

Notat vedr. vaccination med 4. stik mod covid-19 til udvalgte personer

På baggrund af den nuværende viden og det datamæssige grundlag gennemgået i dette notat er det Sundhedsstyrelsens vurdering at plejehjemsbeboere og personer over 85 år, for nuværende er godt beskyttet mod alvorligt forløb af covid-19 efter 3. stik. Derfor anbefaler Sundhedsstyrelsen for nuværende ikke et 4. stik til plejehjemsbeboere og personer over 85 år. Sundhedsstyrelsen vil overvåge området nøje, hvilket der redegøres for i dette notat.

Baggrund

Udrulningen af det generelle vaccinationsprogram mod covid-19 har været i gang siden d. 27. december 2020. I programmet tilbydes alle personer på 12 år eller derover gratis vaccination mod covid-19. I alt har ca. 80 % af den samlede befolkning fået 2. stik vaccination svarende til ca. 4,7 mio. personer. Derudover har ca. 3,1 mio. personer fået 3. stik svarende til ca. 81 % af de inviterede (pr. 10. januar 2022).

I Danmark anvendes mRNA-vaccinerne Comirnaty® fra BioNTech-Pfizer og Spikevax® fra Moderna til både primærvaccination og revaccination i det generelle vaccinationsprogram. Primærvaccination består af et 2 dosis vaccinationsregime, og revaccination af et 3. stik med samme vaccine, for Spikevax® dog kun halv dosis. Begge vacciner har vist en meget høj effektivitet over for den tidligere dominerende Delta-variant, som fra efter sommerferien frem til slutningen af december 2021 var altdominerende i Danmark.

Ved godkendelsen af de to anvendte mRNA vacciner kendte man ikke varigheden af immunitet efter vaccination. Ved vaccination med mRNA vacciner opnår man et markant højere niveau af neutraliserende antistoffer ved tidsforskudte to doser i primærvaccinationen.

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

I perioden efter sommeren 2021 blev det klart, at immuniteten efter vaccination faldt gradvist over tid. Man kunne se, at risikoen for gennembrudsinfektion steg med tid siden 2. stik, hvor den beskyttende effekt mod at blive smittet med SARS-CoV-2 aftog mest, mens den beskyttende effekt mod alvorlig og indlæggelseskrævende covid-19 i høj grad fortsat var bevaret. Dette var på trods af den

dengang dominerende virusvariant Delta, der både var mere smitsom og gav mere alvorlige sygdomsforløb end tidligere varianter. Faldet i beskyttende effekt var mest udtalt blandt ældre personer og personer med underliggende sygdomme. Sundhedsstyrelsen vurderede, at faldet i immunitet var betydende efter 6 måneder. Det var baggrunden for, at Sundhedsstyrelsen i september 2021 påbegyndte revaccinationsindsatsen ved i første omgang at anbefale et 3. stik til de mest sårbare personer 6 måneder efter 2. stik:

- Personer med svært nedsat immunforsvar, iværksat uge 36
- Personer på plejehjem, iværksat uge 36
- Personer på 85 år og derover, iværksat i uge 40

Hvad angår sikkerhed ved 3. stik er der set sammenlignelig reaktogenicitet efter henholdsvis 3. stik og 2. dosis i primærvaccinationsregimet.

Efterfølgende har det vist sig, at faldet i immunitet forekom i alle voksne aldersgrupper og tilsvarende, at effekten af revaccination kunne dokumenteres både ved et stigende niveau af antistoffer og cellulært immunrespons samt ved reduktion af infektion og alvorlig sygdom, herunder indlæggelse. Effekten ved et 3. stik sås på tværs af aldersgrupper og reducerede risikoen for smitte med covid-19, alvorligt forløb med covid-19 og død af covid-19.

På den baggrund udvidede Sundhedsstyrelsen fra uge 42 i 2021 revaccinationsindsatsen¹ ved at anbefale et 3. stik ca. 6 måneder efter 2. stik til følgende personer:

- Personer 65-84 år
- Personer i særlig øget risiko for et alvorligt forløb med covid-19
- Sundheds- og plejepersonale

Fra den 25. november 2021 (uge 47) udvidede Sundhedsstyrelsen revaccinationsprogrammet yderligere ved at anbefale 3. stik 6 måneder efter 2. stik til alle på 18 år eller ældre².

Revaccinationsprogrammet viser overordnet god fremdrift for alle målgrupper, og Danmark er blandt de lande i EU med den største andel borgere, der har fået 3. stik³. Primo januar 2022 er ca. 3,8 mio. inviteret til 3. stik, og heraf har over 3 mio. fået 3. stik mod covid-19⁴. For personer over 40 år har to ud af tre enten fået sit 3. stik eller bestilt tid til det, og for personer på 65 år og derover ses der en tilslutning på 94-96 %. På plejehjem har 97 % af plejehjemsbeboerne, som er inviteret til 3. stik, også modtaget 3. stik.

¹ [Plan for revaccination mod COVID-19 \(FASE II\) - Sundhedsstyrelsen](#)

² <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Revaccination-af-personer-over-18-aar>

³ Se figur 27. Data er hentet fra European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) og er senest opdateret den 6. januar 2022.

⁴ Langt de fleste bliver revaccineret med et 3. stik. For personer, der har modtaget vaccinen fra Johnson & Johnson tilbydes der på nuværende tidspunkt et 2. stik med en mRNA-vaccine. Gruppen af personer, der er primærvaccineret med Johnson & Johnson, og som derefter har fået et stik med en mRNA-vaccine, indgår i opgørelserne over 3. stik (revaccination).

På grund af den meget store og stigende smitte med Omikron-varianten og dens særlige evne til at give gennembrudsinfektioner hos vaccinerede og reinfektioner hos tidligere smittede, besluttede Sundhedsstyrelsen i december 2021, at forkorte det anbefalede interval mellem 2. og 3. stik til 140 kalenderdage (ca. 4,5 måned), i første omgang for personer over 40 år fra 17. december 2021 og siden pr. 22. december 2021 for alle personer på 18 år og ældre.

Grundlaget for Sundhedsstyrelsens forkortelse af interval var, at tidligere revaccination end ca. 6 måneder ville medføre 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 i det forventede kritiske måneder januar og februar 2022, hvor belastningen af de mange smittede med Omikron forventes at være størst.

Det er fortsat Sundhedsstyrelsens vurdering, at et 3. stik er effektivt for de fleste i forhold til at give beskyttelse mod både infektion og mod alvorlig sygdom, indlæggelse og død, også mod Omikron, selvom effekten ift. beskyttelse mod infektion formentlig kun er kortvarig. Selvom der fortsat kun er tale om sparsomt data, så vurderer Sundhedsstyrelsen at datagrundlaget understøtter en forebyggende effekt af 3. stik overfor smitte med Omikron. Det er dog på nuværende tidspunkt uafklaret hvor længe effekten holder.

Den 18. januar 2022 offentliggjorde Sundhedsstyrelsen anbefalinger for et 4. stik hos personer med svært nedsat immunforsvar. Der er behov for, at vurdere det faglige grundlag for, om der er indikation for at tilbyde et 4. mod covid-19 i Danmark for yderligere udvalgte særligt sårbare grupper.

Status på epidemien

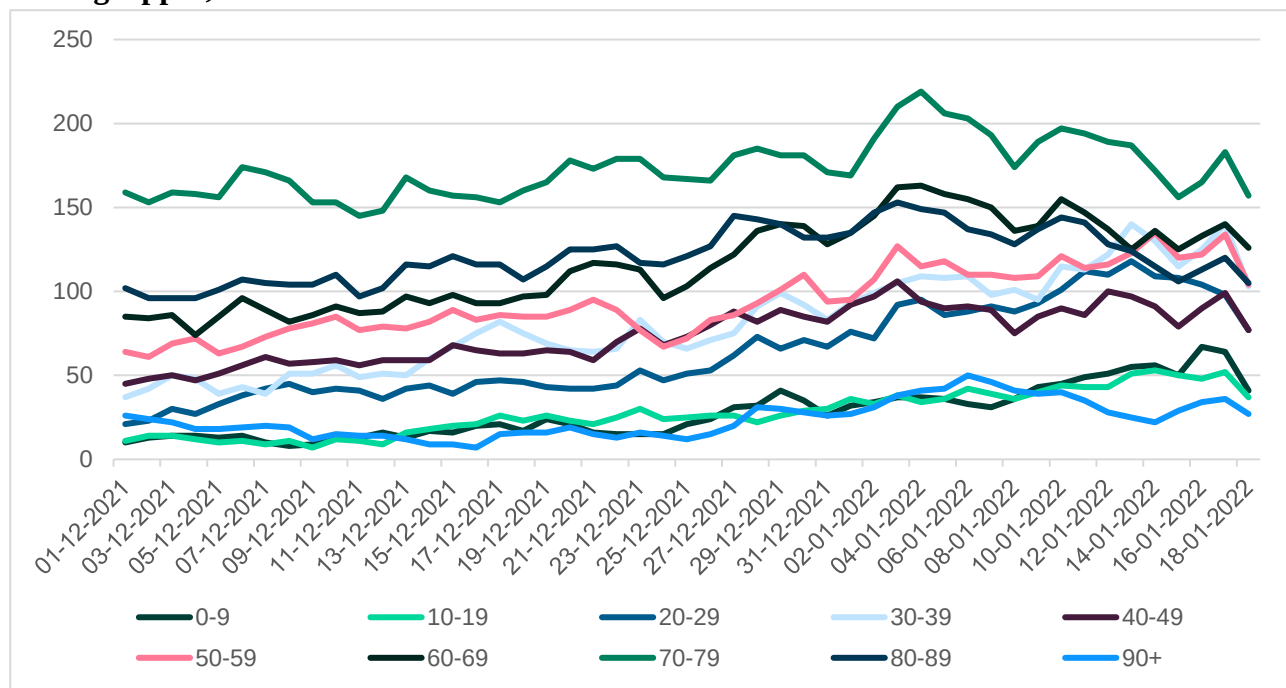
Der har henover efterår og vinter været en opblussen af covid-19 epidemien i Danmark i forbindelse med sæsonskiftet og de relativt få restriktioner i samfundet. I første del af perioden sås opblussen med Delta-varianten, men siden midten af december, også med Omikron-varianten, der nu er den altdominerende variant for alle aldersgrupper. Henover julen og nytåret har der været et stigende antal af smittede, men der ses ikke indlæggelser på det samme niveau som i januar 2021. Antallet af indlagte med positiv PCR-test for SARS-CoV-2 ligger p.t. på 7-800, hvoraf der den seneste uge (uge 2) i gennemsnit har været 7-8% indlagte på intensiv afdelinger ud af de patienter, som er indlagt på et somatisk sygehus. Der er i uge 2 set en stigende incidens blandt børn og deres forældre, dog uden at dette har betydet øget smitteudbredelse blandt personer over 80 år, som har været stabilt til let faldende de seneste 2 uger.

