

Covid-19-vaccination och skydd mot deltavarianten

Den snabbt spridande deltavarianten av coronaviruset SARS-CoV-2 gör Covid-19-vaccinationer allt viktigare, då de skyddar väl mot sjukdom och dämpar smittspridningen. Med tiden avtar emellertid immunsvaret gradvis. För att bibehålla hög skyddseffekt hos de mest sårbara grupperna, bör Sverige därför erbjuda äldre och smittutsatt vårdpersonal en tredje vaccindos inom nio månader efter dos två. Om smittspridningen fortsätter att öka bör även ungdomar mellan 12 och 15 år få möjlighet att bli vaccinerade. Slutligen bör ytterligare ansträngningar göras för att nå dem som ännu är ovaccinerade i samhället.

Hög smittspridning leder till nya varianter

Trots omfattande globala åtgärder sedan pandemin bröt ut vid årsskiftet 2019/2020 är smittspridningen av SARS-CoV-2 fortsatt hög i många delar av världen. Nya varianter sprids, och vissa har snabbt kommit att dominera smittspridningen. Gemensamt för de nya varianterna är att de har ett flertal mutationer i spike-proteinet som ger fördelaktiga egenskaper för viruset. Sådana egenskaper är framför allt mutationer som ökar virusets förmåga att infektera människans celler, och/eller gör viruset mer resistent mot antikroppar som vi fått genom tidigare SARS-CoV-2 infektion eller vaccination [1-4]. Små förändringar i virusets egenskaper kan snabbt leda till påtagliga epidemiologiska och medicinska effekter.

Mest aktuell just nu är B.1.617.2, eller deltavarianten (se faktaruta 1), som nyligen spridits mycket snabbt i en stor del av världen, inklusive i Sverige. En av de viktigare mutationerna i delta är P681R, dvs. att aminosyran prolin i position 681 i spike-proteinet har ersatts med aminosyran arginin, vilket gör att viruset lättare kan ta sig in i våra celler [5]. När man använt PCR-provtagning för att mäta antalet viruskopior i luftvägarna hos personer som infekterats med delta, har man kunnat påvisa högre koncentration av virus, och att virus utsöndras under en längre tid jämfört med personer som infekterats av tidigare varianter [6]. P681R är inte den enda mutationen som bidrar till deltas biologiska egenskaper utan som alltid är det en kombination av flera mutationer. Dessutom har nya subvarianter av delta redan uppkommit. Denna utveckling av nya varianter och subvarianter kommer att fortsätta, så länge smittspridningen är hög.

Övervakningen av vilka virussekvenser som cirkulerar på olika håll i världen är därför fortsatt av central betydelse för pandemibekämpningen. Denna kunskap behöver kopplas till undersökningar av de olika varianternas sjukdomsalstrande förmåga och känslighet mot tidigare antikroppssvar, dvs. hur effektivt viruset blockeras av antikroppar vi erhållit genom tidigare infektion eller vaccination.

Covid-19-vacciner

Målet med alla Covid-19-vacciner är att stimulera ett immunsvaret mot virusets spike-protein, framför allt genom produktion av neutraliserande antikroppar. Efter ett unikt år med en rekordsnabb utveckling och godkännanden av flera effektiva vacciner mot Covid-19 kan vi summera läget så här långt:

De första Covid-19-vaccinerna som blev godkända i Europa och USA bygger på nya tekniska plattformar som tillåter snabb produktion. De inkluderar mRNA-vacciner – Pfizer/BioNTechs BNT162b2 (*Comirnaty*) och Modernas mRNA-1273 (*Spikevax*) och adenovirusbaserade vacciner – AstraZenecas ChAdOx1 (*Vaxzevria*) och Janssens Covid-19-vaccin (*Ad26.COV2.S*). Dessa plattformar grundas på preklinisk forskning som pågått under de senaste två årtiondena och flera kliniska vaccinstudier mot andra virus. Även Ryssland har ett adenovirusbaserat vaccin (*Sputnik V*) och Kina har ett (*Cansino*). Kina har därutöver två inaktiverade virus-vacciner (*Sinovac* och *Sinopharm*), en teknologi som ligger till grund för flera vacciner som vi länge använt, till exempel poliovaccinet och fästingvaccinet. Indien har sin egen produktion av ett inaktiverat Covid-19-vaccin (*Covaxin*) och de producerar även ett adenovirusbaserat Covid-19-vaccin på licens från AstraZeneca (*Covishield*). Proteinbaserade Covid-19-vacciner från Novavax (*NVX-CoV2373*) och Sanofi Pasteur (*VAT00008*) förväntas också snart godkännas i USA och Europa. Listan över nya Covid-19-vacciner växer snabbt och visar på en enorm kraft inom forskning och industri, men den belyser också vikten av uppföljningsstudier som kartlägger skillnader i vaccinernas effektivitet.

