



Dato 18-01-2022

Sagsnr. 05-0600-1117

Anbefalinger vedr. 4. stik covid-19 vaccine til personer med svært nedsat immunforsvar

Personer med svært nedsat immunforsvar kan have utilstrækkelig effekt af vaccination mod covid-19, ligesom de kan have nedsat effekt af andre vacciner^{1,2,3,4,5,6}. Samtidig har personer med svært nedsat immunforsvar en øget risiko for et alvorligt og langvarigt forløb med covid-19⁷. Derfor blev patienter med svært nedsat immunforsvar tilbudt tidlig revaccination med 3. stik 30. august 2021⁸ før der forelå en godkendelse fra lægemiddelmyndigheder.

Det er ca. 4 måneder siden, at personer med svært nedsat immunforsvar blev tilbudt tidlig revaccination med 3. stik. Der er viden om fald i antistoffer over tid med risiko for nedsat beskyttelse af de 3 første stik i denne patientgruppe. Ydermere er der i den nuværende situation høj samfundssmitte og den dominerende Omikron-variant, der yderligere nedsætter beskyttelsen fra vaccination. Sundhedsstyrelsen vurderer samlet, at fordelene ved et 4. stik til udvalgte grupper af personer med svært nedsat immunforsvar opvejer de mulige risici ved et 4. stik og anbefaler derfor et 4. stik til udvalgte personer med svært nedsat immunforsvar. Formålet med 4. stik er at forebygge alvorlige sygdomsforløb med covid-19.

Denne retningslinje giver anbefaling til, hvilke grupper, der på baggrund af svært nedsat immunforsvar bør tilbydes et 4. stik covid-19 vaccine efter minimum 3. måneder efter 3. stik. Retningslinjen er udarbejdet i samarbejde med en faglig arbejdsgruppe.

Personer med svært nedsat immunforsvar omfattet af denne retningslinje

I tabel 1 nedenfor fremgår de sygdomme og tilstande, hvor det vurderes, at der efter 3. stik forsat må forventes nedsat eller manglende effekt af vaccination mod covid-19. Personer med disse sygdomme og tilstande anbefales derfor 4. stik.

¹ [https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(21\)00395-0](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(21)00395-0)

² <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2779852>

³ <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab438/6276888>

⁴ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34133951/>

⁵ <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/L21-0282>

⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34237179/>

⁷ <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2020/Personer-med-oeget-risiko-ved-COVID-19>

⁸ [Personer med et svært nedsat immunforsvar bliver nu tilbudt en 3. dosis COVID-19 vaccine - Sundhedsstyrelsen](https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2020/Personer-med-et-svaert-nedsat-immunforsvar-bliver-nu-tilbudt-en-3-dosis-COVID-19-vaccine-Sundhedsstyrelsen)

I forhold til 3. stik viste både dansk og international forskning, at det fortrinsvis drejede sig om personer med visse typer ondartede blod- og knoglemarvsygdomme (hæmatologiske kræftformer), som fx kronisk leukæmi, lymfom (lymfekræft) og sygdommen myelomatose, samt patienter, der er transplanterede^{9,10,11,12,13}. Desuden er der tale om patienter med immundefekter, udvalgte personer i behandling for alvorlige systemiske gigtlidelser, samt andre sygdomme eller behandlinger, der rammer den del af immunforsvaret, der skal reagere på en vaccine^{14,15}. Selvom vidensgrundlaget er begrænset, drejer det sig for 4. stik langt overvejende om den samme gruppe.

Patienter med solide kræftformer som fx bryst-, lunge-, prostata- og tyktarmskræft kan som udgangspunkt forvente at være beskyttet mod et alvorligt forløb med covid-19, når de har modtaget et 3. stik. Forskellige studier peger dog på, at samme patienter, som er i behandling med kemoterapi, har lavere respons på vacciner og antistoftitre efter 2. stik. Ser man på estimater af serokonvertering, spænder det fra 81-98 %^{16,17,18,19,20,21,22}. Kemoterapi var en prædikator for dårligere respons på vaccination, hvor 14 % af patienterne ikke serokonverterede²³.

Personer med let nedsat immunforsvar, herunder personer i behandling med immunsupprimerende lægemidler, som fx methotrexat eller prednisolon (binyrebarkhormon), kan ligeledes forvente at være dækket ind af vaccination mod covid-19. Nogle af disse grupper kan dog

⁹ [https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(21\)00395-0](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(21)00395-0)

¹⁰ <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-07/07-COVID-Oliver-508.pdf>

¹¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8252830/>

¹² [https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(21\)00336-6](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(21)00336-6)

¹³ [https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(21\)00389-5](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(21)00389-5)

¹⁴ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr2.11299>

¹⁵ https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3910058

¹⁶ [Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study - The Lancet Oncology](#)

¹⁷ [Immunogenicity of COVID-19 Vaccination in Immunocompromised Patients: An Observational, Prospective Cohort Study Interim Analysis | medRxiv](#)

¹⁸ [Seroconversion rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer: Cancer Cell](#)

¹⁹ [Immunogenicity of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccines in patients with cancer - ScienceDirect](#)

²⁰ [Serologic Status and Toxic Effects of the SARS-CoV-2 BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Treatment for Cancer | Clinical Pharmacy and Pharmacology | JAMA Oncology | JAMA Network](#)

²¹ [Efficacy of SARS-CoV-2 vaccine in thoracic cancer patients: a prospective study supporting a third dose in patients with minimal serologic response after two vaccine doses | medRxiv](#)

²² [High seroconversion rate but low antibody titers after two injections of BNT162b2 \(Pfizer-BioNTech\) vaccine in patients treated with chemotherapy for solid cancers \(nih.gov\)](#)

²³ https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3901796

have et lavere niveau af antistoffer i blodet, såvel som den cellulære immunitet, kan være lavere end for personer med et normalt immunforsvar^{24,25,26,27,28}.

