

Dato 30-06-2021

BES

Vedr. immunitet efter vaccination mod COVID-19 og infektion med COVID-19

Sundhedsstyrelsen følger løbende ny viden og dokumentation om immunitet efter vaccination mod COVID-19 og efter overstået COVID-19 infektion.

Sundhedsstyrelsen har tidligere rådgivet om immunitet på minimum 8 måneder både efter vaccination og tidligere infektion med COVID-19. I dette notat opdateres viden vedrørende immunitet.

Sundhedsstyrelsen har desuden løbende rådgivet i forhold til det faglige indhold i coronapas hvorfor disse anbefalinger ligeledes opdateres.

Baggrund om immunitet

Immunsystemet bliver aktiveret i forbindelse med bekæmpelse af en infektion. Ved bekæmpelse af COVID-19 bliver der ved aktivering af immunsystemet dannet specialiserede immunoceller kaldet B-celler, der danner antistoffer mod forskellige dele af SARS-CoV-2, så som nucleocapsid (N) proteinet og spike (S) proteinet, der indgår i virus. De såkaldt neutraliserende antistoffer hindrer at virus trænger ind i kroppens celler og dermed forhindrer virus i at formere sig i kroppen. Ud over B-celler aktiveres andre specialiserede immunoceller kaldet T-celler, som er specialiseret i at angribe og dræbe celler, hvor virus er trængt ind. B-cellerne og det antistof, de danner, er specifikke over for SARS-CoV-2. Det samme gælder de T-celler, der dannes. T-cellerne forbliver i kroppen som hukommelsesceller efter infektionen er nedkæmpet.

Det er stadig uklart præcis hvilke del af immunsystemet (antistoffer, T-celler osv.), der er afgørende for immunitet overfor fremtidig COVID-19 efter en overstået infektion.

Men selvom mekanismen bag immunitet efter en COVID-19 infektion ikke er fuldt forstået, viser studier en længerevarende immunitet overfor efterfølgende infektioner forårsaget af SARS-CoV-2. Hvor lang tid denne immunitet præcis varer, vides endnu ikke fordi langtidsopfølgning af data fra den nye sygdom fortsat ikke foreligger. Vi ved dog fra andre typer af coronavirus, at antistofniveauet efter infektion falder over tid og risikoen for igen af få en infektion på et tidspunkt begynder at stige.

Det er således muligt at blive smittet igen med SARS-CoV-2 trods overstået infektion med SARS-CoV-2, men det er foreløbigt sjældent forekommende¹². En sådan infektion kaldes en reinfektion. Risikoen for en reinfektion afhænger både af graden af immunitet hos den enkelte, men også hvilken virusvariant som vedkommende eksponeres for, samt formentlig også graden af eksponering over for virussen.

Vaccine efficacy måler den maksimale effekt af en COVID-19 vaccination, når den gives under kontrollerede omstændigheder, og anslås ud fra data fra de godkendelsesstudier, der ligger til grund for godkendelse af vaccinerne. I godkendelsesstudierne, der foregår som klinisk kontrollerede lodtrækningsforsøg, blev effekten af en COVID-19 vaccination målt som forskellen mellem andelen af personer, der udviklede COVID-19 blandt hhv. COVID-19 vaccinerede personer og personer, der fik en placebo vaccine/aktiv kontrol vaccine.

Efterhånden som vaccinationsindsatsen udrulles på verdensplan, bliver der publiceret studier der undersøger effekten af COVID-19 vaccination efter de er ibrugtaget i befolkninger. Målet for en vaccinationseffekt efter ibrugtagning kaldes vaccine effectiveness og er et mål for effekten af vaccination, når den gives under mere normale omstændigheder, hvor der ikke kan kontrolleres for om de, der får en vaccination fx har anden sygdom e.l., der potentielt nedsætter vaccinationseffekten. Det giver et andet og mere konservativt mål for effekten af vaccination end hvad man finder ved at måle effekten efter godkendelsesstudierne. Det skyldes at mange af de ting man kan kontrollere i et forsøg, ikke lader sig gøre når vaccinerne tages i brug i samfundet. Det er disse studier af vaccine effectiveness og betydningen af dem for udbredelsen af COVID-19, der danner datagrundlaget for vurderingerne i dette notat.

