

## **Vedr. fremskyndelse af 3. dosis covid-19 vaccine af Cominarty® og Spikevax® for personer på 40 år og ældre.**

Det er Sundhedsstyrelsens anbefaling på baggrund af den nye situation med introduktion af den nye og mere smitsomme Omikron-variant at intervallet mellem 2. og 3. dosis af Cominarty® og Spikevax® fremrykkes fra de nuværende ca. 6 måneder til 4½ (sv.t. 20 uger = 140 kalenderdage) for alle personer, der er 40 år eller ældre. For personer mellem 18-39 år vil 3. stik fortsat blive tilbudt fra kalenderdag 165. Baggrunden for dette, vidensgrundlag og yderligere uddybning er beskrevet nedenfor.

### **Status på epidemien**

I Danmark er der aktuelt en betydelig opblussen af epidemien pga. sæsonskiftet og de relativt få restriktioner i samfundslivet. Den altdominerende variant er stadig delta, men der er stigende samfundssmitte med Omikron-varianten, som spreder sig meget hurtigt. Der mangler fortsat viden om graden af sygdom ved den nye variant. Antallet af indlagte på sygehus har været stigende til nu mere end 400 indlagte med positiv test for SARS-CoV-2, hvoraf ca. 60 er indlagt på intensiv afdeling. Generelt er stigningen i indlæggelsestallet dog moderat, og har slet ikke den samme stigningstakt som smitten. Der er kun enkelte indlagte, som er testet positiv med Omikron-varianten. Hvor der tidligere var en overvægt af uvaccinerede blandt de covid-19 indlagte, er det nu vaccinerede, der antalmæssigt fylder mest blandt alle indlagte på sygehus med positiv test for SARS-CoV-2, mens de uvaccinerede fortsat udgør hovedparten af de indlagte på intensiv afdeling med positiv test for SARS-CoV-2.

Det daglige antal personer med positiv test for SARS-CoV-2 (incidensen) er højere nu end på noget tidligere tidspunkt i pandemien. Der er aktuelt en meget høj smitteforekomst i yngre aldersgrupper, hvilket medvirker til øget smitte til deres forældre og igen risiko for videresmitte til bedsteforældregenerationen, som trods en høj vaccinationstilslutning har risiko for gennembrudssygdom. Særligt omkring juleferien må der forventes øget kontakt på tværs af aldersgrupper og generationer, og dermed en eksponering af de aldersgrupper, som særligt har høj risiko for at få et alvorligt forløb med covid-19.

Sundhedsstyrelsen har i notatet: *Udfordring af sygehuskapaciteten i efterår og vinter 2021/2022*<sup>1</sup> lavet en risikovurdering af betydningen af øget smitte i samfundet set i forhold til

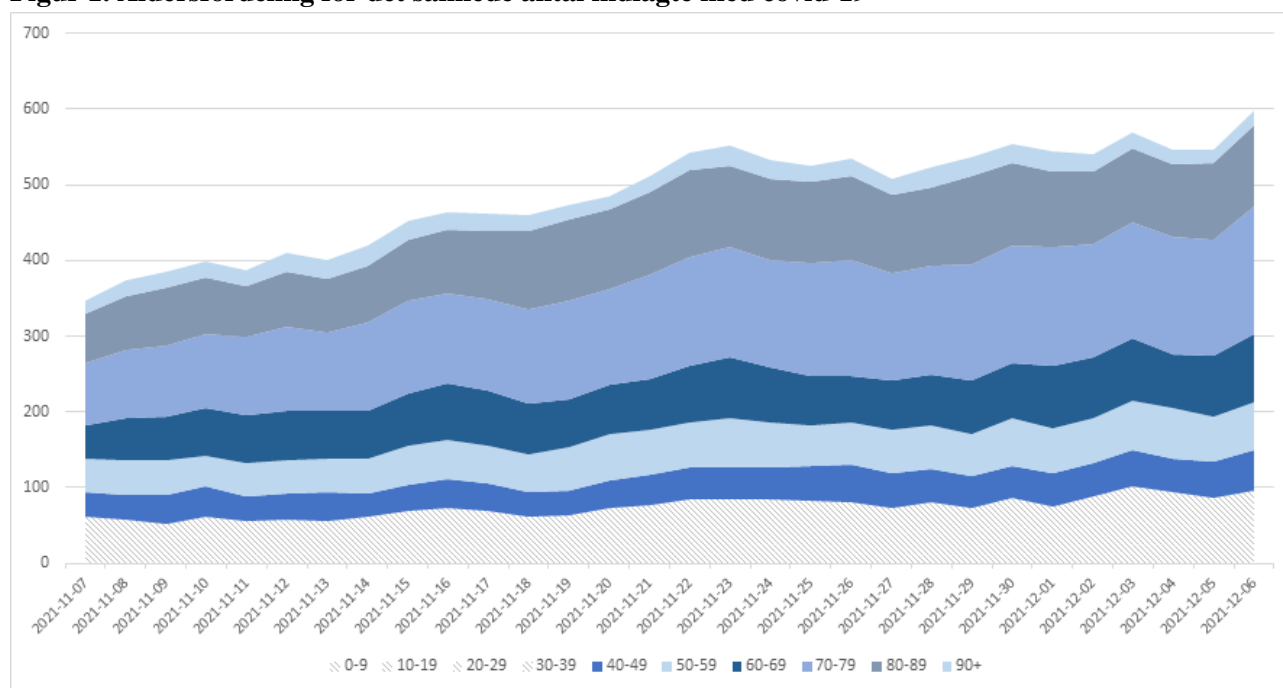
---

<sup>1</sup> [Styring-af-sygehuskapacitet-i-efteraar-og-vinter-2021-2022.ashx \(sst.dk\)](#)

