

Sagsnr. 05-0601-1671

## Plan for revaccination mod COVID-19 (FASE II)

Nedenfor sammenfattes de faglige opdateringer og anbefalinger vedr. revaccination mod COVID-19 siden udgivelse af den samlede plan for revaccination d. 28. september 2021. På baggrund af det opdaterede faglige grundlag, beskrives den sundhedsfaglige begrundelse for igangsættelse af revaccination mod COVID-19 til yderligere grupper i fase II og den konkrete planlægning heraf.

### Baggrund

Sundhedsstyrelsen offentliggjorde d. 28. september 2021 en samlet plan for revaccination. Planen er beskrevet i *Notat vedr. revaccination mod COVID-19*<sup>1</sup>.

Sundhedsstyrelsen har allerede igangsat fase I af revaccination mod COVID-19, som bl.a. omfatter personer over 85 år, beboere på plejehjem og personer med et særligt svækket immunforsvar. Derudover beskrev Sundhedsstyrelsen i notatet af 28. september 2021, at den næste fase II af revaccination mod COVID-19 forventeligt ville omfatte personer på 65 til 84 år, personer i særlig øget risiko for et alvorligt forløb ved COVID-19, samt personale i sundheds-, social- og ældresektoren med kontakt til personer i risiko for et alvorligt forløb med COVID-19.

Sundhedsstyrelsen følger løbende epidemiens udvikling, overvågningen af vaccineeffektivitet, dokumentation vedr. effekt og sikkerhed ved revaccination, vidensgrundlaget, samt andre landes anbefalinger. Derudover modtager Sundhedsstyrelsen løbende sundhedsfaglig rådgivning fra en nedsat ekspertgruppe for revaccination mod COVID-19.

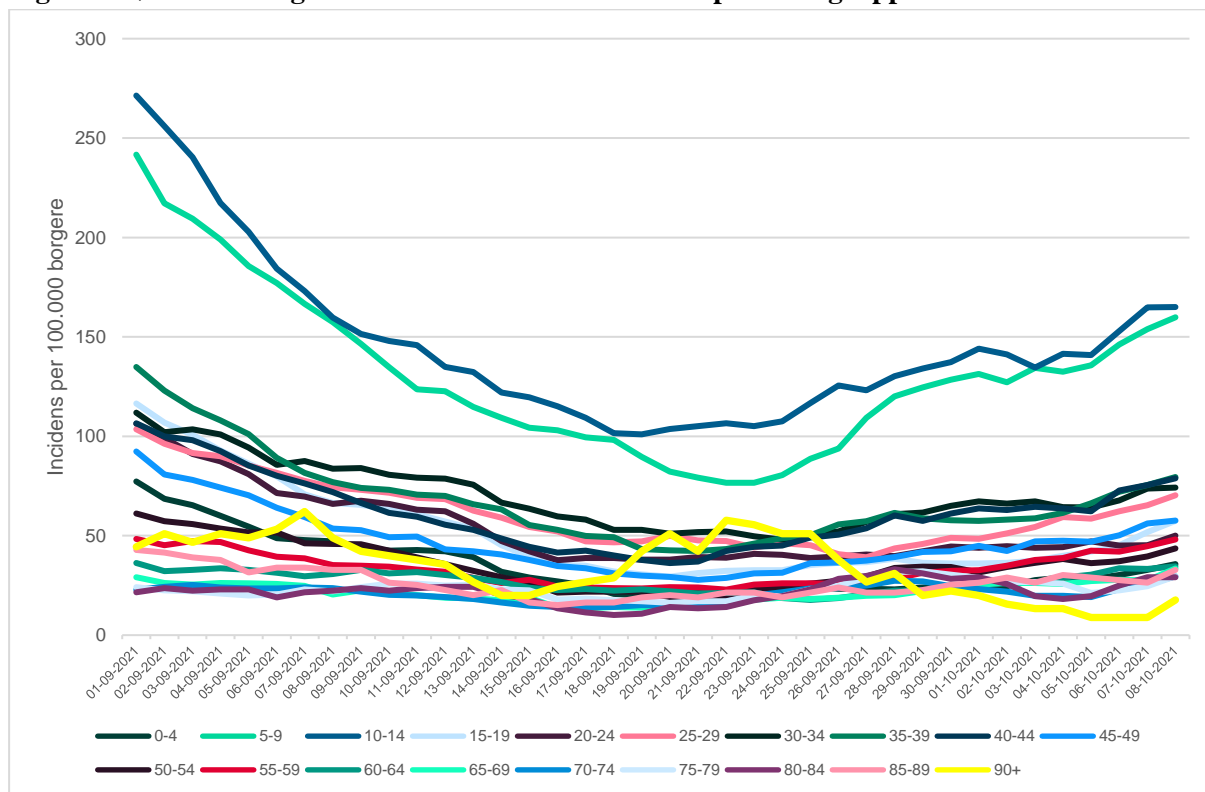
### Status på epidemi

Samlet set er epidemien let stigende, med særlig opdrift i smittetryk blandt uvaccinerede børn mellem 5-15 år og deres forældre. Incidensen af personer smittet med SARS-CoV-2 blandt +90 årige (gul streg) er faldet til 15-17 per 100.000 fra et niveau på 50 per 100.000 primo september (se figur 1). Incidensen af personer smittet med SARS-CoV-2 i sundhedsvæsenet er 54,5 per 100.000 i uge 39, og dermed ikke højere end for baggrundsbefolkningen.

---

<sup>1</sup> <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2021/Corona/Vaccination/Revaccination/Vedr-revaccination-mod-COVID-19-280921.ashx?la=da&hash=8F220749B81743A9CC35C3715CB1409CCF26FB5C>