Varighed af immunitet efter overstået COVID-19-infektion

Sundhedsstyrelsens hidtidige vurdering har været, at de fleste udvikler et immunrespons på mindst 8 måneder efter overstået infektion. Siden da har flere studie bekræftet den vurdering³⁴⁵⁶⁷⁸⁹. På baggrund af nye videnskabelige studier, er der nu grundlag for at antage en længere varighed af beskyttende immunitet.

Opgørelser viser, at sandsynligheden for reinfektion efter overstået infektion er beskedne og peger på, at der er beskyttende immunitet på mindst 12 måneder efter overstået infektion (defineret ved tidspunktet for ophør af symptomer) hos langt hovedparten af tidligere smittede.

¹ <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2780557>

² [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00575-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00575-4/fulltext)

³ <https://science.sciencemag.org/content/371/6529/eabf4063.long>

⁴ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.19.21255739v2> [PREPRINT]

⁵ <https://immunology.sciencemag.org/content/5/54/eabf8891>

⁶ [Antibody Responses 8 Months after Asymptomatic or Mild SARS-CoV-2 Infection - Volume 27, Number 3—March 2021 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC](#)

⁷ <https://science.sciencemag.org/content/371/6529/eabf4063>

⁸ [Longitudinal analysis of humoral immunity against SARS-CoV-2 Spike in convalescent individuals up to 8 months post-symptom onset \(nih.gov\)](#)

⁹ <https://www.nih.gov/news-events/nih-research-matters/lasting-immunity-found-after-recovery-covid-19>

Nedenfor uddybes den nuværende viden, der ligger til grund for antagelsen om udvidelse af længden af immunitet efter COVID-19 infektion.

Løbende opdateringer fra COMMUNITY-studiet¹⁰, der udgår fra Karolinska og Danderyd hospital i Sverige, og er udført blandt 2149 ansatte, viser, at 96% af de personer, der i foråret 2020 havde antistoffer mod COVID-19, også havde neutraliserende antistoffer 9 måneder senere.

Efterfølgende er der offentliggjort et studie der viser længerevarende immunitet 10 måneder efter infektion målt på neutraliserende antistoffer og uafhængig af alder i en population hvor medianen (interkvartil afstand) var 61 år (51–67)¹¹. Tilsvarende findes der i andre studier med vedvarende immunitet efter 10 måneder¹²¹³. Det skal dog bemærkes at der endnu ikke er defineret det præcise mål for niveauet af beskyttende neutraliserende antistoffer.

Et studie har fulgt op på tidligere smittede 1, 6 og 12 måneder efter infektion, hvoraf 41% også blev vaccineret med en mRNA-vaccine. I den gruppe der ikke blev vaccineret, var der stabilt antistof-baseret immunitet og et stabilt antal specifikke hukommelses B-celler i perioden 6 til 12 måneder efter infektion. Studiet viste også markant øgning i alle komponenter i det antistof-baserede immunforsvar ved efterfølgende vaccination. Samlet set beskriver studiet længerevarende immunitet (12 måneder) efter oversået sygdom og at vaccination af tidligere smittede giver en effektiv beskyttelse mod smitte, også over for bekymringsvarianter¹⁴. Lignende resultater bekræftes i et studie, der kigger på antistoffer og cellulært immunforsvar efter 343 dage¹⁵. Et studie der undersøger en population af tidligere smittede i Lombardiet, Italien finder at reinfektioner er sjældne og at immunitet efter overstået infektion ser ud til at give en beskyttende virkning i mindst 12 måneder¹⁶.