hvor belastet sygehusvæsenet er. Sygehusene har på nuværende tidspunkt et stort pres på akutafdelingerne og en høj belægning på især medicinske afdelinger. Patienterne indlægges primært med andre helbredsproblemer end covid-19 og influenza. Den samlede belastning i sygehusvæsenet lige nu skyldes dels mange indlæggelser, men også en reduceret sengekapacitet grundet ferieafvikling, nedsat fleksibilitet og vakante stillinger.

Selvom der på nuværende tidspunkt er et højt antal smittede, så er antallet af indlæggelser med covid-19 på et lavere niveau end sidste år. Antallet af indlæggelser med covid-19 er fortsat højt med mellem 400-500 indlagte. Der er mindre udsving i antallet af indlæggelser, men der ses ikke for nuværende en større stigning. Det er især patienter over 65 år, der er indlagte med covid-19. Patienter, der ikke er vaccinerede, udgør en forholdsmæssig større andel af de indlagte i betragtning af forholdet mellem uvaccinerede og vaccinerede i befolkning. Aktuelt melder alle regioner fraset Region Midtjylland, at de på størstedelen af deres hospitaler har meget omfattende udskydelser af planlagte ikke-tidskritiske behandlinger, herunder operative indgreb med behov for anæstesi. Prioriteringen af de enkelte patienter sker ud fra en konkret lægefaglig vurdering.

**Figur 1. Aldersfordeling for det samlede antal indlagte med covid-19<sup>2</sup>**



Figur 1 illustrerer aldersfordelingen for det samlede antal indlagte med covid-19. Det kan ses, at pr. 6. december 2021 er 83% af det samlede antal indlagte med covid-19 40 år og derover. Det er fortsat de 70-89-årige, der udgør næsten halvdelen af det samlede antal indlagte (46%). De 40-49-årige og 50-59-årige udgør pr. 6. december 2021 hhv. 9% og 11% af det samlede antal indlagte, samlet svarende til ca. 120 personer.

<sup>2</sup> Figuren er konstrueret på baggrund af LPR og øjeblikbillede-data. Da der kan forekomme bagudrettede opdateringer og ændringer, som gør at dataopgørelserne ændrer sig, opgøres data med en mindre forsinkelse. På aggregeret niveau kan der forekomme forskelle mellem registreringer i øjeblikbillede-data og LPR. Se databeskrivelse sidst i rapporten for mere information.

Gennemsnitsalderen på danske intensivpatienter har generelt gennem hele epidemien været høj<sup>3</sup>. Gennemsnitsalderen for patienter indlagt på intensiv med covid-19 frem til 14. juni 2021 var 67 år. Efter 1. april 2021 til 14. juni 2021 var den gennemsnitlige intensivpatient yngre, hvilket formentlig skyldes vaccination af de ældre aldersgrupper.

Det er Sundhedsstyrelsens vurdering, at den forventede stigning i antallet af indlagte med covid-19, influenza og andre smitsomme sygdomme i de kommende uger vil medføre yderligere pres på sygehuskapaciteten. Denne vurdering er med antagelse af nuværende smitteforebyggende tiltagsniveau og med forbehold for manglende viden om omfang af smitte og sygdom forårsaget af den nye Omikron-variant.

### **Vedr. effekten af vaccineinduceret immunitet ved smitte med Omikron-variant**

Omikron-varianten er en ny variant der først blev rapporteret fra Botswana og Sydafrika. Den har flere mutationer end tidligere varianter og mange af dem ændrer i opbygningen af det såkaldte 'spike' overfladeprotein, som er det væsentligste angrebepunkt for den immunitet, der udvikles efter vaccination med de covid-19 vacciner, der aktuelt anvendes i det danske vaccinationsprogram. Der er fortsat meget begrænset viden om varianten, men den er formentlig betydeligt mere smitsom end den aktuelt altdominerende delta-variant.

Foreløbige resultater fra et, endnu ikke fagfællebedømt, studie i Sydafrika<sup>4</sup> tyder på, at introduktionen af Omikron-varianten er relateret til en stigning i den relative øget risiko for reinfektion hos tidligere smittede (HR: 2.39 [CI95: 1.88–3.11]) i forhold til de relative risikoer for reinfektion under 2. bølge (betavarianten) og 3. bølge (deltavarianten). Der blev ikke fundet tegn på en øget relativ risiko for reinfektion for hverken beta- eller delta-varianter. Studiet undersøgte ikke om der var øget risiko for gennembrudsinfektion efter vaccineinduceret immunitet.