**Figur 1: Løbende 7-dages SARS-CoV-2 incidens fordelt på aldersgrupper**

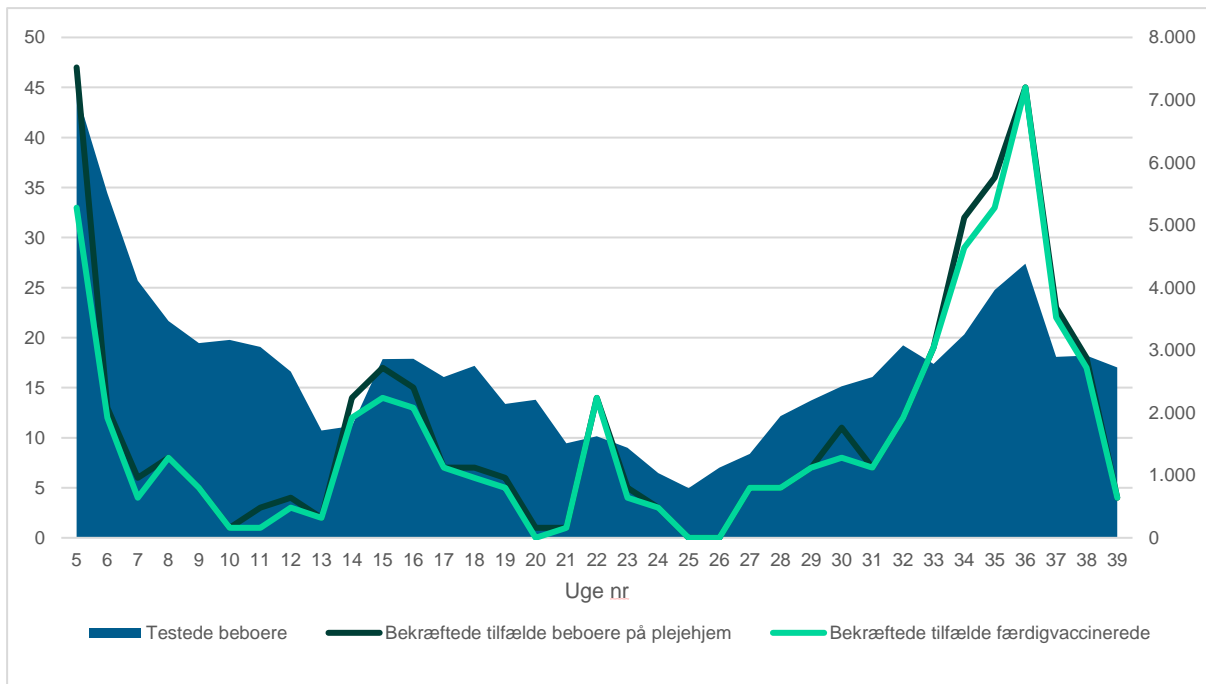


Antallet af gennembrudsinfektioner blandt færdigvaccinerede +80 årige er faldet fra 75 til 51 tilfælde fra uge 38 til uge 39, på trods af et uændret antal tests. Der ses ikke et nyt signal, i form af en stigning i antallet af gennembrudsinfektioner, for øvrige aldersgrupper.

Den opadgående kurve på plejehjem er vendt, og der var i uge 39 under 5 nye smittetilfælde med SARS-CoV-2 mod 45 nye tilfælde i uge 36 (se figur 2). Dette er sammenfaldende med revaccination af beboere på plejehjem.<sup>2</sup>

<sup>2</sup> [Færre ældre på plejehjem smittes med covid-19 \(ssi.dk\)](https://ssi.dk)

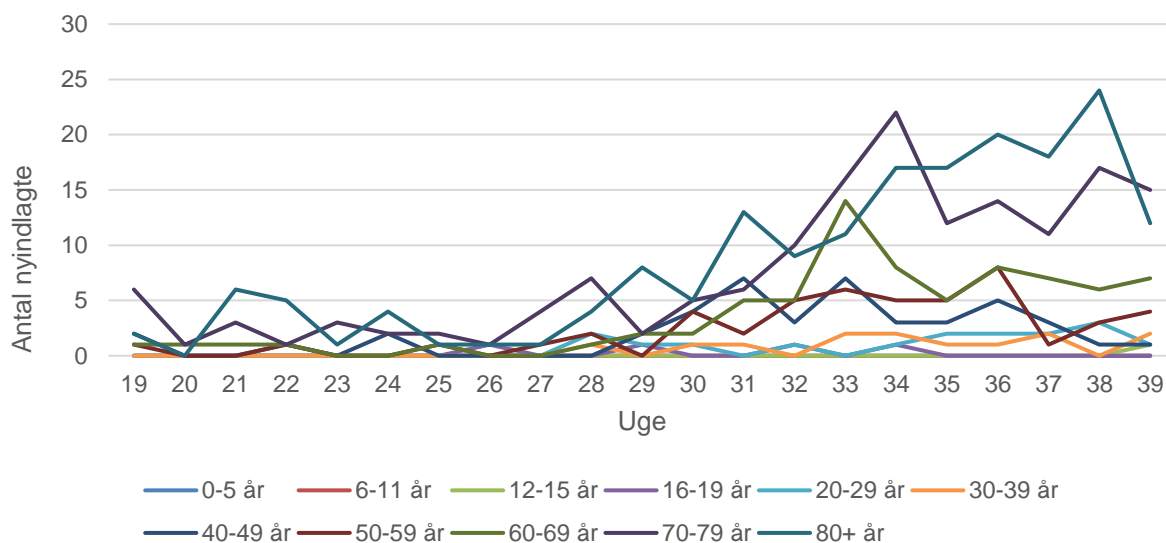
**Figur 2: Antal plejhjemsbeboere, der er testet positiv per uge, fordelt på vaccinationsstatus**



Per 10. oktober er revaccinationsgraden blandt plejhjemsbeboere og immunsupprimerede på hhv. 93% og 64%.

Blandt færdigvaccinerede, observeres der fra uge 38 til 39, et fald i antallet af nyindlagte personer over 80 år med en positiv test for SARS-CoV-2, fra 24 til 12 nyindlagte personer (se figur 3). Der er i data ikke indikationer af en stigning i antal nyindlagte med en positiv test for SARS-CoV-2 blandt de øvrige aldersgrupper. Der er blandt de indlagte i denne uge heller ikke signifikante ændringer i de nyindlagtes profil fsva. sygdomme og tilstande, der kan indikere en sammenhæng mellem anden komorbiditet og et fald i immunitet (ud over de allerede medtagne grupper, dvs. personer med svært nedsat immunforsvar). Der er dog tale om meget små tal for mange af grupperne.

**Figur 3: Antal nyindlagte per uge, fordelt på aldersgrupper for patienter med fuld effekt af primær vaccination**



### ***Forventninger til epidemien i de kommende måneder***

På lige fod med øvrige luftvejsinfektioner, er det forventningen at Danmark henover vinteren vil se et højere antal smittede med SARS-CoV-2, da befolkningen i højere grad vil opholde sig indenfor, og dermed have længere eksponeringer, og tættere eksponering fra smittede i lukkede rum.