De indlagte på intensiv afdeling er primært ældre personer, samt yngre personer, der ikke er vaccinerede. Der er indikationer af, at der især er tale om personer, som er smittet med Delta-varianten hvorfor antallet forventes at falde yderligere i den kommende tid, efterhånden som Omikron-varianten med tidsforsinkelse vil udgøre hovedparten af de indlagte patienter.

Op til og henover julen var der øget smittespredning til den ældre del af befolkningen, og dette resulterede i øget belastning af patienter indlagt med positiv PCR-test for SARS-CoV-2. Siden nytåret har man dog set en stabilisering i smittetrykket blandt de +65-årige, som har størst risiko for at få behandlingskrævende covid-19 sygdom og dermed blive indlagt på sygehus, hvilket formentlig skyldes både effekten af revaccination, iværksatte restriktioner på samfundslivet, samt at gruppen på 65 år og derover formentlig har udvist særlig forsigtighed i forhold til at undgå smitte. Det er Sundhedsstyrelsens forventning, at vi i den kommende tid vil se stigende smitte i aldersgruppen pga. en øget aktivitet i samfundet, men vi vil dog samtidig forvente, at sæsoneffekten fra ultimo februar/primo marts generelt vil bidrage til at smittespredningen mindskes.

Samlet set har ovenstående for nuværende givet en let reduktion i belastningen af sygehusene af patienter, som indlægges i de ældre aldersgrupper, som dog stadig er på et meget højt niveau (pr. 13. januar 2022 var der hhv. 340 og 30 personer over 65 år, som var hhv. indlagt og indlagt på intensiv). Uvaccinerede udgør stadig en proportionelt større andel af de indlagte patienter, end deres befolkningsandel tilsiger. Det gælder særligt patienter indlagt med et alvorligt forløb på intensiv afdeling. Det usikkert hvordan smitten i samfundet og blandt de ældste aldersgrupper forløber på baggrund af yderligere lempelser af restriktioner. En øget smittespredning i ældre aldersgrupper kan medføre et øget antal indlæggelser. Hvis den nuværende tendens fortsætter, er det Sundhedsstyrelsens forventning, at det høje antal indlagte langsomt vil falde i slutningen af januar, med et hurtigere fald på intensivafdelinger, blandt andet da en stor andel af befolkningen er blevet revaccineret, hvilket beskytter mod alvorlig covid-19 sygdom.

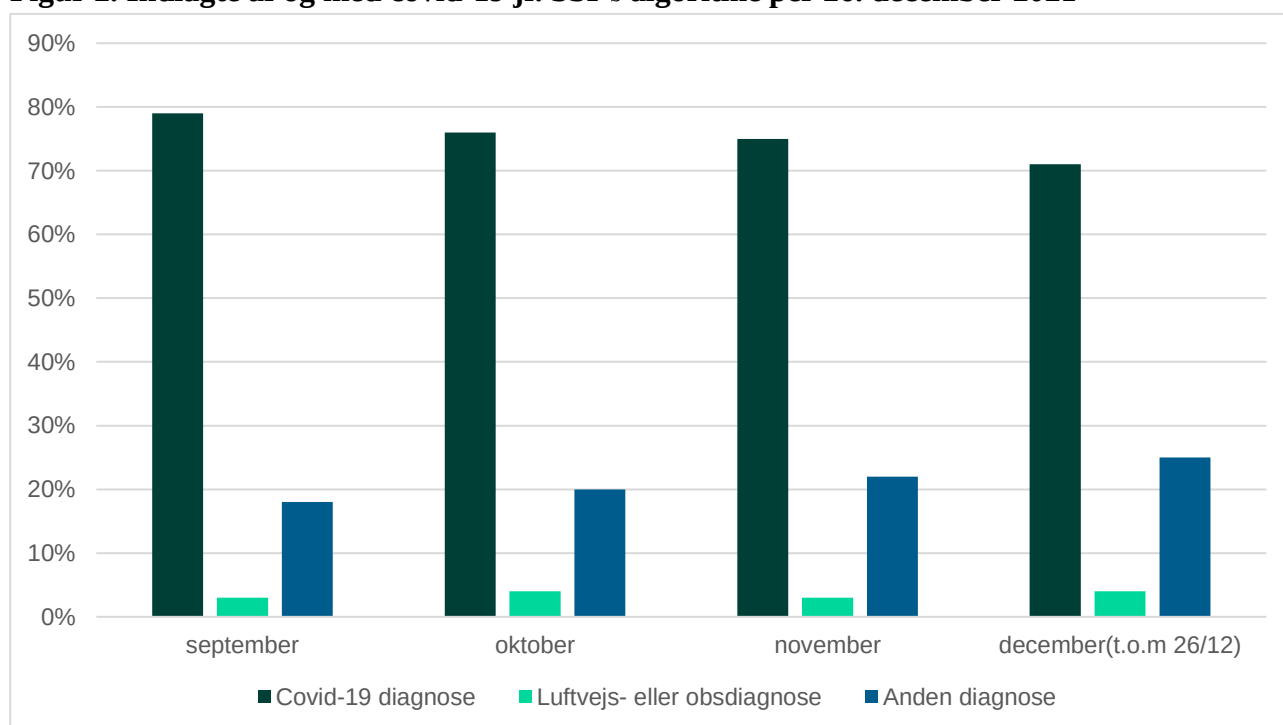
Figur 1. Løbende belastning af patienter med positiv PCR-test for SARS-CoV-2, fordelt på aldersgrupper, siden 1. december 2021



Grundet den stigende samfundssmitte og den høje vaccinationseffekt på alvorlig sygdom, samt fordi Omikron-varianten giver anledning til mindre alvorlig sygdom⁵, så har en stigende andel af de indlagte med positiv PCR-test for SARS-CoV-2 ikke behandlingskrævende covid-19 sygdom, men kan være indlagt af andre årsager end covid-19. Grundet høj samfundssmitte er en større andel af patienterne end tidligere indlagt af andre årsager end deres covid-19.

SSI har udviklet en algoritme, som estimerer, at mellem 20-25% af indlagte frem til jul var indlagt af andre årsager end covid-19 sygdom, og andelen er for øjeblikket stigende. Af figur 2 fremgår fordelingen af indlagte af og med covid-19 jf. SSI's algoritme. Det kan ses at andelen af patienter indlagt med anden diagnose end covid-19 har været stigende i perioden fra september 2021 til december 2021, idet ca. 25% i december var indlagt med covid-19, hvorimod det i september gjaldt ca. 18% af de indlagte.

Figur 2. Indlagte af og med covid-19 jf. SSI's algoritme per 26. december 2021



Fordelt på aldersgrupper er andelen af patienter, som indlægges af andre årsager end deres covid-19, større i den yngre del af befolkningen end den ældre del af befolkningen⁶.

⁵ The Lancet, Reduced risk of hospitalisation associated with infection with SARS-CoV-2 Omicron relative to Delta: A Danish cohort study. Udgives formentlig 24. januar 2022.

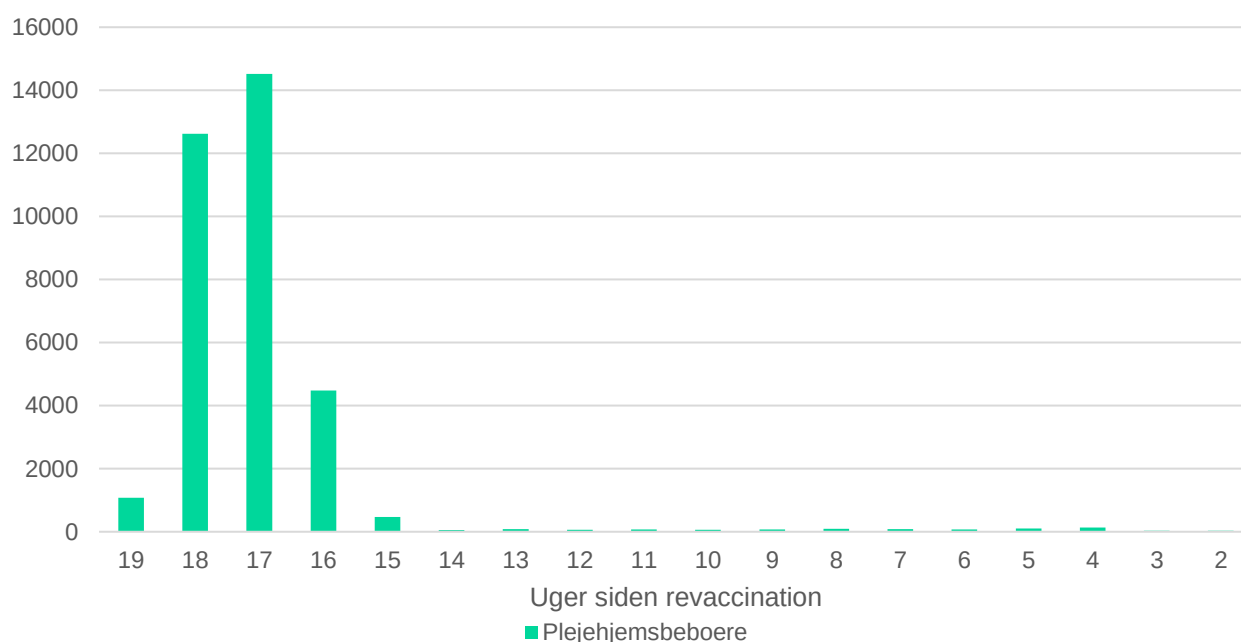
⁶ <https://www.ssi.dk/aktuelt/nyheder/2022/tre-ud-af-fire-indlagte-pa-hospitalet-med>

Udvikling i smitte og alvorlige forløb for beboere på plejehjem:

Plejhjemsbeboere var sammen med immunsupprimerede de første grupper både i det primære vaccinationsprogram og i forbindelse med revaccinationsprogrammet, hvor plejhjemsbeboerne fik 3.stik fra uge 36 i 2021 og frem. Dermed er det også den gruppe, hvor en vigende immunitet overfor alvorlig sygdom og død grundet alder først ville forventes.