Udover ovenstående data fra Sydafrika er der offentliggjort data fra to laboratoriestudier, der undersøger niveauet af antistoffer der skal til for at hæmme (neutralisere) at Omikron-varianter af SARS-CoV-2 deler sig<sup>5</sup>. Ud fra disse, endnu meget begrænsede data, tyder det på at Omikron-varianten har udtalt resistens overfor de neutraliserende antistoffer, der fremkommer efter en covid-19 vaccination og de der er fremkommet efter en covid-19 infektion med tidligere varianter. Det ses også at kombinationen af en tidligere infektion efterfulgt af en primærvaccination, eller af primærvaccination efterfulgt af revaccination med et 3. stik, øger antistoffernes evne til at neutralisere Omikron-varianten. Baseret på nuværende viden vurderes det

---

<sup>3</sup> Dansk Intensiv covid-19 rapport – 25/6-2021

<sup>4</sup> <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.11.21266068v2.full.pdf> (Preprint)

<sup>5</sup> Cele S et al, SARS-CoV-2 Omicron has extensive but incomplete escape of Pfizer BNT162b2 elicited neutralization and requires ACE2 for infection. 08.12.2021, <https://www.ahri.org/wp-content/uploads/2021/12/MEDRXIV-2021-267417v1-Sigal.pdf>

<sup>6</sup> Sheward DJ et al, Preliminary Report - Early release, subject to modification Quantification of the neutralization resistance of the Omicron Variant of Concern

derfor sandsynligt at mRNA vaccinerne stadig giver beskyttelse imod især alvorlig sygdom, og at dette vil forbedres efter en 3. dosis vaccine.

På trods af den nedsatte hæmning af antistoffer, der ses ved Omikron-varianten, er det forventningen at de nuværende covid-19 vacciner vil have en delvis bevaret klinisk effekt, særligt ift. at forebygge alvorligt sygdomsforløb ved smitte med Omikron-varianten, da vaccinerne ud over at inducere dannelse af antistoffer ligeledes giver anledning til opbygning af et cellebaseret immunrespons (T-celler), som antages at være mindre påvirket af de ændringer i spike-proteinet, der ses ved Omikron-varianten.

Omikron-varianten har hurtigt spredt sig til det meste af verden, og det må forventes, at der vil være samfundsmitte i det meste af Europa indenfor kort tid, hvilket allerede er tilfældet i Danmark. Det er derfor rimeligt at antage, at Omikron-varianten inden for kort tid bliver den dominerende variant i Danmark.

Uanset om smitte med Omikron-varianten giver anledning til en andel af alvorlige forløb, der er mindre eller på samme niveau som aktuelt ses ved delta-varianten, så må den forventede meget højere smitsomhed af varianten alt andet lige forventes at give anledning til et stort antal smittede, som også vil medføre et større antal alvorlige covid-19 forløb med behov for indlæggelse på sygehus. Spredning af den nye Omikron-variant øger dermed risikoen for at sundhedsvæsenet bliver kritisk udfordret.

### **Status på revaccinationsindsats**

Sundhedsstyrelsens gennemgang af den tilgængelige viden i forbindelse med udarbejdelse af anbefalinger vedr. revaccination viser, at immuniteten efter vaccination falder gradvist over tid fra et toppunkt 2 måneder efter 2. dosis. Hidtil har Sundhedsstyrelsen vurderet, at faldet er betydende efter 6 måneder. Hvor vi tidligere overvejende havde dokumentation for fald i immunitet blandt ældre og hos personer med underliggende sygdomme, er der nu også dokumentation for at fald i immunitet ligeledes forekommer i yngre aldersgrupper. På den baggrund har Sundhedsstyrelsen siden 25. november 2021 anbefalet revaccination af alle over 18 år fra ca. 6 måneder efter 2. dosis<sup>7</sup>.

Første fase af revaccinationsprogrammet blev delvist iværksat i uge 36, 2021, hvor personer med svært nedsat immunforsvar og plejehjemsbeboere blev tilbudt en 3. dosis vaccine. Herefter målrettedes revaccinationsindsatsen de ældste aldersgrupper, der både har en høj risiko for en nedsat effekt af primærvaccination og/eller fald i immunitet grundet tid siden primærvaccination, og som samtidig har en høj risiko for et alvorligt forløb hvis de bliver syge med covid-19. Det forventes, at forebyggelsespotentialt ift. at beskytte mod alvorlig covid-19 og død vil være størst blandt disse personer. Revaccination af de første grupper er påbegyndt i september og oktober 2021. Revaccinationen i fase I blev iværksat uden for godkendelsesgrundlaget og var derfor principielt off-label.

---

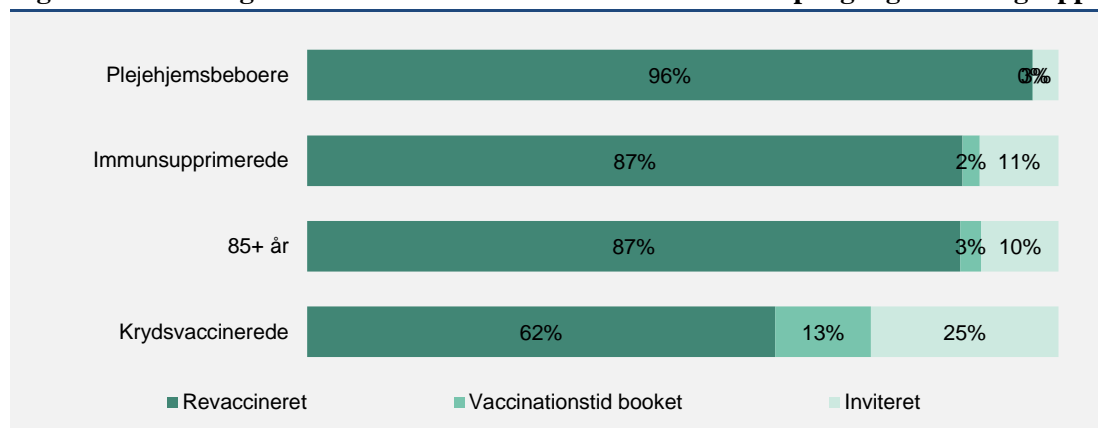
<sup>7</sup> [Notat-om-revaccination-af-personer-over-18-aar.ashx \(sst.dk\)](https://www.sst.dk/notat-om-revaccination-af-personer-over-18-aar.ashx)