Endelig finder dette nye studie immunitet båret af plasmaceller i knoglemarven 11 måneder efter overstået sygdom. Man ved fra andre virusinfektioner, at disse celler er i stand til at producerer antistoffer i årtier frem. Studiet peger således tyder på robust og meget langvarig immunitet både efter infektion¹⁷ og et studie i preprint viser at de samme celler aktiveres efter vaccination med en mRNA vaccine¹⁸. Tilsvarende viser et studie at mRNA-vaccination derudover inducerer et vedvarende germinalcenter B-cellerespons, som tyder på robust og meget

¹⁰ <https://nordiclifescience.org/a-majority-retained-protective-antibodies-9-months-after-infection-shows-new-study/>

¹¹ <https://www.nature.com/articles/s41423-021-00708-6#Sec1>

¹² <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tbed.14130>

¹³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8148432/>

¹⁴ <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03696-9>

¹⁵ <https://academic.oup.com/jid/advance-article/doi/10.1093/infdis/jiab255/6274562>

¹⁶ <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2780557>

¹⁷ <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03647-4>

¹⁸ <https://www.researchsquare.com/article/rs-310773/v1>

langvarig immunitet efter vaccination¹⁹. Sådanne observationer er konsistente med den generelle viden om hukommelse i immunforsvaret og at denne hukommelse kan boostes enten ved vaccination eller fornyet smitte.

På baggrund af den nyeste viden finder Sundhedsstyrelsen det rimeligt at antage, at man i de fleste tilfælde har immunitet mod ny coronavirus i 12 måneder efter overstået infektion. Det må formodes at nye studier fremadrettet vil give yderligere viden om længde af immunitet efter COVID-19 infektion.

De fleste mennesker, der er blevet inficeret med SARS-CoV-2, danner en eller anden form for immunrespons, men der er stor variation i størrelsen på respons og derfor også på længden af den efterfølgende beskyttelse. Man må således forvente variation i immunitet efter infektion på tværs af en befolkningsgruppe, da mange faktorer kan påvirke kroppens immunrespons mod infektion. Ældre mennesker vil typisk være mindre tilbøjelige til at producere et effektivt immunrespons efter infektion og mennesker med svækket immunsystem som følge af visse sygdomme eller lægemidler vil ikke være i stand til at danne et lige så godt immunrespons som unge raske mennesker. Endelig vil der være personer med et så svækket immunforsvar, at der kun kortvarigt kan induceres en beskyttende immunitet.

Derudover vil det for den enkelte typisk være sådan, at omfanget af immunrespons er proportionelt med sygdomsintensiteten hos den inficerede person²⁰, selvom selv personer med milde forløb også kan danne robust immunrespons²¹.

Der er fortsat begrænset viden om, hvordan immunitet fra en tidligere COVID-19 infektion beskytter, hvis man bliver eksponeret for en særlig virusvariant (Variant of Concern, VOC). Der er dog ikke noget, der tyder på, at der er dårligere beskyttelse efter infektion, hvis man har været smittet en tidligere variant og er blevet eksponeret for alpha-varianten (B.1.1.7), der er dominerende i Danmark. En risikovurdering af 23. juni 2021 fra Det Europæiske Center for Forebyggelse af og Kontrol med Smitsomme Sygdomme (ECDC) viser på baggrund af publicerede studier og studie i preprint at delta-varianten ikke er forbundet med en stigning i reinfektioner blandt tidligere smittede personer med tidligere cirkulerende SARS-CoV-2-stammer²². Omvendt er der for andre varianter, bl.a. beta-varianten (B.1.351) og gamma-varianten (P.1) data, der antyder, at beskyttelse efter tidligere infektion med andre varianter er mindre.