Flera av de Covid-19-vacciner som använts mest i världen, inklusive de vi hittills haft tillgång till i Sverige från Pfizer/BioNTech, Moderna och AstraZeneca, utvecklades i en process där kliniska fas 3-studier genomfördes snabbt sedan lovande resultat i kliniska fas 1- och 2-studier erhållits. Samtidigt skalade man upp vaccinproduktionen och hade löpande kontakt med läkemedelsmyndigheter. Detta sätt att arbeta i en akut pandemisituation möjliggjorde snabba godkännanden av vacciner utan avkall på säkerhetskraven [7, 8]. Vi vet idag att dessa vacciner har räddat otaliga människor från allvarlig sjukdom och död, men de stoppar inte virusspridningen helt.

Vaccinernas skyddseffekt

Den senaste utvecklingen med hög spridning av deltavarianten visar tydligt att två vaccindoser krävs för fullgott skydd mot sjukdom. Inkomplett vaccination, dvs. en vaccindos, ger en betydligt lägre skyddseffekt [9]. Den första vaccindosen drar i gång en initial produktion av antikroppar, men det är först efter den andra dosen som kroppens immunologiska minnes-B-celler, som tränats upp av den första vaccindosen, fullt aktiveras. Det leder till en kraftig ökning av neutraliserande antikroppar som blockerar viruset bättre.

Deltavarianten är, som tidigare nämnts, mer smittsam än tidigare varianter vilket ställer högre krav på immunförsvaret. Ett flertal studier visar att det krävs högre antikropps nivåer för att neutralisera deltavarianten jämfört med ursprungsviruset från Wuhan. Detsamma gäller när man jämför delta och alfa [10-13]. Deltavarianten är emellertid inte lika svårneutraliserad som beta och gammavarianterna. De senare har mutationer som påverkar antikropparnas förmåga att blockera infektionen [14, 15]. Liknande mutationer har nyligen identifierats i subvarianter av delta [16], en utveckling som bör följas noga.

Skyddet från Covid-19-vaccinerna korrelerar till halten neutraliserande antikroppar [17]. Med tiden sjunker emellertid antikropps nivåerna [18-20], vilket i kombination med den mer infektiösa deltavarianten aktualiserar behovet av påfyllnadsdoser. Ännu ej granskade studier från Israel, det land som började tidigast med Covid-19-vaccinationer, visar att antalet sjukhusinläggningar återigen ökar i åldersgruppen 60+ med fler fall ju längre tid som gått sedan

den andra dosen [21]. Eftersom det är just de äldre och vårdpersonal som vaccinerades först i de flesta länder, även i Sverige, är det nu dags att erbjuda dessa grupper en tredje dos.

Nästa steg i vaccinationsprocessen

Sverige ligger internationellt väl till när det gäller vaccinationstäckning. I befolkningen över 18 år har nu 67 procent fått två doser och mer än 81 procent en dos. Men det finns befolkningsgrupper där andelen vaccinerade ligger mycket lägre. I Sverige liksom i andra länder är den större andelen personer som behöver sjukhusvård de ovaccinerade. Ytterligare ansträngningar bör därför göras för att nå ovaccinerade i samhället, som till exempel riktad information, underlättad tidsbokning och att sända ut kallelser för vaccination.

Oro för vaccinbiverkningar är den vanligaste orsaken till att personer avstår från att bli vaccinerade. Såväl läkare som allmänhet har uppmanats att rapportera misstänkta biverkningar till myndigheterna världen över. Trots detta är den rapporterade biverkningsfrekvensen låg för de godkända Covid-19-vaccinerna. Oftast rör det sig om förväntade milda lokala symtom vid injektionsstället och allmänna reaktioner som huvudvärk, feber och trötthet. Allvarliga biverkningar som hjärtmuskelinflammation och blodpropp är mycket sällsynta [22]. Samtidigt är dessa två allvarliga komplikationer mycket mer frekventa hos patienter som smittas och utvecklar Covid-19.

När nu deltavarianten sprids, är det extra viktigt att skydda sårbara. Vi anser därför att äldre personer, och direkt smittutsatt vård- och omsorgspersonal, bör erbjudas en tredje vaccindos inom nio månader efter andra dosen. I dessa grupper bör personer som fått AstraZenecas *Vaxzevria* prioriteras, då de har lägre initiala antikropps nivåer jämfört med de som har fått mRNA-vacciner [17]. En påfyllnadsdos med ett mRNA-vaccin efter *Vaxzevria* har visat sig ge en signifikant ökning av antikropps nivåerna både med Pfizer/BioNTechs vaccin [23] och Modernas vaccin [24]. Resultat som nyligen presenterades från Israel visar att en påfyllnadsdos efter två tidigare mRNA vaccinationer också ökar skyddseffekten markant [25]. En tredje dos för äldre bör därför erbjudas alla över 65 år, oavsett vilket vaccin de fått tidigare. Om antalet infektioner och sjukhusinläggningar fortsätter att öka bör Sverige också erbjuda vaccination till ungdomar i åldern 12 till 15 år, något som våra grannländer redan gör, och sedan en tredje dos till den övriga befolkningen, för att begränsa smittspridningen.