Anden fase af revaccinationsindsatsen mod covid-19 blev iværksat i oktober 2021, umiddelbart efter godkendelse fra EU-kommissionen. Denne omfattede personer i alderen 65-84 år, personale i sundheds-, ældre- og udvalgte dele af socialektoren samt personer under 65 år med en særlig øget risiko for et alvorligt forløb med covid-19.

Som tredje fase iværksatte Sundhedsstyrelsen 25. november 2021 revaccination til alle personer over 18 år, 6 måneder efter modtagelse af 2. dosis i det primære vaccinationsregime på det foreliggende vidensgrundlag.

Pr. 12. december 2020 har ca. 1.194.323 mio. personer allerede fået 3. stik af Cominarty® eller Spikevax®, og yderligere 815.783 personer har modtaget invitation til revaccination. Der ses generelt meget stor og hurtig tilslutning til revaccination i de forskellige grupper.

**Figur 2. Tilslutning 10. december 2021 til revaccination fordel på igangsatte målgrupper<sup>8</sup>**



Figur 1 viser at blandt plekehjemsbeboere og personer med svært nedsat immunforsvar har hhv 96% og 87 % modtaget deres 3. dosis. Også blandt personer, der er 85 år eller derover ses der høj og stadig stigende tilslutning til revaccination på 87%.

Blandt personer, der er krydsvaccinerede (dvs. personer, der i foråret blev vaccineret med Vaxzevria®, vaccinen fra AstraZeneca, og derefter en mRNA-vaccine som Comirnaty® eller Spikevax®,) ses der en samlet tilslutning på 64 %.

<sup>8</sup> Fase 3 indeholder borgere på 18 år og derover, der ved datoen for opgørelsen af denne data har opnået det fastsatte interval fra 2. dosis, og derfor er inviteret til revaccination. Gruppen vil vokse løbende i takt med, at flere borgere opnår det fastsatte interval.

I nedenstående tabel ses tilslutningen til revaccination fordelt på aldersgrupper er således at andelen af aldersgruppen som har modtaget invitation til revaccination 95% for de 80+ årige, 83% for de 65+ årige samt 51% for 50+ årige. Andel af inviterede som er revaccineret eller har booket tid til revaccination er 90% for 80+ årige og 88% for både 65+ årige og 50+ årige.

**Tabel 1. Andel inviterede og tilslutning**

<b>Revaccination</b>	<b>+50 år</b>	<b>+65 år</b>	<b>+80 år</b>
<b>Andel af aldersgruppen som har modtaget invitation til revaccination *</b>	51 %	83 %	95 %
<b>Andel af inviterede som er revaccineret eller har booket tid til revaccination **</b>	88 %	88 %	90 %

\* Alle inviteres til revaccination når der er gået mere end 5,5 måneder siden sidste stik i primærvaccination. Tallene viser altså, hvor store dele af aldersgrupperne der blev primærvaccineret for mere end 5,5 måneder siden og dermed er inviteret til revaccination.

\*\* Viser tilslutningen i aldersgruppen blandt dem som har haft mulighed for, at blive revaccineret.

Tilslutningen til primær vaccination og revaccination blandt de 50+ kan ses af tabellen nedenfor.

**Tabel 2. Tilslutning i aldersgruppen 50-64 år og over 65 år**

	<b>Tilslutning til 1. stik</b>	<b>Tilslutning til 2. stik</b>	<b>Tilslutning til 3. stik (revaccineret)</b>	<b>Tilslutning til 3. stik (booket)</b>
<b>50-64 år</b>	<b>94%</b>	<b>93%</b>	<b>70%</b>	<b>14%</b>
<b>+65 år</b>	<b>97%</b>	<b>97%</b>	<b>68%</b>	<b>21%</b>

Udrulningen af revaccination har dermed været effektiv og med høj tilslutning blandt de inviterede målgrupper. Størstedelen af 65+ er inviteret, 68% er allerede revaccineret og yderligere 21% har booket revaccination. Tilsvarende høj tilslutning ses for de 50+ årige.