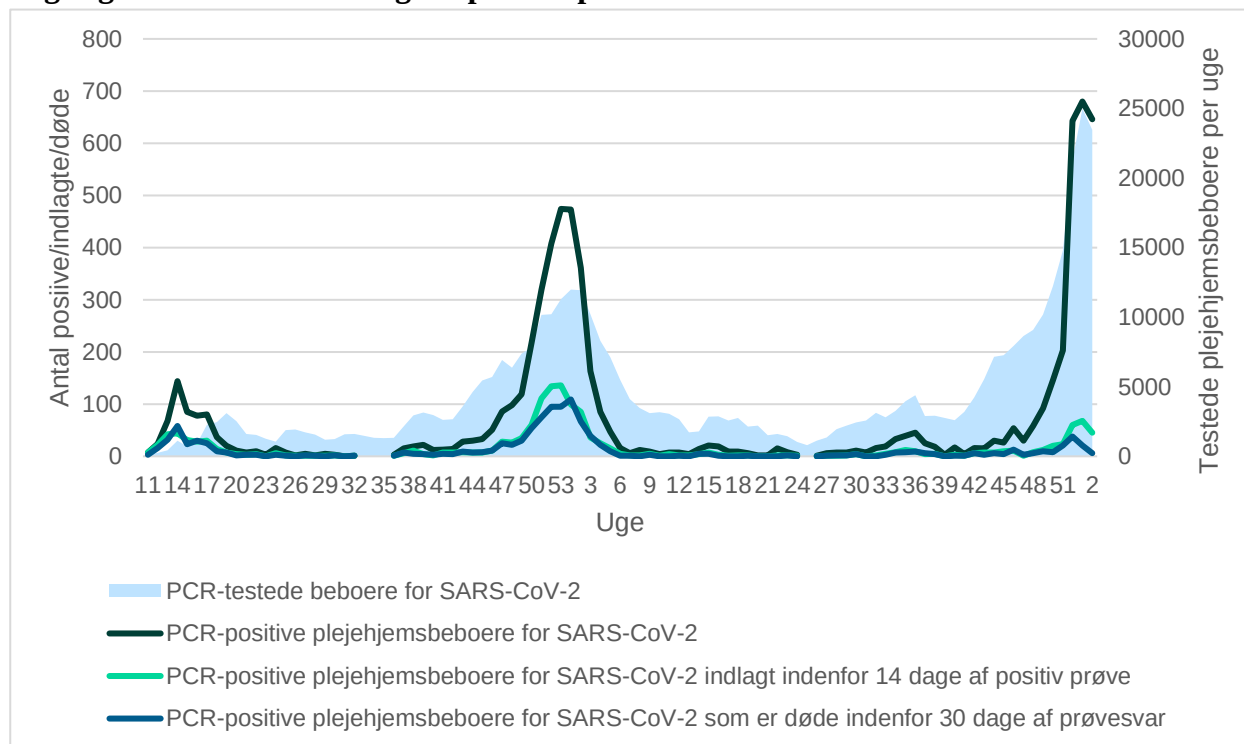
Figur 3 viser tid siden 3. stik for plejhjemsbeboere, hvor det ses, at der for langt hovedparten af plejhjemsbeboerne nu er gået mindst 16 uger siden 3. stik.

Figur 3. Tid i uger siden revaccination for plejhjemsbeboere



Figur 4 nedenfor viser, at der på samme måde som det øvrige samfund er sket stor smitteudbredelse på landets plejehjem, som i særlig grad er sket i forbindelse med jul og nytår. På grund af den meget intensive testindsats ved smitte på plejehjem, ses der i perioden en massiv opskalering af antal test på plejehjem, således er mere end halvdelen af plejhjemsbeboerne PCR-testet i løbet af den seneste uge. Der har i den seneste uges data været indikation af en stabilisering af smitteudbredelsen blandt beboere på plejehjem. Der ses ikke yderligere forværring af antallet af døde indenfor 30 dage af positivt prøvesvar eller indlagte indenfor 14 dage, der kunne indikere yderligere reduktion i effekten af vaccination blandt plejhjemsbeboere. Trods dette betyder den høje incidens, at en højere andel vil være i risiko for indlæggelse jf. den algoritmebaserede opgørelse af både indlæggelse og død. Der er således et mindre fald i antallet af nyindlagte plejhjemsbeboere med positiv prøvesvar for SARS-CoV-2 virus fra 68 indlæggelser i uge 1 til 45 indlæggelser i uge 2.

Figur 4. Antal PCR-positive for SARS-CoV-2 plejhjemsbeboere, antal indlagte indenfor 14 dage og døde indenfor 30 dage af positivt prøvesvar.



Tabel 1. Antal bekræftede covid-19-tilfælde blandt plejhjemsbeboere i alt og fordelt på vaccinationsstatus, dødsfald blandt beboere med covid-19, antal plejhjem med bekræftede tilfælde, antal testede beboere og antal plejhjem med testede beboere⁷

År	Uge	Bekræftede tilfælde blandt beboere	Dødsfald blandt bekræftede tilfælde	Bekræftede tilfælde blandt beboere med fuld effekt efter primært vaccinationsforløb	Bekræftede tilfælde blandt beboere med fuld effekt efter revaccination	Plejhjem med bekræftede tilfælde	Testede beboere	Plejhjem med testede beboere
2021	50	138	9	18	113	63	12.237	695
2021	51	193	11	20	165	92	14.794	701
2021	52	608	13	53	526	209	21.279	752
2022	1	654	39	43	588	211	24.977	782
2022	2	609	32	40	539	196	23.458	785
I alt	nan	6.567	1.128	564	2.154	644	433.682	958

I overensstemmelse med figur 4, viser tabel 1 ligeledes, at der har været en stigning i bekræftede covid-19-tilfælde blandt plejhjemsbeboere fra uge 50 i 2021 til uge 2 i 2022, dog med et lille fald fra uge 1, hvor der var 654 tilfælde, til uge 2, hvor der var 609 tilfælde. Samme tendens ses i antal-

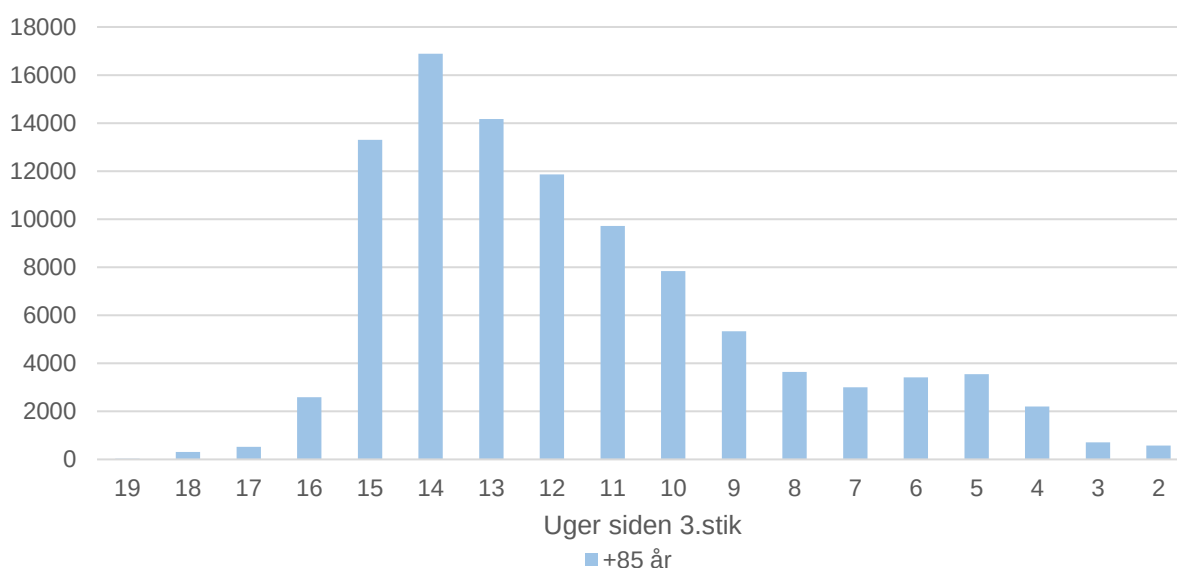
⁷ Opgørelse fra Statens Serum Institut, pr. 18. januar 2022: [Ugentlige opgørelser med overvågningsdata \(ssi.dk\)](https://ssi.dk/ugentlige-opsamlinger/overvagningsdata)

let af dødsfald indenfor 30 dage blandt plejehjemsbeboere med positivt prøvesvar blandt plejehjemsbeboere med bekræftede covid-19, hvor der i uge 50 i 2021 var 9 bekræftede dødsfald, hvilket steg indtil uge 1 i 2022, hvor der var 39 dødstilfælde med konstateret covid-19. I uge 2 i 2022 er der sket et lille fald, idet der ses 32 dødstilfælde. Ovenstående tal skal tages med forbehold for øget testaktivitet blandt plejehjemsbeboere. I en situation med høj samfundsmitte og smitte på plejehjem, vil covid-19 dødsfald, alt andet lige, også være højere da opgørelserne defineres ved dødsfald med en positiv PCR-test indenfor 30 dage. Der kan forekomme efterregistreringer af dødsfald som kan øget antallet. I forbindelse med dødelighed på plejehjem, skal det bemærkes, at dødeligheden generelt er høj på plejehjem og opgørelserne defineres ved dødsfald med en positiv PCR-test indenfor 30 dage.