Det er dog meget usikkert, hvorledes epidemien vil udvikle sig i de kommende måneder, hvilket også er illustreret af Statens Serums Instituts scenarier, som er lavet ved matematisk modellering<sup>3</sup>. Udviklingen vil også bero på tilfældigheder i form af udviklingen i vejret, større smittebegivenheder og befolkningens adfærd i forhold til hygiejne m.v., samt risiko for eventuelle nye varianter. Antallet af personer smittede med SARS-coV-2 forventes derfor i de kommende måneder at ligge på et niveau omkring 100-180 per 100.000 og dermed højere end det nuværende niveau på mellem 50-80 per 100.000. Det skal dog understreges at disse fremskrivningsestimater er forbundet med høj grad af usikkerhed. Incidensen vil på længere sigt bl.a. blive påvirket af tilslutningen i de aldersgrupper, hvor der nu ses højest incidens af smittede med SARS-CoV-2, og hvor tilslutningen til primærvaccination er lavest, idet høj tilslutning til primærvaccination, er det primære redskab til epidemikontrol.

Grundet en meget højere grad af immunitet i befolkningen, særligt i den ældre del af befolkningen, er det ikke forventningen, at der vil opstå samme stigning i belastning af sundhedsvæsenet i form af indlæggelser for COVID-19, som der blev set sidste vinter. Særligt ikke hvis der løbende igangsættes revaccination af de grupper der har størst risiko for at blive indlagt med COVID-19.

<sup>3</sup> [https://covid19.ssi.dk/-/media/cdn/files/ekspertrapport-af-d-20-september-2021\\_scenarier-for-udviklingen.pdf](https://covid19.ssi.dk/-/media/cdn/files/ekspertrapport-af-d-20-september-2021_scenarier-for-udviklingen.pdf)

## **Overvågning af vaccineeffektivitet**

Statens Serum Institut (SSI) følger løbende vaccineeffektiviteten i Danmark.

### ***Data fra den danske overvågning af vaccineeffektivitet***

SSI arbejder på en ny model ift. overvågning af vaccineeffektiviteten i Danmark. Der foreligger således ikke nye data fra den danske overvågning af vaccineeffektiviteten siden notat *Vedr. revaccination mod COVID-19* af d. 28. september.

### ***Notat vedr. gennembrudsinfektion hos sundhedspersonale***

SSI har 23. september 2021 skrevet notat om gennembrudsinfektioner hos social- og sundhedspersonale, afhængig af tid siden revaccination.

I rapporten sammenlignes social- og sundhedspersonale, der er primærvaccineret med to doser Comirnaty® hhv. tidligt (januar-februar 2021) og sent (juni 2021) i et case-kontrol-studie. Risikoen for at få en gennembrudsinfektion i august-september 2021 sammenlignes. Mellem 15. august og 14. september var der i alt 454 gennembrudsinfektioner blandt 86.177 personer, der blev vaccineret tidligt og 29 gennembrudsinfektioner blandt 13.161 personer, der blev vaccineret sent. Det svarer til, at personer, der blev vaccineret tidligt havde en ca. dobbelt så stor risiko (odds ratio 2,00 (95% CI: 1,36-2,94)) for at få en gennembrudsinfektion i perioden 15. august – 14. september, sammenlignet med personer, der blev vaccineret sent, når der var justeret for forskelle i alder, køn og bopælsregion. Der er i analysen ikke justeret for evt. forskelle i eksponering for smitte blandt personer, der er vaccineret tidligt hhv. sent og således er der ikke taget højde for, at frontpersonale med højst eksponering til COVID-19 patienter og uvisiterede patienter blev prioriteret først i vaccinationsindsatsen, hvilket muligvis kan forklare nogle af forskellene.

Overordnet vurderes det, at vaccination fortsat yder god beskyttelse mod infektion med SARS-CoV-2 blandt social- og sundhedspersonale. Analysen antyder, at der er en aftagende effekt af vaccination over tid. Det bør dog bemærkes, at antallet af gennembrudsinfektioner i absolutte tal stadig er lavt. Alvorlighedsgraden af gennembrudsinfektionerne dvs. hvor mange, der har haft et henholdsvis mildt, moderat eller svært sygdomsforløb fremgår ikke af analysen.

## **Dokumentation**

### ***Godkendelse***

#### Revaccination af personer over 18 år

EU-Kommissionen har godkendt, at en 3. dosis Comirnaty® kan gives som revaccination til personer på 18 år eller derover tidligst 6 måneder efter 2. dosis i det primære vaccinationsregime. Der kan revaccineres med en fuld dosis (30 mikrogram) Comirnaty®. EMA har udsendt

et opdateret produktresumé 6. oktober 2021<sup>4</sup>. Dette behandlingsregime er således nu godkendt og kan gives on-label.

En 3. dosis som revaccination med Spikevax® til den generelle befolkning er endnu ikke færdigvurderet af EMA. Det forventes, at den dosis der vil blive godkendt til revaccination af den generelle befolkning vil være halv dosis (50 mikrogram) af den godkendte dosis ved primær-vaccination<sup>5</sup>. Dette behandlingsregime er således fortsat off-label.

### 3. dosis til immunsupprimerede

EU-Kommissionen har godkendt et 3. stik til personer med svært nedsat immunforsvar over 12 år for både Comirnaty® og Spikevax®. Den 3. dosis til immunsupprimerede kan gives tidligst 28 dage efter 2. dosis. EMA har udsendt et opdateret produktresumé for Spikevax® den 5. oktober 2021<sup>6</sup> og et opdateret produktresumé for Comirnaty® den 6. oktober 2021<sup>7</sup>.

Disse behandlingsregimer er således nu godkendt og kan gives on-label.

### ***Yderligere om effekt og sikkerhed***

Studierne, der ligger til grund for EU-godkendelsen af 3. stik, er af begrænset størrelse. I godkendelsesstudiet for Comirnaty® indgår 306 personer i vurderingen af sikkerhed. I godkendelsesstudiet finder man generelt, at der er sammenlignelig reaktogenicitet efter 2. og 3. dosis, om end produktresumeeet beskriver, at der er højere forekomst af hævede lymfeknuder (5,2% efter 3. dosis vs. 0,4% efter 2. dosis). Studiets begrænsede størrelse muliggør dog ikke vurdering af, om der eventuelt kunne være sjældne bivirkninger forbundet med 3. dosis.

For at vurdere, om der kunne være en indikation af, at sjældne, alvorlige bivirkninger kunne være hyppigere efter 3. dosis end efter 2. dosis, kan man sammenligne en gruppe vaccinerede, der tidligere har været smittet med SARS-CoV-2 og derefter har modtaget 2 doser mRNA vaccine, med en gruppe, der ikke tidligere har været smittet med SARS-CoV-2 og har modtaget 2 doser mRNA vaccine. Fordi gruppen, der tidligere har været smittet med SARS-CoV-2, allerede har eksisterende immunitet mod SARS-CoV-2 på vaccinationstidspunktet, kan deres reaktion på 2. dosis mRNA vaccine opfattes som en proxy for reaktionen på en 3. dosis til personer, der ikke tidligere har været smittet med SARS-CoV-2. Dermed får man en indikation af, om der vil være øget forekomst af sjældne, alvorlige bivirkninger ved 3. dosis.