## Vidensgrundlag

Sundhedsstyrelsen foretager løbende systematiske litteratursøgninger vedrørende covid-19. Således er den nyeste viden om gennembrudsinfektion efter primærvaccination, effekt af revaccination samt sikkerhed ved revaccination indgået i de notater der ligger til grund den taktvise udvidelse af revaccination:

Fase I *Vedr. revaccination mod covid-19*<sup>9</sup>

Fase II *Plan for revaccination mod covid-19 (FASE II)*<sup>10</sup>

Fase III *Revaccination mod covid-19 for personer over 18 år*<sup>11</sup>

Dokumentation fra de seneste studier er gennemgået i Sundhedsstyrelsens notat vedr. *Revaccination af personer over 18 år*. Disse viser fortsat, at der er god effekt af revaccination. Effekten af revaccination dokumenteres både ved et stigende niveau af antistoffer og ved reduktion af infektion og alvorlig sygdom, herunder indlæggelse. Effekten ved revaccination ses på tværs af aldersgrupper og reducerer risikoen for smitte med covid-19, alvorligt forløb med covid-19 og død af covid-19.

I tidligere notater om revaccination er resultaterne af litteratursøgningerne til og med uge 47 2021 omtalt. Siden er der i litteratursøgningerne til og med uge 49 i alt identificeret 2 relevante nye studier vedr. revaccination og gennembrudsinfektioner.

COM-COV-BOOST<sup>12</sup>, er et multicenter, kontrolleret, randomiseret fase 2 studie (lodtrækningsstudie), som har undersøgt immunogenicitet (dannelse af antistoffer), reaktogenicitet (immunitetsudløste bivirkninger) samt sikkerhed efter revaccination med syv forskellige covid-19 vacciner<sup>13</sup> som blev givet 10-12 uger efter primærvaccination med hhv. Vaxzevria® (vaccinen fra AstraZeneca) og Comirnaty®.

Studiet omfattede 2.878 deltagere fordelt på to aldersgrupper; 30-69 år og  $\geq 70$  år. Gennemsnitsalderen for primærvaccinerede med Comirnaty® var på 51 år og gennemsnitsalderen for primærvaccinerede med Vaxzevria® var på 53 år. Immunogenicitet blev målt dels ved neutraliserende antistofniveauer (bl.a. IgG antistof mod spikeproteinet på SARS-CoV-2) og ved den cellulære respons.

Der blev konstateret et signifikant højere niveau af neutraliserende antistoffer mod spikeproteinet for alle syv covid-19 vacciner, også ved smitte med delta-varianten, sammenlignet med en kontrolgruppe, som modtog en vaccine mod meningokoksygdom. De højeste antistofni-

---

<sup>9</sup> [Revaccination mod COVID-19 - Sundhedsstyrelsen](#)

<sup>10</sup> [Plan for revaccination mod COVID-19 \(FASE II\) - Sundhedsstyrelsen](#)

<sup>11</sup> <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Revaccination-af-personer-over-18-aar>

<sup>12</sup> [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02717-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02717-3/fulltext)

<sup>13</sup> De 7 vacciner benyttet til revaccination i COM-COV-BOOST; Comirnaty®, Spikevax®, Vaxzevria®, Nuvaxovid®, Valnevea, CureVac og Janssen.



veauer sås efter revaccination med mRNA vaccinerne Comirnaty® og Spikevax®, med et højere antistofniveau efter revaccination med Spikevax®, sammenlignet med Comirnaty®. I studiet er benyttet en fuld dosis Spikevax® modsat den halve dosis der er godkendt til revaccination og benyttes i Danmark. De laveste antistofniveauer sås ved revaccination med den inaktiverede virusvaccine fra Valneva. Ligeledes sås et markant lavere antistof niveau efter revaccination med spike-partikel vaccinen Nuvaxovid® sammenlignet med Comirnaty® og Spikevax®.

Det cellulære respons på revaccination (T-celle responset) var ligeledes signifikant højere sammenlignet med kontrolgruppen fraset fra gruppen der modtog revaccination med vaccinen fra Valneva og Vaxzevria® for primærvaccinerede med Vaxzevria® og for de der modtog revaccination med en halv dosis Nuvaxovid® for primærvaccination med Comirnaty®. Resultaterne var sammenlignelige på tværs af aldersgrupper.

Data i studiet gav ikke anledning til bekymringer vedrørende sikkerhed. Træthed og hovedpine var de hyppigste systemiske bivirkninger, og smerter som hyppigste lokale bivirkning med større hyppighed blandt de 30-69 årige end for de  $\geq 70$  årige. Der blev observeret øget reaktogenicitet efter revaccination med Spikevax® sammenlignet med Comirnaty®. Alvorlige bivirkninger var sjældne og sammenlignelig med kontrolgruppen. Grundet studiets størrelse er det dog ikke muligt at udtale sig om sjældne bivirkninger.

Samlet set peger studiet på, at både Comirnaty® og Spikevax® giver et signifikant øget antistof niveau ved revaccination som er sammenlignelige fraset højere niveau for Spikevax®. Dertil ses øget reaktogenicitet ved Spikevax®. Der mangler data hvor primærvaccination er foretaget med Spikevax® samt data vedr. revaccination med halv dosis Spikevax som benyttes i det danske revaccinationsprogram.

Et israelsk retrospektivt case-control studie<sup>14</sup> undersøgte risikoen for at blive inficeret med SARS-CoV-2 efter at have modtaget revaccination med Comirnaty® sammenlignet med risikoen for infektion efter primærvaccination med Comirnaty®. Intervallet mellem 2. og 3. dosis var på min. 150 dage. Studiet bestod af data fra 306.710 personer på 40 år eller derover. Data blev indsamlet fra 1. marts 2020 frem til 4. oktober 2021, med opfølgingsperiode fra 1. august 2021 og frem svarende til introduktionen af revaccination i Israel.