Sundhedsstyrelsen følger løbende udviklingen på området og vurderer løbende, om der er behov for at tilpasse anbefalingerne.

Viden om immunrespons blandt personer med svært nedsat immunforsvar

Vaccinernes beskyttende effekt beror på aktivering af immunforsvaret, og der dannes specifikke neutraliserende antistoffer og et cellulær immunrespons, der består af såkaldte hukommelseceller, som beskytter mod virus²⁹. De fleste vaccinerede personer vil danne antistoffer mod covid-19, som fx kan måles vha. en antistoftest. Det er endnu ikke fastslået, hvilket niveau af antistoffer i blodet, der beskytter mod covid-19^{30,31}. Den cellulære immunitet er sværere at måle, og der findes færre videnskabelige studier, der undersøger betydningen af den cellulære immunitet efter covid-19 vaccination.

Det tyder på, at personer med svært nedsat immunforsvar har betydeligt nedsat effekt af vaccination mod covid-19, både hvad angår antistofrespons og cellulær immunitet. Samtidig har personer med svært nedsat immunforsvar en øget risiko for et alvorligt og langvarigt forløb med covid-19³². Udenlandske studier har vist, at personer med svært nedsat immunforsvar udgjorde ca. 40-44 % af primærvaccinerede personer, der blev indlagt med gennembrudssygdom, men studierne er små og estimerterne usikre^{33,34}.

Sundhedsstyrelsen foretog i januar 2022 en systematisk litteraturgennemgang vedr. behov for 4. stik. Gennemgangen viste, at nogle personer med svært nedsat immunforsvar forventeligt har et utilstrækkeligt immunrespons mod covid-19 efter 3. stik og derfor kan have nedsat eller manglende effekt af vaccination mod covid-19. Det er sandsynligt, at et 4. stik kan øge disse patienters immunrespons og derigennem medvirke til at forebygge alvorlige sygdomsforløb med covid-19. Man kan således tale om, at nogle af disse personer skal have et 4. stik for at opnå samme boost, som den øvrige befolkning fik efter 3. stik.

²⁴ <https://gut.bmj.com/content/early/2021/04/25/gutjnl-2021-324789>

²⁵ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33851176/>

²⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34035003/>

²⁷ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7989162/>

²⁸ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr2.11299>

²⁹ <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03738-2>

³⁰ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2109072>

³¹ <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01377-8>

³² <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2020/Personer-med-oeget-risiko-ved-COVID-19>

³³ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.08.21259776v1>

³⁴ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34245907/>

Sikkerhed og bivirkninger

Der foreligger gode og rigelige data fra både Danmark og internationalt, som viser, at et 3. stik 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 komorbiditeter. Derudover viser den nationale udrulning af det generelle vaccinationsprogram samt 3. stik, at kun ganske få personer ikke tåler vaccination med de EU-godkendte mRNA vacciner.

Datagrundlaget for sikkerheden ved 4. stik med en EU-godkendt mRNA vaccine er mere begrænset, da der på nuværende tidspunkt ikke foreligger en godkendelse af 4. stik, og fordi 4. stik kun er ibrugtaget i meget begrænset omfang internationalt (se bilag 3). Som ved de primære vaccinationsregimer og 3. stik forventes det dog, at de mest almindelige skadevirkninger ved 4. stik med Comirnaty® og Spikevax® vil være lokale reaktioner på indstiksstedet samt forbigående almene symptomer som fx feber, hovedpine og muskel- og ledsmerter.

Hvorvidt mulige skadevirkninger vil forekomme med samme hyppighed, som ved de primære vaccinationsregimer og 3. stik, vides ikke med sikkerhed. Ved 4. stik til personer med sygdomme eller tilstande, der gør, at de har et svært 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.

Jo længere tid siden 3. stik i disse grupper, desto færre bivirkninger forventes der, idet sådanne personers immunsystem trods en robust immunreaktion umiddelbart efter 3. stik kan have en faldende grad af immunitet. Det bevirker, at immunsystemet ikke længere kan reagere lige så hurtigt og kraftigt som kort tid efter 3. stik, og det kan bidrage til at reducere skadevirkningerne.

Der er således ikke teoretisk grundlag for at antage, at 4. stik vil være skadelig eller vil give anledning til nye eller alvorlige bivirkninger ud over dem, der er kendt fra det primære vaccinationsregime og 3. stik. Der forventes altså risiko for umiddelbare bivirkninger omkring tidspunktet for vaccination fx ømhed på indstiksstedet, feber, hovedpine mv. Data vedr. 3. stik af personer med svært nedsat immunforsvar har ligeledes vist, at de har tålt 3. dosis godt.

Vaccinationsregime og interval

Der er på nuværende tidspunkt ikke godkendelse til et 4. stik fra lægemiddelmyndighederne. Derfor vil et 4. stik være uden for godkendelsesgrundlaget. Derudover er der kun et fåtal lande, der har igangsat 4. stik (se bilag 3), hvorfor erfaring med effekt, sikkerhed, og hvordan disse hænger sammen med tid siden 3. stik på nuværende tidspunkt er uklar.