For at undersøge dette, har Statens Serum Institut gennemført et stort landsdækkende registerstudie af sikkerheden efter 2. dosis mRNA vaccine. I den forbindelse blev der defineret en

---

<sup>4</sup> EMA produktresumé Comirnaty®. Tilgået 7. oktober 2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf)

<sup>5</sup> <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-submission-data-european-medicines-agency-its/>

<sup>6</sup> EMA produktresumé Spikevax®. Tilgået 7. oktober 2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf)

<sup>7</sup> EMA produktresumé Comirnaty®. Tilgået 7. oktober 2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf)

gruppe, bestående af alle personer i Danmark, der er har færdiggjort et primært vaccinationsregime med en mRNA vaccine siden påbegyndelsen af vaccinationsprogrammet mod COVID-19 den 27. december 2020. I alt blev der inkluderet 4.225.105 personer, der havde modtaget 2 doser mRNA vaccine. Blandt disse havde 207.489 haft en positiv SARS-CoV-2 test før vaccination, mens 4.017.616 ikke havde haft en positiv test. I alt 3.686.158 havde modtaget Comirnaty®, og 538.947 havde modtaget Spikevax®.

Forekomsten af i alt 34 udvalgte sjældne bivirkninger (såkaldte *adverse events of special interest*), hvoraf mange er alvorlige, blev analyseret. Ved sammenligningen af de to grupper så man, at der blandt de tidligere SARS-CoV-2 smittede var en øget forekomst af venøs trombose (Relativ Risiko (RR) 1,40, 95% konfidensinterval 1,08-1,83), akut nyreskade (RR 1,93, 95% konfidensinterval 1,45-2,59), akut åndedrætsbesvær (RR 2,43, 95% konfidensinterval 1,44-4,11), og manglende lugte- eller smagssans (RR 10,26, 95% konfidensinterval 2,71-38,91). Selvom der var forsinkelse mellem tidspunktet for positiv SARS-CoV-2 test og tidspunktet for diagnose af bivirkning, kan det ikke udelukkes, at det er selve COVID-19 infektionen snarere end et forstærket bivirkningssignal ved vaccination, der er årsagen til de observerede bivirkninger. Desuden bemærkes det, at det absolutte antal af bivirkninger er lavt. Givet typen af bivirkninger (fx manglende lugte- eller smagssans), der vides at være associeret med COVID-19, vurderes det, at den mest sandsynlige årsag til registreringen af øget forekomst af de specifikke bivirkninger blandt tidligere smittede er, at de skyldes senfølger efter COVID-19 snarere end et forstærket bivirkningssignal ved vaccinen.

Overordnet kan det på tværs af de undersøgte bivirkninger konkluderes, at forekomsten er sammenlignelig blandt vaccinerede uafhængig af tidligere smitte med SARS-CoV-2. Data viser dermed ikke, at eksisterende immunitet på tidspunktet for 2. dosis (som proxy for 3. dosis til ikke tidligere smittede) skulle være associeret med øget forekomst af sjældne, bivirkninger hvoraf nogle er alvorlige, som med sandsynlighed kunne tilskrives vaccinen.

Med støtte i registerstudiet fra Statens Serum Institut vurderer Sundhedsstyrelsen, at det er rimeligt at antage, at der ikke forventes øget risiko for sjældne, alvorlige bivirkninger efter 3. dosis givet som revaccination, sammenlignet med 2. dosis. Analysen kan ikke anvendes til at vurdere en eventuelt øget reaktogenicitet efter 3. dosis, da milde bivirkninger, der ikke fører til diagnoser, der registreres i registre, ikke kan vurderes i dette studie.

## **Vidensgrundlag**

Sundhedsstyrelsen foretager ugentlige opdateringer af to systematiske litteratursøgninger, dels vedrørende 'revaccination' og dels vedrørende 'gennembrudsinfektioner'. Resultaterne af søgningerne til og med uge 38 fremgår af Sundhedsstyrelsens notat *Vedr. revaccination mod*

COVID-19 fra 28. september 2021<sup>8</sup>. Søgningerne fra uge 39 og fremefter er nye. Der er inkluderet resultater af søgninger til og med uge 40, og der er endvidere suppleret med enkelte studier identificeret parallelt med de systematiske søgninger.

- Søgning: **Effekt af revaccination**<sup>9</sup>: 4 nye studier identificeret.
- Søgning: **Gennembrudsinfektioner**<sup>10</sup>: 8 nye studier identificeret.

I det følgende gennemgås de vigtigste studier.

### ***Risiko for gennembrudsinfektion***

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) i USA overvåger blandt andet effekten af COVID-19 vaccinerne. De har afrapporteret data vedr. gennembrudsinfektion i perioden 4. april-17. juli 2021 fra 13 amerikanske stater. I perioden 4. april-19. juni udgjorde fuldt vaccinerede 5% af de smittede, 7% af de indlagte og 8% af de døde. I perioden 20. juni-17. juli udgjorde fuldt vaccinerede 18% af de smittede, 14% af de indlagte og 16% af de døde. Baseret på andelen af vaccinerede i de 13 stater og under antagelse af en vaccineeffektivitet på 90% var andelen af fuldt vaccinerede blandt de smittede som forventet i den tidlige periode men højere end forventet i den senere periode. I den sene periode svarede andelen af fuldt vaccinerede blandt de smittede til en estimeret vaccineeffektivitet på 80%<sup>11</sup>.

Et stort amerikansk studie<sup>12</sup>, finansieret af Pfizer/BioNTech, har undersøgt den overordnede og variantspecifikke effektivitet af Comirnaty® mod infektion med SARS-CoV-2 og COVID-19 relaterede hospitalsindlæggelser, i tiden efter færdigvaccination. Studiet er et retrospektivt kohorte studie, der inkluderer 3.436.957 personer over 12 år. For færdigvaccinerede personer var vaccineeffektiviteten på hhv. 73% (95% CI: 72-74) mod infektion med SARS-CoV-2 og 90% (95% CI: 89-92) mod COVID-19-relaterede hospitalsindlæggelser. Vaccineeffektiviteten mod infektion med SARS-CoV-2 faldt fra 88% (95% CI: 86-89) i løbet af den første måned efter færdigvaccination til 47% (95% CI: 43-51) efter 5 måneder. Vaccineeffektiviteten over for infektion med Delta-varianten var høj i løbet af den første måned efter færdigvaccination (93% (95% CI: 85-97)), men faldt til 53% (95% CI: 39-65) efter 4 måneder. Vaccineeffektiviteten over for andre (ikke-delta) varianter var ligeledes høj den første måned efter færdigvaccination (97% (95% CI 95-99)), men faldt til 67% (95% CI: 45-80) efter 4-5 måneder. Vaccineeffektiviteten mod hospitalsindlæggelser for infektioner med delta-varianten var generelt høj (93% (95% CI 84–96)) i op til 6 måneder.