Deltagerene havde enten modtaget 2 eller 3 doser af Comirnaty® og havde ikke haft en positiv test for SARS-CoV-2 forud for opfølgingsperioden. Der blev foretaget 500.232 PCR tests i perioden; 227.380 blandt de primærvaccinerede og 272.852 blandt de revaccinerede. Blandt de primærvaccinerede var der 14.989 (6.6%) positive testresultater og blandt de revaccinerede 4941 (1.8%) positive testresultater, hvilket svarer til en 86% reduktion i odds ratio for at teste

---

<sup>14</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34846533/>



positiv. Odds for indlæggelse på hospital blev ligeledes analyseret, hvor der 14 dage efter revaccination fandtes 92% - 97% lavere odds for indlæggelse sammenlignet med de primærvaccinerede.

### **Interval mellem 2. og 3. dosis**

EMA har den 4. oktober konkluderet, at en tredje dosis (boosterdosis) af enten Comirnaty® eller Spikevax® kan øge beskyttelsen mod covid-19 af personer med et svært nedsat immunforsvar. Begge vacciner er godkendt til boosterdosis til personer på 12 år og derover med et svært nedsat immunforsvar. Det anbefales at give den tredje dosis mindst 28 dage efter den anden dosis. EMA anbefalede samtidigt, at booster dosis kunne overvejes til personer med normalt immunsystem fra 18 år og op mindst seks måneder efter andet stik, som vurderet af de enkelte landes sundhedsmyndigheder på basis af de specifikke nationale forhold. I Danmark er det en beslutning, der tages af Sundhedsstyrelsen.

I godkendelsesstudierne for brug af mRNA vaccinerne til boost af ikke-immunsupprimerede var intervallet mellem 2. og 3. dosis ml. 4,8 og ca. 11 måneder<sup>1516</sup>. Effekten af Comirnaty® ved revaccination (3. dosis) er blevet vurderet i et studie med 306 deltagere i alderen 18-55 år (median 41,3 år), der modtog en revaccination (én fuld dosis Comirnaty®) mellem 4,8 og 8 måneder efter endt primærvaccination og med en median opfølgningstid efter revaccination på 2,6 måneder. Det primære mål for effekten af revaccination blev vurderet ved måling af immunresponsen efter revaccination, nærmere bestemt stigning i antistoftitre.

Efter revaccination havde de vaccinerede gennemsnitlige antistoftitre, der lå 3,3 gange højere end efter 2. dosis, hvilket svarer til en effekt af revaccination der er mindst lige så høj som den effekt, der blev dokumenteret i de store studier, der lå til grund for godkendelsen af de primære vaccinationsregimer. Alle studiedeltagerne indgik i vurderingen af sikkerhed og overordnet var bivirkningsprofilen sammenlignelig med eller bedre end efter 2. dosis i primærvaccinationsregimet. Derudover var bivirkningsprofilen generelt i overensstemmelse med andre kliniske data for Comirnaty®. Effekt og sikkerhed ved revaccination, samt vurdering af gavn vs. skade er uddybet i Retningslinje for håndtering af vaccination mod covid-19 i det generelle vaccinationsprogram

Flere lande har reduceret deres anbefalede interval mellem primærvaccination og revaccination af forskellige årsager. Norge og Sverige har reduceret intervallet for personer på 65 år eller ældre på grund af denne gruppes lidt senere primærvaccination set i forhold til Danmark. I Storbritannien har man reduceret til 3 måneder, hvilket skal ses i lyset af at der er en ganske stor del, som er primært vaccineret med Vaxzevria®, der er mindre effektiv end mRNA-vaccinerne. Island argumenterer for, at mange revaccinationer efter 6 måneder vil falde mellem

---

<sup>15</sup> [Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 variant mRNA vaccine boosters in healthy adults: an interim analysis | Nature Medicine](#)

<sup>16</sup> [SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine Dose 3 | NEJM](#)

jul og nytår og derfor gives muligheden for tidligere revaccination med et interval ned til 5 måneder. Østrig har reduceret til 4 måneder.

I Israel har man betydelig erfaring med revaccination med revaccination af ca. 4 mio. personer over 16 år med et interval ned til 5 måneder. Erfaringen herfra er, at revaccination har effekt mod SARS-COV-2 infektion i alle voksne aldersgrupper samt forbedre beskyttelse mod alvorlig covid-19 sygdom hos personer over 40 år. Bivirkningsprofilen bliver opgivet som sammenlignelige med forhold efter 2. dosis. Studiet fra Israel, der er gennemgået ovenfor, undersøgte en gruppe primærvaccinerede med en gruppe revaccinerede og fandt en 86% lavere odds ratio for at teste positiv og en 92-97% lavere odds ratio for indlæggelse, målt 14 dage efter revaccination. Revaccination blev i dette studie foretaget med et interval mellem 2. og 3. dosis på minimum 150 dage.