Vaccination, smitte og indlæggelse blandt personer over 85 år

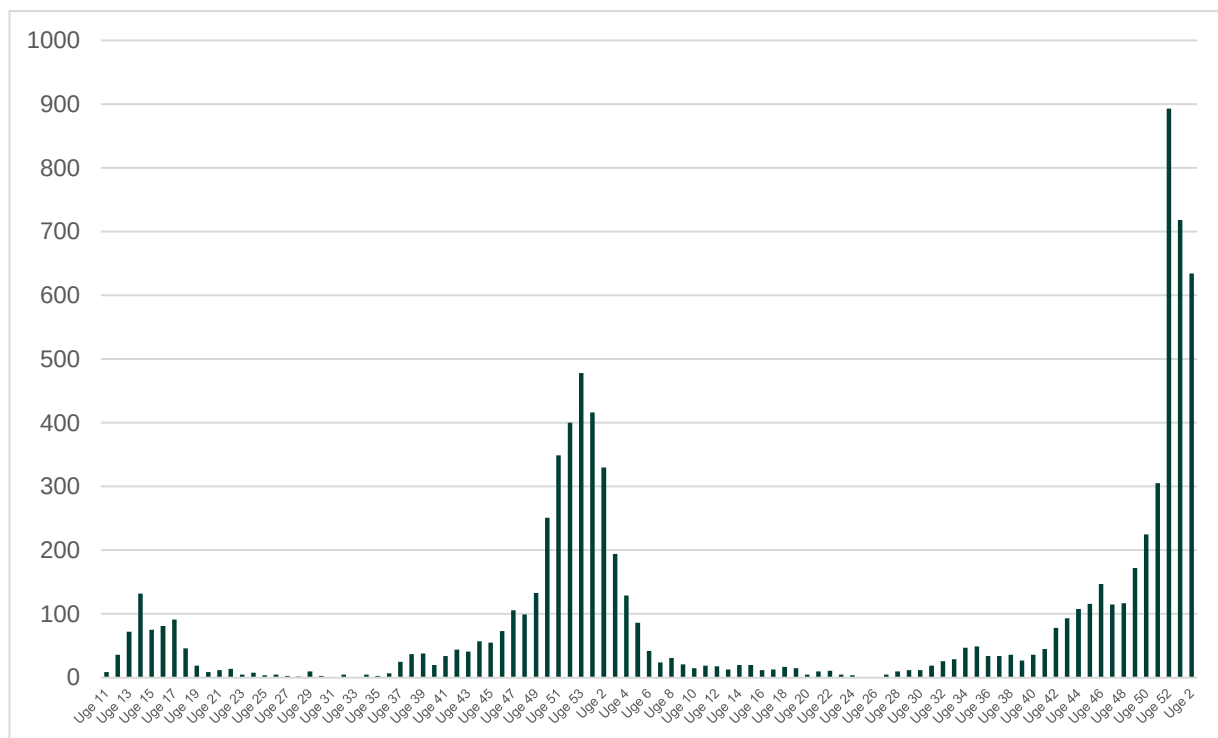
Revaccination af borgere over 85 år blev igangsat umiddelbart efter 3. stik af plejehjemsbeboere og borgere, der er immunsupprimerede. Der er større tidsmæssig spredning på udrulningen af 3.stik af de +85 årige. Figur 5 viser antallet af uger siden revaccination.

Figur 5. Tid i uger siden 3.stik for +85 årige



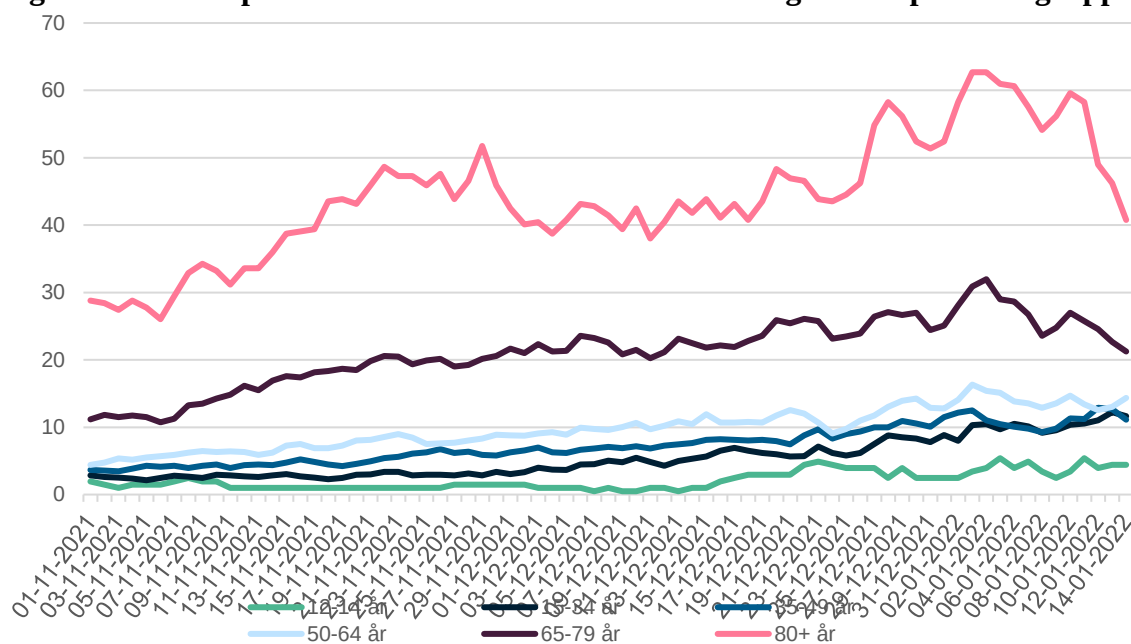
Der sås øget smitteudbredelse blandt de +85-årige i forbindelse med julen, hvor antallet af smittede steg til 900 i uge 52 fra 225 i uge 50. I den seneste uge er antallet af smittede dog faldet til 634 personer. Af figur 6 ses udviklingen i antallet af tilfælde per uge siden epidemiens start for borgere over 85 år. Der er dermed for nuværende ikke indikation af stigende antal tilfælde i aldersgruppen længere efter smitteudbredelsen i forbindelse med julen. Der er dog stadig tale om et niveau, som er højere end de foregående bølger.

Figur 6. PCR-positive prøver for SARS-CoV-2 per uge blandt +85 årige siden epidemiens start



Der er i de seneste dage indikationer af fald i belastning af indlagte over 80 år, mens at der fortsat er stigning af indlagte patienter i de yngre aldersgrupper. Belastningen nærmer sig dermed samme niveau, som sås forud for Omikron-variantens introduktion i starten af december for de ældre aldersgrupper.

Figur 7. Incidens per 100.000 af den nuværende belastning fordelt på aldersgrupper



Vidensgrundlag

Viden om immunitet

Sundhedsstyrelsen har løbende vurderet varigheden af immunitet efter vaccination mod covid-19 og infektion med covid-19. Det er senest gjort i Sundhedsstyrelsens notat: *Vedr. immunitet efter vaccination mod covid-19 og infektion med covid-19*⁸. Dette notat baserer sig på viden, der opnået på baggrund af studier på tidligere varianter, særligt Delta-varianten. Overførbareheden af denne vurdering er til den nuværende situation hvor Omikron-varianten er dominerende er usikker.

Siden fremkomsten af Omikron-varianten i slutningen af november 2021 er der efterhånden fremkommet en stor mængde viden om varianten både fra laboratorieforsøg i form af neutralisationsstudier og dyreforsøg samt fra epidemiologiske studier. En systematisk gennemgang af litteraturen kan findes i bilag [udestår for nuværende, indsættes forud for udgivelse]. På baggrund af en gennemgang af det foreliggende vidensgrundlag kan det uddrages, at Omikron-varianten har en større evne til at sprede sig i Danmark end Delta-varianten. Dette skyldes formentligt en kombination af variantens evne til at unddrage sig immunitet fra vaccination eller tidligere infektion, samt at varianten formentligt er mere smitsom. Der er også noget, der tyder på, at varianten har kortere inkubationstid, hvilket betyder, at nysmittede bliver i stand til at smitte i løbet af kortere tid, end man så ved tidligere varianter.

Omikron-varianten ser ud til at give betydeligt mindre alvorlige forløb med covid-19, end Deltavarianten gjorde. Det er formentlig baggrunden for, at de høje smittetal på nuværende tidspunkt ikke i samme grad fører til indlæggelser og i endnu mindre til behov for intensiv terapi og respiratorbehandling.

Både fra laboratorieforsøg samt på baggrund af overvågning af smitte, kan det konstateres, at immuniteten opnået på baggrund af smitte med Omikron beskytter effektivt mod smitte med Delta. Det er formentligt forklaringen på, at man på nuværende tidspunkt ikke ser parallelle epidemier med Omikron- og Delta-varianten.

Udover studierne er der i Danmark og udlandet lavet en række vurderinger af vaccineeffektivitet (VE), hvoraf de væsentligste gennemgås nedenfor. Statens Serum Institut har ligeledes leveret særligt opgørelser af VE til brug for dette notat.