---

<sup>8</sup> Sundhedsstyrelsen. 28. september 2021. Revaccination mod COVID-19. <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Revaccination-mod-COVID-19>

<sup>9</sup> Sundhedsstyrelsen. Sagsnummer 05-0600-1090

<sup>10</sup> Sundhedsstyrelsen. Sagsnummer 05-0600-1201

<sup>11</sup> Scobie HM et al. Monitoring incidence of COVID-19 cases, hospitalizations, and deaths, by vaccination status – 13 U.S jurisdictions, April 4-July 17, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021 Sep 17;10(37):1284-1290. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8445374/>

<sup>12</sup> [Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study - The Lancet](#)



### **Beskyttelse mod smittespredning**

Et større engelsk studie, baseret på en retrospektiv kohorte fra deres kontaktopsporing, har undersøgt i hvor høj grad vaccination beskytter mod smittespredning. I studiet undersøges kontakter til personer der er både symptomatiske og asymptomatiske. Studiet finder, at beskyttelse mod smittespredning var høj inden Delta-varianten blev den dominerende variant, samt at selvom Comirnaty® (og i mindre grad Vaxzevria®) fortsat beskytter mod smittespredning, er beskyttelsen mindre effektiv over for Delta-varianten. Derudover finder studiet, at beskyttelsen mod smittespredning aftager over tid. Således øges chancen for et positivt testsvar med en faktor 1,2 hver gang antallet af uger siden færdigvaccination fordobles<sup>13</sup>.

### **Sikkerhed ved revaccination**

Et prospektivt observationelt studie blandt personer på 18 år eller derover har på baggrund af selvrapportering vurderet reaktogenicitet efter 3. dosis af Comirnaty®. Studiet er i preprint. Blandt de i alt 1.344 personer, der modtog 3. dosis, var 189 (14,06%) 18-29 år, 219 (16,29%) 30-39 år, 138 (10,27%) 40-49 år, 375 (27,9%) 50-59 år, 308 (22,92%) 60-69 år og 115 (8,56%) ≥70 år. Studiet er gennemført i Israel, hvor det nationale vaccinationsprogram anbefaler, at der går minimum 5 måneder mellem 2. og 3. dosis. Andelen af personer, der rapporterede reaktogenicitet, var sammenlignelig efter 2. og 3. dosis ( $p=0,305$ ), mens andelen, der rapporterede reaktogenicitet efter hhv. 2. og/eller 3. dosis, var markant højere end efter 1. dosis ( $p<0,001$ ). De hyppigste symptomer efter 2. og 3. dosis var træthed, hovedpine, muskelsmerter, feber og kulderystelser. Hos næsten alle forsvandt symptomerne spontant inden for 3 døgn. Generelt var der en tendens til mindre reaktogenicitet blandt personer på 65 år eller derover sammenlignet med yngre personer ( $p<0,001$ ). Generelt var der tendens til lidt færre tilfælde af reaktogenicitet blandt mænd end blandt kvinder ( $p<0,001$ ), men sværhedsgraden var sammenlignelig. Generelt blev der rapporteret lidt mindre reaktogenicitet ( $p<0,001$ ), blandt personer med komorbiditet end blandt raske. Sammenlagt indikerer studiet, at der er acceptabel reaktogenicitet forbundet med 3. dosis, og at reaktogeniciteten er sammenlignelig med den, der optræder efter 2. dosis<sup>14</sup>.

Et tværsnitsstudie har blandt andet vurderet sikkerheden efter en 3. dosis af Comirnaty® blandt ældre >60 år. I alt 59.934 ældre >60 år kvalificerede til at deltage i en spørgeskemaundersøgelsen, og blandt dem svarede 14.625 (24,4%). Gennemsnitsalder var 68,4 år. Den hyppigste bivirkning, der blev rapporteret, var smerte ved injektionssted (67,5%). I alt 34,1% rapporterede systemiske bivirkninger, og blandt disse var de hyppigste træthed (21,3%), muskelsmerter 9,9%), feber (9,2%) og hovedpine (9,2%). Der blev ikke rapporteret alvorlige bivirkninger. Yngre rapporterede oftere systemiske bivirkninger end ældre (39,4% af 60–69 årige vs. 25,9% af >80 år,  $p<0,001$ ). Kvinder rapporterede flere systemiske bivirkninger end mænd

---

<sup>13</sup>Eyre; Taylor; Purver et al. The impact of SARS-CoV-2 vaccination on Alpha & Delta variant 2 transmission [PREPRInT] [The impact of SARS-CoV-2 vaccination on Alpha & Delta variant transmission \(medrxiv.org\)](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.15.21263633v2)

<sup>14</sup>Mofaz M et al. Self-reorted and physiological reactions to the third BNT162b2 mRNA COVID-19 (booster) vaccine dose. Preprint. Medrxiv 2021, 21. september 2021. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.15.21263633v2>

(47,9% vs. 26,4%,  $p < 0,001$ ). Dette mønster blev genfundet ved alle rapporterede bivirkninger. Hos omkring halvdelen, der rapporterede systemiske bivirkninger (55,1%) forsvandt symptomerne indenfor 24 timer, og hos 4,5% vedblev symptomerne mere end 6 dage. I alt 62% rapporterede sammenlignelige eller mildere symptomer efter 3. dosis, sammenlignet med 2. dosis. Kvinder rapporterede generelt kraftigere reaktioner end mænd, på tværs af alle lokale og systemiske bivirkninger ( $p < 0,001$ ). Overordnet indikerer data, at forekomsten af bivirkninger efter 3. dosis er acceptabel og sammenlignelig med forekomsten efter 2. dosis blandt personer over 60 år<sup>15</sup>.

