygdom forårsaget af Delta-varianten. I et amerikansk studie (Thompson M) blev der fx fundet en beskyttende effekt af vaccination med en mRNA-vaccine på 89% (95% CI: 87-91%) mod indlæggelseskrevende SARS-CoV-2 infektion⁵⁸. Studiet viser, at effekten, som forventet, var høj, men lidt lavere blandt personer på 85 år eller derover (effektivitet 84%, 95% CI: 73-91%) sammenlignet med yngre personer (ikke gengivet i figur 15).

⁵⁵ <https://covid-nma.com/> (tilgået 24. september 2021)

⁵⁶ https://www.gov.il/BlobFolder/reports/vaccine-efficacy-safety-follow-up-committee/he/files_publications_corona_two-dose-vaccination-data.pdf.

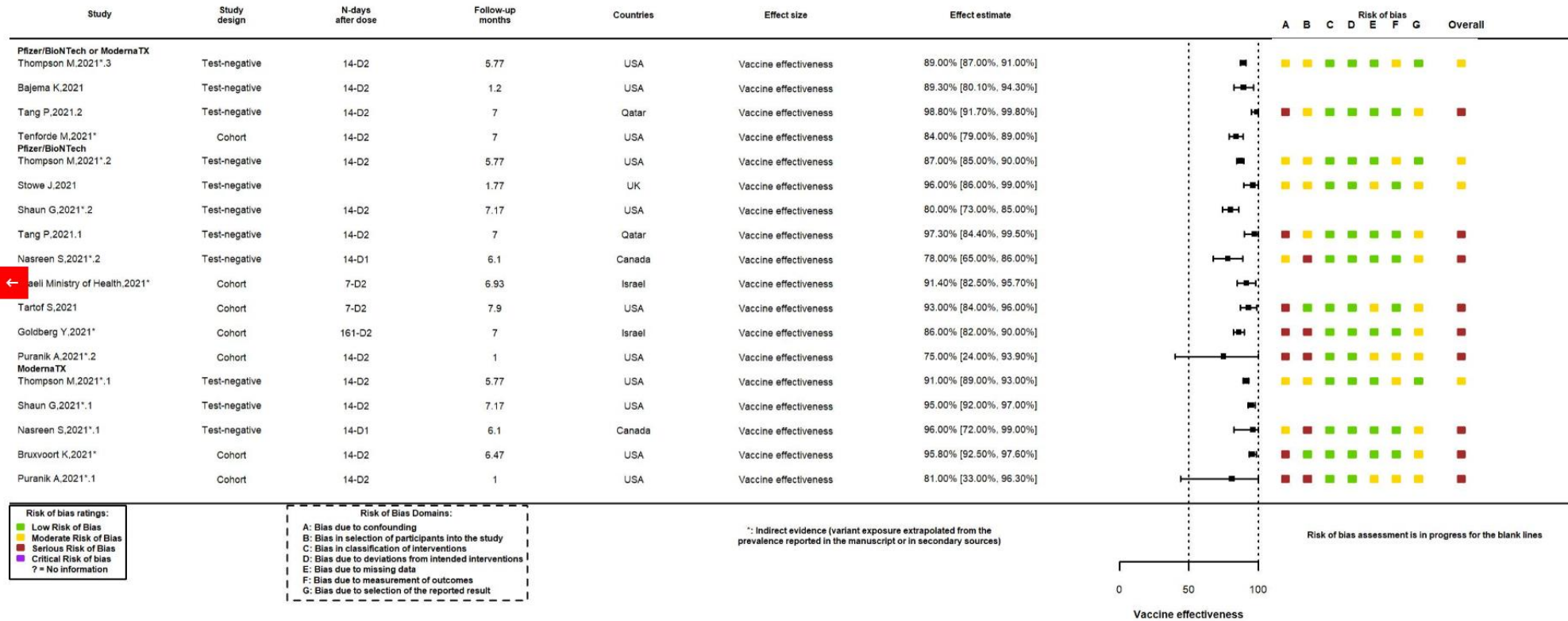
⁵⁷ Krause PR, Fleming TR, Peto R et al. Considerations in boosting COVID-19 vaccine immune responses. The Lancet. Published Online September 13, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02046-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02046-8)

⁵⁸ Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. N Engl J Med. 2021 Sep 8;NEJMoa2110362.



Figur 14. Figuren viser effekten af forskellige vacciner mod asymptomatisk eller symptomatisk SARS-CoV-2 infektion forårsaget af Delta-varianten og opgjort mere end 14 dage efter 2. dosis. Pfizer/BioNTech(BNT162b2) = Comirnaty®. Moderna TX (mRNA-1273) = Spikevax®. I kolonnerne til højre vurderes risikoen for bias i studierne.

Severe COVID-19 disease, Variant: Delta
Type of vaccine platform: RNA based vaccine



Figur 15. Figuren viser effekten af forskellige vacciner mod alvorlig COVID-19 forårsaget af Delta-varianten og opgjort mere end 14 dage efter 2. dosis. Pfizer/BioNTech (BNT162b2) = Comirnaty®. Moderna TX (mRNA-1273) = Spikevax®. I kolonnerne til højre vurderes risikoen for bias i studierne.

Forebyggelse af smittespredning

Det tyder på, at der er en sammenhæng mellem en persons viral load (dvs. virusmængde) og risikoen for at videregive smitte til andre⁵⁹. Flere undersøgelser har vist, at vaccinerede personer, der var smittet med SARS-CoV-2, havde et viral load, der var lavere end blandt uvaccinerede personer, der var smittet med SARS-CoV-2^{60,61} og undersøgelser foretaget da Alpha-varianten var dominerende, viste, at vaccination reducerede risikoen for SARS-CoV-2 infektion blandt husstandskontakter til de vaccinerede^{62,63,64}.

Det tyder imidlertid på, at risikoen for at videregive smitte, selvom man er vaccineret, er højere for Delta-varianten sammenlignet med øvrige varianter. En britisk undersøgelse (i preprint) viste eksempelvis, at personer, der fik gennembrudsinfektioner med Delta-varianten efter færdigvaccination med Comirnaty® eller Vaxzevria®, havde viral loads, der var på niveau med uvaccinerede personers viral load⁶⁵. Dette blev genfundet i et amerikansk studie med personer, der var færdigvaccineret med Comirnaty®, Spikevax® eller COVID-19 Vaccine Janssen®⁶⁶. Desuden illustrerer analyser efter et smitteudbrud i Finland den høje smitsomhed af Delta-varianten, trods vaccination. I alt blev 103 personer (58 patienter, 45 sundhedspersoner) smittet i efterforløbet af, at en patient var smittet med Delta-varianten, hvoraf 20 (sv.t. 19,5%) var færdigvaccineret, mens 48 (46,6%) af de smittede havde fået 1. dosis. Der skete videre smittespredning fra fuldt vaccineret sundhedspersonale⁶⁷. Et studie fra Singapore har dog vist, at viral load blandt færdigvaccinerede personer med gennembrudsinfektioner med Delta-varianten falder hurtigere end blandt smittede, der er uvaccinerede, hvilket kan betyde, at perioden, hvor man er smitsom, er kortere⁶⁸.

⁵⁹ Marks M, Millat-Martinez P, Ouchi D, et al. Transmission of COVID-19 in 282 clusters in Catalonia, Spain: a cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2021 May;21(5):629-636.

⁶⁰ Levine-Tiefenbrun, M., Yelin, I., Katz, R. et al. Initial report of decreased SARS-CoV-2 viral load after inoculation with the BNT162b2 vaccine. *Nat Med* 27, 790–792 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01316-7>

⁶¹ McEllistrem MC, Clancy CJ, Buehrle DJ et al. Single dose of a mRNA SARS-CoV-2 vaccine is associated with lower nasopharyngeal viral load among nursing home residents with asymptomatic COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2021 Mar 26:ciab263.

⁶² Salo J, Hägg M, Kortelainen M, Leino T, Saxell T, Siikanen M, et al. The indirect effect of mRNA-based Covid-19 vaccination on unvaccinated household members. *medRxiv [Preprint]*. 2021. DOI: 10.1101/2021.05.27.21257896.

⁶³ Shah ASV, Gribben C, Bishop J, Hanlon P, Caldwell D, Wood R, et al. Effect of vaccination on transmission of COVID-19: an observational study in healthcare workers and their households. *medRxiv [Preprint]*. 2021. DOI: 10.1101/2021.03.11.21253275.

⁶⁴ de Gier B, Andeweg S, Joosten R, ter Schegget R, Smorenburg N, van de Kasstele J, et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 transmission and infections among household and other close contacts of confirmed cases, the Netherlands, February to May 2021. *Euro Surveill.* 2021;26(31):2100640.

⁶⁵ Pouwels KB, Pritchard E, Matthews PC et al. Impact of Delta on viral burden and vaccine effectiveness against new SARS-CoV-2 infections in the UK. *MedRxiv [Preprint]*. <https://doi.org/10.1101/2021.08.18.21262237>

⁶⁶ Brown CM, Vostok J, Johnson H, et al. Outbreak of SARS-CoV-2 Infections, Including COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections, Associated with Large Public Gatherings — Barnstable County, Massachusetts, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:1059-1062.

⁶⁷ Hetemäki I, Kääriäinen S, Alho P et al. An outbreak caused by the SARS-CoV-2 Delta variant (B.1.617.2) in a secondary care hospital in Finland, May 2021. *Euro Surveill.* 2021;26(30):pii=2100636.

⁶⁸ Chia PY, Ong SWX, Chiew CJ, Ang LW, Chavatte J-M, Mak T-M, et al. Virological and serological kinetics of SARS-CoV-2 Delta variant vaccine-breakthrough infections: a multi-center cohort study. *medRxiv [Preprint]*. 2021. DOI: 10.1101/2021.07.28.21261295. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.28.21261295v1>

Samlet vurdering af vaccineeffektivitet over for Delta-varianten

Overordnet tyder den nuværende viden på, at vaccinerne effektivitet over for Delta-varianten er nedsat i forhold til mild til moderat sygdom. Vaccineeffektiviteten mod alvorlig sygdom og død som følge af infektion med Delta-varianten synes på nuværende tidspunkt at være fastholdt på et fortsat højt niveau⁶⁹. Data fra laboratorieforsøg viser derudover, at der skal op mod tre gange højere niveauer af antistoffer til for at yde beskyttelse mod Delta-varianten sammenlignet med den oprindelige Wuhan-variant⁷⁰. Der er endnu uklart, hvilken betydning den nedsatte følsomhed mod antistoffer betyder for effekten i forhold til COVID-19 sygdom. Endeligt synes risikoen for at videregive smitte til andre, selvom man er vaccineret, at være højere for Delta-varianten end for øvrige varianter.

Danske data vedr. vaccineeffektivitet

Statens Serum Institut har i et notat til Sundhedsstyrelsen opgjort vaccineeffektiviteten for hhv. Comirnaty® og Spikevax® over for Alpha-varianten og Delta-varianten i perioden marts til 13. juli 2021, idet det vurderes, at de tidlige estimater for vaccineeffektiviteten mod Delta-varianten er mest pålidelige. Beregningerne er udført i en Cox-regressionsanalyse, som omfatter hele den danske befolkning. Notatet beskriver både vaccineeffektiviteten i forhold til infektion samt effektivitet over for COVID-19 relaterede indlæggelser. Opgørelsen inkluderer 738 tilfælde af smitte med Alpha-varianten blandt vaccinerede samt 281 tilfælde af smitte med Delta-varianten blandt vaccinerede (både symptomatisk og asymptomatisk). Derudover inkluderer opgørelsen 62 indlæggelser relateret til smitte med Alpha-varianten og 7 indlæggelser relateret til smitte med Delta-varianten hos personer, der er færdigvaccinerede.

Analyserne viser, at mRNA vaccinerne effektivt beskytter imod indlæggelser, også ved smitte med Delta-varianten. Vaccineeffektiviteten var 85,6% (95% CI: 80,6%-89,3%) for Comirnaty® over for Alpha-varianten og 91,9% (95% CI: 78,6%-96,9%) over for Delta-varianten ift. beskyttelse mod indlæggelseskrævende COVID-19. For Spikevax® var de tilsvarende estimater 96,9% (95% CI: 77,9%-99,6%) for indlæggelse med COVID-19 forårsaget af Alpha-varianten. Der var i perioden ingen indlæggelser med COVID-19 forårsaget af Delta-varianten blandt personer vaccineret med Spikevax®. Estimaterne for den beskyttende effekt af vaccination mod asymptomatisk og symptomatisk SARS-CoV-2 infektion er lavere end for indlæggelseskrævende COVID-19. For Alpha varianten er beskyttelsen imod infektion 79,6% (95% CI: 78,0%-81,1%) for Comirnaty® og 95,7% (95% CI: 90,4%-98,1%) for Spikevax®. For Delta-varianten var dette hhv. 63,5% (95% CI: 57,2%-68,9%) for Comirnaty® 76,0% (95% CI: 51,5%-88,1%) for Spikevax®.

⁶⁹ Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. N Engl J Med. 2021 Aug 12;385(7):585-594. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2108891>

⁷⁰ Edara et al. Infection and Vaccine-Induced Neutralizing-Antibody Responses to the SARS-CoV-2 B.1.617 Variants. NEJM. 12. august 2021. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2107799>

Sammenligning af tallene på tværs af vaccinetyperne skal tolkes med forbehold, da vaccinerne blev introduceret under varierende epidemiologiske forhold, herunder forskelle i aldersgrupper, målgrupper, testaktivitet og smittetryk både med Alpha-varianten og Delta-varianten. For eksempel vil det i højere grad være risikogrupper, der er vaccineret, imens Alpha var dominerende. Det bemærkes desuden, at der ikke er justeret for tid siden færdigvaccination. Derudover har testaktiviteten i Danmark ændret sig betydeligt over de sidste måneder og hvor man tidligere løbende har screenet fx sundhedspersonale, på arbejdspladser, i skoler samt personer, der skulle have en negativ test for at få coronapas, så må det forventes, at en større andel af dem, der nu bliver testet, har symptomer på COVID-19.

Statens Serum Institut opdaterer estimater for vaccineffektivitet hver 14. dag, og Sundhedsstyrelsen følger området tæt.

Fald i immunitet over tid

Vaccinernes beskyttende effekt beror på både induktion af specifikke neutraliserende antistoffer og et cellulært immunrespons, der består af såkaldte 'hukommelsesceller' (lymfocytter, hvide blodlegemer). Graden af beskyttelse og varigheden af immuniteten varierer afhængig af vaccineteknologien (dvs. fx mRNA-vaccine vs. viral vektor vaccine). Uanset typen af vaccine er det imidlertid velkendt, at immuniteten som følge af antistofrespons efter vaccination gradvist aftager med tiden efter færdigvaccination, og immuniteten vil forventeligt aftage hurtigere blandt de ældre aldersgrupper end blandt de yngre.

Der foreligger dokumentation for, at antistofniveauet efter vaccination mod COVID-19 falder over tid (se nedenfor), men laboratoriestudier vedr. aftagende immunitet kompliceres af, at det fortsat er uafklaret, præcist hvilket niveau af neutraliserende antistoffer eller en anden immunmarkør, der er tættest forbundet med vaccinerne beskyttende effekt (såkaldt *correlate of protection*). Omvendt bliver opgørelser af vaccineffektivitet over tid kompliceret af, at man ikke kan skelne effekten af fald i immunitet over tid fra effekten af nye virusvarianter, som vaccinen beskytter dårligere mod, og effekten af ændret smitteforebyggende adfærd mv.

Fald i antistoffer over tid

Det er i en række studier sandsynliggjort, at der er en sammenhæng mellem højere niveauer af antistoffer i blodet efter vaccination og bedre beskyttelse mod infektion med SARS-CoV-2^{71,72,73,74}. Der er dog endnu ikke fastslået, hvor højt niveauet af antistoffer skal være for at forebygge mod asymptomatisk infektion, symptomatisk eller indlæggelseskrævende COVID-19^{65,75}.

Flere studier har vist, at niveauet af antistoffer i blodet falder over tid, hvorved den beskyttende immunitet mod SARS-CoV-2 også antages at aftage.^{76,77} Et engelsk kohortestudie (n=197 deltagere, der fik Comirnaty®) har vist, at antistofniveauet blev ca. halveret mellem dag 21-41 og dag ≥ 70 efter 2. dosis Comirnaty®.⁷⁸ Niveauet af antistoffer var højere blandt personer mellem 18-64 år end i gruppen på 65 år og derover, men der skete et gradvist fald over tid blandt både de yngre og de ældre.

Der blev ligeledes set gradvist faldende antistofniveauer blandt deltagerne i Modernas fase 1 forsøg (n=33 deltagere).⁷⁹ Her fandt man, at der fortsat var høje niveauer af antistoffer mod SARS-CoV-2 6 måneder efter 2. dosis, men at der skete et gradvist fald over tid.