Et studie udgående fra Statens Serum Institut finder, at den immunitet, der opnås efter 2. stik, er lavere og aftager hurtigere ift. forebyggelse af smitte med Omikron-varianten sammenlignet med smitte med Delta-varianten. Opgørelsen fra Statens Serum Institut er baseret på danske data og opgjort til og med d. 20. december 2021. Resultaterne viser en VE, beregnet for PCR-positivitet for SARS-CoV-2 for Omikron-smitte, på 55.2 % (95 % konfidensintervaller: 23.5 til 73.7 %) i den første måned efter afsluttet primærvaccination (2. stik) med Comirnaty®. Hos personer vaccineret med

⁸ Sundhedsstyrelsen, 30. november 2021, notat vedr. immunitet efter vaccination mod COVID-19 og infektion med COVID-19: <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Immunitet-efter-vaccination-mod-COVID-19-og-infektion-med-COVID-19>

Spikevax® fandtes tilsvarende VE, men med betydeligt større statistisk usikkerhed på estimat grundet få data. VE for Omikron-smitte aftager desuden betydeligt hurtigere end for Delta-smitte med formentlig betydelige fald i VE for Omikron-smitte fra ca. 2 måneder efter 2. stik. VE for Omikron-smitte efter 3. stik blev estimeret ved at sammenligne personer over 60 år, der har fået 3. stik, med personer der kun har fået 2 stik. For personer vaccineret med Comirnaty® ses VE for Omikron-smitte på 54.6 % (30.4 til 70.4 %) i en periode på 15-44 dage efter 3. stik⁹.

Et dansk studie af husholdssmitte med enten Omikron eller Delta viser, at smitte af husholdskontakter var mere sandsynlig med Omikron end med Delta med en odds ratio 2,61 (2,34 – 2,90) efter 2. stik og 3,66 (2,65 – 5,05) efter 3. stik. Den sekundære angrebsrisiko (SAR) blev opgjort til 31 % for Omikron og 21% for Delta. Omikron bliver ligeledes opgjort til at være 2,7-3,7 gange mere smitsom i vaccinerede populationer end Delta. Studiet finder reduceret transmission efter 3. stik sammenlignet med efter 2. stik, og at risikoen for at blive smitte som husholdskontakt var ens for uvaccinerede som for personer, der havde fået 2. stik. 3. stik gav dog betydeligt nedsat risiko med odds ratio på 0,54 (0,40-0,71)¹⁰.

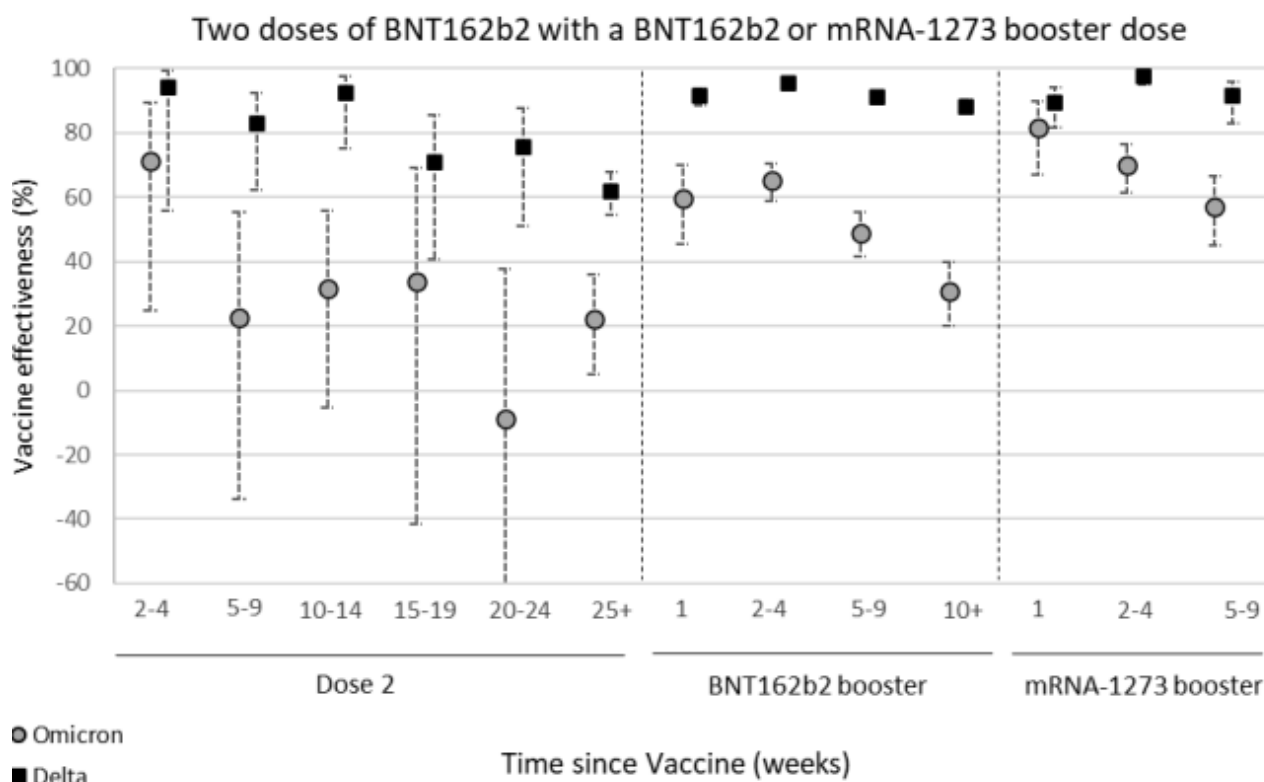
Et upubliceret studie fra Storbritannien (UK Health Security Agency), hvor der indgik data fra 581 personer smittet med Omikron med symptomatisk covid-19-sygdom, fandt en VE for symptomatisk infektion på 75 % 1-2 uger efter 3. stik¹¹. Studiet blev fulgt op af et tilsvarende test-negativ-case-kontrolstudie blandt 65 årige og derover, der viste, at VE mod symptomatisk sygdom med Omikron-varianten er væsentligt lavere end sammenlignet med Delta-varianten og aftager hurtigt for personer over 65 år eller ældre (figur 7).

⁹ Holm Hansen C; Blicher Schelde A; Rask Moustsen-Helm Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection with the Omicron or Delta variants following a two-dose or booster BNT162b2 or mRNA-1273 vaccination series: A Danish cohort study <https://medrxiv.org/cgi/content/short/2021.12.20.21267966v1>

¹⁰ Lyngøse, FP et al. [SARS-CoV-2 Omicron VOC Transmission in Danish Households | medRxiv](https://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.12.20.21267966)

¹¹ Andrews A et al (UK health security agency, UKHSA, London, United Kingdom), Effectiveness of COVID-19 vaccines against the Omicron (B.1.1.529) variant of concern. Preprint publiceret ca 10.12.2021, <https://khub.net/documents/135939561/430986542/Effectiveness+of+COVID-19+vaccines+against+Omicron+variant+of+concern.pdf/f423c9f4-91cb-0274-c8c5-70e8fad50074>

Figur 7. VE (%) mod covid-19 med Omikron (○) eller Delta (■) i gerne efter 2. stik og efter 3. stik med hhv. Comirnaty® og Spikevax®



Samtidig finder studiet, at beskyttelsen mod hospitalsindlæggelse er meget højere, især efter 3. stik, hvor VE mod indlæggelse opgøres til 90-95 %, hvilket fremgår af tabel 2.

Tabel 2. VE mod indlæggelse efter smitte med Omikron (samlet estimat for alle vaccineforløb, inkl. brug af Vaxzevria) OR = odds ratio, HR = hazard ratio, VE = vaccineeffektivitet

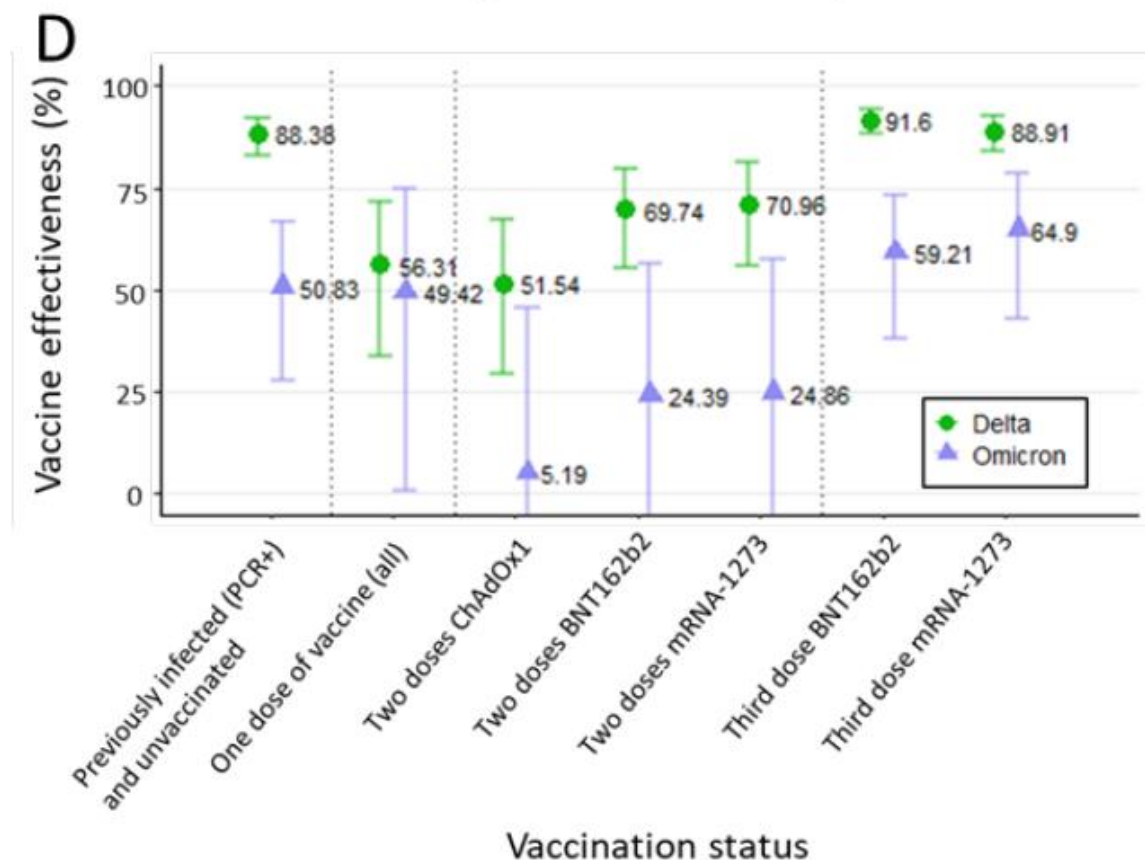
Interval after dose	OR against symptomatic disease (95% CI)	HR against hospitalisation (95% CI)	VE against hospitalisation (95% CI)
2 to 9 weeks	0.51 (0.43-0.6)	0.11 (0.06-0.21)	94% (89-97)
10+ weeks	0.72 (0.61-0.85)	0.15 (0.08-0.27)	89% (80-95)

Public Health Scotland har i et samarbejde med Glasgow universitet undersøgt bl.a. VE overfor smitte med Omikron og Delta¹². De finder udtalt fald i VE overfor smitte med Omikron efter 2. stik og kun delvis reetablering af immunitet efter en 3. stik mRNA-vaccine. Studiet viser derudover, at

¹² [Media 829360 smxx.pdf \(gla.ac.uk\)](#)

tidligere smittede var bedre beskyttede mod Omikron end personer, der havde fået 2. stik. Det fremgår af nedenstående figur 8.