Centers for Disease Control and Prevention i USA har afrapporteret data fra i alt 21.658 amerikanske borgere, som havde fået 3. dosis med samme mRNA vaccine efter primærvaccination med 2 doser mRNA vaccine (Comirnaty® eller Spikevax®). Data blev opgjort mellem 12. august og 19. september 2021. I alt 12.591 personer (58,1%) besvarede et spørgeskema om selvrapporterede bivirkninger. I alt rapporterede 79,4% lokale reaktioner, mens 74,1% rapporterede systemiske reaktioner efter 3. dosis. De tilsvarende andele efter 2. dosis var 77,6% hhv. 76,5%. Blandt personer, der modtog 3. dosis Spikevax® (i alt 6.283) blev der hyppigere rapporteret lokale reaktioner efter 3. dosis (84,7%) sammenlignet med 2. dosis (83,5%),  $p = 0,03$ . Omvendt blev systemiske reaktioner rapporteret mindre hyppigt efter 3. dosis Spikevax® (79,0%), sammenlignet med efter 2. dosis Spikevax® (81,3%),  $p < 0,001$ . Blandt personer, der modtog 3. dosis Comirnaty® (i alt 6.308) blev der hyppigere rapporteret lokale reaktioner efter 3. dosis (74,1%) sammenlignet med 2. dosis (71,7%),  $p < 0,001$ . Omvendt blev systemiske reaktioner rapporteret mindre hyppigt efter 3. dosis Comirnaty® (69,2%), sammenlignet med efter 2. dosis Comirnaty® (71,7%),  $p < 0,001$ . De fleste lokale og systemiske reaktioner var milde til moderate, forbigående og blev oftest rapporteret dagen efter vaccination. En lidt større andel rapporterede lokale og systemiske bivirkninger efter Spikevax® end efter Comirnaty® efter både 2. og 3. dosis. Overordnet var bivirkningerne, der blev rapporteret efter 3. dosis, sammenlignelige med dem, der blev rapporteret efter 2. dosis<sup>16</sup>.

### ***Opsummering af vidensgrundlag***

Den supplerende litteraturgennemgang til og med uge 40 dokumenterer i lighed med tidligere afdækning af litteraturen (se notat af 28. september 2021), at risikoen for gennembrudsinfektion stiger med tid siden afsluttet primærvaccination, hvor den beskyttende effekt mod at blive smittet med SARS-CoV-2 aftager mest. Den beskyttende effekt mod alvorlig (indlæggelseskrævende) COVID-19 er i høj grad fortsat bevaret, også i en epidemi domineret af Delta-varianter. Yderligere tyder viden på at beskyttelsen mod at videregive smitte også aftager over tid.

---

<sup>15</sup> David SSB et al. Reactogenicity of a third BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine among immunocompromised individuals and seniors – a nationwide survey. Clin Immunol 2021. sep 24;232:108860. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8461972/>

<sup>16</sup> Hause AM et al. Safety monitoring of an additional dose of COVID-19 vaccine – United States, August 12-September 19, 2021. MMWR Weekly/October 1, 2021/70(39);1379-1384.

Hvad angår sikkerhed ved revaccination dokumenterer nye studier, at 3. dosis administreret som led i revaccination ofte er associeret med en grad af reaktogenicitet, der er sammenlignelig med reaktogeniciteten efter 2. dosis i primærvaccinationsregimet. Denne dokumentation er mest robust blandt ældre, selvom data fra yngre personer synes at vise samme tendens. Der er endnu flest ældre blandt dem, der er tilbudt revaccination, men det forventes, at der i den kommende tid vil komme yderligere data vedrørende sikkerhed ved revaccination blandt yngre.

### ***ENFORCE***

ENFORCE har inkluderet ca. 7000 personer i deres studie og analyserer prøver fra seks forskellige besøg (1. besøg inden vaccination, 2. besøg inden 2. dosis, samt et 3. – 6. besøg hhv. 3, 6, 12 og 24 måneder efter det første besøg). Derudover vil der være to yderligere besøg i forbindelse med revaccination, hhv. før og 1. måned efter et eventuelt 3. stik.

Efter planen har ENFORCE komplette data fra 3. besøg i løbet af oktober, samt data fra 4. besøg inden årets udgang. På baggrund af meget foreløbige data fra 3. besøg finder ENFORCE at en mindre andel er såkaldte 'low responders', dvs. personer som ikke producerer et solidt immunrespons efter vaccination. Det er i denne gruppe, at ENFORCE forventer at se gennembrudsinfektioner først. Sandsynlighed for at være "low responder" stiger med antallet af underliggende sygdomme. Endelige resultater fra 3. besøg, herunder grupper meget højere andel af "low responders" fremlægges forventeligt primo november.

### **Anbefalinger fra andre lande**

På opfordring fra Sundhedsstyrelsen har Udenrigsministeriet undersøgt revaccinationsstrategier hos EU- og Schengen-landene samt Australien, Canada, Israel, Japan, Storbritannien og USA. Alle lande på nær ét anbefaler revaccination af udvalgte befolkningsgrupper eller hele den færdigvaccinerede del af befolkningen, og de fleste har allerede påbegyndt revaccination.

I Israel, Rumænien, Tjekkiet, Ungarn og Østrig tilbydes revaccination aktuelt til alle personer, der allerede er færdigvaccineret.

I Belgien, Frankrig, Irland, Island, Letland, Luxembourg, Malta, Norge, Portugal, Spanien, Sverige, Tyskland og USA tilbydes revaccination aktuelt til ældre, plejehjemsbeboere og personer med nedsat immunforsvar. Det gælder også for Bulgarien, Cypern, Estland, Litauen, Grækenland, Italien, Polen og Storbritannien der derudover tilbyder til ansatte på plejehjem og sundhedspersonale i frontlinjen.

I Australien, Canada, Finland, Nederlandene og Schweiz tilbydes revaccination til personer med nedsat immunforsvar. Canada revaccinerer desuden plejehjemsbeboere.

Kroatien er det eneste land, der endnu ikke har udmeldt anbefalinger om revaccination.

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.

## **Samlet sundhedsfaglig vurdering af revaccination mod COVID-19 i fase II**

Der foreligger nu en EU-godkendelse for brug af en booster dosis Comirnaty® til personer over 18 år givet mindst 6 måneder efter 2. dosis, og det forventes, at Spikevax® også bliver godkendt til booster dosis senere på året.

Vidensgrundlaget vedr. revaccination mod COVID-19 er fortsat ufuldstændigt, og det er stadig forventningen, at viden på området vil blive betydeligt større i den kommende tid. Data tyder på, at immuniteten efter vaccination falder gradvist over tid, og at faldet kan være betydeligt efter 6 mdr. Derudover er faldet mest udtalt blandt ældre personer og personer med underliggende sygdomme. Derudover viser foreløbige data fra både Danmark og andre lande, at primærvaccination med mRNA-vaccinerne beskytter godt (mere end 90%) mod alvorlig COVID-19 sygdom (herunder indlæggelse og død), også 6 måneder efter primærvaccination. Den beskyttende effekt mod infektion med SARS-CoV-2 og mild-moderat COVID-19 sygdom er dog lavere, og ser ud til at falde hurtigere. Det er vist, at revaccination giver højere niveauer af antistoffer og at højere niveauer af antistoffer giver bedre beskyttelse mod SARS-CoV-2. Det er imidlertid endnu uvist, hvor meget ekstra beskyttelse revaccination giver imod infektion, alvorlig COVID-19 og videregivelse af smitte.