Gennembrudsinfektioner og gennembrudssygdom over tid

Flere studier har ligeledes vist, at antallet af gennembrudsinfektioner stiger med tiden siden revaccination⁸⁰. Et studie fra Israel (preprint), har opgjort forekomsten af gennembrudsinfektioner blandt færdigvaccinerede, hvor man skelnede mellem personer, som blev færdigvaccineret tidligt (2. dosis mellem januar og februar 2021) hhv. sent (2. dosis mellem marts og april 2021). Der blev ikke skelnet mellem alvorlighedsgraden af gennembrudsinfektionerne. Incidensen af gennembrudsinfektioner var 36,5/10.000 personer, der fik 2. dosis i januar, mod 33,65/10.000, 23,06/10.000 for og

⁷¹ Earle; Ambrosino; Fiore-Gartland et al Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. Vaccine. 22 Juli 2021 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X21006587>

⁷² Khoury, Cromer, Reynaldi et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. Nature. 17. Maj 2021 <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01377-8>

⁷³ Cromer D, Steain M, Reynaldi A et al. SARS-CoV-2 variants: levels of neutralisation required for protective immunity. medRxiv 13. August 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.08.11.21261876>

⁷⁴ Bergwerk, Gonen, Lustig et al. Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers. NEJM. 28. juli 2021 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2109072>

⁷⁵ Feng S, Phillips DJ, White T et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. MedRxiv 24. juni 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.06.21.21258528>

⁷⁶ Naaber P, Tserel L, Kangro K et al. Dynamics of antibody response to BNT162b2 vaccine after six months: a longitudinal prospective study. The Lancet Regional Health - Europe (2021), <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100208>

⁷⁷ Kertes J et al. Effectiveness of the mRNA BNT162b2 vaccine six months after vaccination: findings from a large Israeli HMO. MedRxiv 7. september 2021. [Effectiveness of the mRNA BNT162b2 vaccine six months after vaccination: findings from a large Israeli HMO | medRxiv](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.04.21263115v1)

⁷⁸ Shrotri; Navaratnam; Vincent Nguyen et al. Spike-antibody waning after second dose of BNT162b2 or ChAdOx1. The Lancet. 31. juli 2021. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01642-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01642-1/fulltext)

⁷⁹ Doria-Rose et al. Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19. NEJM. 10. juni 2021. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmc2103916>

⁸⁰ Puranik A et al. Durability analysis of the highly effective BNT162b2 vaccine against COVID-19. Medrxiv 2021. 7. september. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.04.21263115v1>

16,98/10.000 personer, der fik 2. dosis Comirnaty® i hhv. februar, marts og april 2021. Efter justering for tilgrundliggende sygdomme (komorbiditet) var der en 53% øget risiko (95% CI: 40-68) øget risiko for gennembrudsinfektion blandt de, der var tidligt færdigvaccinerede sammenlignet med de sent færdigvaccinerede ($p < 0.001$)⁸¹, hvilket tyder et fald i immunitet over tid. Det bemærkes, at udrulningen af vaccinationsprogrammet i Israel, ligesom i Danmark, er foregået i en prioriteret rækkefølge, hvor højrisikopersoner modtog vaccinen først. Det betyder, at personer, der blev vaccineret tidligt i pandemien, kan have haft større risiko for smitteeksponering eller for alvorlige forløb med COVID-19. Selvom estimerne for vaccineffektivitet er justeret for komorbiditet, er det ikke sikkert, at der til fulde er justeret for underliggende forskelle mellem de to grupper og derfor er det muligt, at forskellene i incidensen af gennembrudsinfektioner har andre forklaringer end aftagende immunitet.

I en opfølgning på godkendelsesstudiet (preprint) for Comirnaty® 6 måneder efter primærvaccination bliver det beskrevet, at vaccineffektiviteten mod symptomatisk SARS-CoV-2-infektion toppede på 96,2% syv dage til to måneder efter 2. dosis, hvorefter den faldt til 83,7% efter fire måneder med et gennemsnitligt fald i vaccins effektivitet på 6% hver anden måned⁸². Det bemærkes, at deltagerne havde mulighed for at få at vide, om de havde fået placebo eller vaccine i takt med, at de blev tilbudt vaccination som del af deres nationale vaccinationsprogram. Der er i opgørelserne af vaccineeffekt ikke kontrolleret for, om dette har givet anledning til ændringer i adfærd.

Derudover tyder det på, at beskyttelsen mod også asymptomatisk infektion kan være aftagende. I det israelske studie (Goldberg et al) faldt vaccineffektiviteten mod infektion (asymptomatisk og symptomatisk) for personer på 60 år og derover fra 73% (95% CI: 66-78) for dem, der blev vaccineret i anden halvdel af marts til 57% (95% CI: 52-62) for dem, der blev vaccineret i løbet af anden halvdel af januar. Et lignende fald i vaccineffektivitet blev vist for de øvrige aldersgrupper. Imidlertid er det endnu usikkert, hvor meget der kan tilskrives fald i immunitet over tid, og hvor meget der kan tilskrives introduktion af Delta-varianten^{83,84}. Nedenstående figur illustrerer således den estimerede vaccineeffekt mod SARS-CoV-2 infektion over tid som estimeret i 5 studier. Figuren viser, at det største fald i vaccineffektivitet er sammenfaldende med, at Delta-varianten blev dominerende i USA.

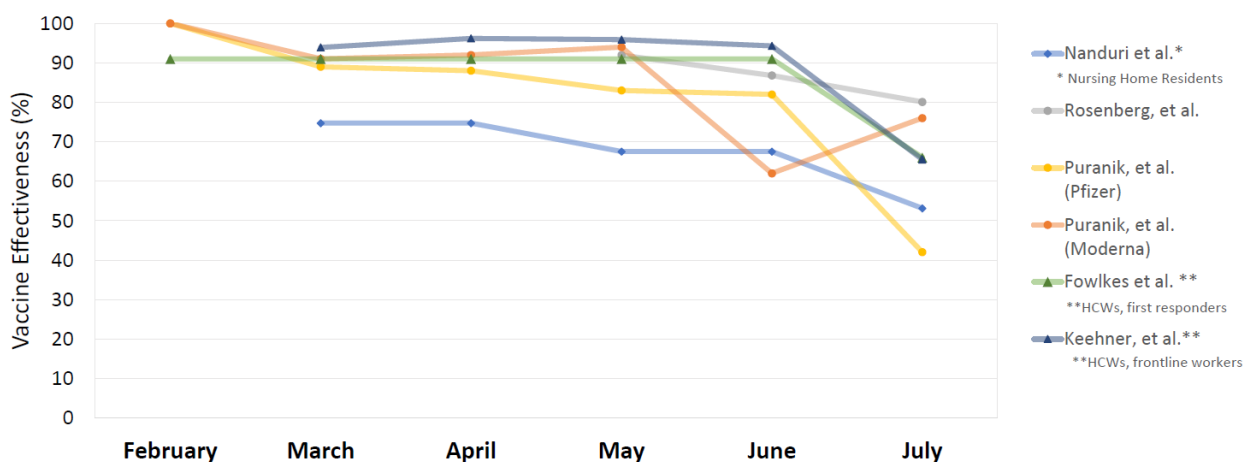
⁸¹ Mizrahi B et al. Correlation of SARS-CoV-2 breakthrough infections to time-from-vaccine; preliminary study. Medrxiv 2021, 31. juli 2021. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.29.21261317v1>

⁸² Stephen; Thomas; Moreira et al. Six Month Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. [PRE-PRINT] 28. juli 2021. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.28.21261159v1.full.pdf>

⁸³ Rosenberg ES, Holtgrave DR, Dorabawila V, et al. New COVID-19 Cases and Hospitalizations Among Adults, by Vaccination Status — New York, May 3–July 25, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 18 August 2021

⁸⁴ Fowlkes A, Gaglani M, Groover K, et al. Effectiveness of COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Frontline Workers Before and During B.1.617.2 (Delta) Variant Predominance — Eight U.S. Locations, December 2020–August 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 24 August 2021.

Figur 16. Vaccineeffektivitet mod infektion med SARS-CoV-2.⁸⁵



Rosenberg ES, Holtgrave DR, Dorabawila V, et al. New COVID-19 Cases and Hospitalizations Among Adults, by Vaccination Status — New York, May 3–July 25, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* ePub: 18 August 2021.
 Nanduri S. Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Nursing Home Residents Before and During Widespread Circulation of the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant — National Healthcare Safety Network, March 1–August 1, 2021. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2021 2021;70.
 Fowlkes A, Gaglani M, Groover K, et al. Effectiveness of COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Frontline Workers Before and During B.1.617.2 (Delta) Variant Predominance — Eight U.S. Locations, December 2020–August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* ePub: 24 August 2021.
 Puranik A, Lenehan PJ, Silvert E, et al. Comparison of two highly-effective mRNA vaccines for COVID-19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence. medRxiv 2021.08.06.21261707.
 Keehner J, Horton LE, Binkin NJ et al. Resurgence of SARS-CoV-2 Infection in a Highly Vaccinated Health System Workforce. *NEJM*, September 1, 2021. DOI: 10.1056/NEJMc2112981

Figur 16 viser den estimerede vaccineeffekt mod SARS-CoV-2 infektion over tid, som estimeret i 6 studier. Det ses af figuren, at det største fald i vaccineeffektivitet er sammenfaldende med, at Delta-varianten blev dominerende i USA.

En række studier viser dog, at den beskyttende effekt af vaccination mod indlæggelseskrævende COVID-19 forbliver høj efter 6 måneders opfølgning^{86,87,88}. Eksempelvis belyste et amerikansk studie, at vaccineeffektiviteten mod indlæggelse, herunder i grupper med risiko for alvorlig COVID-19, forblev stabil på 86% (95% CI: 82-88) i perioden 11. marts – 14. juli 2021. I studiet vurderede man varigheden af vaccineeffektiviteten af Comirnaty® og Spikevax® hos personer i alderen ≥18 år med indlæggelse. Effekten af Delta-varianten på estimerterne blev ikke vurderet i studiet, men forfatterne anfører, at vaccineeffektiviteten var sammenlignelig i juni-juli, da der var højere cirkulation af Delta-varianten og marts-maj, da Alpha-varianten var den dominerende variant⁸⁹.

⁸⁵ <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-9-23/03-COVID-Oliver.pdf>

⁸⁶ Tenforde MW, Self WH, Naioti EA, et al. Sustained Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Associated Hospitalizations Among Adults — United States, March–July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* ePub: 18 August 2021.

⁸⁷ Rosenberg ES, Holtgrave DR, Dorabawila V, et al. New COVID-19 Cases and Hospitalizations Among Adults, by Vaccination Status — New York, May 3–July 25, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* ePub: 18 August 2021.

⁸⁸ Puranik A, Lenehan PJ, Silvert E, et al. Comparison of two highly-effective mRNA vaccines for COVID-19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence. medRxiv 2021.08.06.21261707.

⁸⁹ Tenforde; Self; Naioti et al. Sustained Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Associated Hospitalizations Among Adults - United States, March–July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Pre-print]. 2021. https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7034e2.htm?s_cid=mm7034e2_w

Data fra overvågning af epidemien i Israel (preprint) viser imidlertid, at den beskyttende effekt mod indlæggelseskrævende COVID-19 var høj, men aftagende over tid⁹⁰. Studiet opgør data over alle personer med bopæl i Israel (n = 9.395.923) og undersøger både vaccinerede, tidligere smittede og uvaccinerede for at estimere effekten af Comirnaty® ift. at forebygge infektion og alvorlig COVID-19. Studiet viser, at der var et fald i vaccineeffektiviteten overfor alvorlig sygdom hos personer på 60 år og derover fra 91% (95% CI: 85-95) til 86% (95% CI: 82-90), når man sammenligner dem, der blev vaccineret fire måneder før undersøgelsen med dem, der blev vaccineret seks måneder før undersøgelsen. For aldersgruppen 40-59 år blev den tilsvarende vaccineeffektivitet reduceret fra 98% (95% CI: 94-99) til 94% (95% CI: 87-97).

I en rapport fra de engelske sundhedsmyndigheder er varigheden af beskyttelse mod klinisk sygdom opgjort⁹¹. I rapporten ses en række figurer med konfidensintervaller, men disse er ikke angivet i teksten og udelades derfor også fra dette notat. Overordnet ses, at vaccineeffektiviteten mod symptomatisk sygdom forårsaget af Delta-varianten falder fra ca. 90% 14-69 dage efter primærvaccination med Comirnaty® til lige over 70% efter 20 uger. Der ses faldende beskyttelse fra ca. 10 uger efter 2. dosis og faldet er mest udtalt blandt ældre. Opgjort på alder ses det, at den beskyttende effekt mod indlæggelseskrævende COVID-19 ved 20 uger er faldet til omtrent 70% blandt personer på 80 år eller derover, mens effekten blandt de 40-64-årige og 65+-årige fortsat var høj (> 90%) 20 uger efter 2. dosis Comirnaty®.

Immunitet og alder

Aldring og aldersrelaterede sygdomme forårsager ændringer i immunsystemet, som øger modtageligheden for bl.a. infektionssygdomme. Ændringerne i immunsystemet påvirker immunresponset og svækker derfor ikke kun evnen til at bekæmpe infektioner, men også evnen til at mobilisere et effektivt immunrespons som følge af vaccination⁹². Det medfører ikke kun større modtagelighed over for infektioner, men er også betydende for, hvor alvorligt en infektion udvikler sig og dermed risikoen for indlæggelse og død. Samlet set er det begrundelsen for, at man generelt ser en overvægt af

⁹⁰ Goldberg, Mandel, Bar-On et al. Waning immunity of the BNT162b2 vaccine: A nationwide study from Israel. [PRE-PRINT] 30. august 2021. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.24.21262423v1>

⁹¹ <https://www.gov.uk/government/publications/phe-duration-of-protection-of-covid-19-vaccines-against-clinical-disease-9-september-2021>

⁹² Montecino-Rodriguez E, Berent-Maoz B, Dorshkind K et al. Causes, consequences, and reversal of immune system aging. J Clin Invest. 2013 Mar;123(3):958-65. doi: 10.1172/JCI64096.

infektionsrelateret sygdom og død i den ældre del af befolkningen, og særligt hos dem med underliggende sygdom og komorbiditet; således også for COVID-19.⁹³ Vi ved desuden fra andre vaccinerne, herunder bl.a. influenzavaccinerne, at effekten er lavere blandt ældre end blandt yngre, hvilket har tilskyndet udviklingen af mere immunogene influenzavacciner til ældre.⁹⁴

Flere studier har vist, at effektiviteten af COVID-19 vaccinerne er lavere i den ældre sammenlignet med yngre del af befolkningen.^{95,96} For eksempel blev der i et kohortestudie med 456 færdigvaccinerede personer og 456 uvaccinerede kontroller fundet en øget risiko for både for gennembrudsinfektion og alvorligt forløb af gennembrudsinfektion blandt ældre. I alt 48 (10,8%) af de færdigvaccinerede fik et alvorligt forløb med COVID-19, mod 121(26,5%) af de uvaccinerede ($p < 0,001$). Kritisk sygdom og død var associeret med stigende alder, hvor de 40-60 årige havde en mere end 2 gange øget risiko sammenlignet med personer under 40 år (hazard ratio (HR), 2,32 [95% CI 1,15-4,66]). Risikoen var mere end 4 gange højere for personer i alderen 60-70 (HR 4,34 [95% CI 2,10-9,10]) og 5,4 højere for de 70+-årige, sammenlignet med personer under 40 år (HR 5,43 [95% CI 2,20-13,53]).⁹⁷

Et tysk studie fandt endvidere, at niveauet af antistoffer efter vaccination var signifikant lavere hos ældre over 80 år sammenlignet med yngre under 60 år. Efter færdigvaccination havde 31,3% af personer på 80 år og derover ingen målbare neutraliserende antistoffer i modsætning til den yngre gruppe, hvor kun 2,2% ikke havde påviselige neutraliserende antistoffer⁹⁸.

Dette beskrives også i en opfølgning på Modernas fase 1 forsøg, hvor antistofniveauet var lavere hos deltagerne i grupperne 56 til 70 år og 71+ årige, end hos de 18 til 55 år⁹⁹. Tilsvarende resultater findes i et andet studie, hvor ældre personer over 80 år havde lavere niveauer af antistoffer i blodet

⁹³ Bajaj; Gadi; Spihlman et al. Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections? *Front. Physiol.* 12. januar 2021. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2020.571416/full>

⁹⁴ Smetana J et al. Influenza vaccination in the elderly. *Human Vaccines & Immunotherapies* 2018, vol 14(3). <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2017.1343226>

⁹⁵ Antonelli M et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *The Lancet* 2021, 1. september. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(21\)00460-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00460-6/fulltext)

⁹⁶ Haas E et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Nature Medicine*. 2021; 27:1379-84. <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01413-7>

⁹⁷ Butt AA et al. Outcomes among patients with breakthrough SARS-CoV-2 infection after vaccination. *Int J Infectious Diseases* 2021. 7. august, vol 110:353-358. [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(21\)00639-1/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(21)00639-1/fulltext).

⁹⁸ Müller; André; Moskorz et al. Age-dependent Immune Response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 Coronavirus Disease 2019 Vaccination. *Clinical Infectious Diseases*. 3. marts 2021. <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab381/6255965>

⁹⁹ Doria-Rose et al. Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19. *NEJM*. 10. juni 2021. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmc2103916>

efter vaccination med Comirnaty® sammenlignet med yngre, raske personer (sundhedspersonale)¹⁰⁰.