Figur 8. VE mod smitte overfor Omikron og Delta justeret for faldende immunitet over tid siden vaccination



Et studie fra Public Health Ontario i Canada viser, at to doser af covid-19-vaccine ikke i væsentlig grad beskytter mod smitte med Omikron¹³. 3. dosis giver dog en vis beskyttelse på kort sigt, men væsentligt mindre end mod Delta, hvilket fremgår af figur 9. Analyserne skal dog tages med forbehold for confounding. Forskerne finder blandt andet negative VE fund, som ikke kan forekomme i virkeligheden.

I et studie fra USA har man undersøgt VE for hhv. to og tre doser Spikevax® overfor Omikron- og Deltavarianten for personer ≥ 18 år¹⁴. VE mod Omikron-infektion var 30,4 % (95 % CI: 5,0-49,0) 14-90 dage efter fuld vaccination (to doser) og faldt hurtigt derefter. VE for revaccination (tre doser) var 95,2 % (95 % CI: 93,4 %-96,4 %) mod Delta- og 62,5 % (95 % CI: 56,2 %-67,9 %) mod Omikron-infektion. VE efter revaccination mod Omikron-infektion var lav blandt immunkompromiserede personer (11,5 %; 95 % CI: 0,0 %-66,5 %). Ingen blandt de revaccinerede, hverken med

¹³ [Effectiveness of COVID-19 vaccines against Omicron or Delta infection | medRxiv](#)

¹⁴ Tseng HF, Ackerson BK, Luo Y, et al. Effectiveness of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 Omicron and Delta Variants.; 2022:2022.01.07.22268919. doi:10.1101/2022.01.07.22268919

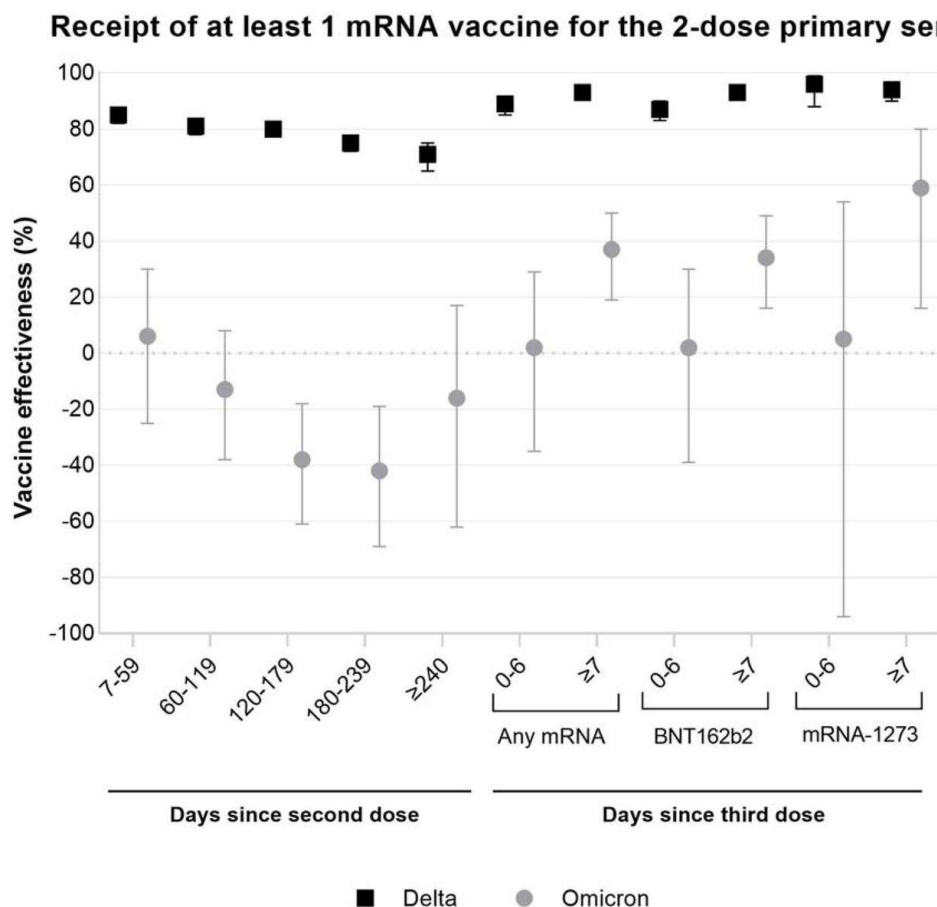
Delta- eller Omikron-infektion, blev indlagt sammenlignet med 53 og 2 uvaccinerede med hhv. Delta- og Omikron-infektion.

Opgørelser for VE fra UK fra 14. januar 2021 viser, at VE mod symptomatisk sygdom er lavere for Omikron end Delta og falder markant over tid, men øges efter 3. dosis¹⁵. Opgørelsen inkluderer 236.023 Delta cases og 760.647 Omikron cases. Hos personer, der havde modtaget 2. dosis Comirnaty® eller Spikevax® indenfor 2-4 uger, var VE 65-70 %, faldende til ca. 10 % hos dem, der havde fået 2. dosis for 20 uger siden. Til sammenligning var VE overfor infektion med Delta ca. 70 % efter 20 uger. Blandt dem, der havde fået 3. dosis indenfor 2-4 uger, var VE ca. 65-75 %, faldende til 55-65 % efter 5-9 uger og 45-50 % efter 10+ uger. Det skal nævnes, at VE blandt dem, der havde modtaget 2 doser Vaxzevria® og efterfølgende 3. dosis med en mRNA-vaccine, var sammenlignelig med VE hos dem, der havde modtaget 3 doser mRNA-vaccine.

Samme rapport opgør også VE overfor indlæggelseskrævende sygdom, og finder at denne er betydeligt højere: 64 % (95 % CI: 54-71) 2-24 uger efter 2. dosis, faldende til 44 % (95 % CI: 30-54) efter 25+ uger. For personer der har modtaget 3. dosis er VE overfor indlæggelseskrævende sygdom 92 % (95 % CI: 89-94) 2-4 uger efter, faldende til 83 % (95 % CI: 77-87) efter 10+ uger. I denne opgørelse er alle vaccintyper lagt sammen, og pga. sammensætningen af det engelske vaccinationsprogram har en betydelig del af dem der har fået 2 doser udelukkende fået Vaxzevria®, hvilket gør, at tallene ikke umiddelbart kan overføres til danske forhold. Jf. ovenstående kan det imidlertid antages, at VE efter 3. dosis med mRNA-vaccine er sammenlignelig mellem personer, der forinden har modtaget Vaxzevria® hhv. mRNA-vaccine.

¹⁵ https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1046853/technical-briefing-34-14-january-2022.pdf

Figur 9. VE over tid siden vaccination mod smitte med Omikron eller Delta blandt personer over 18 år



Statens Serum Institut har undersøgt VE overfor smitte med Omikron efter 2. stik i alle aldersgrupper (tabel 3) samt efter 3. stik i alle aldersgrupper (tabel 4), hos personer over 60 år (tabel 5) og hos personer over 85 år (tabel 6).

Tabel 3. VE mod PCR-påvist infektion med (formodet) Omikron efter primært vaccinationsforløb med Pfizer

Dage siden sidste vaccinstik	Population	SARS-CoV-2 tilfælde i perioden	VE (95% CI)
14 - 30	57,914	2,182	42.0 (39.4; 44.4)
31 - 60	53,141	2,094	40.7 (38.0; 43.3)
61 - 90	49,032	1,931	39.5 (36.6; 42.2)
91 - 120	216,402	7,933	32.8 (31.0; 34.6)
121 - 150	822,329	45,114	17.1 (15.8; 18.3)
Uvaccineret	304,457	31,637	(ref)

Estimerne viser VE mod alle PCR påviste SARS-CoV-2 tilfælde (Omikron og Delta) i opgørelsesperioden, som løber fra d. 21. december 2021 til d. 8. januar 2022.

Tabel 4. VE mod PCR-påvist infektion med (formodet) Omikron efter revaccination med Pfizer, alle aldre

Dage siden revaccination	Population	SARS-CoV-2 tilfælde i perioden	VE (95% CI)
14 - 30	1,380,576	23,607	53.2 (52.2; 54.0)
31 - 60	615,620	9,930	46.3 (44.8; 47.7)
61 - 90	182,421	3,283	40.3 (37.8; 42.7)
91 - 120	49,961	1,076	31.7 (26.7; 36.2)
Referencegruppe (2 stik)	1,483,575	89,811	

VE er udregnet relativt til personer, som er færdigvaccineret med primært forløb (altså to stik) for mere end 4.5 måneder siden. Estimerne viser VE mod alle PCR påviste SARS-CoV-2 tilfælde (Omikron og Delta) i opgørelsesperioden, som løber fra d. 21. december 2021 til d. 8. januar 2022.