Timing af revaccination er afgørende, og der er på den ene side et ønske om, at påbegynde revaccination før det får betydning for forekomsten af alvorlig sygdom som følge af COVID-19 og på den anden side et ønske om, at igangsættelse af revaccination sker på et velunderbygget, vidensbaseret grundlag. Der skal således, findes den bedst mulige balance mellem disse hensyn.

En række lande har valgt at påbegynde revaccination, fordi det vurderes, at stigende smittetal blandt færdigvaccinerede kan være en tidlig indikator for, at beskyttelsen mod alvorlig COVID-19 også vil dale over tid.

I Danmark er der fortsat god kontrol med COVID-19 epidemien, men der ses en begyndende let stigning i den registrerede forekomst af smitte. Det er forventningen, at der vil ske en yderligere stigning i smitte med SARS-CoV-2 i efteråret og vinteren, med dertil hørende risiko for øget sygelighed.

Det er Sundhedsstyrelsens vurdering, at sikkerheden ved revaccination er høj, og på baggrund af dokumentations- og vidensgrundlaget, vurderes der ikke at være risiko for nye sjældne, alvorlige bivirkninger ved et 3. stik. Der vil dog i gruppen af yngre personer under 65 år være en potentiel risiko for et øget immunrespons ved revaccination og dermed en større forekomst af de kendte bivirkninger fra primærvaccination (såkaldt reaktogenicitet). Området skal derfor

følges tæt. Det nuværende vidensgrundlag finder dog, at reaktogeniciteten ved 2. og 3. stik er sammenlignelig, særligt blandt ældre.

Sundhedsstyrelsen har vurderet, at det for nuværende er mest hensigtsmæssigt, at de grupper, der nu anbefales revaccination (se nedenfor), inviteres 6 måneder + 14 dage efter sidste stik i det primære vaccinationsregime, når vaccinen er godkendt til anvendelse som booster. Dette øger sandsynligheden for at opnå den bedst mulige beskyttelse resten af efteråret og ind i vinteren. På grund af det fortsat relativt spinkle vidensgrundlag, er det dog på nuværende tidspunkt ikke muligt at afgøre det mest optimale tidspunkt for revaccination, og de fleste vil formentlig være godt beskyttet i længere tid. Sundhedsstyrelsen anbefaler derfor, at man for nuværende tidligst revaccineres 6 måneder + 14 dage efter sidste stik og gerne inden 9 måneder.

Såfremt vidensgrundlaget tilsiger det, kan det vise sig, at der vil være et behov for at øge intervallet, ud over de 6 måneder + 14 dage efter sidste stik, for nogle af de kommende, yngre aldersgrupper.

Forebyggelsespotentialer ved revaccination vil være forskelligt, afhængig af alder, underliggende kroniske tilstande og sygdomme, egen risiko for et alvorligt forløb ved COVID-19, samt risiko for at smitte andre i særlig risiko for et alvorligt forløb ved COVID-19. Fx vil der for ældre og personer med visse underliggende sygdomme være et direkte forebyggelsespotentialer for den enkelte ved revaccination ift. forebyggelse af infektion og sygdom, mens den primære årsag til, at anbefale revaccination af personale i sundheds- og ældresektoren vil være hensynet til at forebygge videregivelse af smitte.

Nedenfor uddybes den sundhedsfaglige begrundelse for revaccination af de målgrupper der er omfattet af revaccination i fase II.

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

Et tilbud om revaccination til personer i aldersgruppen 65-84 år beror på, at man fra omkring de 65 år ser en begyndende, øget risiko for et alvorligt forløb ved COVID-19. På baggrund af viden om begyndende fald i immunitet over tid efter primærvaccination, og et ønske om at beskytte denne aldersgruppe mod COVID-19 i en kommende vintersæson, anbefales det at tilbyde revaccination mod COVID-19 til denne aldersgruppe fra 6 mdr. + 14 dage efter primærvaccination. Aldersgruppen vil derfor løbende blive inviteret til revaccination.

Sikkerheden vurderes at være høj, og der forventes således ikke nye alvorlige bivirkninger ved et 3. stik. Der kan være en risiko for et øget immunrespons ved revaccination og dermed en større forekomst af de kendte bivirkninger fra primærvaccination (reaktogenicitet).

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

Generelt forventes den enkelte medarbejder i sundheds-, social-, og ældresektoren at have en høj effekt af primærvaccination, og immuniteten forventes at falde langsommere blandt denne gruppe, end i de ældre aldersgrupper. Det er Sundhedsstyrelsens forventning, at denne gruppe vil have en vis immunitet i mindst 12 måneder efter primærvaccination.

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 andre. Med det formål at forebygge videresmitte til personer i øget risiko, fx indlagte på sygehus og personer på plejehjem, anbefales det, at personale i sundheds-, social- og ældresektoren tilbydes revaccination 6 mdr. + 14 dage efter mærvaccination. Et sekundært formål er derudover at sikre robusthed i sundhedsvæsenet.

Sikkerheden ved revaccination af denne gruppe vurderes at være høj, og der forventes således ikke nye alvorlige bivirkninger ved et 3. stik. Der er dog i denne gruppe overvejende tale om immunkompetente yngre personer under 65 år, hvorfor der kan være en potentiel risiko for et øget immunrespons ved revaccination og dermed en større forekomst af de kendte bivirkninger fra primærvaccination (reaktogenicitet).

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

For personer under 65 år med særlig øget risiko for et alvorligt forløb med COVID-19 kan deres sygdom eller igangværende behandling potentielt medføre en grad af nedsat effekt af primærvaccination. Samtidig har personer i denne gruppe en øget risiko for et alvorligt forløb ved COVID-19. Revaccination af personer med svært nedsat immunforsvar, enten som følge af sygdom eller som følge af behandling er allerede påbegyndt.

Hovedparten af personer under 65 år med en særlig øget risiko for et alvorligt forløb med COVID-19 kan forvente at være godt beskyttet mod COVID-19 efter primærvaccination. Det er forventningen, at der vil ske højere grad af smitte med SARS-CoV-2 og andre luftvejsinfektioner i efterår og vinter. Personer med en særlig øget risiko for et alvorligt forløb ved COVID-19 var blandt nogle af de første, der blev tilbudt primærvaccination mod COVID-19, og pga. tid siden primærvaccination, må det forventes, at de har et vist fald i immunitet.