Omvendt har udrulning af vaccinationsprogrammet mod COVID-19, med høj tilslutning til vaccination blandt de ældste aldersgrupper, afspejlet sig i faldende indlæggelsestal, sygdom og død blandt de ældre, både i Danmark og internationalt^{101,102}. En ECDC-rapport med data fra Danmark, Frankrig, Spanien og Storbritannien viste, at plejehjemsbeboere samlet set var godt beskyttet mod symptomatisk COVID-19 efter vaccination med de EU-godkendte mRNA-vacciner. Særligt beskyttede vaccination godt mod alvorlig COVID-19 sygdom, selvom vaccineeffektiviteten blandt plejehjemsbeboerne var lidt lavere end i den øvrige befolkning¹⁰³.

Overordnet tyder data fra ibrugtagning af vaccinerne på, at ældre generelt er godt beskyttet mod indlæggelseskrævende COVID-19, når de er vaccineret, men at beskyttelsen er lavere end for yngre personer og at antistofniveauet tillige er lavere blandt ældre end blandt yngre. Der er endnu sparsomme data, der sammenligner effektiviteten af vaccinerne på tværs af aldersgrupper, og der foreligger ikke gode data fra godkendelsesstudierne af Comirnaty® og Spikevax®, fordi der kun indgår relativt få personer fra de allerældste aldersgrupper i studierne.

Personer med andre sygdomme mv.

I starten af epidemien beskrev Sundhedsstyrelsen en række sygdomme og tilstande, som vil kunne medføre øget risiko for et alvorligt sygdomsforløb, og eventuelt også en øget dødelighed som følge af COVID-19. Disse grupper beskrives i: *Personer med øget risiko ved COVID-19 - fagligt grundlag*¹⁰⁴. Det drejer sig blandt andet om patienter med visse hjertesygdomme, lungesygdom, diabetes mv. En del af disse patienter blev omfattet af de højt prioriterede målgrupper for vaccinationsprogrammet mod COVID-19 – den såkaldte prioriterede målgruppe 5.

Booster vaccination er som tidligere nævnt velkendt, bl.a. fra influenza. I den sammenhæng opererer man med risikogrupper som i en årrække blevet tilbudt vaccination mod influenza i forbindelse med den årlige sæsoninfluenza. For selvom influenza har et mildt forløb for de fleste, kan det for nogen give anledning til alvorlige forløb og død.

¹⁰⁰ Collier, D.A., Ferreira, I.A.T.M., Kotagiri, P. et al. Age-related immune response heterogeneity to SARS-CoV-2 vaccine BNT162b2. Nature 596, 417–422 (2021). <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03739-1>

¹⁰¹ Bernal JL, Andrews N, Gower C et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. BMJ 2021;373:n1088.

¹⁰² https://www.sst.dk/da/Nyheder/2021/Faerre-smitteudbrud-paa-plejehjem-og-faerre-indlaeggelser_-efter-at-vaccinationsindsatsen-er-sat-i-gang

¹⁰³ ECDC Rapid Risk Assessment: COVID-19 outbreaks in long-term care facilities in the EU/EEA in the context of current vaccination coverage (europa.eu). 26. juli 2021. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-covid-19-outbreaks-long-term-care-facilities-eueea>

¹⁰⁴ <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2020/Personer-med-oeget-risiko-ved-COVID-19>

Risikogrupperne for influenza er:

- Personer som er fyldt 65 år
- Personer med svær overvægt (BMI > 35)
- Gravide i 2. eller 3. trimester
- Personer med visse kroniske og alvorlige sygdomme, herunder kroniske lungesygdomme, hjerte- og karsygdomme, diabetes 1 eller 2, medfødt eller erhvervet immundefekt, påvirket respiration på grund af nedsat muskelkraft, kronisk lever- og nyresvigt og andre kroniske sygdomme, hvor tilstanden ifølge lægens vurdering medfører, at influenza udgør en alvorlig sundhedsrisiko.
- Førtidspensionister
- Husstandskontakter til svært immunsupprimerede

Selvom risikogrupperne for COVID-19 og influenza i høj grad er overlappende, er der dog afgørende forskelle på både virus og de involverede vacciner.

Frasat personer med svært nedsat immunforsvar, som allerede er tilbudt et 3. stik, jf. Sundhedsstyrelsens *Anbefalinger vedrørende revaccination mod COVID-19 af personer med svært nedsat immunforsvar*¹⁰⁵ har overvågningen af epidemien i Danmark, herunder indlagte personer, ikke givet anledning til at antage, at der er grupper svarende til risikogrupperne for influenza der på nuværende tidspunkt ikke er effektivt beskyttede af COVID-19 vaccinerne.

Forskningen på området er ligeledes meget begrænset, dog er der få studier, der omhandler komorbiditet som risikofaktorer for gennembrudssygdom.

En israelsk gennemgang af gennembrudssygdom med indlæggelse hos 152 personer med forskellige former for komorbiditet en høj dødelighed på 22% (34/152)¹⁰⁶. Der var tale om forskellige former for komorbiditet fx hypertension (n=108; 71%), diabetes (n=73; 48%), hjertesvigt (n=41; 27%), kronisk nyre og lungesygdomme (n=37; 24% for hver), demens (n=29; 19%) og kræft (n=36; 24%). Kun seks personer (4%) personer havde ingen komorbiditet. mens 60 personer (40%) havde svækket immunforsvar. Risikoen viste sig højere for patienter, der modtog anti-CD20-behandling og hos patienter med lave antistoftitre (anti-Spike IgG), men disse forskelle nåede ikke statistisk signifikans. Alder i gruppen havde en middelværdi på 71.1 år (± 14.3 år). Studiet finder at en kombination af komorbiditet og svært nedsat immunforsvar hos vaccinerede, kan give et ligeså alvorligt forløb med COVID-19, som det ses hos uvaccinerede.

¹⁰⁵ <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Anbefalinger-vedroerende-revaccination-mod-COVID-19-af-personer-med-svaert-nedsat-immunforsvar>

¹⁰⁶ Brosh-Nissimov; Orenbuch-Harroch; Chowers et al. BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152 fully vaccinated hospitalized COVID-19 patients in Israel. *Clinical Microbiology and Infection*. 7. juli 2021. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X21003670?via%3Dihub>

Det tidligere omtalte prospektive case kontrol studie, der fandt, at personer på 60 år og derover var mere udsat for gennembrudsinfektion efter vaccination mod COVID-19 fandt ligeledes, at prediktorer for dårlig sundhed, som fx at leve i socialt dårligt stillede områder, eller det at have fedme som komorbiditet, i høj grad var forbundet med øget sandsynlighed for infektion med SARS-CoV-2 efter første vaccinedosis¹⁰⁷.

I et stort studie på området udgået fra det amerikanske CDC COVID-19 Response Team med 21 hospitaler i 18 stater vurderede man varigheden af vaccineeffektiviteten af Comirnaty® og Spikevax® over en 5 måneders periode og fandt, at vaccineeffektiviteten var ensartet høj i perioden selv for de personer med størst risiko for alvorlig forløb med COVID-19, herunder ældre, personer med tre eller flere komorbiditeter, og immunkompromitterende¹⁰⁸.

En rapport fra de engelske sundhedsmyndigheder viser, at personer med et svært nedsat immunforsvar og udvalgte andre svære sygdomme opnår en god beskyttelse mod indlæggelseskrævende COVID-19 efter vaccination, men at effekten falder over tid¹⁰⁹. Således var den beskyttende effekt mod indlæggelseskrævende ca. 75% 20 uger efter færdigvaccination med Comirnaty®, men data er sparsomme og konfidensintervallerne brede. Personer med øvrige tilgrundliggende sygdomme som fx kronisk hjertesygdom, kronisk nyresygdom, diabetes, astma mild-moderat KOL m.fl., så ud til fortsat at være godt beskyttet mod indlæggelseskrævende COVID-19, også op til 20 uger efter primær-vaccination.

Fraset gruppen med svært nedsat immunforsvar er der samlet set ikke noget der tyder på, at der skulle være en betydende og aldersuafhængig risikogruppe, der på nuværende tidspunkt ikke er effektivt beskyttet af COVID-19 vaccinerne. På baggrund af løbende monitorering af vaccineeffektiviteten i regi af Statens Serum Institut, og Sundhedsstyrelsens egen overvågning af epidemien, herunder hvilke grupper der bliver indlagt grundet gennembrudssygdom, vil Sundhedsstyrelsen reagere, såfremt der opstår tegn på fald i immunitet i fx grupper med kroniske sygdomme mv.

Virusvarianter og mutationer

WHO meldte den 20 maj 2021 på en pressekonference ud, at alle COVID-19 virusvarianter, der på daværende tidspunkt kendes, responderer på de tilgængelige og godkendte vacciner¹¹⁰. WHO har

¹⁰⁷ Antonelli M et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. The Lancet 2021, 1. september. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(21\)00460-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00460-6/fulltext)

¹⁰⁸ Tenforde; Self; Naioti et al. Sustained Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Associated Hospitalizations Among Adults - United States, March–July 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Preprint]. 2021. https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7034e2.htm?s_cid=mm7034e2_w

¹⁰⁹ <https://www.gov.uk/government/publications/phe-duration-of-protection-of-covid-19-vaccines-against-clinical-disease-9-september-2021>

¹¹⁰ Reuters 20. maj 2021. <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/current-covid-vaccines-appear-protective-against-variants-who-europe-says-2021-05-20/>

siden uddybet dette og anført, at selvom et højere antistofniveau synes nødvendigt for at beskytte mod Delta-varianten sammenlignet med fx Alpha-varianten, så beskytter vaccinerne fortsat mod alvorlig sygdom¹¹¹ jf. tidligere afsnit. Imidlertid er der risiko for, at der i fremtiden opstår nye varianter, hvor effektiviteten af vaccinerne er forringet.

Som forventet ud fra viden om lignende vira, er SARS-CoV-2 virus i stadig udvikling, og nye varianter og mutationer opstår hele tiden. Der er internationalt meget stor fokus på overvågning af nye SARS-CoV-2 varianter, især for at holde øje med varianter, der er mere smitsomme, giver anledning til flere tilfælde af alvorlig sygdom og død, eller giver en øget risiko for vaccinesvigt¹¹².

I takt med at flere og flere på verdensplan bliver vaccineret, mens der stadig ses høje smittetal, er risikoen for, at en ny bekymrende variant skulle opstå teoretisk til stede. Det skyldes, at en ny mutation, der netop kan forringe vaccineffektiviteten, vil få en selektionsfordel ift. andre varianter, da den i højere grad vil kunne smitte vaccinerede. Denne fordel bliver mere udtalt, jo flere der vaccineres, hvor ”almindelig” smitsomhed ikke længere er en fordel på samme måde som tidligere. Som nævnt er der for nuværende ingen tegn på, at en sådan variant er på vej. Statens Serum Institut samt Lægemiddelstyrelsen følger løbende udviklingen tæt.

Alle de vacciner, der er godkendt i EU, anvender spike-proteinet fra den oprindelige Wuhan SARS-CoV-2-stamme som antigen. Det vil sige, at det er det oprindelige spike-protein isoleret i 2019, som man danner beskyttelse mod, uanset om man bliver vaccineret med Comirnaty®, Spikevax®, Vaxzevria® eller COVID-19 Vaccine Janssen®. Revaccination vil således også give højere beskyttelse mod dette spike-protein. Foreløbig tyder det på, at, hvis niveauet af antistoffer er højt nok, så er man godt beskyttet også mod Delta-varianten. Det taler for, at en booster vaccination med en EU-godkendt mRNA-vaccine vil være effektiv mod de SARS-CoV-2 varianter, der aktuelt findes i Danmark. I takt med at der opstår nye varianter, kan det imidlertid blive nødvendigt at udvikle vacciner, der anvender andre antigener, som i højere grad er tilpasset de dominerende varianter (såkaldte 2. generationsvacciner). Der foregår forskning på internationalt plan ift. at afdække med hvilke vacciner og hvor ofte, der i fremtiden skal gives revaccination mod COVID-19¹¹³.

Yderligere viden på området

Det danske studie, ENFORCE (*National Cohort Study of Effectiveness and Safety of SARS-CoV-2 vaccines*) undersøger 6.800 vaccinerede deltagers niveau af antistoffer mod SARS-CoV-2, det cellulære respons og indlæggelse som følge af COVID-19 sygdom over en periode på to år. Vaccineeffekt måles som niveau af antistoffer mod coronavirus 0-5 dage inden 2. dosis, samt 3, 5, 12 og 24

¹¹¹ WHO 1. juli 2021, Episode #44 – Delta variant and vaccines. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/media-resources/science-in-5/episode-44---delta-variant-and-vaccines>

¹¹² ECDC. SARS-CoV-2 variants of concern. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>

¹¹³ Tregoning JS, Flight KE, Higham SL et al. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat Rev Immunol.* 2021 Aug 9:1–11. doi: 10.1038/s41577-021-00592-1.

måneder efter første vaccine. Studiepopulationen Data fra ENFORCE kan bruges til at vurdere og begrunde både valg af målgrupper og timing af tilbud om revaccination i en dansk kontekst.

Indtil videre er rapporteret om præliminære resultater fra deltageres første 3-måneders besøg for 65% af studiepopulationen. Her ses det, at hovedparten af deltagerne har et højt antistofrespons tre måneder efter deres første vaccination, som spænder fra omkring 93-98%. For personer i særlig øget risiko for et alvorligt forløb med COVID-19 og personer med komorbiditet, ses der dog et lavere eller fraværende antistofrespons, sammenlignet med studiepopulationen generelt. ENFORCE undersøger dette nærmere, bl.a. ved at foretage analyser stratificeret på alder og komorbiditet, når der foreligger 3-måneders besøgsdata for alle deltagerne. Det skal desuden bemærkes, at de indledende resultater skal tolkes med forbehold, da de er baseret på de første deltagere, der var tilmeldt ENFORCE og dermed også de første, der blev tilbudt vaccination i regi af det generelle program pba. deres øgede risiko for et alvorligt forløb med COVID-19, fx er 30% over 75 år.

ENFORCE forventer, at have analyseret data for alle 3-måneders besøg ultimo oktober og at kunne rapportere om 6-måneders opfølgingsresultater i slutningen af januar 2022. I mellemtiden vil der fortsat leveres månedlige rapporter, herunder data om antistofniveauer og gennembrudsinfektioner. Derudover arbejdes der på at opdatere undersøgelsesprotokollen for nøje at kunne overvåge de deltagere, der modtager en 3. dosis iht. både antistofrespons og evt. bivirkninger.

Sundhedsstyrelsen er i tæt dialog med forskergruppen bag ENFORCE.

Det britiske studie, COV-Boost, som er forankret i regi af National Health Service i UK, begyndte at tilbyde revaccination i videnskabeligt regi i juni 2021, og stiler imod at inkludere ca. 3.000 deltagere. Studiet er støttet økonomisk af den britiske regering, og undersøger hvilke af syv forskellige COVID-19 vacciner, der er mest effektive som booster vaccination, afhængigt af hvilken vaccine der blev brugt som primærvaccination. Foreløbige data fra COV-boost forventes offentliggjort i september 2021, og vil blive brugt som grundlag for de britiske sundhedsmyndigheders vurdering af evt. revaccinationsprogram.

Intensiveret dataovervågning af vaccinationsindsatsen

Sundhedsstyrelsen har iværksat en intensiveret overvågningsindsats af vaccinationsindsatsen og sygelighed som følge af COVID-19. Overvågningen giver detaljeret information om vaccinationstilslutning, immunitet, udviklingen i sygdomsbyrden af COVID-19 baseret på indlæggelsestal, gennembrudsinfektion- og sygdom, belastning af sygehuskapacitet mv. I denne overvågning vil Sundhedsstyrelsen have særligt fokus på gennembrudssygdom, dvs. hvorvidt færdigvaccinerede får COVID-19 sygdom herunder særligt i hvilket omfang der er tale om behandlingskrævende sygdom, og om der er særlige karakteristika ved dem der oplever gennembrudssygdom, herunder alder, risiko-

faktorer, tid fra færdigvaccination m.v. Disse data vil kunne bruges til en løbende vurdering af anbefalinger om revaccination i en dansk kontekst, herunder målgrupper, timing og omfang af revaccination.

8. Tilslutning

Som tidligere nævnt er der generelt en høj tilslutning til det nationale vaccinationsprogram mod COVID-19, særligt i de befolkningsgrupper med størst risiko for et alvorligt forløb af COVID-19. Således er 94,7% af alle personer på 50 år eller ældre påbegyndt vaccinationsforløb, mens dette gælder for mindst 97% blandt personer på 75 år eller ældre. Blandt personer i særlig øget risiko for et alvorligt forløb (den oprindelige prioriteringsgruppe 5) er dækningen 95,3% og blandt personale i sundheds- og ældresektor (den oprindelige målgruppe 4) er dækningen 99,5%.

Sundhedsstyrelsen monitorerer løbende sygdomsbyrden og vaccinationstilslutningen for COVID-19, som afrapporteres på Sundhedsstyrelsens hjemmeside. Af den seneste statusrapport fra september 2021 fremgår bl.a., at tilslutningen blandt de 20-39-årige har udviklet sig i et langsommere tempo, hvilket kan tyde på et lavere incitament for at blive vaccineret mod COVID-19 i denne aldersgruppe eller at der stadig er nogle, som er i tvivl om vaccination¹¹⁴. Endelig er der i blandt unge mellem 20-29 år en væsentlig andel, som for nyligt har været smittet med COVID-19. For at øge tilslutningen blandt denne aldersgruppe er der igangsat en lang række initiativer, som beskrives i den seneste statusrapport. Primærvaccination af så mange som muligt vedbliver at være højt prioriteret i vaccinationsindsatsen.