Tabel 5. VE mod PCR-påvist infektion med (formodet) Omikron efter revaccination med Pfizer, alle over 60 år

Dage siden revaccination	Population	SARS-CoV-2 tilfælde i perioden	VE (95% CI)
14 - 30	653,289	7,550	56.7 (54.6; 58.7)
31 - 60	469,757	5,224	53.7 (51.0; 56.2)
61 - 90	119,226	1,525	39.6 (34.9; 44.0)
91 - 120	41,375	835	13.7 (5.4; 21.3)
Referencegruppe (2 stik)	98,556	2,410	(ref)

VE er udregnet relativt til personer, som er færdigvaccineret med primært forløb (altså to stik) for mere end 4.5 måneder siden. Estimerne viser VE mod alle PCR påviste SARS-CoV-2 tilfælde (Omikron og Delta) i opgørelsesperioden, som løber fra d. 21. december 2021 til d. 8. januar 2022.

Tabel 6. VE mod PCR-påvist infektion med (formodet) Omikron efter revaccination med Pfizer, alle over 85 år

Dage siden revaccination	Population	SARS-CoV-2 tilfælde i perioden	VE (95% CI)
14 - 30	7,611	71	43.1 (21.8; 58.6)
31 - 60	20,576	155	57.2 (44.1; 67.2)
61 - 90	38,021	573	25.4 (6.2; 40.6)
91 - 120	12,032	268	-39.8 (-83.3; -6.6)
Referencegruppe (2 stik)	3,779	85	(ref)

VE er udregnet relativt til personer, som er færdigvaccineret med primært forløb (altså to stik) for mere end 4.5 måneder siden. Estimerne viser VE mod alle PCR påviste SARS-CoV-2 tilfælde (Omikron og Delta) i opgørelsesperioden, som løber fra d. 21. december 2021 til d. 8. januar 2022.

I alle tabeller kan der observeres faldende VE over tid overfor smitte med Omikron. Derudover kan ses, at beskyttelsen er højere og mere længerevarende efter 3. stik end efter 2. stik. I tabel 4-6 ses en

tendens til mere kortvarende VE for ældre personer. Således observeres et større fald i VE for personer over 60 år efter 90 dage til et niveau på 13,7. For personer over 85 år sker der et markant fald i VE allerede efter 60 dage, og efter 90 dage findes der negative mål for VE. Det er vigtigt at understrege, at estimater for VE i den ældste aldersgruppe er behæftet med stor usikkerhed og deraf følgende meget brede konfidensintervaller. Det negative VE fund efter 91-120 dage indikerer, at estimaterne ikke kan være retvisende.

Tilsvarende analyser er lavet VE mod indlæggelse for personer hhv over 50 år og over 85 år.

Tabel 7 VE efter revaccination med Pfizer mod hospitalisering med Omicron: alle over 85 år.

Dage siden revaccination	Population	SARS-CoV-2 tilfælde i perioden	Indlæggelser per uge per 100,000	VE (95% CI)
14 - 30	6,077	10	145.9	60.7 (13.7; 82.1)
31 - 60	15,085	7	38.5	90.6 (77.2; 96.1)
61 - 90	32,693	18	40.1	90.6 (81.6; 95.2)
91 - 120	21,924	39	136.1	59.6 (28.2; 77.2)
Referencegruppe (2 stik)	2,899	17	397.7	(ref)

VE er udregnet relativt til personer, som er færdigvaccineret med primært forløb (altså to stik) for mere end 4.5 måneder siden. Estimerne viser VE mod alle PCR påviste SARS-CoV-2 tilfælde (Omicron og Delta) i opgørelsesperioden, som løber fra d. 28. december 2021 til d. 8. Januar 2022, og med en hospitalsindlæggelse op til 14 dage efter, eller 2 dage før, den positive PCR test.

Tabel 8 VE efter revaccination med Pfizer mod hospitalisering med Omicron: alle over 50 år.

Dage siden revaccination	Population	SARS-CoV-2 tilfælde i perioden	Indlæggelser per uge per 100,000	VE (95% CI)
14 - 30	916,650	70	6.4	90.4 (86.9; 93.0)
31 - 60	478,973	78	13.4	89.4 (85.2; 92.4)
61 - 90	165,895	63	28.1	76.3 (66.4; 83.3)
91 - 120	69,117	109	108.2	29.4 (3.5; 48.4)
Referencegruppe (2 stik)	150,219	110	61.2	(ref)

VE er udregnet relativt til personer, som er færdigvaccineret med primært forløb (altså to stik) for mere end 4.5 måneder siden. Estimerne viser VE mod alle PCR påviste SARS-CoV-2 tilfælde (Omicron og Delta) i opgørelsesperioden, som løber fra d. 28. december 2021 til d. 8. Januar 2022, og med en hospitalsindlæggelse op til 14 dage efter, eller 2 dage før, den positive PCR test.

Disse estimater er forbundet med stor usikkerhed på grund af de få datapunkter der ligger til grund for analyserne. Det forhold at analysen medtager alle indlagte med covid-19 smitte på et tidspunkt med meget udbredt samfundssmitte betyder at en stor andel af de indlagte, er indlagt af andre årsager end covid-19. I analyserne fører det til en tilsvarende underestimering af den beregnede vaccineeffektivitet.

Statens Serum Institut har undersøgt VE specifikt blandt plejehjemsbeboere. I tabel 9 ses VE efter 3. stik blandt plejehjemsbeboere for perioden 5. september til 26. november 2021 sammenlignet med plejehjemsbeboere, der alene har fået 2. stik. I tabellen ses både tal for risikoen for SARS-CoV-2-infektion og for covid-19 relateret indlæggelse (påbegyndt indlæggelse 14 dage inden eller to dage efter en positiv test).

Tabel 9. VE for revaccinerede plejehjemsbeboere¹⁶

Vaccinationsstatus	Antal personer	Antal events	Personår	IR	IRR (95 % SI)	Kalender-justeret VE (95 % SI)	Fuldt justeret VE* (95 % SI)
SARS-CoV-2-infektion							
Primær vaccination	36792	88	1807,81	0,0487	Reference	Reference	Reference
Revaccination	34095	28	1298,95	0,0216	0,56 (0,05;0,81)	-0,35 (-1,44;0,25)	-0,34 (-1,43;0,26)
Revaccination + 14 dage	33632	103	4724,85	0,0218	0,55 (0,23;0,74)	0,79 (0,67;0,87)	0,81 (0,69;0,88)
Covid-19 relateret indlæggelse							
Primær vaccination	36792	25	1807,81	0,0138	Reference	Reference	Reference
Revaccination	34095	4	1298,95	0,0031	0,78 (-0,11;0,98)	0,36 (-0,92;0,79)	0,37 (-0,88;0,79)
Revaccination + 14 dage	33632	13	4724,85	0,0028	0,80 (0,36;0,95)	0,94 (0,87;0,97)	0,95 (0,88;0,98)

Forkortelser: IR, incidensrate; IRR, incidens rate ratio; VE, vaccineffektivitet; SI, sikkerhedsinterval)

I studieperioden havde 91,4 % af plejehjemsbeboere fået 3. stik mindst 14 dage før studiestart (forventet fuld effekt af revaccination). Der ses en statistisk signifikant beskyttelse mod SARS-CoV-2-infektion på 81 % (95 % SI: 0,69-0,88) sammenlignet med dem, der har alene har fået 2. stik, men endnu ikke 3. stik. Samme tendens genfindes, når der kigges på covid-19-relateret indlæggelse; Der ses signifikant beskyttelse efter 3. stik, når der ses på perioden fra 14 dage efter revaccination på 95%. Disse resultater stemmer godt overens med de forskellige internationale fund.

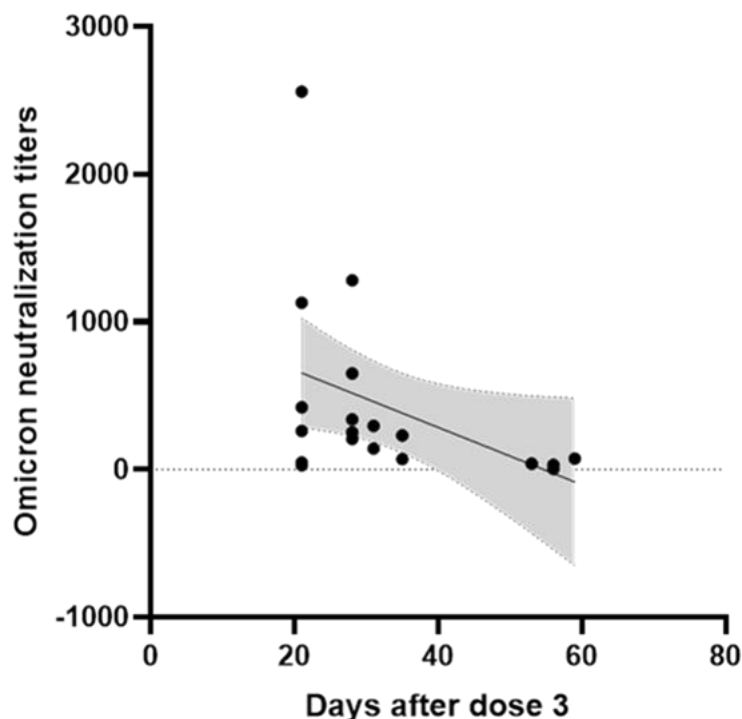
Disse fund er fra en periode, hvor Omikron-varianten ikke var konstateret i Danmark. Som omtalt i vidensgrundlaget viser data fra Danmark for personer over 60 år, at 3 stik giver en ca. 55% beskyttelse mod infektion ift. personer, der kun har fået 2. stik. Tilsvarende finder det omtalte engelske studie en ca. 70% VE mod symptomatisk smitte mod Omikron-varianten målt kort tid efter 3. stik. Foreløbigt tyder det på, at Omikron-varianten i mindre grad end Delta-varianten fører til indlæggelse, men det er som sagt forbundet med usikkerhed, særligt på plejehjem, hvor der kun har været høj smitte i få uger.