¹⁹ <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03738-2>

²⁰ [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(21\)00203-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(21)00203-6/fulltext)

²¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7918933/>

²² <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-emergence-and-impact-sars-cov-2-delta-variant>

Varighed af immunitet efter COVID-19 vaccination

Sundhedsstyrelsens hidtidige vurdering har været, at immunitet efter et færdiggjort vaccinationsforløb varer i mindst 8 måneder. Med den seneste opgørelse af viden på området, som blandt andet indbefatter viden om immunitet efter overstået COVID-19 infektion, er det Sundhedsstyrelsen vurdering ud fra den tilgængelige dokumentation, at immunitetsperioden må antages at være længere og der er styrelsens vurdering at den er på mindst 12 måneder. Data følges løbende og selvom der endnu ikke foreligger dokumentation for tidspunktet for behov for revaccination, må det på baggrund af ovenstående forventes, at generel revaccination for hovedparten af befolkningen tidligst skal igangsættes ved årsskiftet.

Ifølge godkendelsesstudierne er man færdigvaccineret hhv. 7 dage efter anden vaccination med Comirnaty® og 14 dage efter anden vaccination med COVID-19 Vaccine Moderna®. Ud fra et pragmatisk hensyn har Sundhedsstyrelsen defineret en grænse på 14 dage efter sidste vaccination som grænsen for hvornår man anses for færdigvaccineret, uanset vaccintype. Personer der er færdigvaccinerede kan følge Sundhedsstyrelsens [Anbefalinger for vaccine-rede personer](#).

Når man vaccinerer med inaktiverede vaccintyper, som dem, der for nuværende anvendes i vaccinationsindsatsen mod COVID-19, kan man ikke forvente varig immunitet efter første vaccination. Man gentager derfor med en anden vaccination for derved at booste effekten af den første vaccination. Ved anden vaccination opnår man et markant højere niveau af neutraliserende antistoffer. Vaccinationsregimer med gentagen vaccination med henblik på at opnå beskyttende immunitet, er velkendt. Det anvendes fx i vaccinerne i det danske børnevaccinationsprogram. Det er ydermere velkendt, at niveauet af antistoffer efter vaccination falder med tid siden vaccination. Derfor anbefales i Danmark eksempelvis revaccination med vaccinen mod stivkrampe hvert 10. år.

De vacciner der er taget i brug i den danske COVID-19 vaccinationsindsats, henholdsvis Comirnaty® og COVID-19 Vaccine Moderna®, er begge 2-dosis regimer, hvorfor man med erfaringer fra andre vaccinationsregimer vil forvente en længere varighed af immunitet efter anden vaccination.

Indtil videre har et studie vist robust antistofrespons 6 måneder efter færdigvaccination med Vaccine Moderna®²³. Da Comirnaty® bruger samme vaccineteknologi, er det sandsynligt, at denne vaccine vil medføre en tilsvarende beskyttelse.

Det forventes at studier af vaccinerede personer, i lighed med opgørelser efter overstået COVID-19 infektion, vil kunne vise antistofrespons, der går ud over 12 måneder, når opfølgningstiden bliver lang nok. Så selvom den længste opfølgningstid ift. immunitet efter COVID-19 vaccination på nuværende tidspunkt er 6 måneder, er der grund til at antage, at immunitet mod COVID-19 efter vaccination går ud over 6 måneder. Antagelsen baseres på hhv. viden

²³ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2103916>

om naturlig immunitet efter infektion er for nuværende dokumenteret til at vare 12 måneder efter overstået COVID-19 infektion. Der forventes som udgangspunkt ikke samme variabilitet i immunitet efter vaccination som efter infektion, og området følges løbende.

Sammenholdt med viden om, at immunitet efter vaccination ofte er mere effektivt og længerevarende end efter overstået infektion²⁴, vurderer Sundhedsstyrelsen det overvejende sandsynligt, at immunitet efter vaccination er mindst 12 måneder.

Kommende opgørelser vil dokumentere hvorvidt længden af immunitet efter vaccination mod COVID-19, er endnu længere.