Forventet tilslutning til et revaccinationsprogram

På samme vis som i det eksisterende vaccinationsprogram, vil Sundhedsstyrelsen tilstræbe en tilsvarende høj tilslutning blandt de, der bliver tilbudt revaccination. Det er samtidig forventningen, at der vil være væsentlig variation i tilslutningen til et revaccinationsprogram på tværs af alders- og målgrupper, hvor personer i øget risiko for et alvorligt forløb med COVID-19 vil ligge i den høje ende, og antageligvis være på nogenlunde samme niveau som i det nuværende program, dvs. omkring 95%. Derimod forventes tilslutningen at være mindre for den yngre, raske del af befolkningen, fordi de vil føle sig beskyttet af den primære vaccination og vil være mindre bekymret og dermed have en lavere incitament til at tage imod en 3. dosis. På den anden side vil formålet med revaccination fortsat være det samme, dvs. at beskytte mod alvorlig sygdom og død, særligt hos personer i øget risiko, samt at understøtte en god epidemikontrol. Det kan derfor antages, at bevæggrundene for at

¹¹⁴Sundhedsstyrelsen, 2021. Statusrapport: sygdomsbyrde og vaccination – COVID-19, influenza og pneumokoksygdom. [Statusrapport: Sygdomsbyrde og vaccination - COVID-19, influenza og pneumokoksygdom - Sundhedsstyrelsen](#)

lade sig vaccinere indledningsvist også vil gøre sig gældende ved udrulningen af et bredere revaccinationsprogram. Derudover vil yderligere viden om den aftagende vaccineinduceret immunitet over tid tilsvarende antages at påvirke danskernes villighed til at lade revaccinere mod COVID-19.

I den seneste afrapportering fra EPINION, som under epidemien løbende har undersøgt danskernes adfærd og holdninger til COVID-19 epidemien for Sundhedsstyrelsen, spørges færdigvaccinerede danskere til deres villighed til at få en booster vaccination, såfremt det er sundhedsmyndighedernes anbefaling¹¹⁵. Overordnet set viser resultaterne en stor villighed og opbakning til revaccination i den danske befolkning. 84 % af de adspurgte angiver, at de vil lade sig vaccinere igen, mens 7 % er i tvivl og 1 % er skeptikere og dermed sikre på, at de ikke vil lade sig vaccinere igen. Samme undersøgelse viser derudover ingen væsentlige forskelle i tilslutningen til et revaccinationsprogram blandt mænd og kvinder, men at der i stedet er en betydelig aldersgradient blandt dem, der er i tvivl om at lade sig revaccinere. For eksempel angiver 14 % af respondenterne mellem 18-34 år, at de er usikre på, hvorvidt de ønsker at blive revaccineret. Blandt personer over 65 år er den andel kun 3 %. Det skal her bemærkes, at de yngre er færdigvaccineret væsentlig senere end den ældre population, hvorfor en 3. dosis aktuelt kan synes mindre nødvendig for denne gruppe. Helt generelt har tidligere undersøgelser foretaget af EPINION dog vist en lavere vaccinationsvillighed hos de unge, sammenlignet med de ældre.

Der er flere faktorer, der spiller ind på vaccinationsvilligheden blandt danskerne. Et studie fra HOPE-projektet har vist, at tillid til sundhedsmyndighederne er en af de faktorer, der har størst betydning for villigheden til at lade sig vaccinere mod COVID-19¹¹⁶. Dertil kommer faktorer som vigtigheden af transparens, fremlæggelse af data og beslutningsgrundlag samt relevant faglig ekspertinddragelse, som alt sammen er med til at sikre og efterfølgende opretholde en høj tillid til vaccinationsprogrammerne.

Baseret på ovenstående er det Sundhedsstyrelsens forventning, at en samlet tilslutning til et bredt revaccinationsprogram kan forventes at ligge i omegnen af 75-95%. Den nedre grænse baseres på en antagelse om mindre velvillighed til at tage imod tilbuddet om revaccination for udvalgte, yngre aldersgrupper og en lignende tilslutning til andre sæsonvaccinationsprogrammer, fx tilslutningen til sidste år influenzavaccinationsprogram på 75%. At revaccination består af én dosis og ikke flere, kan dog være et positivt incitament til at tage imod tilbuddet og dermed tale for, at tilslutningen for de forskellige aldersgrupper vil minde om tilslutningen til første vaccination, om end epidemikontrollen er en anden end ved udrulning af det generelle program. Her sås det, at hele 96% af personer på 85 år eller derover, 97% af de 65-84 årige og 83% personer under 65 år fik første vaccination mod COVID-19. Sidstnævnte grupper dækker dog over væsentlige forskelle i graden af tilslutning, hvilket også er beskrevet ovenfor.

¹¹⁵ EPINION. September 2021. Danskernes adfærd og holdninger i forbindelse med COVID-19 epidemien. Niende måling.

¹¹⁶ HOPE project. 2021. Danskernes adfærd og holdning til coronaepidemien august 2021. Hope Project (hope-project.dk)

9. Immunitet i befolkningen

Induktion af immunitet i befolkningen via vaccination er det mest effektive redskab, ift. at sikre kontrol med en epidemi. I notat af 17. juni 2021 *Vedr. vaccination af børn på 12-15 år*¹¹⁷ beskrev Sundhedsstyrelsen en række teoretiske estimater for befolkningsimmunitet, afhængig af størrelse på målgruppen for vaccination, tilslutning til vaccination, cirkulerende virusvarianter mv.

Den væsentligste ændring af epidemien i Danmark siden notatet af d. 17. juni 2021, er, at den mere smitsomme Delta-variant nu har overtaget fuldstændigt, og er den altdominerende cirkulerende virusvariant. Derudover har Sundhedsstyrelsen 21. juli 2021 anbefalet gravide og ammende at blive vaccineret.

Delta-varianten er ca. dobbelt så smitsom som den tidligere dominerende Alpha-variant. Som antaget i notat af d. 17. juni 2021 vil en situation hvor Delta-varianten er den altdominerende virusvariant, sandsynliggøre, at der vil være behov for at opretholde en høj immunitet, samt evt. yderligere at øge immuniteten i befolkningen, hvis der fortsat skal sikres epidemikontrol. Dette er bl.a. set i andre lande, hvor fremkomsten af Delta-varianten har afstedkommet betydelig stigning i antal smittede med SARS-CoV-2, samt øget sygelighed og død. Man skal dog være påpasselig med direkte at overføre et sådant scenarie til danske forhold, bl.a. grundet forskellig demografi, tilslutning til vaccination og forskelle i kvaliteten i de nationale vaccinationsprogrammer, hvor vi i Danmark i høj grad har holdt os til dokumentationsgrundlaget ift. interval mellem 1. og 2. dosis, samt anvendt de meget effektive EU-godkendte mRNA-vacciner.

Viden fra studier, der undersøger de EU-godkendte mRNA-vacciners effektivitet, viser, at effektiviteten over for Delta-varianten synes at være bevaret, når det kommer til forebyggelse af alvorlig COVID-19 sygdom og død, imens effektiviteten ift. infektion med SARS-CoV-2 synes at være nedsat. Derudover tyder foreløbige data på, at færdigvaccinerede personer, der bliver inficeret med Delta-varianten, fortsat kan have et højt viral load, hvilket øger risikoen for at videregive smitte, jf. vidensgrundlaget i kap. 7.

Derudover har flere studier vist, at niveauet af antistoffer i blodet efter vaccination mod COVID-19 falder over tid, hvorved den beskyttende immunitet mod SARS-CoV-2 også antages at aftage. Vidensgrundlaget antyder, at faldet sker gradvist med tiden siden færdigvaccination og at faldet i beskyttende antistoffer ses i alle aldersgrupper, med den kortestvarende og svageste immunrespons blandt de ældste.

Vi står således i en situation i Danmark, hvor vi har en betydeligt mere smitsom virusvariant, hvor vaccinerne effektivitet ift. at forebygge smittespredning er nedsat, og hvor der samtidig er gået omkring 6-8 måneder, siden de første prioriterede målgrupper blev færdigvaccineret. Dette er alt sammen med til at reducere den inducerede immunitet i befolkningen. Samtidig vil der være en større

¹¹⁷ Sundhedsstyrelsen, 2021. *Vedr. vaccination af børn på 12-15 år*, <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Vedroerende-vaccination-af-boern-paa-12-15-aar>

del af befolkningen, der har opnået erhvervet immunitet, som følge af naturlig infektion med SARS-CoV-2, hvilket bidrager til at øge immuniteten i befolkningen.

Ovenstående ændringer giver anledning til at genbesøge Sundhedsstyrelsens tidligere estimater vedrørende befolkningsimmunitet (se notat af d. 1. juni 2021, *Vedr. vaccination af børn på 12-15 år*).

Beregninger for nuværende immunitet i befolkningen

Nedenfor præsenteres et estimat for den forventede immunitet i befolkningen pr. 1. oktober 2021, hvor det er forventningen, at 90% af den danske befolkning er færdigvaccineret, som følge af udrulningen af det primære, generelle vaccinationsprogram, og hvor Delta-varianten er den dominerende virusvariant.

Det er vigtigt at understrege, at tallene i tabel 3 nedenfor er grove estimater, som grundet det fortsat sparsomme vidensgrundlag, er baseret på en række antagelser, og uden brug af matematisk modellering. Estimerne skal derfor tolkes med forsigtighed (se forbehold nedenfor).

Antagelser

I beregningerne tages der udgangspunkt i en befolkningsstørrelse i Danmark på ca. 5,8 mio. personer, hvoraf alle personer på 12 år og derover er tilbudt vaccination mod COVID-19, svarende til ca. 5,1 mio. personer (88 %).

Som nævnt indledningsvist anvendes et samlet estimat for tilslutning til færdigvaccination på 90%, som er baseret på Sundhedsstyrelsens forventning til tilslutningen til det primære vaccinationsprogram, på befolkningsniveau.

Derudover inddrages der i beregningerne et estimat for, hvor mange i populationen af uvaccinerede, herunder børn på 0-11 år, der har erhvervet immunitet som følge af tidligere infektion med SARS-CoV-2. Resultater fra den nationale prævalens undersøgelse af personer med antistoffer pga. tidligere infektion med SARS-CoV-2, tyder på, at 8,6 % (sikkerhedsinterval (SI): 7,6 - 9,6 %) af den danske befolkning over 12 år, har været smittet med SARS-CoV-2 frem til begyndelsen af juni 2021¹¹⁸. Undersøgelsen fandt en lidt højere seroprævalens på 10% blandt de 20-29-årige. Dog vil børn under 12 år i denne periode i mindre grad have været smittet med SARS-CoV-2, hvorfor et estimat på 8,6% vurderes repræsentativt for den uvaccinerede restgruppe i Danmark.

Da der ikke foreligger valide estimater for vaccineres effektivitet ift. at forebygge smittespredning for Delta-varianten, antages det, at vaccineres effektivitet i forhold til at forebygge infektion med

¹¹⁸ [Resultaterne fra 5. runde af prævalensundersøgelsen med 75.000 udtrukne borgere, uge 19-23, 2021 \(ssi.dk\)](#)

SARS-CoV-2 kan anvendes som proxy herfor¹¹⁹. Som proxy anvendes derfor effektiviteten af Comirnaty®, 14 dage efter 2. dosis, over for infektion med SARS-CoV-2 (Delta-varianten), herunder både asymptomatisk og symptomatisk infektion. Estimatet for Comirnaty® er anvendt, fordi langt størstedelen (85 %) har fået denne vaccine.

Der antages yderligere nogle estimater for fald i immunitet over tid siden færdigvaccination. Her anvendes viden fra en opfølgning på godkendelsesstudiet for Comirnaty®, efter 6 måneder, hvor der beskrives, at vaccineeffektiviteten topper syv dage til to måneder efter 2. dosis, hvorefter effektiviteten falder, med et gennemsnitligt fald på 6% hver anden måned¹²⁰. Til estimering af fald i immunitet antages der derfor et lineært fald på 3% per måned startende 2 måneder efter færdigvaccination. Derudover anvendes viden om den procentvise fordeling i befolkningen ift. tid siden færdigvaccination (se tabel 2).

Tabel 2. Estimeret tid siden færdigvaccination fordelt på befolkningen, og estimater for fald i immunitet over tid

Tid siden færdigvaccination	0-2 mdr.	3-5 mdr.	6-8 mdr.
Population (N)	2.062.513	1.783.752	406.836
Population (%)	48%	42%	10%
Estimat for fald i immunitet pba. PCR-bekræftede gennembrudsinfektioner	0%	3-9%	12-18%

Estimater

På baggrund af ovenstående antagelser kan den forventede immunitet i befolkningen per 1. oktober 2021 således udregnes. Tabel 3 viser, at ca. 5 mio. personer (88% af den samlede befolkning) er tilbudt vaccination mod COVID-19, og målet er, at 90% per 1. oktober er færdigvaccinerede. Hvis der antages en effekt af vaccinerne på forebyggelse af smittespredning på 85,5% (95% CI: 84,9 – 86,1%) over for Delta-varianten, et yderligere fald i immunitet i befolkningen på ca. 2,3% i vaccineeffektivitet, samt der tillægges en naturlig immunitet blandt den uvaccinerede restpopulation på ca. 8,6%, så kan der forventes en samlet immunitet i befolkningen på ca. 67%, hvilket fortsat er på niveau med den samlede immunitet i befolkningen som vurderet i notat af d. 17. juni 2021 vedr. vaccination af børn på 12-15 år.

¹¹⁹ Notat: vaccineeffektivitet for covid-19 vaccinerne Comirnaty®, Spikevax® og Vaxzevria®* i perioden, hvor Alpha og Deltavarianterne har cirkuleret i Danmark. 18. august 2021. <https://www.ssi.dk/-/media/arkiv/dk/aktuelt/nyheder/2021/notat---vaccineeffektivitet-for-covid-19-vaccinerne.pdf?la=da>

¹²⁰ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.28.21261159v1.full.pdf>

Tabel 3. Estimat for immunitet i befolkningen per 1. oktober 2021

	Population der tilbydes vaccination i procent (n)	Andel færdigvaccinerede i procent (n)	Nuværende effektivitet ift. forebyggelse af smittespredning efter færdigvaccination, %	Fald i effektivitet som følge af tidsiden færdigvaccination, %	Effektivitet ift. forebyggelse af smittespredning efter fald over tid, %	Immunitet efter primærvaccination i hele befolkningen, %	Erhvervet immunitet i blandt uvaccinerede, % (n)	Samlet immunitet i befolkningen, %
Status per 6. september 2021	88% (5.073.000)	90% (4.565.700)	85,5% (84,9 – 86,1) (Delta-variant)	Samlet fald (vægtet gennemsnit) = ~ 2,3% i befolkningen*	~ 83,2%	~ 65,9%	8,6% (62.522)	~ 66,6%

* 48% af befolkningen antages at være færdigvaccineret indenfor 0-2 mdr. sv.t. et fald i vaccineffektivitet på 0%, 42% af befolkningen antages at være færdigvaccineret indenfor 3-5 måneder sv.t. et fald i vaccineffektivitet på ca. 3%, og 9% af befolkningen antages at være færdigvaccineret indenfor 6-8 måneder sv.t. et fald i vaccineffektivitet på ca. 12%.

Vurdering af estimat

Ovenstående estimatet for den samlede immunitet i befolkningen er på niveau med den estimerede immunitet i befolkningen per. 17. juli 2021¹²¹, hvilket indikerer, at der på nuværende tidspunkt ikke er sket et generelt fald i den brede befolkningsimmunitet. Der er således for nuværende ikke noget der indikerer, at der er behov for en bred revaccinationsindsats i den samlede befolkning.

Denne situation kan dog på sigt ændre sig, fx hvis der sker en stigning i niveauet af smitte i samfundet, et generelt fald i vaccineeffektivitet over tid på tværs af aldersgrupper, højere grad af gennembrudssygdom på tværs af aldersgrupper mv. Det er således sandsynligt, at der på sigt vil opstå et behov for revaccination af en bredere del af befolkningen.

Der er dog aktuelt behov for mere viden om, hvordan immuniteten falder over tid, særligt efter 6 måneder. Derudover er der en række andre faktorer, der ikke er tilstrækkeligt belyst herunder en bedre forståelse af betydningen af virusvarianter, samt tilstande og sygdomme hos den enkelte, ift. hvordan og i hvilken grad de enkelte faktorer påvirker faldet i immunitet.

Der vil inden for nærmeste fremtid komme mere viden om dette, som vil kunne anvendes til at opdatere estimering af befolkningsimmunitet, som beskrevet i dette afsnit.

Ovenstående estimat for befolkningsimmunitet bør læses med en række forbehold. Først og fremmest er vaccineeffektiviteten for infektion med Delta-varianten (både asymptomatisk og symptomatisk) brugt som proxy for effektivitet ift. forebyggelse af smittespredning. En række studier fra udlandet har vist, at vaccineeffektiviteten overfor asymptomatiske smittetilfælde med Delta-varianten er noget lavere end mod symptomatisk sygdom og betydeligt lavere end mod alvorlig sygdom og død. Nogle studier har også vist, at visse personer med gennembrudsinfektion med Delta-varianten (selv de asymptomatiske) har lige så høj viral load som uvaccinerede personer der smittes med Delta-varianten, og derfor forventeligt smitter i lige så høj grad.