Tabel 1: Sygdomme og tilstande med svær immunsuppression og forventet nedsat immunrespons ved vaccination mod covid-19

Sygdom/tilstand
Akut leukæmi eller kronisk myelomonocytær leukæmi
Myelodysplastisk syndrom
Kronisk lymfatisk leukæmi
Myelomatose eller AL amyloidose
Lymfom
Myelofibrose
Aplastisk anæmi
T-celle large granular leukæmi
Allogent knoglemarvstransplanterede
Primær immundefekt
HIV-infektion med udtalt immundefekt (CD4 < 200)
Kræftsygdom med aktiv kemoterapi i 2021 og 2022. Personer, som alene har modtaget stråleterapi eller anden aktiv anticancer-behandling er således ikke omfattet.
Behandling med et af følgende lægemidler i løbet af 2021 og 2022: Rituximab (behandling inden for 6 mdr. før 1. covid-19 vaccinedosis) Ocrelizumab (behandling inden for 6 mdr. før 1. covid-19 vaccinedosis) Alemtuzumab ATG Ciclosporin Tacrolimus Mycophenolat Immunglobulin substitution Fludarabin, Bendamustin eller Cladribin Sphingosin-1-phosphat receptor inhibitorer
Transplantation, herunder organtransplantation, knoglemarvstransplantation, stamcelletransplantation og kunstig hjertepumpe
Stamcelletransplantation. Der tilbydes et fuldt nyt vaccinationsregime, dvs. 2 doser mRNA-vaccine, til disse patienter 2-3 måneder efter stamcelletransplantationen
Hæmodialyse eller peritonealdialyse

Ud over personer omfattet af listen ovenfor, vil der være nogle særligt sårbare patienter med visse alvorlige reumatologiske lidelser fx vaskulitis, sclerodermi eller Systemisk Lupus Erythematosus, som efter en individuel lægefaglig vurdering kan tilbydes et 4. stik eller et nyt, fuldt vaccinationsregime.

Selvom 4. stik 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 4. stik. Ud fra en teoretisk betragtning kan der være en fordel ved et

længere interval mellem 3. og 4. stik med det formål, at øge kroppens respons på vaccination og dermed øge den inducerede immunitet.

Baseret på den viden, der foreligger vedr. 3. stik, som er gennemgået i Sundhedsstyrelsens notat: *Vedr. fremskyndelse af 3. dosis covid-19 vaccine af Comirnaty® og Spikevax® for personer på 40 år og ældre*³⁵, er det Sundhedsstyrelsens vurdering, at revaccination foretaget med et kortere interval end de nuværende 6 måneder, som fremgår af godkendelsesgrundlaget af 3. stik, 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.

I forhold til vurdering af afkortelse af interval lægger Sundhedsstyrelsen blandt andet vægt på den foreliggende dokumentation for effekt og sikkerhed af 3. stik samt data for aftagende immunitet efter 2. stik særligt fra 4-6 måneder. På den baggrund finder Sundhedsstyrelsen, at revaccination med enten Comirnaty® eller Spikevax® bør ske tidligst 3 måneder efter 3. stik.

Sundhedsstyrelsen vurderer, at det er overvejende sandsynligt, at man immunologisk vil booste immuniteten med en vaccine, der benytter samme antigen³⁶. Derfor kan 4. stik vaccine til immunsupprimerede gives med en af de to mRNA-vacciner (enten Comirnaty® eller Spikevax®) uafhængig af, hvad der er givet ved 3. stik. Der er ikke grundlag for at anbefale krydsvaccination med forskellige vacciner baseret på samme vaccineteknologi. Sundhedsstyrelsen anbefaler derfor, at 4. stik gives med samme vaccine som de 3 forudgående stik. Dosis bør være den samme for Comirnaty® og fuld dosis Spikevax®, dvs. 0,3 mL fortyndet vaccine for Comirnaty® og 0,5 mL vaccine for Spikevax®.

Det er ikke fastlagt, hvilket niveau af antistoffer i blodet, der beskytter mod covid-19, og Sundhedsstyrelsen anbefaler ikke antistofmåling for at vurdere immunresponsen hverken før eller efter 3. dosis. For personer, der ikke opnår antistofsvær trods gentagen vaccination, skal forebyggende behandling med antistoffer overvejes.

En række danske lægevidenskabelige selskaber har udgivet faglige anbefalinger om tidspunkt for vaccination samt behov for evt. pausering af medicin mv. for deres respektive patientgrupper. Disse beskrives i kapitel 3 i Sundhedsstyrelsens *Retningslinje for håndtering af vaccination mod covid-19 i det generelle vaccinationsprogram*³⁷ og i selskabernes egne faglige retningslinjer.

³⁵ Sundhedsstyrelsen, 13. december 2021 notat vedr. fremskyndelse af 3. dosis covid-19 vaccine Comirnaty® og Spikevax® for personer på 40 år og ældre: [Vedr. fremskyndelse af 3 dosis covid-19 vaccine for personer på 40 år og derover - Sundhedsstyrelsen](#)

³⁶ Sundhedsstyrelsen, Retningslinje for håndtering af vaccination mod covid-19: <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2020/Retningslinjer-for-haandtering-af-vaccination-mod-COVID-19>

³⁷ Sundhedsstyrelsen, Retningslinje for håndtering af vaccination mod covid-19: <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2020/Retningslinjer-for-haandtering-af-vaccination-mod-COVID-19>

Vaccination og journalføring

Ordination og visitation

Den behandlende læge på sygehus visiterer udvalgte patienter ned til 12 år med svært nedsat immunforsvar omfattet af denne retningslinje til 4. stik covid-19 vaccine. De udvalgte patienters CPR-numre indsendes via regionen (som ikke foretager yderligere visitation) til Statens Serum Institut. Herefter oprettes vaccinationsforløb og patienten inviteres via e-Boks til 4. stik. Efter lokale aftaler, kan vaccination også foregå på den enkelte afdeling el.lign., hvorved den ordinerende læge selv opretter og journalfører vaccinationen i Det Danske Vaccinationsregister (DDV)³⁸.