To studier fra hhv. Storbritannien og USA har vist god effekt af revaccination med et interval helt ned til 12 uger mellem 2. og 3. dosis. Studiet fra UK er gennemgået nedenfor i dette notat og studiet fra USA er gennemgået i Sundhedsstyrelsens notat: *Revaccination mod covid-19 for personer over 18 år*. På trods af de positive resultater målt på immunrespons efter revaccination, er disse dog ikke koblet til klinisk effekt.

Der foreligger ikke på nuværende tidspunkt sikker viden om, hvorvidt tidspunkt for revaccination mest optimalt sker efter 6 måneder eller med et andet interval. Det er dog velkendt fra andre vaccinationsregimer, at man generelt opnår stærkere og længerevarende immunitet ved at booste et primært vaccinationsforløb.

Baseret på den foreliggende viden er det Sundhedsstyrelsens vurdering, at revaccination foretaget med et kortere interval end de nuværende 6 måneder, som fremgår af godkendelsesgrundlaget, vil føre til et effektivt immunrespons med høje niveauer af antistoffer, der både på individ- og befolkningsniveau vil give øget beskyttelse mod alvorlige forløb af smitte med både delta- og Omikron-varianter, og som samtidig kan bidrage til den samlede befolkningsimmunitet og dermed øget forebyggelse af smitte.

Ift. vurdering af afkortelse af interval lægger Sundhedsstyrelsen blandt andet vægt på den foreliggende dokumentation for effekt og sikkerhed af 3. stik, data for aftagende immunitet efter 2. stik særligt fra 4-6 måneder, samt den helt aktuelle danske situation, hvor ganske mange i gruppen over 40 år blev vaccineret over sommeren (for 4-5 måneder siden), og hvor der er behov for umiddelbart indsættende øget immunitet for at beskytte mod alvorligt forløb af covid-19, både på individ- og befolkningsniveau. På den baggrund finder Sundhedsstyrelsen, at revaccination med enten Comirnaty® eller Spikevax® bør fremrykkes, således at det tilbydes til personer på 40 år eller ældre ca. 4½ måned efter 2. stik, hvilket svarer til kalenderdag 140 eller 20 fulde uger fra 2. stik. Derved vil revaccination blive fremrykket, således at yderligere 1.591.340 mio. personer på 40 år eller ældre kan blive revaccineret før jul. Det betyder, at der den 23. december vil være inviteret 88 pct. af den samlede befolkning født i 1981 eller tidligere til revaccination (inklusiv dem, der har booket eller er blevet revaccineret).

Et kortere interval end 6 måneder vil afvige fra anbefalinger i de godkendte produktresumeer for Comirnaty® og Spikevax®, som anvendes i det danske massevaccinationsprogram, og skal derfor principielt betragtes som off-label. I den aktuelle situation, med hurtig vækst i smitte med Omikron-varianten, hvor der er behov for ganske hurtigt indsættende og omfattende styrkelse af beskyttelsen mod alvorligt forløb af covid-19, både på individ- og befolkningsniveau, er det dog Sundhedsstyrelsens vurdering, at selv omfattende off-label brug i kontekst af et massevaccinationsprogram er ikke blot forsvarligt, men også hensigtsmæssigt i et folkesundhedsperspektiv.

Sundhedsstyrelsen finder samtidigt, at den skærpede pligt hos den enkelte autoriserede sundhedsperson samt dennes medhjælp (vaccinatører), der følger af off-label brug, kan løftes af Sundhedsstyrelsen. Dette kan helt konkret sikres ved at Sundhedsstyrelsen i al borgerrettet information (herunder invitationsbreve, pjecer m.v.) præciserer forhold vedr. dokumentation og godkendelse samt særlige forholdsregler, samt at Sundhedsstyrelsen derudover stiller trykt informationsmateriale til rådighed for alle vaccinationscentre, herunder både regionale centre, almen praksis, apoteker og private vaccinecentre. Centrene kan så forpligtes til at udlevere Sundhedsstyrelsens information til alle, der ikke har modtaget invitationsbrev, f.eks. ved drop-in vaccination. Ved check-in på vaccinestedet kan det sikres, at borgeren har modtaget relevant information, således at vaccinatøren blot kan sikre samtykket til off-label brug, som kan dokumenteres ved simpel afkrydsning i FMK. Af Sundhedsstyrelsens informationsmateriale vedr. godkendelsesgrundlag m.v. vil det fremgå, at borgeren på vaccinestedet kan søge rådgivning hos sundhedsperson m.v. hvis man ønsker mere info, har særlige forhold m.v., således at samtykket bliver implicit.

### **Sikkerhed og effekt ved fremrykke 3. stik for personer på 40 år eller ældre**

Personer over 65 år med underliggende sygdomme, har den højeste risiko for alvorlige forløb med covid-19 og risikoen for alvorlig sygdom reduceres med faldende alder<sup>17</sup>. Personer i alderen 40 til 49 år har en meget lavere risiko for alvorlig sygdom med covid-19, men risikoen er ikke negligeabel og det er veldokumenteret at den faldende immunitet efter vaccination også er betydende i denne aldersgruppe. De Israelske erfaringer med revaccination viste stor effekt af revaccination mod risikoen for at blive smittet, men også mod alvorlig sygdom helt ned til 40 år.