Derudover antages der i beregningerne et 3% fald i vaccineeffektivitet per måned, med start 2 måneder efter 2. dosis. Dette estimat er baseret på data fra PCR-bekræftede gennembrudsinfektioner blandt vaccinerede. Vaccineeffektiviteten overfor alvorlig sygdom og død falder formentlig langsommere end overfor asymptomatisk smitte eller milde forløb. De nøjagtige tidsintervaller er dog fortsat usikre og vil formentlig være forskellige for forskellige aldersgrupper.

Ovenstående kan medføre, at faldet i immunitet i befolkningen overestimeres. Vaccineeffektiviteten påvirkes også af den smitteforebyggende adfærd i samfundet mv. som ligeledes kan medvirke til en fejlestimering af den aftagende vaccineeffektivitet. Derudover vil lav samfundssmitte kunne maskere et fald i immuniteten i mindre grupper.

¹²¹ <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Vedroerende-vaccination-af-boern-paa-12-15-aar>

Endeligt gøres der opmærksom på at estimatet for vaccineeffektiviteten for infektion med Delta-varianten, er baseret på data fra Statens Serum Instituts løbende overvågning af vaccineeffektiviteten, hvorfor dette estimat løbende kan ændre sig. Derudover er estimatet for vaccineeffektivitet for infektion med Delta-varianten behæftet med stor usikkerhed, hvilket underbygges af den gennemgåede litteratur i kapitel 7 (se fx figur 16), der viser at estimatet spænder bredt i den internationale litteratur. Sundhedsstyrelsen følger området tæt og vil opdatere beregninger vedr. immunitet i befolkningen pba. af ændrede estimater i Statens Serums Instituts opgørelser.

10. Forebyggelsespotentialer ved revaccination af udvalgte aldersgrupper

Det mulige forebyggelsespotentialer ved at tilbyde revaccination til udvalgte aldersgrupper kan estimeres på baggrund af en række antagelser om forventninger til epidemi og sygdomsbyrde i en periode, hvor man sammenligner effekten af hhv. primærvaccination vs. revaccination i en given population.

Et muligt forebyggelsespotentialer ved at tilbyde revaccination, er særlig relevant at belyse for de allerældste, nemlig aldersgruppen af personer på 85 år og derover, da denne gruppe udgør den aldersgruppe der er i størst risiko for et alvorligt forløb som følge af COVID-19 sygdom, og samtidig er i størst risiko utilstrækkelig effekt som følge af primærvaccination og/eller risiko for faldende immunitet som følge af tid siden færdigvaccination.

Til sammenligning belyses et tilsvarende forebyggelsespotentialer for de 65-69-årige, der udgør en aldersgruppe, hvor der begynder at ses en øget risiko for et alvorligt forløb som følge af COVID-19, og som i andre vaccinationsprogrammer som fx den årlige vaccination mod sæsoninfluenza, udgør en nedre aldersgrænse for tilbud om vaccination (fraset andre relevante målgrupper som fx gravide, sundhedspersonale og børn).

Antagelser

Til estimering af et muligt forebyggelsespotentialer ved at tilbyde aldersgrupperne revaccination primo oktober, inddrages der i beregningerne hypotetiske estimater for smittetryk blandt aldersgrupperne.

Til illustration af den mulige forebyggelsesgevinst ved revaccination anvendes der således hypotetiske estimater for en uge-incidens på 20, 50 og 100 per 100.000 for begge aldersgrupper, sv.t. en epidemi med en høj incidens og sygdomsbyrde, og modsat en aftagende epidemi grundet fortsat vaccinationseffekt. Derudover antages en sandsynlighed for indlæggelse, svarende til oktober 2020, hvor befolkningen endnu var uvaccinerede, sv.t. 8% for de 65-69-årige og 35% for personer på 85 år eller derover. Selvom eksemplet er hypotetisk, muliggør det at sammenligne effekten af primærvaccination vs. revaccination.

Der antages endvidere en forventet effektivitet af primærvaccination ift. forebyggelse af alvorlig, indlæggelseskrævende COVID-19 sygdom, som følge af infektion med Delta-varianten, på ca. 94,9 % (93,6 – 95,9), jf. Staten Serum Instituts overvågning af vaccineffektivitet¹²²

Da de to aldersgrupper er færdigvaccinerede på forskellige tidspunkter, og der forventes et fald i immunitet over tid, antages der jf. kap. 9 om immunitet i befolkningen, et fald i vaccineffektivitet overfor alvorlig indlæggelseskrævende sygdom på hhv. 12%, sv.t. 6 måneder efter færdigvaccination for personer på 85 år eller derover, og 3%, sv.t. 3 måneder efter færdigvaccination for de 65-69-årige. Dette er baseret på en skæringsdata per 1. oktober 2021. Der forventes et tilsvarende yderligere fald i immunitet for de 65-69-årige fra 3 til 6 måneder. Der er i beregningerne ikke inddraget et estimat for den evt. utilstrækkelig effekt af primærvaccination.

Da hverken Comirnaty® eller Spikevax® endnu har opnået EU-godkendelse af booster dosis, er godkendelsesgrundlaget heller ikke tilgængeligt endnu. Både Pfizer/BioNTech og Moderna anvender non-inferiority analyser for at dokumentere, at effekten efter revaccination er sammenlignelig med effekten efter primærvaccination. I kraft af, at det oplyses at non-inferiority bliver bekræftet i studierne, antages det jf. kap 4 om dokumentation, at den underliggende effekt af en revaccination er sammenlignelig med den effekt, der blev dokumenteret i de store studier, der lå til grund for godkendelsen af de primære vaccinationsregimer. Dermed antages den forventede effekt af revaccination for Comirnaty® er være minimum 95,0% (95% CI: 90,3- 97,6).

Da tilslutningen til vaccination i begge grupper er høj, og der forventes en tilsvarende høj tilslutning til revaccination, anvendes der i nedenstående ikke følsomhedsanalyser til, at illustrere en evt. nedsat tilslutning for revaccination. En evt. let nedsat tilslutning til revaccination forventes ikke at påvirke estimaterne i særlig høj grad, da den andel der evt. fravælger revaccination, vil have en vis beskyttelse i form af den primære vaccination.

Nedenfor i tabel 4 og 5 præsenteres beregningerne for det mulige forebyggelsespotentiale ved at tilbyde revaccination målrettet hhv. personer på 85 år eller derover og personer mellem 65-69 år.

¹²² Statens Serum Institut. 2021. COVID-19 – infektioner efter vaccination. [Covid-19-infektioner efter vaccination \(rapport\) \(ssi.dk\)](https://www.ssi.dk/rapport/2021-09-16-covid-19-infektioner-efter-vaccination)

Tabel 4. Estimer for antal forebyggede indlæggelseskrævende COVID-19 forløb, ved hhv. primærvaccination og revaccination

Aldersgruppe/målgruppe	Samlet population	Incidens per 100.000 per uge	Forventet antal tilfælde af SARS-CoV-2	Forventet andel indlagte på sygehus (hvis uvaccineret), (35% vs. 8%)	Effektivitet ift. alvorlig COVID-19 sygdom (Delta-variant)	Ca. tid siden færdigvaccination, ~ fald i %	Effektivitet ift. alvorlig COVID-19 sygdom efter fald over tid %	Ca. antal forebyggede indlæggelser på sygehus per uge	Effekt ift. alvorlig COVID-19 sygdom efter revaccination (Delta-variant)	Ca. antal forebyggede indlæggelser på sygehus, per uge	
+85- årige	130.000	20	26	9,1	94,9% (93,6 – 95,9)	6 mdr. ~ 12% fald	~ 82,9%	7,5	95,0% (90,3-97,6).	8,6	
		50	65	22,8				18,9		21,7	
		100	130	45,5				37,7		43,2	
65-69 år	320.000	20	64	5,1		3 mdr. ~ 3% fald	~ 91,9%	4,7			4,8
		50	160	12,8				11,8			12,2
		100	320	25,6				23,5			24,3

Tabel 5. Estimer for forebyggelsespotentiale ved tilbud om revaccination til udvalgte aldersgrupper

Aldersgruppe/ Målgruppe	Samlet population	Incidens per 100.000 per uge	Forventet antal ind- lagte på sy- gehus (hvis uvaccine- ret) (35% vs. 8%)	Antal fore- byggede indlæggel- ser på syge- hus, per uge ved pri- mærvacci- nation	Antal fore- byggede indlæggel- ser på syge- hus per uge efter revac- cination	Forebyggelsespotenti- ale ved revaccination i form af indlæggelser per uge
+85-årige	130.000	20	9,1	7,5	8,6	1,1
		50	22,8	18,9	21,7	2,8
		100	45,5	37,7	43,2	5,5
65-69 år	320.000	20	5,1	4,7	4,8	0,1
		50	12,8	11,8	12,2	0,4
		100	25,6	23,5	24,3	0,8

Estimat for personer på 85 år eller derover

Der tages udgangspunkt i en population på 130.000 personer på 85 år eller derover og en ugeincidens på 50 per 100.000. Med udgangspunkt i en uvaccineret population af personer på 85 år og derover vil det betyde, at ca. 65 af de +85-årige kan forventes at teste positivt for SARS-CoV-2 på en uge. Heraf kan ca. 23 forvente at blive indlagt på sygehus. Ved et fald i vaccineeffektivitet som følge af tid siden færdigvaccination på ca. 12% vil vaccineeffektiviteten over for alvorlig indlæggelseskrævende COVID-19 sygdom være på ca. 83%, hvilket vil kunne forebygge ca. 19 af de 23 indlæggelser på sygehus blandt de +85-årige.

Denne forebyggelsesgevinst skal sammenlignes med forebyggelsespotentiallet ved revaccination, hvor der på baggrund af en forventet effekt af vaccinerne på minimum 95,0% (90,3 - 97,6), vil kunne forebygges ca. 22 af de 23 indlæggelser per uge. Der kan således forventes en yderligere forebyggelsesgevinst på ca. 3 indlæggelseskrævende COVID-19 forløb per uge, ved at tilbyde revaccination til personer på 85 år og derover. Der estimeres at risikoen for bivirkninger i denne gruppe vil være lille, jf. kap. 4.

Estimat for personer mellem 65-69 år

For de 65-69-årige tages der udgangspunkt i en population på 320.000 og en ugeincidens på 50 per 100.000. Med udgangspunkt i en uvaccineret population, vil det betyde, at ca. 160 af de 65-69-årige kan forventes at teste positivt for SARS-CoV-2 på en uge. Heraf kan ca. 13 forvente at blive indlagt på sygehus. Ved et fald i vaccineeffektivitet som følge af tid siden færdigvaccination på ca. 3% vil vaccineeffektiviteten over for alvorlig indlæggelseskrævende COVID-19 sygdom være på ca. 92%, hvilket vil kunne forebygge ca. 12 af de 13 indlæggelser på sygehus blandt de 65-69-årige.

Denne forebyggelsesgevinst skal sammenlignes med forebyggelsespotentiallet ved revaccination, hvor der på baggrund af en forventet effekt af vaccinerne på minimum 95,0% (90,3 - 97,6), vil kunne forebygges ca. 12-13 af de 13 indlæggelser per uge. Forebyggelsesgevinsten for de 65-69-årige estimeres således til per primo oktober at være mellem 0-1 indlæggelser

per uge. Denne forebyggelsesgevinst forventes dog at stige efterhånden som tid siden færdigvaccination øges.

11. Samlet faglig vurdering

Formålet med revaccinationsprogrammet er at forebygge alvorlig COVID-19 sygdom og død, samt forebygge smittespredning og epidemiudvikling, således, at der kan sikres en robust og varig epidemikontrol.

I vurderingen af behov og timing for revaccination til udvalgte målgrupper inddrages viden om nedsat effekt af primærvaccination, et fald i vaccineeffektivitet og dermed immunitet over tid, forventet effekt af revaccination, samt viden om forskellige målgruppers risikofaktorer ift. at få et alvorligt forløb som følge af infektion med SARS-CoV-2. Derudover inddrages viden om den forventede effekt og sikkerhed ved revaccination.

Timing af revaccinationsprogrammet er meget afgørende. Det er på den ene side væsentligt med tilstrækkelig viden, inden man igangsætter revaccination, således at man undgår overbehandling og risiko eller gene for den enkelte, samt unødigt ressourceforbrug på samfundsplan. På den anden side bør man heller ikke starte revaccination så sent, at det får betydning for forekomsten af alvorlig sygdom som følge af COVID-19. Viden om fald i immunitet over tid, vaccineeffektivitet, nye virusvarianter mv. skal inddrages i vurderingen af rettidig iværksættelse af revaccination.

I nedenstående gennemgås den faglige vurdering af sygdomsbyrden og dennes alvorlighed, effekten af revaccination holdt op imod mulige skadevirkninger ved revaccination, samt forebyggelsesperspektivet i et befolkningsperspektiv. Derudover gennemgås evt. ulemper ved for tidlig revaccination.

Alvorlighed og sygdomsbyrde

Udrulningen af det generelle vaccinationsprogram mod COVID-19 i Danmark er blevet prioriteret, så de grupper der blev vaccineret først, var de grupper, hvor der er størst potentiale for forebyggelse af alvorlig COVID-19 sygdom, både direkte og indirekte fx ved at sikre robustheden af sundhedsvæsenet. I den faglige vurdering af, hvilke målgrupper der skal tilbydes revaccination, vil det fortsat være vigtigt at sikre rettidig revaccination til de målgrupper, der har den højeste risiko for alvorlig sygdom og død som følge af COVID-19, og som samtidig har den største risiko for at have en utilstrækkelig beskyttelse efter primærvaccination.

Et sygdomsforløb med COVID-19 kan være asymptomatisk, strækkende sig over mild sygdom med begrænsede symptomer, moderat sygdom med udbredte symptomer, som kan kræve

indlæggelse til alvorlig sygdom med kritiske symptomer, som kan kræve behandling på intensiv afdeling og i værste fald medføre død. Risikoen for at få et alvorligt forløb med COVID-19 er mest udtalt blandt personer, der har høj alder og en eller flere tilgrundliggende sygdomme, hvorfor det vil være særlig vigtigt, at de opnår et så dækkende et immunrespons som muligt. Vaccinationstilslutningen i de ældste målgrupper og blandt personer med en særlig høj risiko for et alvorligt forløb med COVID-19, er høj. Imidlertid har ældre, og visse personer med tilgrundliggende sygdomme, den højeste risiko for at have nedsat eller manglende effekt af primærvaccination. Samtidig er de ældste borgere i Danmark blandt de første, der blev tilbudt vaccination, hvilket yderligere øger risikoen for en faldende immunitet over tid.

Aldersfordelingen af personer, der er indlagt med COVID-19, har løbende ændret sig i takt med udrulningen af vaccinationsprogrammet. Aktuelt ses der, efter en lang stabil periode, et let stigende antal indlæggelser blandt færdiggvaccinerede, særligt i de ældre aldersgrupper. Der ses desuden et stigende antal smittetilfælde med SARS-CoV-2 på plejehjem, til trods for, at vaccinationstilslutningen på plejehjemmene er meget høj.

I starten af epidemien beskrev Sundhedsstyrelsen en række sygdomme og tilstande, som vil kunne medføre øget risiko for et alvorligt sygdomsforløb, og eventuelt også en øget dødelighed som følge af COVID-19. Fraset personer med svært nedsat immunforsvar, har overvågningen af epidemien i Danmark, herunder indlæggelseskrævende gennembrudsinfektioner, ikke givet anledning til at antage, at der er grupper svarende til risikogrupperne, der på nuværende tidspunkt ikke er effektivt beskyttede mod et alvorligt forløb med COVID-19 som følge af primærvaccination. Der er dog begyndende forskning der antyder, at komorbiditet kan være en risikofaktor for gennembrudsinfektioner.

Vaccination af personer med svært nedsat immunforsvar udgør en særlig gruppe, som har et utilstrækkeligt immunrespons efter vaccination, fordi de har en sygdom eller får en behandling, der rammer den del af immunforsvaret, der plejer at reagere på en vaccine. Der er evidens for, at en 3. dosis vaccine oven i de to doser, der gives for at færdiggøre det primære vaccinationsregime, kan øge disse patienters immunrespons og derigennem medvirke til at forebygge alvorlige sygdomsforløb. Revaccination af denne gruppe med en 3. dosis mRNA-vaccine (Comirnaty® eller Spikevax®) blev igangsat i uge 36, 2021.

Effekt af revaccination

Vaccinerne mod COVID-19 har vist sig effektive i forhold til at forebygge såvel asymptomatisk smitte som symptomatisk COVID-19 sygdom, herunder indlæggelseskrævende sygdom og død. Overordnet tyder det nuværende vidensgrundlag på, at vaccinerne effektivitet mod alvorlig sygdom og død som følge af infektion med Delta-varianten, er fastholdt på et højt niveau.

På baggrund af det tilgængelige vidensgrundlag er det Sundhedsstyrelsen generelle vurdering, at man som udgangspunkt opnår en vis beskyttende immunitet i mindst 12 måneder¹²³ efter primærvaccination mod COVID-19 (regnet fra 14 dage efter 2. dosis), samt at COVID-19 vaccinerne er i stand til at inducere et kraftigere og mere ensartet immunrespons end naturlig infektion.