Det forudsættes, at patienten har et aktivt forløb på en sygehusafdeling for sygdommen/tilstanden. Der forventes ikke at være patienter med svært nedsat immunforsvar, som følges i almen praksis eller i speciallægepraksis.

Der er ikke noget til hinder for, at en læge kan uddelegere at stille indikation for vaccination til en medhjælp, også selvom behandlingen foretages uden for godkendelsesgrundlaget, så længe det vurderes at være fagligt forsvarligt, og medhjælpen er instrueret tilstrækkeligt efter de almindelige regler om delegation af lægeforbeholdt virksomhed.

Vaccination

Vaccination kan foregå på regionalt vaccinationscenter, nogle apoteker, nogle praktiserende læger samt private aktører. Selve indgivelsen af vaccinen kan foregå efter samme procedurer og på delegeret medhjælp som beskrevet i kapitel 6 i *Retningslinje for håndtering af vaccination mod covid-19 i det generelle vaccinationsprogram*³⁹.

Observation og håndtering af eventuelle akutte bivirkninger, herunder anafylaktiske straksreaktioner, håndteres som for den øvrige befolkning og som beskrevet i kapitel 5 i *Retningslinje for håndtering af vaccination mod covid-19 i det generelle vaccinationsprogram*⁴⁰.

Information til patienten og pårørende samt journalføring

Da 4. stik ikke er en del af vaccinernes aktuelle godkendelsesgrundlag, er der skærpet informations- og journalføringspligt. Det indebærer, at patienten skal informeres om virkninger, mulige bivirkninger, den faglige vurdering af risiko for komplikationer og bivirkninger og om, at der er tale om behandling uden for godkendt indikation, som derfor ikke kan genfindes i indlægssedlen. Det skal journalføres, hvad patienten er oplyst om. Indikationen for vaccinationen (tilstand med et svært nedsat immunforsvar) skal endvidere journalføres.

³⁸ [Registrering af vacciner i Det Danske Vaccinationsregister \(DDV\) \(ssi.dk\)](https://www.ssi.dk)

³⁹ Sundhedsstyrelsen, Retningslinje for håndtering af vaccination mod covid-19: <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2020/Retningslinjer-for-haandtering-af-vaccination-mod-COVID-19>

⁴⁰ Sundhedsstyrelsen, Retningslinje for håndtering af vaccination mod covid-19: <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2020/Retningslinjer-for-haandtering-af-vaccination-mod-COVID-19>

Bilag 1. Evidens for 3. stik til personer med svært nedsat immunforsvar

Sundhedsstyrelsen foretog i juli 2021 en systematisk litteraturgennemgang vedr. behov for booster-doser til personer der havde fået 1. og 2. stik. Der blev identificeret studier, som omfattede immunogenicitet (vaccinens evne til at udløse et immunrespons), sikkerhed og bivirkninger af covid-19-vacciner hos patienter med svært nedsat immunforsvar (organtransplanterede patienter, patienter i hæmodialyse og cancerpatienter)^{41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52}.

⁴¹ <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2782538>

⁴² <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2108861>

⁴³ [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01594-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01594-4/fulltext)

⁴⁴ <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/L21-0282>

⁴⁵ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.02.21259913v1>

⁴⁶ <https://academic.oup.com/ndt/advance-article/doi/10.1093/ndt/gfab193/6289996>

⁴⁷ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.18.21260669v1>

⁴⁸ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.23.21261026v1>

⁴⁹ <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2782538>

⁴⁸ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.02.21259913v1>

⁴⁹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8195197/>

⁵⁰ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.18.21260669v1>

Bilag 2. Evidens for effekt efter 3. stik samt behov for 4. stik til personer med svært nedsat immunforsvar.

I januar 2022 blev der ligeledes fortaget en systematisk litteraturgennemgang med fokus personer med svært nedsat immunforsvar samt effekt af 3. stik og gennembrudsinfektion. Udvalgte studier gennemgås nedenfor.

Et amerikansk laboratoriestudie der anvendte et pseudotype-lentivirus neutraliseringsassay undersøgte immunrespons hos kræftpatienter med forskellige solide tumorer fx lungekræft, brystkræft, genitouretrale cancer m.fl. (n = 50) efter 2 mRNA-vaccine doser (n = 23) og efter tre mRNA-vaccine doser (n = 27). Studiet indikerer, at 3. stik ikke alene øger niveauet af neutraliserende antistoffer, men også øger bredden i reaktion mod bekymringsvarianter, herunder Omikron. De undersøgte også effekten af behandling med PD-1/PD-L1-hæmmere på respons af neutraliserende antistoffer hos patienter der havde fået 2. og 3. stik. De fandt ikke-signifikante forskelle i NT50 titre hos patienter, der havde fået disse behandlinger, sammenlignet med patienter, der ikke havde fået den type behandling, uanset om de havde fået 2. eller 3. stik⁵³. Studiet dokumenter effekt af 3. stik og behovet for booster-vaccinationsstrategier hos personer med svært nedsat immunforsvar, herunder cancerpatienter, for at beskytte mod Omicron-varianten.