Sikkerhed ved revaccination er grundig gennemgået i Sundhedsstyrelsens notat: *Revaccination mod covid-19 for personer over 18 år*. Overordnet bekræfter den hidtidige overvågning af revaccinationsindsatsen samt den løbende litteratursøgning, at reaktogeniciteten er sammenlignelig efter 2. og 3. dosis. Datamaterialet er fortsat begrænset, men det er endvidere forventningen, at der kun vil være få alvorlige bivirkninger knyttet til revaccination. En forkortelse af intervallet mellem 2. og 3. dosis vil teoretisk set øget reaktogeniciteten, særligt for

---

<sup>17</sup> [Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY | Nature](#)

ynge aldersgrupper. Erfaringerne fra Israel hvor intervallet for revaccination er 5 måneder, støtter dog at bivirkningsprofilen efter 3. dosis svarer til den efter 2. dosis.

Risikoen for øget forekomst af myokarditis (hjertemuskelbetændelse) ved et forkortet interval vurderes dog ikke at blive øget betydeligt, da myokarditis langt overvejende findes hos personer under 40 år og med den største forekomst blandt yngre mænd under 30 år.

### **Overvejelser om heterolog vaccination (forløb med forskellige vacciner)**

Den 20. oktober 2021 lod FDA heterologt boostervaccination omfatte af deres nødgodkendelse (Emergency Use Authorisation). Emnet blev ligeledes diskuteret i det amerikanske center for infektionsforebyggelse og folkesundhed (CDC)'s rådgivningsudvalg for vaccination (ACIP), der anbefalede brug af heterolog revaccination af personer i øget risiko. Anbefalingen om heterolog revaccination af personer i øget risiko blev bakket op af det Amerikanske Infektionsmedicinske Selskab.

EMA og ECDCs vurdering af den tilgængelige dokumentation ift EU godkendte vacciner indikerer, at en heterolog booster er mindst lige så effektiv eller bedre end en homolog booster. Dog ser det ud til, at et boost med en mRNA-vaccine efter en primærvaccination med virusvektorvaccine er mere immunogen end det omvendte. Sikkerhedsprofilen for heterologe og homologe boostercombinationer vurderes ligeledes sammenlignelige. EMA vurderer således, at heterolog-boost er sikker og effektiv og kan administreres så tidligt som 3 måneder efter primærvaccination, hvis et så kort interval skulle være ønskeligt ud fra et folkesundhedsperspektiv, uanset de nuværende anbefalinger om at administrere booster efter 6 måneder.

De begrænsede sikkerhedsdata, EMA har vurderet, er betryggende i forhold til kortsigtet reaktogenicitet for alle boostercombinationer (af EMA godkendte vacciner). En heterolog booster-dosis med virusvektorvaccine eller Spikevax ser ud til at give flere bivirkninger både i forhold til lokal og systemisk reaktogenicitet. For at vurdere forekomsten af mere sjældne bivirkninger, som fx myokarditis, er der behov for længere tids bivirkningsovervågning og større observationsstudier.

EMA slår fast, at på trods af forventningen om øget beskyttelse ved heterologt boost, kan det fortsat ikke fastslås om den højere immunogenicitet ved heterologt boost også vil medføre en højere vaccine-effektivitet ved ibrugtagning i befolkningen. Derudover er deres vurdering, at der på nuværende tidspunkt ikke er data, der understøtter anbefalingen om heterologt boost af personer med svækket immunforsvar.

Der er dermed fortsat meget begrænset viden ift heterologt boost. Effektdata fra COM-COV-BOOST-studiet, viser overlegent boost med mRNA vaccinerne, selv efter primærvaccination med Comirnaty®. Samlet set vurderer Sundhedsstyrelsen ikke, at det på nuværende tidspunkt kan anbefales at gå ud over godkendelsesgrundlaget for covid-19 vaccinerne og anbefale heterologt boost.

### **Samlet vurdering**

Aktuelt er der i Danmark en opblussen i covid-19 epidemien. Den forventede meget højere smitsomhed af den hastigt fremvoksende Omikron-variant forventes alt andet lige at give anledning til et stort antal smittede, som også vil medføre et større antal alvorlige covid-19 forløb med behov for indlæggelse på sygehus. Spredning af den nye Omikron-variant øger dermed risikoen for, at sundhedsvæsenet bliver kritisk udfordret.

Baseret på den foreliggende viden er det Sundhedsstyrelsens vurdering, at revaccination foretaget med et kortere interval end de nuværende ca. 6 måneder, vil føre til et effektivt immunrespons med høje niveauer af antistoffer, der både på individ- og befolkningsniveau vil give øget beskyttelse mod alvorlige forløb af smitte med både delta- og Omikron-varianter, og som samtidig kan bidrage til den samlede befolkningsimmunitet og dermed øget forebyggelse af smitte.

Sundhedsstyrelsen vurderer at der er behov for at fremrykke revaccination for aldersgrupper hvor der kan være en øget risiko for et alvorligt forløb, hvilket i den helt aktuelle kontekst vurderes at være befolkningen fra 40 år og opefter, hvoraf hovedparten blev primærvaccineret i sommers. Ved at fremrykke 3. stik i denne gruppe, så vaccination kan give 4½ efter 2. stik, vil langt de fleste personer på 40 år eller ældre kunne være revaccineret i løbet af december 2021, i stedet for at største delen af aldersgruppen skulle fordeles over både januar og februar 2022.