Det er dog velkendt, at den vaccineinduceret immunitet, gradvist aftager med tiden efter færdigvaccination, ligesom nogle udviser et utilstrækkeligt immunrespons efter primærvaccination. Derudover har studier vist, at der efter ca. 6 måneder ses et fald i antistofniveauet mod SARS-CoV-2, som både kan forklares ved tid siden primærvaccination, udbredelse af den mere smitsomme Delta-variant og ved ændrede adfærds- og kontaktmønstre. Det er dog fortsat uvist, hvor meget immuniteten falder ud over 6 måneder efter primærvaccination, samt hvor stor forskellen er på tværs af alders- og målgrupper. Det vurderes, at revaccination kan booste immuniteten blandt nogle personer, hvor der er utilstrækkeligt effekt efter primærvaccination, eller hvor der ses et fald i immunitet pga. tid siden primærvaccination.

Da resultaterne af godkendelsesstudierne, der ligger til grund for revaccination, endnu ikke er offentliggjort, kan effekt (og sikkerhed) endnu ikke vurderes ud fra lægemiddelmyndigheders vurderinger af godkendelsesstudierne. Både Pfizer/BioNTech og Moderna oplyser dog, at de har anvendt non-inferiority analyser for at dokumentere, at effekten efter revaccination er sammenlignelig med effekten efter primærvaccination. Fordi der i studierne er påvist non-inferiority (som oplyst af producenterne), er det rimeligt at antage, at effekten af en booster dosis giver en effekt, der er sammenlignelig med, og dermed minimum lige så høj som den effekt, der blev dokumenteret i de store studier, der lå til grund for godkendelsen af de primære vaccinationsregimer, dvs. ca. 95,0% (95% CI 90,3%- 97,6%) for Comirnaty®, og ca. 94,1% (95% CI 89,3%-96,8%) for Spikevax®.

Foreløbige data tyder på, at den yngre del af befolkningen fortsat har en høj beskyttelse af primærvaccination, mod et alvorligt forløb med COVID-19. For disse personer vil effekten af revaccination på sigt, sjældent være forebyggelse af alvorlig COVID-19, men i højere grad forebyggelse af mild/moderat sygdom og deraf følgende sygedage eller evt. langstrakte symptomer/senfølger. Desuden kan revaccination give en større tryghed for nogle af disse borgere, som er nervøse for at videregive smitte til andre eller er nervøse for, om deres primærvaccine virker godt nok og derfor isolerer sig med bl.a. ensomhed og psykisk belastning til følge.

Det vurderes imidlertid (jf. kap 10), at der kan være en forebyggelsesgevinst ved revaccination af den ældste del af befolkningen, særligt for personer på 85 år og derover. Denne gruppe har både en højere risiko for en utilstrækkelig eller nedsat effekt af primærvaccinen, fald i immunitet grundet tid siden færdigvaccination og en særlig høj risiko for et alvorligt forløb, hvis de bliver syge med COVID-19.

¹²³Sundhedsstyrelsen 30. juni 2021. Vedr. immunitet efter vaccination mod COVID-19 og infektion med COVID-19. <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Immunitet-efter-vaccination-mod-COVID-19-og-infektion-med-COVID-19>

På nuværende tidspunkt er det vanskeligt at estimere, hvor stor effekten ift. forebyggelse af alvorlig COVID-19 sygdom vil være ved revaccination af personale i sundheds-, social- og ældresektoren hhv. ved revaccination af hele befolkningen. Samlet vurderes det dog, at det allerede tidligt i revaccinationsindsatsen kan blive relevant at tilbyde revaccination til personale i sundheds-, social- og ældresektoren, som har tæt kontakt til personer med utilstrækkelig vaccineeffekt og en særlig høj risiko for et alvorligt forløb med COVID-19, da revaccination formentlig kan medvirke til at forebygge videregivelse af smitte. Det er dog for nuværende, fortsat usikkert i hvilken grad revaccination af personale i sundheds-, social- og ældresektoren kan forebygge videregivelse af smitte til borgere og patienter i særlig øget risiko for et alvorligt forløb med COVID-19.

Fra set personer med særlig nedsat immunforsvar, er der samlet set ikke noget der tyder på, at der skulle være en betydende og aldersafhængig risikogruppe, der på nuværende tidspunkt ikke er effektivt beskyttet af COVID-19 vaccinerne. På baggrund af løbende monitorering af vaccineeffektiviteten i regi af Statens Serum Institut, og Sundhedsstyrelsens egen overvågning af epidemien, herunder hvilke grupper der bliver indlagt grundet gennembrudssygdom, vil Sundhedsstyrelsen reagere, såfremt der opstår tegn på fald i immunitet blandt personer med andre sygdomme og tilstande.

De gavnlige virkninger ved revaccination varierer således på tværs af alders- og målgrupper. Fordelene vurderes for nuværende at være størst for de allerældste aldersgrupper, hvor der forventes en vis nedsat effekt af det primærvaccination grundet høj alder og højere grad af komorbiditet, samt et fald i immunitet som følge af tid siden færdigvaccination.

Mulige bivirkninger ved vaccination

Mod det mulige forebyggelsespotentiale på individuelt- og befolkningsniveau skal opvejes, at risikoen for eventuelle bivirkninger ved revaccination bæres af den enkelte. Der foreligger gode og rigelige data, både fra Danmark og internationalt, som viser, at primærvaccination med de EU-godkendte mRNA-vacciner er sikker og ikke behæftet med en uacceptabel risiko for bivirkninger. Dette gør sig gældende både på tværs af aldersgrupper generelt og på tværs af komorbiditet. Derudover viser den nationale udrulning af det generelle vaccinationsprogram mod COVID-19, at kun ganske få personer ikke tåler det primære vaccinationsregime med de EU-godkendte mRNA vacciner.

Datagrundlaget for sikkerheden ved revaccination med en EU-godkendt mRNA vaccine er mere begrænset. Det skyldes dels, at godkendelsesstudierne fortsat er under EMAs vurdering. Dermed er den eneste offentligt tilgængelige information om bivirkninger i studierne den information, som producenterne har udsendt i pressemeddelelser samt FDAs vurdering. Men selv efter offentliggørelse af EMAs datagrundlag forventes dokumentationen for sikkerheden

ved revaccination at være mere begrænset. Lægemiddelmyndighederne har ændret kravene til dokumentation af både effekt og sikkerhed siden godkendelsen af de primære vaccinationsregimer mod COVID-19. En af årsagerne er, at dobbeltblindede lodtrækningsforsøg i lige så stor skala som oprindeligt bliver vanskeligere og til dels uetiske at gennemføre, nu hvor effekten af vaccinerne mod COVID-19 er så veletableret. Men det skyldes også erfaringen fra udvikling af andre vacciner, hvor effekten demonstreres tilstrækkeligt gennem sammenlignende analyser af stigning i antistofniveauer. Hvis der i studierne ses en sammenlignelig stigning i antistofniveauer, kan der også forventes en sammenlignelig beskyttende effekt mod sygdom. Det betyder, at studier vedr. revaccination kan gennemføres med langt færre studiedeltagere. Men det betyder også, at beskrivelsen af bivirkninger bliver mindre fyldestgørende, når antallet af studiedeltagere reduceres. Lægemiddelmyndighederne vurderer dog, at sikkerheden ved revaccination er tilstrækkeligt dokumenteret trods færre studiedeltagere, og at det er rimeligt at antage, at skadevirkningerne vil være sammenlignelige med dem, der er set efter primær-vaccination med de samme vacciner, hvis nye sikkerhedssignaler ikke dukker op.

Som ved de primære vaccinationsregimer forventes det derfor, at de mest almindelige skadevirkninger ved revaccination med Comirnaty® og Spikevax® vil være lokale reaktioner på indstiksstedet samt forbigående almene symptomer som fx feber, hovedpine og muskel- og ledsmerter. Studierne af booster vaccine er ikke store nok til at muliggøre en vurdering af sjældne bivirkninger. Hvorvidt skadevirkningerne vil forekomme med samme hyppighed som ved de primære vaccinationsregimer, vides ikke med sikkerhed.

Hvis der er tale om revaccination af personer med sygdomme eller tilstande, der gør, at de har et nedsat immunforsvar fx personer i behandling med immunsupprimerende lægemidler eller personer med høj alder skønnes risikoen for skadevirkninger begrænset. Det skyldes, at de umiddelbare skadevirkninger især skyldes immunsystemets reaktion på vaccinen, og hvis disse personers immunsystem som udgangspunkt reagerer mindre, må også de umiddelbare skadevirkninger forventes at være mindre. Hvis der er gået lang tid siden den primære vaccination, kan en lignende situation gøre sig gældende, idet sådanne personers immunsystem trods en robust immunreaktion umiddelbart efter den primærvaccination kan have en faldende grad af immunitet. Det bevirker, at immunsystemet ikke længere kan reagere lige så hurtigt og kraftigt som kort tid efter primærvaccinationen, og det kan bidrage til at reducere skadevirkningerne. Omvendt er det forventningen, at personer med normalt immunforsvar, der revaccineres kort tid efter deres primære vaccinationsregime, vil have en forøget risiko for at opleve skadevirkninger.

Der er således ikke teoretisk grund til at tro, at revaccination vil være skadelig eller vil give anledning til nye eller alvorlige bivirkninger ud over dem, der er kendt fra det primære vaccinationsregime. Der forventes altså risiko for umiddelbare bivirkninger omkring tidspunktet for vaccination fx ømhed på indstiksstedet, feber, hovedpine mv., og en meget lille risiko for alvorligere bivirkninger som anafylaksi, myokarditis mv., som også er beskrevet i tilknytning til de primære vaccinationsregimer. Foreløbige data vedr. revaccination af udvalgte grupper

fortrinsvis personer med svært nedsat immunforsvar har ligeledes vist, at de har tålt 3. dosis godt.

Forebyggelsespotentiale i et befolkningsperspektiv

På nuværende tidspunkt er der god kontrol med COVID-19 epidemien i Danmark. De fleste færdigvaccinerede har en god beskyttelse mod et alvorligt sygdomsforløb og størstedelen af indlæggelserne med COVID-19 ses blandt uvaccinerede personer. Det er fortsat en prioritet at sikre primærvaccination af en så stor del af befolkningen som muligt for herigennem at forebygge alvorlig COVID-19 sygdom og øge immuniteten i befolkningen.

I september 2021 er samfundsrestriktionerne udfaset. Det forventes, at der fortsat vil være en ændret adfærd i befolkningen i form af basal smitteforebyggelse som håndhygiejne, at blive hjemme, hvis man er syg, ændrede kontaktmønstre for nogle mv. I fravær af smitteforebyggende samfundsrestriktioner, kan der være behov for en højere grad af immunitet i befolkningen, hvis epidemikontrol skal bevares. Derudover vil efterårs- og vintersæsonen formentlig bevirke en stigning i smitte.

Fortsat epidemikontrol afhænger af graden af immunitet (herunder vaccineeffektivitet) i befolkningen mod de til enhver tid cirkulerende virusvarianter og (fravær af) smitteforebyggende adfærd. Formålet med at have kontrol med epidemien er, gennem forebyggelse af smitte, at beskytte de personer i befolkningen, der ikke har immunitet mod COVID-19. Der ses inter-individuelle forskelle i immunresponsen efter vaccination og ikke alle udvikler immunitet selvom de er færdigvaccineret. Desuden vil der være personer, der ikke ønsker vaccination, personer, der pga. høj alder har nedsat eller faldende effekt af vaccinen eller personer med et svært nedsat immunforsvar, der ikke udvikler beskyttende immunitet efter vaccination. Disse personer kan være beskyttet af befolkningens immunitet.

Det er usikkert, hvor meget fald i immunitet pga. tid siden primærvaccination påvirker immuniteten på befolkningsniveau og dermed risikoen for at videregive smitte til andre. Det er derfor svært at estimere, hvor stor effekt revaccination vil have på den samlede immunitet i befolkningen. Ud fra Sundhedsstyrelsens estimater i kap. 9 er der for nuværende ikke behov for en bred revaccinationsindsats af den samlede befolkning. Der kan dog på sigt være behov for at øge immuniteten i befolkningen for at forebygge smittespredning.

Ulemper ved for tidlig revaccination

Timing af revaccination er afgørende for at sikre den bedst mulige effekt af revaccination, samt fortsat tilslutning og tillid til vaccinationsprogrammet. Det er således vigtigt, at revaccination hverken sker for tidligt eller for sent med den risiko at det får betydning for forekomsten af alvorlig sygdom som følge af COVID-19.

Derudover er det væsentligt at igangsættelse af revaccination sker på et solidt dokumentationsgrundlag med klare sundhedsfaglige begrundelser. Der bør således ikke tilbydes revaccination uden et klart sundhedsfagligt behov, da det dels medfører mulig overbehandling med risiko for bivirkninger og samtidig en ikke ubetydelig risiko for at befolkningens opbakning til revaccination falder. Data fra HOPE har gentagne gange vist, at det er afgørende for befolkningens tillid til vacciner, at der foreligger en klar sundhedsfaglig begrundelse for vaccination. Derudover er det væsentligt, at der forud for en bredere revaccinationsindsats ligger en godkendelse fra lægemiddelmyndighederne.

Der er ikke for nuværende viden om hvilket tidspunkt for revaccination, der giver den bedste beskyttelse. Selvom revaccination givetvis vil betyde en umiddelbar forøgelse af antistoffer, som på den korte bane mere effektivt vil beskytte mod at blive smittet med SARS-CoV-2, er det uklart, om det også er en fordel på længere sigt. Timing af revaccination kan således have betydning for den immunologiske effekt af revaccination. Ud fra en teoretisk betragtning kan der være en fordel ved et længere interval mellem 2. og 3. stik med det formål, at øge kroppens respons på vaccination og dermed øge den inducerede immunitet.

12. Plan for revaccination mod COVID-19

Sundhedsstyrelsen anbefaler, at udrulningen af et fremadrettet revaccinationsprogram sker trinvist, under løbende vurdering af vidensgrundlaget og monitorering af den danske epidemi.

Første fase af revaccinationsprogrammet er delvist igangsat idet personer med svært nedsat immunforsvar og plejehjemsbeboere allerede nu tilbydes en 3. dosis. Det er en forudsætning for en generel udrulning af revaccinationsprogrammet, at der foreligger en godkendelse af vacciner til brug for revaccination.

Da der endnu ikke foreligger en EMA-godkendelse af revaccination, vil der indtil videre fortsat være tale om off-label vaccination. På baggrund af oplysninger om dokumentationsgrundlaget i Pfizers og Modernas ansøgninger om godkendelse af booster vaccination, er det forventningen, at den generelle befolkning vil blive anbefalet revaccination med fuld dosis Comirnaty® (30 µg) eller halv dosis Spikevax® (50 µg). Det er Sundhedsstyrelsens anbefaling, at disse doser anvendes til revaccination fremadrettet, fraset situationer hvor særlige dosishensyn beskrives (fx 3. dosis til personer med meget svækket immunforsvar).

Det er Sundhedsstyrelsens vurdering at revaccinationsindsatsens første fase yderligere skal målrettes de ældste aldersgrupper, der både har en høj risiko for en nedsat effekt af primærvaccination og/eller fald i immunitet grundet tid siden færdigvaccination, og som samtidig har en høj risiko for et alvorligt forløb hvis de bliver syge med COVID-19. Det forventes, at forebyggelsespotentialer ift. at beskytte mod alvorlig COVID-19 sygdom og død vil være størst blandt disse personer.

En godkendelse forventes i løbet af oktober 2021, hvorefter revaccination af øvrige målgrupper kan iværksættes.

I den næste fase af revaccinationen er det Sundhedsstyrelsens vurdering at der kan tilbydes bredere revaccination til borgere på 65 år og derover, ligesom det forventeligt vil være relevant at tilbyde revaccination til udvalgte grupper (fx udvalgt sundheds- og plejepersonale med kontakt til personer i særlig risiko for et alvorligt forløb med COVID-19) mhp. at forebygge videregivelse af smitte til dem, der ikke har beskyttende immunitet mod COVID-19, men som derimod kan være beskyttet af andres immunitet.

Fra set personer med svært nedsat immunforsvar, forventes de fleste personer med andre sygdomme og tilstande at være godt beskyttet af primærvaccination. Sundhedsstyrelsen vil løbende monitorere bl.a. indlæggelsestal mhp. at vurdere, om der ses en overhyppighed af indlæggelser og behov for revaccination.

Derudover vil der ske en løbende faglig vurdering vedrørende revaccination af en bredere dele af befolkningen, med det formål at forebygge smittespredning og epidemiudvikling og sikre en robust og varig epidemikontrol i Danmark uden brug af restriktioner og tiltag, der har store afledte konsekvenser for samfundsøkonomi, trivsel og sundhedsvæsenet.