Et polsk studie har i et longitudinelt observationsstudie sammenlignet det humorale immunrespons hos hhv. ikke tidligere covid-19 smittede (n=83) og tidligere covid-19 smittede (n=29) nyretransplanterede, der havde fået 3. stik. Anti-spike IgG antistoffer blev målt før og 14-21 dage efter 3. stik. Hhv. 45 % og 100 % serokonverterede efter 2. stik. 3 måneder efter 2. stik blev der observeret en aftagende antistoftitre på 67,4 % hos ikke tidligere smittede og 7,5 % hos tidligere smittede. Efter 3. stik havde 71 % (59/83) af de ikke tidligere smittede og 96,5 % (28/29) af de tidligere smittede serokonverteret. Ud af de ikke tidligere smittede, hvor 2. stik ikke førte til serokonvertering, førte 3. stik til serokonvertering hos 47 % (21/45). I en sekundær analyse sammenlignede de antistofresponsen for hhv. Comirnaty® og Spikevax® og fandt at 66 % (40/60) af patienterne serokonverterede efter Comirnaty® og 82,6 % (19/23) efter Spikevax®⁵⁴. Studiet viser, at 3. stik gav gode nyretransplanterede, især hos patienter hvor primærvaccination ikke gav betydende respons. Studiet peger endvidere på, at vacciner med en højere dosis af mRNA, såsom Spikevax®, samt længere interval mellem 1. og 2. stik er forbundet med fordele for personer med svært nedsat immunforsvar.

Et græsk studie undersøgte antistoftitre hos patienter med myelomatose efter 2. og 3. stik. Der fandt væsentligt og signifikant øget antistoftitre efter 3. stik, samt at anti-BCMA-behandling negativt påvirker udviklingen af neutraliserende antistoftitre signifikant⁵⁵. Studiet peger på, at

⁵³ [COVID-19 mRNA booster vaccines elicit strong protection against SARS-CoV-2 Omicron variant in patients with cancer - PubMed \(nih.gov\)](#)

⁵⁴ [Vaccines | Free Full-Text | Boosting Humoral Immunity from mRNA COVID-19 Vaccines in Kidney Transplant Recipients \(mdpi.com\)](#)

⁵⁵ [Booster BNT162b2 Optimizes SARS-CoV-2 Humoral Response in Myeloma Patients; the Negative Effect of anti-BCMA therapy | Blood | American Society of Hematology \(ashpublications.org\)](#)

selvom patienter med myelomatose har et dårligere humoralt respons efter 2. stik, øges responsen betydeligt efter 3. stik. Der er dog flere patienter, der ikke opnår tilstrækkeligt antistofrespons, især dem i behandling med anti-BCMA-lægemidler. Forskerne peget på, at der for disse patienter bør overvejes behandling med monoclonale antistoffer, da de er i høj risiko for alvorlig covid-19.

Et amerikansk prospektivt kohortestudie af organtransplanterede (n=53) undersøgte immunrespons efter 2. og 3. stik. Efter 2. stik udviste 60,3 % af patienterne ingen målbar neutralisering, og kun 18,9 % havde en neutraliserende aktivitet på >90 %. Mens absolutte IgG-niveauer var lavere i blandt organtransplanterede end hos kontroller, var antistoftitre mod andre virus, herunder influenza, EBV og CMV højere. I modsætning hertil udviste organtransplanterede reducerede vaccine-inducerede IgG/IgA-antistoftitre mod SARS-CoV-2, inkl. delta-varianter. Vaccinerede patienter udtrykte B-celle-epitoper, hvilket ifølge forskerne indikerer reduceret B-cellediversitet. 3. stik førte til stigning i antistoftitre og neutraliserende aktivitet på tværs af Alfa-, Beta- og Deltavarianter. Forskerne observerede et signifikant fald i anti-spike-antistoftitre med Omikron-varianten⁵⁶. Studiet finder, at kun en mindre undergruppe af organtransplanterede udviklede et betydeligt immunrespons efter 2. stik. Den yderligere vaccinedosis i 2. stik resulterede i betydeligt forbedrede antistofrespons mod alle SARS-CoV-2-varianter undtagen Omikron.

Et amerikansk studie undersøgte antistofrespons hos patienter med vaskulitis i vedligeholdelsesbehandling med rituximab, som ikke havde responderet efter primærvaccination (n=15). Patienterne havde komplet B-celle depletion. I et enzym-linked immunosorbent assay undersøgte de anti-spike antistoffer mindst en måned efter primærvaccination og efter 3. stik. Efter 3. stik serokonverterede 7 ud de 15 patienter. Forskerne fandt i øvrigt at B-celle-rekonstitution korrelerede med et antistofrespons på 3. stik hos de fleste patienter⁵⁷. Disse fund understreger vigtigheden af at tilbyde et 3. stik til patienter med svært nedsat immunforsvar. Samtidig viser studier, at visse patienter, selv efter 3. stik, ikke udvikler et betydeligt antistofrespons.