På samme måde som ved infektion varierer immunresponset efter vaccination mellem forskellige mennesker fx vil ældre og mennesker med dårligt immunforsvar ikke have et lige så stærkt immunrespons efter en vaccination sammenlignet med unge raske mennesker. COVID-19-vaccinerne er i stand til at inducere et kraftigere immunrespons end den naturlige infektion²⁵. Det er derfor forventningen, at vacciner mod COVID-19 vil give en beskyttende immunitet lige så længe eller længere end efter overstået sygdom. Også på et befolkningsniveau, er det sandsynligt, at vaccination i en betydelig del af befolkningen vil inducere en mere effektiv og længerevarende immunitet end den, der er induceret ved naturlig infektion. Sammenholdt ved viden om den store variation i immunrespons mellem forskellige mennesker, er det Sundhedsstyrelsens anbefaling at tidligere smittede bliver vaccinerede. Vaccinerne i brug i Danmark har vist sig effektive over for de kendte virusvarianter verden over, inklusive delta-varianten, hvilket Det Europæiske Center for Forebyggelse af og Kontrol med Smitsomme Sygdomme (ECDC) risikovurderingen også bekræftede.

Samlet vurdering og anbefalinger vedrørende coronapas

På baggrund af opdateret viden vurderer Sundhedsstyrelsen, at der er grundlag for at justere den tidligere udmeldte varighed af immunitet efter færdigvaccination til 12 måneder.

Sundhedsstyrelsen antager, at der er beskyttende immunitet efter færdigvaccination hos langt de fleste i mindst 12 måneder, hvorfor det ikke vurderes at være relevant med generel revaccinationsindsats før tidligst ved årsskiftet 2021/22.

Sundhedsstyrelsen vil samtidig løbende vurdere, hvorvidt der kan være behov for en fokuseret revaccinationsindsats af særlige grupper, så som fx hæmatologiske og organtransplanterede patienter forud for dette. Derudover vil det for nogle personer med særligt svækket immunfunktion være nødvendigt at inducere immunitet på andre måder end ved vaccination. Der er lægemidler er under udvikling.

Sundhedsstyrelsen forventer en immunitet, der går ud over de 12 måneder, men vurderingen vil blive opdateret i takt med, at der kommer ny viden. Der er studier undervejs, der følger de

²⁴ <https://stm.sciencemag.org/content/early/2021/06/08/scitranslmed.abi9915.1.short>

²⁵ <https://stm.sciencemag.org/content/early/2021/06/08/scitranslmed.abi9915.1.short>

vaccinerede personer, og de vil løbende bidrage med mere viden om varigheden af immunitet, herunder hvornår revaccination bliver aktuelt. Statens Serum Institut følger ligeledes udviklingen i reinfektioner og vaccine gennembrudsinfektioner i Danmark, for at følge varighed af naturlig og vaccineinduceret immunitet.

Sundhedsstyrelsen anbefaler fortsat at Coronapas er gældende fra 2 uger efter 1. vaccination og med den nuværende viden kan gyldigheden forlænges i 12 måneder, såfremt man også modtager 2. vaccination. Sundhedsstyrelsen anbefaler fortsat at man følger de planlagte intervaller på minimum 21 og op til 42 dage mellem 1. og 2. vaccination. Styrelsen anbefaler at gyldigheden af coronapas ophører såfremt man ikke har modtaget 2. vaccination senest 42 dage efter 1. vaccination.

Sundhedsstyrelsen antager som beskrevet oven for immunitet som følge af infektion på op til 12 måneder. Sundhedsstyrelsen anbefaler dog at alle bliver vaccineret, da der kan være stor individuel variation i immuniteten hos den enkelte. Regeringen har besluttet at der skal ske en udfasning af coronapas d. 1. oktober 2021 og på det tidspunkt vil alle være tilbudt vaccination.

Den ændrede vurdering af varigheden af immunitet efter overstået COVID-19 infektion og vaccination vil blive indarbejdet i relevante retningslinjer fra Sundhedsstyrelsen, herunder [Retningslinjer for håndtering af COVID-19](#) og [Anbefalinger for vaccinerede personer](#).