Ved den løbende vurdering af, om en målgruppe skal tilbydes revaccination, vægtes forebyggelsespotentialitet og den gavnlige effekt over for sikkerhed ved revaccination. Der er endnu kun sparsomme data vedr. sikkerhed ved revaccination. Der er dog aktuelt ikke væsentlige bekymringer ift. sikkerhed ved revaccination, men det er forventningen, at særligt yngre personer med et normalt immunforsvar, der revaccineres kort tid efter de er færdigvaccineret, vil have en forøget risiko for at opleve bivirkninger. For de yngre aldersgrupper hvor det nuværende forebyggelsespotentialitet ved revaccination er mindre og tiden siden primærvaccination kortere, vurderes det sikkert at afvente yderligere sundhedsfaglig dokumentation før revaccination evt. iværksættes. Det er forventningen at vi over de kommende måneder vil få et betydeligt mere solidt dokumentationsgrundlag vedrørende sikkerheden ved revaccination (se kap. 13 om videre proces).

På baggrund af ovenstående anbefaler Sundhedsstyrelsen, at følgende målgrupper tilbydes revaccination som de første:

- **Revaccination af personer med svært nedsat immunforsvar, iværksat uge 36**

Et tilbud om revaccination til denne gruppe beror på, at personer med svært nedsat immunforsvar har betydeligt nedsat effekt af vaccination mod COVID-19 og samtidig har en særligt øget risiko for et alvorligt forløb med COVID-19. Der er nogen evidens for, at en 3. dosis vaccine kan øge disse patienters immunrespons og Sundhedsstyrelsen vurderer, at forebyggelsespotentialitet opvejer risikoen for mulige bivirkninger.

Revaccination sker off-label (dvs. uden for godkendelsesgrundlaget) ud fra en lægefaglig vurdering af, om fordele ved vaccination opvejer de mulige risici, hvilket vurderes at være tilfældet for størstedelen af målgruppen.

- **Revaccination af personer på plejehjem, iværksat uge 36**

Et tilbud om revaccination til denne gruppe beror på, at personer med høj alder har en højere risiko for at have nedsat eller manglende effekt af vaccinen samt en særlig øget risiko for et alvorligt forløb med COVID-19. Personer på plejehjem har vanskeligt ved at beskytte sig mod evt. smitteudbrud. Samtidig var plejehjemsbeboerne blandt de første, der blev færdigvaccineret. Sundhedsstyrelsen vurderer, at forebyggelsespotentialet opvejer risikoen for mulige bivirkninger.

Revaccination sker off-label (dvs. uden for godkendelsesgrundlaget) ud fra en lægefaglig vurdering af, om fordele ved vaccination opvejer de mulige risici, hvilket vurderes at være tilfældet for størstedelen af målgruppen.

- **Revaccination af personer på 85 år og derover**

Et tilbud om revaccination til denne gruppe beror på, at personer med høj alder har en højere risiko for at have nedsat eller manglende effekt af vaccinen samt en særlig øget risiko for et alvorligt forløb med COVID-19.

Sundhedsstyrelsen vurderer således, at der allerede nu er et betydeligt forebyggelsespotentialt ved at tilbyde revaccination til de +85-årige, og at forebyggelsespotentialt opvejer risikoen for mulige bivirkninger.

Ud fra et forsigtighedsprincip og et ønske om at sikre rettidigt revaccination af en aldersgruppe, der har en særlig høj risiko for alvorlig sygdom og død som følge af COVID-19, igangsættes således revaccination af personer på 85 år og derover tidligst 6 måneder efter færdigvaccination svarende til opstart primo oktober 2021. Revaccination af denne aldersgruppe kan ske off-label.

Dernæst anbefaler Sundhedsstyrelsen følgende foreløbige plan for revaccination af øvrige befolkningsgrupper, hvor den endelige timing afhænger af yderligere data særligt i forhold til fald i immunitet i de pågældende grupper og bivirkninger, samt at der foreligger en EU-godkendelse af vaccinerne til brug for revaccination:

- **Revaccination af personer mellem 65-84 år**

Et tilbud om revaccination til denne gruppe beror på, at man fra omkring de 65 år ser en begyndende, øget risiko for et alvorligt forløb som følge af COVID-19. Risikoen for et alvorligt forløb med COVID-19 stiger med stigende alder og er størst for perso-

ner med komorbiditet. Aldersgrænsen på 65 år anvendes også i andre vaccinationsprogrammer som fx den årlige vaccination mod sæsoninfluenza og tilbud om vaccination mod lungebetændelse (pneumokokker).

Sundhedsstyrelsen vurderer, at der er et forebyggelsespotentiale ved at tilbyde revaccination til personer på 65-84 år, samt at forebyggelsespotentialet opvejer risikoen for mulige bivirkninger.

For nuværende ses der ikke tydelige tegn på fald i immunitet for denne aldersgruppe, og det er endnu uafklaret, præcist hvilket tidsinterval siden primærvaccination, der vil sikre den bedst mulige effekt af revaccination (fx 6, 9 eller 12 måneder efter primærvaccination). Der er således behov for yderligere viden vedrørende fald i immunitet siden færdigvaccination for denne aldersgruppe, samt yderligere dokumentation vedr. effekt ved revaccination, før der kan træffes endelig beslutning om, hvornår aldersgruppen tilbydes revaccination. Dertil skal nævnes, at de 65-84-årige er en relativt stor gruppe med et stor aldersspænd og dermed tilsvarende forskelle i fald i immunitet over tid. Hovedparten af aldersgruppen er færdigvaccineret over en periode på ca. fire måneder fra april-juli 2021.

Endelig beslutning ift. timing af revaccination i denne gruppe vil forventeligt træffes medio oktober 2021. Der lægges dog allerede nu en konkret plan for revaccination af de 65-84-årige i perioden oktober til december 2021, således at man kan gå i gang umiddelbart ved behov. Da de ældste i gruppen er færdigvaccineret i begyndelsen af april, vil de blive tilbudt revaccination først, forventeligt i oktober. Såfremt EU-godkendelsen trækker ud kan de ældste i denne gruppe evt. vaccineres off-label.

- **Revaccination af personale i sundheds-, social- og ældresektoren**

Et tilbud om revaccination til personale i sundheds-, social- og ældresektoren vil bero på, at sundhedspersonale, særligt frontpersonale, med høj eksponering til smitte og kontakt med personer i øget risiko for et alvorligt forløb med COVID-19, var blandt nogle af de første, der blev tilbudt vaccination mod COVID-19. Generelt forventes den enkelte at have en høj effekt af primærvaccination og immuniteten forventes at falde langsommere blandt denne gruppe, end i de ældre aldersgrupper. Det må dog antages, at der i gruppen vil være et vis fald i immunitet pga. tid siden vaccination, hvilket kan føre til gennembrudsinfektioner og dermed en risiko for at videregive smitte til personer i særlig øget risiko for et alvorligt forløb med COVID-19.

Sikkerheden ved revaccination af denne gruppe bør belyses yderligere, da der overvejende er tale om yngre personer under 65 år, hvor der kan være en potentiel risiko for et øget immunrespons ved revaccination og dermed en større forekomst af bivirkninger.

Endelig anbefaling vedr. timing af revaccination for denne gruppe afventer således yderligere viden, der dels kan belyse fald af immunitet over tid for personer under 65 år og dels sikkerhed ved revaccination af yngre med et stærkt immunrespons på vaccination. Det er Sundhedsstyrelsens forventning, at denne gruppe vil have en vis beskyttende immunitet i mindst 12 måneder efter primærvaccination, men grundet risikoen for at videregive smitte til personer i øget risiko for et alvorligt forløb ved COVID-19, kan der ud fra et forsigtighedsprincip, være behov for tidligere revaccination.

Endelig stillingtagen til, hvornår denne gruppe skal tilbydes revaccination, vil forventeligt ske i oktober 2021. Der planlægges efter, at man kan gå i gang umiddelbart, såfremt der fremkommer viden, der tilsiger, at der er behov for revaccination.

- **Revaccination af personer under 65 år i øget risiko for alvorligt forløb med COVID-19**

For personer i øget risiko under 65 år kan deres sygdom eller igangværende behandling potentielt medføre en grad af nedsat effekt af primærvaccination. Desuden har disse personer en øget risiko for et alvorligt forløb, hvis de bliver syge med COVID-19. Revaccination af personer med svært nedsat immunforsvar enten som følge af sygdom eller som følge af behandling er påbegyndt. Det vurderes løbende, om der bør tilføjes yderligere personer til denne gruppe.

Før der kan træffes endelig beslutning om, hvornår gruppen som helhed tilbydes revaccination, er der behov for yderligere viden vedrørende fald i immunitet siden færdigvaccination for denne gruppe, herunder yderligere viden om hvordan visse sygdomme og tilstande påvirker den enkeltes immunitet. Der er desuden behov for yderligere dokumentation vedr. sikkerhed ved revaccination,

Endelig stillingtagen, til hvornår den samlede gruppe kan påbegynde revaccination, vil forventeligt ske i oktober, når der foreligger yderligere viden vedrørende effekt og sikkerhed. Der planlægges efter, at man kan gå i gang umiddelbart, såfremt der fremkommer viden, der tilsiger, at der er behov for revaccination.

- **Revaccination målrettet den øvrige befolkning**

Det er Sundhedsstyrelsens forventning, at den øvrige danske befolkning på sigt vil tilbydes revaccination mod COVID-19 og at dette tidligst bliver aktuelt i 2022.

Der afventes yderligere viden vedrørende effekt og sikkerhed, samt en antydning af en faldende immunitet på befolkningsniveau, før der er grundlag for en bred anbefaling om revaccination.

13 . Videre proces

Dette notat beskriver den faglige vurdering ift. igangsættelse af revaccination mod COVID-19 baseret på den viden der på nuværende tidspunkt er til rådighed. I den kommende tid er det forventningen at viden på området vil blive betydeligt større, både fra publicerede danske og internationale studier og fra data fra den danske overvågning af epidemien. Notatet beskriver således en plan som gradvist vil blive mere præcis i de kommende måneder i takt med, at vidensgrundlaget udbygges.

Mere specifikt afventer Sundhedsstyrelsen yderligere viden til, at belyse en række afgørende parametre, herunder betydningen af fald i immunitet over tid efter færdigvaccination på tværs af befolkningsgrupper, omfanget af gennembrudssygdom, samt risikoen forbundet med virusvarianter og mutationer ift. nedsat effektivitet af vaccinerne.

Særligt det danske ENFORCE-studie kan være med til at afklare ovenstående nærmere, ligesom internationale studier tilsvarende forventes at offentliggøre deres resultater på området i de kommende måneder, herunder det britiske COV-Boost. Samtidig forventes det, at der i oktober 2021 vil foreligge en EU-godkendelse af vaccinerne til brug for revaccination mod COVID-19 efter primærvaccination.

Timing af revaccination i en gruppe er afgørende for at finde den mest optimale balance mellem gavnlige og skadelige virkninger. Sundhedsstyrelsen har derfor foranlediget, at der igangsættes et registerstudie i regi af Statens Serum Institut, hvor bivirkninger knyttet til 2. stik med en EU-godkendt mRNA-vaccine sammenlignes hos tidligere COVID-19 smittede og ikke-smittede. Den gruppe der har været smittet forud for 2. stik vil i forbindelse med den infektion have fået boostet deres immunitet. Dermed kan deres reaktion efter 2. dosis tages som udtryk for hvilke bivirkninger, der kan forventes efter en 3. dosis. Selvom dette studie ikke er specifikt designet til at dokumentere sikkerheden af revaccination, forventes det at kunne støtte beslutningen om, hvorvidt revaccination skal anbefales til større grupper i befolkningen. Derudover vil der komme sikkerhedsdata fra ibrugtagning af en 3. dosis i andre lande som f.eks. USA og Israel. Sundhedsstyrelsen vil endvidere løbende følge den nationale overvågning af bivirkninger af vaccination på befolkningsniveau, ligesom data fra ENFORCE studiet forventes at bidrage med viden om graden af antistofniveauer, der opnås efter revaccination.

Alt dette vil Sundhedsstyrelsen løbende drøfte med den nedsatte faglige ekspertgruppe for revaccination og i samråd vurdere det voksende vidensgrundlag og tendenser i den intensive-rede danske overvågning af epidemien for, at kunne yderligere kvalificere, hvornår og i hvilket omfang den foreløbige plan for revaccination skal effektueres.

Bilag 1. Relevante studier om booster vaccination

Sundhedsstyrelsen har per 1. september 2021 foretaget en systematisk litteratursøgning for at identificere relevante studier af effekt og sikkerhed af en booster dosis til ikke-højrisiko populationer¹²⁴. Der er identificeret tre studier af booster vaccination blandt ikke-højrisiko populationer, som beskrives nedenfor. Der er efterfølgende, per 18 september 2021, blevet foretaget en opdateret systematisk litteratursøgning. Der blev ikke identificeret yderligere studier af booster dosis til ikke-højrisiko populationer.

Et retrospektivt kohorte + matched case-kontrol studie undersøgte risikoen for COVID-19 infektion efter to og tre doser Comirnaty®¹²⁵. Studiet er endnu kun i preprint. Studiepopulationen var personer over 40 år. I alt 149.379 personer havde fået to doser (gennemsnit 53,6 år, 56,2% kvinder), mens 32.692 personer havde fået 3 doser (68,2 år, 53,5% kvinder).

Der var i alt 8.285 (5,5%) positive tests ud af 149.379 total tests i gruppen, som fik to doser, og 1.188 positive tests (3,6%) ud af 32.697 total tests i gruppen som fik tre doser. Dermed nedsatte tre doser risikoen (odds) for COVID-19 efter 7-13 dage med odds ratio 0,52 (95% CI 0,46-0,58) og efter 14-20 dage med odds ratio 0,21 (95% CI 0,16-0,28). Udtrykt som marginal effekt ($100\% * (1 - (\text{odds Ratio}))$) efter syv dage: 3% (95% CI -5%-10%), 7-13 dage: 48% (95% CI 42%-54%), og 14-20 dage: 79% (95% CI 72%-84%).

For personer, der havde fået 3. stik, fandtes en reduceret risiko for COVID-19 infektion med stigende alder. Især ældre personer ≥ 80 år havde nedsat risiko for COVID-19 sammenlignet med 40-49-årige (odds ratio 0,69, 95% CI 0,64-0,75). Kvinder der har modtaget 3. stik havde nedsat risiko for COVID-19 infektion (odds ratio 0,8, 95% CI 0,77-0,83) sammenlignet med mænd. Derimod fandt man en lille øget risiko for COVID-19 infektion for overvægtige personer (BMI ≥ 30) (odds ratio 1,19, 95% CI 1,15-1,24), for personer med diabetes (odds ratio 1,23, 95% CI 1,17-1,24), for immunsupprimerede personer (odds ratio 1,11, 95% CI 1,02-1,21), og personer med kardiovaskulære sygdomme (odds ratio 1,16, 95% CI 1,04-1,28).

Et prospektivt kohortestudie undersøgte effekten af booster dosis med Comirnaty®¹²⁶. Studiet er endnu kun i preprint. Studiepopulationen var personer over 60 år. I alt 1.144.690 personer, der havde modtaget to eller tre vaccine doser, blev inkluderet. Gruppen, som fik tre stik, var relativt ældre end gruppen, der fik to stik (60% vs. 47% var over 70 år).

Der blev opgjort i alt 4.018.929 person dage i risiko blandt dem, som fik to stik, og 3.351.598 person dage i risiko blandt dem, som fik tre stik. Startende 12 dage efter afsluttet vaccination

¹²⁴ Sundhedsstyrelsen. Sagsnummer 05-0600-1090

¹²⁵ Patalon Tal et al. Short term reduction in the odds of testing positive for SARS-CoV-2; a comparison between two doses and three doses of the BNT162b2 vaccine. Preprint 31. August 2021. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.29.21262792v1.full.pdf>

¹²⁶ Bar-On et al. BNT162b2 vaccine booster dose protection: A nationwide study from Israel. Preprint 27. August 2021. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.27.21262679v1.full.pdf>

med hhv. 2. eller 3. stik udviklede 0,09% (n=3473) en infektion i gruppen, som havde fået to stik, og 0,009% (n=313) en infektion i gruppen, som havde fået tre stik. Dette fund medførte konklusionen, at tredje vaccinstik nedsatte risikoen for COVID-19 infektion 11,4 gange (relativ risiko, 95%CI 10-12,9).

Et studie i Israel indsamlede og analyserede retrospektivt over 11.000 kvantitative PCR prøver for at bestemme viralt load¹²⁷. Indsamlingsperioden var fra 28. juni 2021 til 24. august 2021, og i denne periode var Delta-varianten dominerende i Israel. Der blev brugt prøver fra personer over 20 år. Disse test-data blev krydset med vaccine-data. Dermed blev der identificeret i alt 1.910 infektioner blandt uvaccinerede, 9.734 gennembrudsinfektioner blandt vaccinerede, der havde modtaget 2 doser, og 245 gennembrudsinfektioner blandt vaccinerede, der havde modtaget 3 doser.

Via multivariabel lineær regression blev der justeret for køn, alder og kalenderdato. De fandt, at til trods for, at Delta-varianten dominerede, havde personer, der havde modtaget 2 doser men blev smittet, lavere viralt load 1 måned efter vaccination sammenlignet med uvaccinerede (koefficienten for antal nødvendige cyklusser for at detektere virus (Ct) var 4,1 (95%CI: 1,6-6,6)). Ligeledes var der reduceret viralt load 2 måneder efter vaccination sammenlignet med uvaccinerede (koefficienten for Ct var 0,7 (95% CI: 0,1-1,3)). Men beskyttelsen mod højt viralt load var helt aftaget 6 måneder efter vaccination. De fandt dog også, at den aftagende effekt mod højt viralt load kunne modvirkes og effekten genetableres med en booster vaccine (booster vaccine var associeret med 2,2 (95% CI: 1,6-2,9) øgning af Ct, hvilket korreponderer til en 4-gange reduktion i viralt load.