Et fransk prospektivt longitudinelt studie undersøgte immunogeniciteten af 3. stik med mRNA vacciner hos nyretransplanterede, der var primærvaccinerede med 2 doser mRNA vaccine. De sammenlignede niveauer af anti-spike-IgG, pseudo-neutraliseringsaktivitet mod vaccinehomologe og heterologe varianter, hyppigheden af spike-specifikke interferon (IFN)- γ -udskillende celler og antigen-induceret cytokinproduktion 28 dage efter 2. og 3. stik. Spike-specifik IgG-serokonversion steg fra 44 % (n=27) efter 2. stik til 62 % (n=38) efter 3. stik (p<0,05). Det gennemsnitlige niveau af spike-specifikt IgG steg fra 1620 (SD, 3460) til 8772 (SD, 16733) AU/ml (p<0,0001). Serumneutraliserende aktivitet steg efter 3. stik for alle testede bekymringsvarianter, inklusiv Delta-varianten. Hyppigheden af spike-specifikke IFN- γ -udskillende celler steg fra 19,9 (SD, 56,0) til 64,0 (SD, 76,8) celler/million PBMCs efter 3.

⁵⁶ [Humoral immune responses against SARS-CoV-2 variants including omicron in solid organ transplant recipients after three doses of a COVID-19 mRNA vaccine | medRxiv](#)

⁵⁷ [Antibody response to COVID-19 booster vaccine in rituximab-treated patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis - Kidney International \(kidney-international.org\)](#)

stik ($p < 0.0001$). En signifikant stigning i IFN- γ -respons blev også observeret hos patienter, som forblev seronegative efter 3. stik ($p < 0.0001$). Et 3. stik Comirnaty® øgede således både krydsvariante neutraliserende antistof- og cellulære responser hos nyretransplanterede og med en acceptabel tolerabilitetsprofil⁵⁸.

Et belgisk studie undersøgte effekten af 3. stik hos kræftpatienter ($n=141$) ved hjælp kvantitative analyser af IgG-antistoffer mod SARS-CoV-2 RBD-antigenet med ELISA før 1. stik, hhv. 28 dage og seks måneder efter 2. stik og 28 dage efter 3. stik Comirnaty®. Forsøgspersoner med solide tumorer blev opdelt i fire behandlingskohorter: kemoterapi, immunterapi, målrettet/hormonel terapi og kemoterapi + immunterapi. Der blev foretaget en differentiering for patienter med hæmatologisk malign sygdom mellem patienter, der fik rituximab, og patienter, der gennemgik hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) for mere end et år siden. En yderligere kohorte blev oprettet for 7 forsøgspersoner med hæmatologisk malign sygdom og 13 forsøgspersoner med solide tumorer, som ikke længere var i aktiv behandling på tidspunktet for 3. stik. Anti-RBD IgG-titre var faldet signifikant seks måneder efter 2. stik (GMT 65,8BAU/mL [95 % CI 48,0-90,2] versus GMT 386,2BAU/mL [95 % CI 253,3-588,7], $p < 0,0001$). 3. stik inducerede signifikant højere anti-RBD IgG-titers 28 dage efter 3. stik sammenlignet med 28 dage efter 2. stik (GMT 936,5BAU/mL [95 % CI 600,5-1460,4], versus GMT 386. ml [95 % CI 253,3-588,7], $p < 0,0001$). Sammenlignet med andre behandlingskohorter så man signifikant lavere anti-RBD IgG-titre 28 dage efter 2. stik og 28 dage efter 3. stik i rituximab-kohorten, med kun få yderligere serokonverterede patienter efter 3. stik⁵⁹.

Et israelsk prospektivt studie undersøgte effekt og sikkerhed af 3. stik til kræftpatienter i aktiv behandling. En kohorte på 72 patienter (voksne patienter med solide tumorer) blev sammenlignet med en matchet gruppe på 144 raske individer (primærvaccineret sundhedspersonale). Før 3. stik var 20 (28 %) kræftpatienter seronegative sammenlignet med kun to (1 %) af de raske. Efter 3. stik forblev tre kræftpatienter og ingen af de raske personer seronegative. Der blev fundet signifikant stigning i anti-SARS-CoV-2S IgG absolutte antistofkoncentrationer i begge grupper. Alligevel blev der observeret højere antistofkoncentrationer både før og efter 3. stik hos raske individer end hos kræftpatienterne. Multivariat analyse, inklusive undersøgelsesgruppe (patient eller kontrol) og tid (før eller efter 3. stik) justeret for matchende faktorer (alder og køn) indikerede, at den eneste statistisk signifikante variabel forbundet med øgede titerniveauer var administration af 3. stik⁶⁰.

Et fransk prospektivt observationelt kohortestudie undersøgte det humorale respons ved kvantitativ serologisk testning SARS-CoV-2 specifikke antistoffer efter 2. og 3. stik Comirnaty®

⁵⁸ [Safety and cross-variant immunogenicity of a three-dose COVID-19 mRNA vaccine regimen in kidney transplant recipients - EBioMedicine \(thelancet.com\)](https://www.thelancet.com)

⁵⁹ [Antibody Titers Before and After a Third Dose of the SARS-CoV-2 BNT162b2 Vaccine in Cancer patients - European Journal of Cancer \(ejocancer.com\)](https://www.ejocancer.com)