Ud fra et forsigtighedsprincip, og med ønske om at beskytte denne gruppe mod COVID-19 anbefales det, at også personer under 65 år i særlig øget risiko for et alvorligt forløb ved COVID-19 tilbydes revaccination fra 6 mdr. + 14 dage efter primærvaccination.

Sikkerheden vurderes at være høj, og der forventes således ikke nye alvorlige bivirkninger ved et 3. stik. Der kan være en risiko for et øget immunrespons ved revaccination og dermed en større forekomst af de kendte bivirkninger fra primærvaccination (reaktogenicitet).

Behovet for revaccination af aldersgruppen under 65 år, og i øvrigt raske personer, vil blive fulgt tæt af Sundhedsstyrelsen, som løbende vil vurdere, hvornår der er sundhedsfagligt belæg for at tilbyde revaccination til denne gruppe, herunder om intervallet fra færdiggjort, primært vaccinationsregime til revaccination for denne gruppe bør forlænges ud over de 6 måneder + 14 dage efter sidste stik.

Det er Sundhedsstyrelsens vurdering, at størstedelen af den øvrige befolkning (raske personer under 65 år) vil have en vis beskyttende immunitet i mindst 12 måneder efter primærvaccination og derfor fortsat være godt beskyttet af primærvaccination mod alvorlig COVID-19. Samtidig afventes der fortsat en antydning af en faldende immunitet på befolkningsniveau, før der er grundlag for en bred anbefaling om revaccination af den øvrige befolkning.

## **Planlægning og udrulning af fase II**

Sundhedsstyrelsen har fagligt vurderet, at personer mellem 65-84 år, personer i øget risiko for alvorligt forløb, samt personale i sundheds- og ældresektoren bør tilbydes revaccination. Det er styrelsens anbefaling, at grupperne i overensstemmelse med godkendelsesgrundlaget tilbydes revaccination tidligst 6 måneder efter sidste stik i det primære vaccinationsregime. (for praktiske formål defineres det i Danmark som 6 måneder + 14 dage efter sidste stik i det primære vaccinationsregime).

Disse grupper, samt de grupper der allerede er omfattet af revaccination, udgjorde prioriteringsgruppe 1-9 i udrulningen af den primære vaccinationsindsats.

Sundhedsstyrelsen finder det hensigtsmæssigt, at der for nuværende inviteres til revaccination baseret på dato for sidste stik i det primære vaccinationsregime, da det sikrer en effektiv udrulning baseret på et transparent princip, der ikke er forbundet med konkrete vurderinger af et stort antal personer.

Med igangsættelsen af fase II af revaccinationsplanen vil alle derfor uanset alder og uanset oprindelig prioriteringsgruppe m.v., der er færdigvaccineret med Cominarty® og som har modtaget sidste stik i det primære vaccinationsregime for mere end 6 måneder + 14 dage siden, modtage invitation til revaccination. Personer der er færdigvaccineret med Spikevax® inviteres til revaccination på samme måde, når vaccinen er godkendt hertil.

Størstedelen af de personer, der indtil primo december inviteres til revaccination baseret på dato for sidste stik i deres primære vaccinationsregime vil tilhøre én af de målgrupper, hvor der er sundhedsfaglig begrundelse for revaccination. Af logistiske hensyn frasorteres dog ikke personer, der af forskellige årsager ikke længere tilhører den oprindelige målgruppe. Det kan

fx være personer i prioriteringsgruppe 4, som ikke længere har patientkontakt, og personer i prioriteringsgruppe 6 der er pårørende. Denne mindre gruppe vil således også modtage invitation til revaccination.

Den samlede revaccinationsplan er, jf. tabel 1, igangsat og består i praksis af tre faser. Den første fase er igangsat i september, jf. nedenfor. Den anden fase forventes at blive igangsat i uge 42 og vil med princippet om revaccination 6 måneder + 14 dage efter det sidste stik i det primære vaccinationsregime primært omfatte 65-84 årige, frontpersonale og personer under 65 i særlig øget risiko.

**Tabel 1: Opdateret plan for revaccination mod COVID-19**

Grupper	Estimeret størrelse	Baggrund for invitation	Opstart i 2021/2022	
<b>Første fase (Igangsatte grupper)</b>				<b>Status pr. 10.10</b>
<i>Immunsupprimerede</i>	47.000	Visiteret	September 2021	Revaccinerede: ca. 64 pct. Resterende: ca. 36 pct.
<i>Plekehjemsboere</i>	46.000	Visiteret	September 2021	Revaccinerede: ca. 93 pct. Resterende: ca. 7 pct.
85+	125.000	Visiteret	Oktober 2021	Revaccinerede: ca. 8 pct. Resterende ca. 95 pct.
Janssen ®	46.500	Visiteret	Oktober 2021	Revaccinerede: ca. 7 pct. Resterende: 93 pct.
<i>Krydsvaccinerede</i>	145.000	Visiteret	Oktober 2021	Revaccinerede: 0,9 pct. Resterende: 99,1 pct.
<b>Anden fase af revaccination - massevaccination (Igangsættes d. 15. oktober)</b>				
<b>65-84 år</b>	1.032.000	Inviteres 6 måneder + 14 dage efter sidste stik i det primære vaccinationsregime.	Planlagt opstart <b>oktober 2021</b>	
<b>Personale i sundheds, social- og ældresektoren under 65 år</b>	285.000 (inkl. krydsvaccinerede)	Inviteres 6 måneder + 14 dage efter sidste stik i det primære vaccinationsregime.	Planlagt opstart <b>oktober 2021</b>	
<b>Personer i øget risiko for alvorligt forløb under 65 år</b>	110.000	Inviteres 6 måneder + 14 dage efter sidste stik i det primære vaccinationsregime.	Planlagt opstart <b>oktober 2021</b>	

### Videre proces

Behovet for revaccination af aldersgruppen under 65 år, og i øvrigt raske personer, vil blive fulgt tæt af Sundhedsstyrelsen, som jf. ovenstående, løbende vil vurdere, hvornår der er sundhedsfagligt belæg for at tilbyde revaccination til denne gruppe. Sundhedsstyrelsen vil som beskrevet ovenfor bl.a. vurdere, om der evt. er behov for at forlænge intervallet fra færdiggjort



primærvaccination til revaccination for denne gruppe. Dette kan få betydning for den videre planlægning.

Sundhedsstyrelsen forventer at foretage en ny vurdering af yderligere behov for revaccination senest i midten af november.