Samme sammenhæng findes også i resultater fra neutralisationsforsøg på Statens Serum Institut, hvor der findes et kraftigt fald til omkring 0 efter ca. 8 uger i personer > 65 år. Det er dog vigtigt at

¹⁶ Data fra notat vedrørende covid-19 testindsats blandt indlagte patienter, Statens Serum Institut, 6. januar 2022

understrege, at der ikke er en direkte sammenhæng mellem fald i neutralisationstitre og vaccineeffektivitet.

Figur 10. Udvikling af Omikron neutralisationstitra over tid siden 3. stik for +65-årige



Udover Omikron-variantens evne til at unddrage sig immunitet fra vaccination, viser forskellige publikationer og danske data, at der er en betydelig forøget risiko for reinfektion med Omikron sammenlignet med tidligere varianter, herunder Delta. En rapport fra det engelske Imperial College London har på baggrund af registerdata fra alle PCR positive prøver undersøgt forekomsten af reinfektioner i perioder hvor hhv. Delta- og Omikron-varianten var dominerende¹⁷. Studiet finder, at risikoen for reinfektion med Omikron var 5,4 gange højere end for reinfektion med Delta. Hvor det tidligere engelske SIREN studie af sundhedsprofessionelle fandt en beskyttelse mod reinfektion på ca. 85 % efter 7 måneder, finder dette studie en estimeret beskyttelse på 19 % (95 % CI: 0-27 %)¹⁸.

Et upubliceret studie fra Sydafrika viser på baggrund af epidemiologisk overvågningsdata, at der på populationsniveau er evidens for, at Omikron i betydelig grad unddrager immunitet fra tidligere infektion¹⁹. Studiet finder en mere end fordoblet (Hazard ratio på 2,39 95 % CI: 1.88– 3.11) risiko for reinfektion med Omikron sammenlignet med tidligere varianter (Beta og Delta).

¹⁷ Report 49 - Growth, population distribution and immune escape of Omicron in England, Faculty of Medicine, Imperial College London: <https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-49-Omicron/>

¹⁸ SARS-CoV-2 infection rates of antibody-positive compared with antibody-negative health-care workers in England: a large, multicentre, prospective cohort study (SIREN) - [https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(21\)00675-9/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(21)00675-9/fulltext)

¹⁹ Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of the Omicron variant in South Africa | medRxiv: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.11.21266068v2>

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 ECDC's vurdering af den tilgængelige dokumentation i forhold til 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 booster-kombinationer 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 booster-kombinationer (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 vaccin-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 i forhold til heterologt boost. Effektdata fra COMCOV-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.

Interval mellem 3. og 4. stik

Der er på nuværende tidspunkt ikke godkendelse til et 4. stik fra lægemiddelmyndigheder. Derfor vil et 4. stik være uden for godkendelsesgrundlaget. Der er på nuværende tidspunkt kun få lande, der har igangsat 4. stik, så erfaring med effekt, sikkerhed, og hvordan disse hænger sammen med tid siden 3. stik er på nuværende tidspunkt meget begrænset.

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*²⁰, 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 efter 3 måneder efter 3. stik.

Sikkerhed ved 4. stik

Mod det mulige forebyggelsespotentiale på individuelt- og befolkningsniveau skal det opvejes, at risikoen for eventuelle bivirkninger ved revaccination bæres af den enkelte. Den afvejning af gavn vs. skade skal altid ses i den konkrete folkesundhedsmæssige kontekst, herunder smitte- og sygdomsrisiko, forventet egen gevinst i form af sygdomsforebyggelse samt accept af mulige skadevirkninger. Ift. at tilbyde 4. stik til en begrænset befolkningsgruppe med antaget meget høj risiko for alvorligt forløb af COVID-19 så vil denne balance alt andet lige vægtes til fordel for potentiel gavn.

Der foreligger gode og rigelige data, både fra 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. 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.

²⁰ 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](#)

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.

Sammenfatning

Det fremgår af det opdaterede vidensgrundlag baseret på den nyeste forskning, at 3. stik fortsat yder en meget høj beskyttelse mod alvorligt forløb af covid-19, også blandt de allerældste. Dette bekræftes yderligere af de danske data, der er gennemgået i notatet.

Foreløbigt tyder det på, at vaccineeffektiviteten over for smitte med Omikron falder efter 3. stik, men der er ikke på nuværende tidspunkt indikation af, at det i samme omfang gør sig gældende for vaccineeffektivitet overfor alvorlig sygdom. Det er Sundhedsstyrelsens forventning, at der vil ske et fald i immunitet efter 3. stik, men det er uklart hvor stort, og hvornår dette fald bliver betydende. Et fald i immunitet vil forventeligt ses først blandt de ældste og mest sårbare. Både fordi de blev vaccineret tidligere end den øvrige befolkning, og fordi faldet sker fra et i lavere niveau af immunitet, da ældre ikke har et lige så højt immunsvær efter vaccination som yngre raske.

Sundhedsstyrelsen anbefaler for nuværende, at personer med svært nedsat immunforsvar vaccineres med 4. stik. I den sammenhæng er det vigtigt at understrege, at denne gruppe markant adskiller sig fra gruppen af de allerældste. Personer med svært nedsat immunforsvar har enten medfødte immundefekter eller er i behandling med lægemidler, der undertrykker immunforsvaret. For disse grupper af patienter er der evidens for, at et 4. stik kan være afgørende for udviklingen af et immunrespons. Dette er gennemgået i Sundhedsstyrelsens *Anbefalinger vedr. 4. stik covid-19 vaccine til personer*

med svært nedsat immunforsvar²¹. Ældre personer, som ikke har svært nedsat immunforsvar, har derimod god effekt af vaccination.

Revaccination med 4. stik er for nuværende ikke godkendt af de europæiske lægemiddelmyndigheder. Der er på nuværende tidspunkt heller ikke data, hverken fra Danmark eller udlandet, der belyser effekten af et 4. stik. Datagrundlaget for sikkerheden ved 4. stik er tilsvarende begrænset, idet 4. stik kun er ibrugtaget i meget begrænset omfang internationalt. Sundhedsstyrelsen forventer, at bivirkningerne efter et 4. stik vil svare til dem, der blev observeret efter 3. stik. Ved 4. stik til personer med sygdomme eller tilstande, der gør, at de har et nedsat immunforsvar, fx personer i behandling med immunsupprimerende lægemidler eller personer med høj alder, skønnes risikoen for skadevirkninger begrænset.

Plejhjemsbeboere er på grund af deres boform i særlig risiko for smitte og på grund af deres helbredsmæssige sårbarhed i øget risiko for alvorlige forløb. Blandt personer over 85 år, der ikke bor på plejehjem, er der ligeledes personer i øget risiko. Den meget kraftige og i perioder eksponentielle stigning i antal smittede i samfundet har dog ikke i samme grad medført smitte blandt de ældste aldersgrupper. Det har heller ikke medført tilsvarende stigning i antallet af indlagte, hverken hos yngre eller i de ældste aldersgrupper. Toppunktet ift. smitte blandt plejhjemsbeboere har indtil videre været omkring årsskiftet 2021/2022. Det er Sundhedsstyrelses vurdering, at den generelle tendens til milde forløb hos 3. stiks vaccinerede ved Omikronsmitte også gør sig gældende for de ældste og mest sårbare.

På nuværende tidspunkt ses der både tendens til fald i antallet smittede og tegn på fald i incidensen af alvorlig covid-19 blandt plejhjemsbeboere og +85-årige. Den meget høje tilslutning til 3. stik blandt plejhjemsbeboere og personer over 85 år er en væsentlig forklaring på dette. Det er forventningen, at der med genåbningen af samfundet kan ske yderligere smitte i de fleste aldersgrupper, herunder blandt de allerældste. Senere på foråret er det forventningen, at sæsoneffekten af varmere vejr og flere udendørs aktiviteter yderligere vil lægge en dæmper på smitten.

Den Europæiske Lægemiddelmyndighed (EMA) vurderer, at yderligere stik bør være en del af beredskabsplanlægning ift. senere indsats, men at gentagne vaccinationer med korte intervaller ikke er en bæredygtig langsigtet strategi²². Tilsvarende vurderer Verdenssundhedsorganisation (WHO), at vaccinebeskyttelsen mod Omikron overfor alvorlig sygdom formentlig er bevaret og kalder på mere viden om vaccinen effektivitet, især mod hospitalsindlæggelse, alvorlig sygdom og død²³.

Det er Sundhedsstyrelsen vurdering, at det på et tidspunkt vil blive relevant med vaccination mod covid-19 med et 4. stik. Det er dog på nuværende tidspunkt uafklaret, om det vil være til en større

²¹ <https://www.sst.dk/da/Nyheder/2022/Personer-med-et-svaert-nedsat-immunforsvar-bliver-nu-tilbudt-4.-stik-mod-covid-19>

²² Udtalt ifbm EMA pressebriefing 12. januar 2022

²³ [Interim Statement on COVID-19 vaccines in the context of the circulation of the Omicron SARS-CoV-2 Variant from the WHO Technical Advisory Group on COVID-19 Vaccine Composition \(TAG-CO-VAC\)](#)

eller mindre del af befolkningen, hvilken vaccineteknologi, der skal anvendes, og hvad det rette tidspunkt vil være. Sundhedsstyrelsens vurdering på baggrund af ovenstående er, at personer over 85 år og plejehjemsbeboere bør afvente med et 4. stik.

Selvom Sundhedsstyrelsen for nuværende ikke anbefaler et 4. stik til plejehjemsbeboere eller personer over 85 år, er det forventningen, at immuniteten på baggrund af vaccination vil falde over tid, og at der på et senere tidspunkt vil blive behov for yderligere vaccination. Den smitemæssige situation kan ligeledes ændre sig. For at kunne handle rettidigt ift. 4. stik har Sundhedsstyrelsen en tæt og løbende overvågning af epidemien, herunder hvilke grupper der bliver indlagt med gennembrudsinfektion, og hvor alvorlige forløb de har. Sundhedsstyrelsen vil desuden sammen med Statens Serum Institut nøje overvåge smitten på plejehjem, og andelen der får behov for indlæggelse. Derudover følger Sundhedsstyrelsen med i udviklingen i både det danske og internationale vidensgrundlag om vaccineeffektivitet.