⁶⁰ [Immunogenicity and safety of BNT162b2 mRNA vaccine booster in actively treated patients with cancer - The Lancet Oncology](https://www.thelancet.com)

hos patienter behandlet med anticancermedler (kemoterapi, targeteret behandling eller immunterapi). 163 patienter blev inkluderet (median alder, 66 [interval, 27-89] år; 86 mænd [53 %]; 77 kvinder [47 %]), er alle var i onkologisk behandling for solide tumorer. Blandt disse patienter fik 122 kemoterapi (75 %), 26 modtog targeteret oral behandling (16 %), og 15 modtog immunterapi (9 %). På tidspunktet for 2. stik havde 22 ud af 145 patienter (15 %) anti-S IgG titere højere end 1000 AU/mL. En måned efter 2. stik var antal patienter med anti-S IgG titere højere end 1000 AU/mL øget til 92 af 142 (65 %). 3. stik blev tilbudt til patienter med svagt respons (anti-S IgG-titer mindre end 1000 AU/mL). 3. stik forbedrede det humorale respons hos 27 ud af 36 patienter (75 %). Fordi 3. stik på daværende tidspunkt var omdiskuteret, blev patienter med anti-S IgG titere større end 1000 AU/ml ikke tilbudt 3. stik. Forskerne observerede et globalt fald i anti-S IgG-niveauer 3 måneder efter 2. stik med 27 ud af 64 patienter (42 %) derefter med titre mindre end 1000 AU/mL. Alder, køn, kræfttype (gastrointestinal, urologisk og bryst), kræftbehandling (neoadjuvans, adjuvans, metastatisk førstelinje eller derover), lymfopeni og brug af kortikosteroider 4 eller flere uger før vaccineinjektionen var ikke korreleret med niveauet af antistoffer på tidspunktet for den 2. stik eller 28 dage senere. I en multivariabel analyse havde patienter behandlet i behandling med kemoterapi eller targeteret behandling et lavere anti-S IgG niveau end dem, der modtog immunterapi (oddsforhold, 5,4; 95 % CI, 1,5-20,2; P = 0,02). Ingen alvorlige bivirkninger blev observeret efter 3. stik⁶¹. Studiet viser at 3. stik øger krydsvariante neutraliserende antistof- og cellulære respons med en acceptabel tolerabilitetsprofil.

Et fransk studie undersøgte SARS-CoV-2-specifikke antistofrespons hos 530 patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) efter 1., 2. og 3. stik mRNA vaccine og efter en enkelt dosis til patienter med tidligere covid-19. Patienterne fik 2 doser med et 4-ugers interval og 3. stik, hvis de var seronegative efter 2. stik. Responsraten var 27 % efter 1. stik og 52 % efter 2. stik. Post 2. stiks-behandlingsnaive patienter havde den højeste responsrate (72 %) efterfulgt af patienter tidligere behandlet med kemo-immunterapi (60 %). Blandt de patienter, der modtog behandling, havde de, der fik Bruton tyrosinkinasehæmmer alene (22%) eller i kombination med anti-CD20 monoklonale antistoffer eller venetoclax (0%), ringere responsrate, mens patienter, der fik venetoclax monoterapi opnåede en signifikant højere responsrate (52) %. En multivariabel analyse identificerede alder (ældre end 65 år), igangværende CLL-behandling og gammaglobulin ≤ 6 g/L som uafhængige prædiktorer for fravær af serokonversion⁶². Studiet viser at CLL Seronegative patienter efter 2. stik havde en global responsrate på 35 % efter 3. stik. Studiet peger derudover på behovet for bruge af monoklonale antistoffer hos udvalgte patienter, der responderer dårligt på vaccination.

⁶¹ [SARS-CoV-2 Antibody Response to 2 or 3 Doses of the BNT162b2 Vaccine in Patients Treated With Anti-cancer Agents \(regroup-production.s3.amazonaws.com\)](https://regroup-production.s3.amazonaws.com)

⁶² <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/6/1/207/482828/Humoral-response-to-mRNA-anti-COVID-19-vaccines>

Bilag 3. Retningslinjer for evt. tilbud om et fjerde stik i EU og udvalgte tredjelande

På opfordring fra Sundhedsstyrelsen har Udenrigsministeriet d. 5. januar 2022 udsendt instruktion til alle ambassader i EU- og Schengen-landene samt Australien, Canada, Israel, Japan, Storbritannien og USA med anmodning om information vedr. retningslinjer for evt. tilbud om et 4. stik. I instruktionen er ambassaderne blevet bedt om at oplyse, hvorvidt der aktuelt tilbydes et fjerde stik til hele befolkningen eller udvalgte befolkningsgrupper. eller om der pågår en faglig proces forinden beslutning herom.

Det kan overordnet konkluderes, at størstedelen af de 35 undersøgte lande aktuelt ikke tilbyder eller anbefaler et fjerde stik til befolkningen som helhed eller udvalgte befolkningsgrupper. Konkret foreligger der således endnu ikke anbefalinger om et fjerde stik i alt 24 ud af de 35 undersøgte lande. Af de resterende 11 lande anbefaler 10, at vaccination med et fjerde stik i særlige tilfælde kan tilbydes til personer med nedsat immunforsvar. Til sidst er der **Israel**, der er det eneste af de undersøgte lande, som aktuelt tilbyder et fjerde stik til et større udsnit af befolkningen i form af alle ældre over 60 år og sundhedspersonale.

En opsummering af de enkelte landes anbefalinger for tilbud om vaccination med et 4. stik fremgår af nedenstående tabel. De følgende afsnit beskriver landenes vaccinationsprogrammer med et 4. stik i rangeret rækkefølge efter, hvor stor en andel af befolkningen, der aktuelt anbefales at modtage et fjerde stik.