Forfatterne konkluderede, at 2 doser vaccine initialt reducerer viralt load effektivt, men at effekten aftager over tid. Det er dog muligt at øge effekten igen via en booster vaccine.

Foruden ovenstående er der identificeret protokoller fra 3 igangværende studier af booster dosis i ikke-højrisiko¹²⁸. Det kan altså forventes, at der over tid vil tilvejebringes yderligere evidens vedrørende booster vaccination.

1. Studie ID: ISRCTN73765130, 2021, UK

Arbejdstitel: Evaluating COVID-19 Vaccination Boosters

Titel: A randomised, phase II UK multi-centre study to determine reactogenicity and immunogenicity of booster vaccination against ancestral and novel variants of SARS-CoV-2

Start: 01/06/2021; **Forventet afslutning:** 01/08/2022

Antal studiedeltagere: 2886

Studiedesign: Three-stage multicentre single-blinded randomized adaptive phase II non-inferiority study (Prevention)

Population: alder (≤ 70 år)

¹²⁷ Levine-Tiefenbrun M et al. Viral loads of Delta-variant SARS-CoV-2 breakthrough infections following vaccination and booster with the BNT162b2 vaccine. Preprint 1. september 2021. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.29.21262798v1.full.pdf>

¹²⁸ Sundhedsstyrelsen. Sagsnummer 05-0600-1090

Intervention: Single-dose årlig booster vaccination mod COVID-19.

Vacciner der undersøges:

Astra Zeneca: ChAdOx1-nCov19: 5×10^{10} vp (0.5 ml), 1 IM injektion

Pfizer/Biontech: BNT162b2: 30 µg (0.3 ml), 1 IM injektion

Moderna: mRNA-1273: 0,1 mg (0,5 ml), 1 IM injektion

Novavax: NVX-CoV2373: 5 µg SARS-CoV-2 rS + 50 µg Matrix-M1 adjuvant (0.5 ml), 1 IM injektion

NVX-CoV2373: 2,5 µg SARS-CoV-2 rS + 25 µg Matrix-M1 adjuvant (0.25 ml), 1 IM injektion

Valneva CO-19 vaccine: VLA2001: 33 AU + 0,5 mg Aluminium hydroxide +1 mg CPG (0,5 ml), 1 IM injektion

VLA2001: 16,5 AU + 0,25 mg Aluminium hydroxide + 0,5mg CPG (0,25 ml), 1 IM injektion

CureVac: CVnCoV : 12 µg (in 0,6 ml), 1 IM injektion

CVnCoV: 6 µg (in 0,3 ml), 1 IM injektion

Janssen: 5×10^{10} vp/ml (in 0,5 ml), 1 IM injektion

MenACWY: 0,5 ml, 1 IM injektion

Primære outcomes: Anti Spike protein IgG niveau efter 28 dage; Sikkerhed/reaktogenicitet (SAE/AE) efter 7 og 28 dage

2. **Studie ID:** ISRCTN04955626, 2021, UK

Arbejdstitel: Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Booster Dose of BNT162b2 in Participants ≥ 16 Years of Age

Titel: A phase 3 master protocol to evaluate additional dose(s) of BNT162B2 in healthy individuals previously vaccinated with BNT162B2

Start: Endnu ikke startet; **Forventet afslutning:** 29/09/2022

Antal studiedeltagere: 10.000

Studiedesign: randomiseret placebokontrolleret/ Triple blindet – Studiet gennemføres i USA, Brasilien og Sydafrika

Population: Raske voksne (M/K) 16 år og ældre

Intervention:

Studiet vil vurdere sikkerhed, tolerabilitet og effekt af en booster dosis af BNT162b2, når den administreres til personer, der tidligere har modtaget 2 doser af BNT162b2 mindst 6 måneder før randomisering. Studiet er designet til at beskrive vaccineeffekt af en booster dosis af BNT162b2 over tid mod COVID-19, med booster dosis på 30µg (som undersøgt i fase 2/3 studiet C4591001). Hver studiedeltager vil blive fuldt i ca. 12 måneder.

Vacciner der undersøges: Pfizer/BioNTech: BNT162b2: 30 µg (0,3 ml), 1 IM injektion

Primære outcomes:

Bekræftet COVID-19 incidens blandt deltagere med eller uden tegn på tidligere SARS-CoV-2 infektion (fra 7 dage efter booster dosis) og gennem opfølgingsperioden.

Andel af deltagere, der rapporterer bivirkninger (fra booster indtil 1 måned efter booster).

Andel af deltagere, der rapporterer alvorlige bivirkninger (fra booster til 6 måneder efter booster).

3. **Studie ID:** NCT04978038, 2021, USA

Arbejdstitel: Third Dose of COVID-19 Vaccine in LTCF Residents

Titel: Third Dose of Moderna mRNA-1273 COVID-19 Vaccine in Residents of Long-Term Care Facilities

Start: 15/09/2021; **Forventet afslutning:** 15/04/2022

Antal studiedeltagere: 414

Studiedesign: Randomiseret/ Triple blindet

Population: Plejehjemsbeboere >65 år

Intervention:

Studiedeltagerne vil blive vaccineret med mRNA-1273 (Moderna COVID-19 Vaccine).

En dosis på 0,5 ml vil blive administreret IM.

Aktiv komparator: Pneumokok Prevnar-13 (Pneumococ Vaccine)

Studiedeltagere vil blive vaccineret, så de ikke kan skelne mellem mRNA-1273 og aktiv komparator.

Vacciner, der undersøges: Moderna: mRNA-1273: 0,1 mg (0,5 ml), 1 IM injektion

Primære outcomes:

Måling af neutraliserende antistoffer mod vaccine efter 28 dage

Måling af neutraliserende antistoffer mod vaccine efter 6 måneder

Bilag 2: Revaccination for COVID-19 i EU/Schengen og udvalgte tredjelande

Via Udenrigsministeriet har Sundhedsstyrelsen indhentet information vedr. revaccination mod COVID-19 fra alle ambassader i EU- og Schengen-landene samt Storbritannien, USA, Canada, Australien, Israel og Japan (status indmeldt pr. 8. september 2021). Den tilbagemeldte status skal læses med det forbehold, at det ikke for alle lande har været muligt at få bekræftet, hvorvidt oplysningerne reelt afspejler de respektive nationale vaccineansvarlige myndigheders aktuelle anbefalinger.

Land	Anbefales revaccination?	Er revaccination påbegyndt?
Australien	Nej , ingen beslutning herom endnu. Dog forventning om, at man vil fremsætte anbefalinger ultimo september.	Nej , udelukkende fokus på at afslutte ordinær vaccination.
Belgien	Ja , det anbefales, at personer med nedsat immunforsvar revaccineres. Revaccination bør tidligst ske to til tre måneder efter andet vaccinstik og med mRNA-vacciner.	Nej , revaccinationen ventes påbegyndt til efteråret.
Bulgarien	Nej , ingen beslutning herom endnu.	Nej , afventer anbefaling fra sundhedsfaglige eksperter.
Canada	Nej , ingen beslutning herom endnu.	Nej , en anbefaling fra den føderale regering forventes snarligt.
Cypern	Ja , det anbefales, at personer over 65, personer med nedsat immunforsvar, beboere og ansatte på plejehjem og sundhedspersonale revaccineres. Revaccination kan tidligst ske 6 måneder efter andet vaccinstik, eller 4 uger efter, hvis person har nedsat immunforsvar. Personer, der har modtaget Johnson & Johnson-vaccinen vil ikke blive revaccineret.	Nej , revaccinationen ventes påbegyndt snarligt.
Estland	Ja , det anbefales, at personer med nedsat immunforsvar revaccineres med BioNTech-Pfizer, Moderna, AstraZeneca eller Johnson & Johnson. For mRNA-vaccinerne bør revaccination tidligst ske 4-6 uger efter andet vaccinstik.	Nej , man forventer at fremlægge en plan for revaccination senest ultimo september.
Finland	Ja , det anbefales, at personer med nedsat immunforsvar og personer, som har modtaget vaccination med dosisinterval på 3-4 uger, revaccineres. Revaccination bør tidligst ske to måneder efter andet vaccinstik og med mRNA-vaccine.	Nej , den finske regering skal fortsat træffe en beslutning på baggrund af anbefalingerne.
Frankrig	Ja , det anbefales, at plejehjemsbeboere samt alle borgere over 65 år og yngre personer med nedsat immunforsvar revaccineres. Revaccination kan tidligst ske seks måneder efter andet vaccinstik.	Ja , revaccination har været i gang siden d. 1. september.
Grækenland	Ja , det anbefales, at personer over 60 år, personer med nedsat immunforsvar, plejehjemsbeboere og frontpersonale i social- og sundhedssektoren revaccineres. Personer med nedsat immunforsvar tilbydes revaccination først.	Nej , revaccination ventes påbegyndt d. 14. september
Irland	Nej , ingen beslutning herom endnu. Dog forventning om, at personer med nedsat immunforsvar anbefales at blive revaccineret.	Nej , et igangsætningstidspunkt vides ikke.

Island	Ja , det anbefales, at personer, der er blevet vaccineret med Johnson & Johnson revaccineres med BioNTech-Pfizer eller Moderna. Ældre og personer med nedsat immunforsvar anbefales ligeledes revaccineret.	Ja , personer, der er blevet vaccineret med Johnson & Johnson revaccineres allerede. Revaccination af ældre og personer med nedsat immunforsvar forventes iværksat snarligt.
Israel	Ja , alle færdigvaccinerede personer kan blive revaccineret. Revaccination bør tidligst ske fem måneder efter andet vaccinstik med BioNTech-Pfizer.	Ja , revaccination af alle færdigvaccinerede personer har været i gang siden d. 29. august og før for andre målgrupper. Cirka 28 pct. af befolkningen er hidtil blevet revaccineret.
Italien	Ja , det anbefales, at personer med nedsat immunforsvar revaccineres. Dernæst forventer man at revaccinere personer over 80 år, plejehjemsboere og sundhedspersonale.	Nej , revaccination ventes påbegyndt i september.
Japan	Nej , ingen beslutning herom endnu. Dog forventning om, at BioNTech-Pfizer og Moderna bruges til revaccination, efter den generelle vaccineudrulning er afsluttet.	Nej , et igangsætningstidspunkt vides ikke.
Kroatien	Nej , ingen beslutning herom endnu.	Nej , et igangsætningstidspunkt vides ikke.
Letland	Ja , det anbefales, at personer med nedsat immunforsvar revaccineres. Regeringen forventes indenfor to uger at træffe beslutning om, hvorvidt hele befolkningen bør tilbydes revaccination.	Nej , et igangsætningstidspunkt vides ikke.
Litauen	Ja , det anbefales, at man foretager en faseinddelt revaccination af først personer med nedsat immunforsvar, dernæst og personer i sundhedssektoren, så ældre over 65 år og til sidst den resterende del af befolkningen. Revaccination kan tidligst ske 6 måneder efter andet vaccinstik.	Ja , personer med nedsat immunforsvar og personer i sundhedssektoren revaccineres aktuelt.
Luxembourg	Ja , det anbefales, at personer med nedsat immunforsvar revaccineres. Hertil overvejes det, om ældre personer og plejehjemsboere også bør revaccineres.	Ja , revaccination af personer med nedsat immunforsvar har været i gang siden d. 9. juli.
Malta	Ja , det anbefales, at personer med nedsat immunforsvar, plejehjemsboere og personer over 70 år revaccineres.	Ja , plejehjemsboere revaccineres aktuelt. I næste uge vil personer med nedsat immunforsvar blive tilbudt revaccination, personer over 70 år vil blive det primo oktober.
Nederlandene	Nej , en beslutning herom ventes først i løbet af uge 37.	Nej , et igangsætningstidspunkt vides ikke.
Norge	Ja , det anbefales, at personer med nedsat immunforsvar revaccineres.	Nej , et igangsætningstidspunkt vides ikke.
Polen	Ja , det anbefales, at personer med nedsat immunforsvar revaccineres. Revaccination bør ske med BioNTech-Pfizer eller Moderna og tidligst 28 dage efter andet vaccinstik. Patienter, der er blevet vaccineret med AstraZeneca eller Johnson & Johnson vil ikke blive tilbudt revaccination.	Ja , revaccination af personer med nedsat immunforsvar har været i gang siden d. 1. september.
Portugal	Ja , det anbefales, at personer med nedsat immunforsvar revaccineres. Revaccination bør tidligst ske 3 måneder efter andet vaccinstik.	Ja , personer med nedsat immunforsvar kan få tredje dosis efter godkendelse fra egen læge, som allerede fra 1. september kunne udskrive recepter.
Rumænien	Nej , ingen beslutning herom endnu.	Nej , revaccination ventes tidligst påbegyndt i oktober.
Schweiz	Ja , det anbefales, at personer med nedsat immunforsvar revaccineres.	Nej , de schweiziske kantoner er ansvarlige for revaccination, og det er uklart, om revaccination allerede er påbegyndt eller indledes snarligt.

Slovakiet	Nej , ingen beslutning herom endnu. Dog forventning om, at personer med nedsat immunforsvar anbefales at blive revaccineret.	Nej , et igangsætningstidspunkt vides ikke.
Slovenien	Ja , det anbefales, at personer over 70 år, plejehjemsbeboere og personer med nedsat immunforsvar revaccineres. Revaccination bør tidligst ske tre måneder efter andet vaccinstik og med mRNA-vacciner..	Nej , et igangsætningstidspunkt vides ikke.
Spanien	Ja , det anbefales, at personer med nedsat immunforsvar revaccineres. Revaccination bør tidligst ske 28 dage efter færdigvaccination eller seks måneder i særlige tilfælde. Kun mRNA-vacciner bruges til revaccination.	Nej , et igangsætningstidspunkt vides ikke.
Storbritannien	Ja , det anbefales, at personer med nedsat immunforsvar revaccineres. Personer over 17 år vil blive tilbudt BioNTech-Pfizer eller Moderna, personer fra 12 til 17 år kun Moderna.	Nej , revaccination ventes påbegyndt i september.
Sverige	Ja , det anbefales, at personer med nedsat immunforsvar revaccineres med den samme vaccine, som de blev vaccineret (AstraZeneca undtagelsen, her revaccineres man med mRNA-vacciner). Sundhedsmyndighederne mener endnu ikke, at der er videnskabeligt grundlag for revaccination af hele befolkningen.	Ja , revaccination af personer med nedsat immunforsvar har været i gang siden d. 1. september.
Tjekkiet	Ja , alle færdigvaccinerede personer kan blive revaccineret. Revaccination anbefales dog særlig til personer over 60 år, personer med nedsat immunforsvar, plejehjemsbeboere og frontpersonale i social- og sundhedssektoren revaccineres. Revaccination bør tidligst ske otte måneder efter andet vaccinstik og kun med mRNA-vacciner.	Nej , tilbudet om revaccination påbegyndes d. 20. september, hvor man vil kunne blive revaccineret på hospitalsvaccinationscentre eller hos sin praktiserende læge.
Tyskland	Ja , det anbefales, at ældre, plejehjemsbeboere og personer med nedsat immunforsvar revaccineres. Dertil kan personer, der er færdigvaccineret med AstraZeneca eller Johnson & Johnson blive revaccineret med mRNA-vaccine.	Ja , revaccination blev påbegyndt d. 1. september.
Ungarn	Ja , det anbefales, at alle personer over 18 år revaccineres. Revaccination bør tidligst ske fire måneder efter andet vaccinstik. BioNTech-Pfizer, Moderna, Sinopharm, AstraZeneca, Sputnik V og Johnson & Johnson bruges til revaccination.	Ja , 418.000 borgere er blevet revaccineret t.o.m. d. 7. september.
USA	Ja , det anbefales, at personer med nedsat immunforsvar revaccineres aktuelt med BioNTech-Pfizer og Moderna. Revaccination bør tidligst ske 28 dage efter andet vaccinstik og med samme vaccintype. Revaccination af den generelle befolkning i prioriteret rækkefølge planlægges til efteråret, men afventer fortsat endelig godkendelse. Revaccination af dem bør tidligst ske 8 måneder efter andet vaccinstik og med samme vaccintype.	Ja , 1,33 mio. borgere er blevet revaccineret t.o.m. d. 4. september. Revaccination af den generelle befolkning planlægges påbegyndt ultimo september.
Østrig	Ja , det anbefales, at alle personer over 16 år revaccineres med BioNTech-Pfizer og Moderna. Personer over 65, personer med nedsat	Ja , begyndt med revaccination i henhold efter den prioriterede rækkefølge i bl.a. de befolkningsrigeste delstater Wien og Niederösterreich.

	immunforsvar, plejehjemsbeboere og personer, der er færdigvaccineret med vaccinerne fra Johnson & Johnson og AstraZeneca prioriteres revaccineret først, 6-9 måneder efter andet vaccinstik. Dernæst følger den øvrige befolkning 9-12 måneder efter andet vaccinstik, dog prioriteres sundheds-, pleje- og undervisningspersonale først.	
--	---	--

Kilde: Indberetninger fra danske ambassader