Tabel 1: Anbefalinger for vaccination med et 4. stik i de undersøgte lande

Anbefales et fjerde stik?	Lande
Ja, til ældre over 60 år og sundhedspersonale	IL
Ja, i særlige tilfælde til personer med nedsat immunforsvar.	AU, CA*, EE, FI, FR, IE, LV, NO, US, AT**
Nej, ingen anbefalinger foreligger endnu.	BE, BU, CY, DK, GR, IS, IT, JP, HR, LT, LU, MT, NL, PL, PT, RO, CH, SK, SI, ES, UK, SE, CZ, DE, HU

* = I Canada tilbydes et fjerde vaccinstik i Ontario-regionen ydermere til beboere på plejehjem og i langtidsplejefaciliteter tre måneder efter, at de har modtaget deres tredje stik.

** = I Østrig tilbydes et fjerde vaccinstik ydermere til personer, som selv udtrykkeligt ytrer ønske herom, og som arbejder inden for højrisiko og i systemkritiske funktioner såsom sundhedspersonale etc. Det fjerde vaccinstik tilbydes i så fald tidligst seks måneder efter det tredje stik.

Israel er som nævnt det eneste af de undersøgte lande, der aktuelt anbefaler et fjerde stik til et større udsnit af befolkningen. Alle ældre over 60 år og sundhedspersonale tilbydes et fjerde vaccinstik fire måneder efter deres tredje stik. På nuværende tidspunkt myndighederne overvejer desuden at udvide tilbuddet til alle revaccinerede.

De 10 lande, der aktuelt anbefaler vaccination med et fjerde stik i særlige tilfælde til personer med nedsat immunforsvar er **Australien, Canada, Estland, Finland, Frankrig, Irland, Letland, Norge, USA** og **Østrig**. Fælles for alle landene er, at personer med særligt nedsat immunforsvar oprindeligt blev tilbudt tre vaccinstik som del af deres primære vaccinationsforløb og i forlængelse heraf nu tilbydes en boostervaccine, som udgør det fjerde vaccinstik. I tillæg hertil kan det nævnes, at i **Canada** i Ontario-regionen tilbydes beboere på plejehjem og i langtidsplejefaciliteter et fjerde vaccinstik tre måneder efter, at de har modtaget deres tredje stik. **Østrig** tilbyder ligeledes et fjerde vaccinstik på frivillig basis til personer, der arbejder inden for højrisikoområder og i systemkritiske funktioner såsom sundhedspersonale etc. Her tilbydes det fjerde stik som en off-label vaccination tidligst seks måneder efter tredje stik. I **Finland** vil sundhedsmyndighederne d. 11. januar desuden diskutere muligheden for at udvide tilbuddet om et fjerde stik. Hvad angår det anbefalede tidsinterval mellem det tredje stik anbefaler **Østrig**, foruden ovennævnte gruppe af sundhedspersonale, at det fjerde stik gives helt ned til fire uger efter det tredje stik, såfremt det tredje stik ikke har givet den ønskede beskyttelse. **Finland, Frankrig, Irland** og **Norge** anbefaler, at der går minimum tre måneder mellem det tredje og fjerde stik, **Israel** og **Australien** anbefaler minimum fire måneder, **USA** minimum fem måneder, mens **Estland** og **Letland** anbefaler minimum seks måneder. Til sidst er der **Canada**, hvor anbefalingerne varierer i de enkelte regioner fra hhv. minimum tre eller seks måneder.

De resterende 24 lande, der aktuelt ikke anbefaler vaccination med et fjerde stik er **Belgien, Bulgarien, Cypern, Grækenland, Island, Italien, Japan, Kroatien, Litauen, Luxembourg, Malta, Nederlandene, Polen, Portugal, Rumænien, Schweiz, Slovakiet, Slovenien, Spanien, Storbritannien, Sverige, Tjekkiet, Tyskland** og **Ungarn**. Fællestrækkene på tværs af de enkelte landes begrundelser for ikke at tilbyde et fjerde vaccinstik er, at man fortsat er i gang med at udrulle det tredje vaccinstik, og at der derudover endnu ikke foreligger klare anbefalinger for et fjerde vaccinstik og tydelige konklusioner for effekterne heraf. De fleste lande forholder sig derfor afventende, men afviser ikke, at et fjerde vaccinstik kan blive nødvendigt på sigt. For de enkelte lande kan det fremhæves, at den flamske delstatsregering i **Belgien** har meddelt, at de vil anmode sundhedsmyndighederne om at undersøge det hensigtsmæssige i et fjerde vaccinstik til personer med svækket immunforsvar. I **Tyskland** drøftede delstaternes sundhedsministre og forbundssundhedsminister Lauterbach spørgsmålet på et møde d. 10. januar. Ifølge Lauterbach var der endnu ikke tilstrækkeligt videnskabeligt grundlag for et fjerde vaccinationsstik til særligt udsatte patientgrupper, men en analyse heraf var i gang. Sundhedsministrene henviste desuden til israelske studier, ifølge hvilke det fjerde stik ikke ubetinget udløste flere antistoffer. I **Ungarn** pågår der aktuelt en vurdering af hensigtsmæssigheden i at tilbyde et fjerde stik, og flere epidemiologer har anbefalet, at det snarligt bør blive tilbudt. For indeværende har den ungarske regering dog udmeldt, at man afventer endelige konklusioner om effekten af det tredje stik, inden man eventuelt vil tilbyde et fjerde stik på et senere tidspunkt.