Folkhälsomyndigheten rekommenderade nyligen att immunbristpatienter över 18 år ska erbjudas en tredje vaccindos för bästa möjliga skydd. Enligt vår uppfattning bör även immunbristpatienter ner till 12 års ålder, beroende på typ av immunbristsjukdom [26], erbjudas vaccination. Även för vissa immunbristpatienter under 12 år rekommenderar vi vaccination och detta bör underlättas så att berörda patienter får tillgång till vacciner för att skydda även denna sårbara grupp.

Internationellt vaccinsamarbete

I delrapport fyra skrev vi att internationella samverkansmekanismer behövs för att fördela vacciner globalt. Detta gäller i allra högsta grad fortfarande. Här spelar Covax, ett internationellt samarbetsorgan som leds av Världshälsoorganisationen och GAVI (en global allians för vacciner och immunisering), en viktig roll i att förbereda distribution av vacciner. Ett mål för Covax är att göra det möjligt för hundratalet anslutna låg- och medelinkomstländer att få

tillgång till vacciner så att den internationella fördelningen därmed blir mer rättvis. Vaccinerna ska också kunna nå medicinskt prioriterade grupper i alla länder. Till skillnad från många avtal som sluts direkt mellan vaccinproducenter och vaccinkonsumenterna ska Covax undvika indirekt politisk påverkan på mottagarländerna. Samtidigt är det uppenbart att stora ytterligare insatser från de rikare länderna, inte minst ekonomiska, kommer att behövas för att öka den hittills otillräckliga tillgången på vacciner i fattigare länder. Resurser behöver också sättas in för att öka befolkningens vilja att bli vaccinerad, så att vaccinationsgraden når de nivåer som krävs för att få Covid-19-pandemin under kontroll.

Rekommendationer:

- Ytterligare ansträngningar bör göras för att nå ovaccinerade i samhället.
- Äldre personer och smittutsatt vårdpersonal bör erbjudas en påfyllnadsdos med ett mRNA-vaccin inom nio månader efter dos två.
- Vaccination bör erbjudas immunbristpatienter och deras familjemedlemmar ner till 12 år, och i särskilda fall även till patienter under 12 år.
- Om smittspridningen fortsätter att öka, bör vaccination även erbjudas unga mellan 12 och 15 år, och därefter en tredje dos till övriga befolkningen.
- Sverige bör fortsätta sitt engagemang i de internationella vaccinfrågorna för att öka vaccinationsfrekvensen globalt.

Faktaruta 1

Nya virusvarianter namnges på olika sätt av olika organisationer (Pango, GISAID, Nextstrain). Världshälsoorganisationen (WHO) kallade därför en grupp forskare och experter till ett möte för att ta fram ett sätt att namnge virusvarianter som är lättare för allmänheten att följa. Den 31 maj 2021 annonserade denna grupp att VOC:s (Variants of concern) och VOI:s (Variants of Interest) nu även namnges enligt bokstäver i det grekiska alfabetet. Vi har nu redan vant oss vid att använda alfa för B.1.1.7, beta för B.1.351, gamma för P.1 och delta för B.1.617.2. Förutom delta har ytterligare VOI:s namngivits enligt den nya nomenklaturen, se <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>

Medlemmar av Vetenskapsakademiens expertgrupp om Covid-19

Staffan Normark (ordförande), professor i molekylär mikrobiologi och smittskydd vid Karolinska Institutet

Anders Hallberg, professor i läkemedelskemi, tidigare rektor för Uppsala universitet

Ari Helenius, professor i biokemi vid ETH Zürich, Schweiz

Jan Holmgren, professor i medicinsk mikrobiologi vid Göteborgs universitet

Gunilla Karlsson Hedestam, professor i vaccinimmunologi vid Karolinska Institutet

Annika Linde, virolog, adjungerad professor och tidigare statsepidemiolog

Maria Masucci, professor i virologi vid Karolinska Institutet

Jan Nilsson, professor i experimentell kardiovaskulär forskning vid Lunds universitet

Läs fler rapporter från Akademiens expertgrupp för Covid-19 på www.kva.se/covid19

Referenser

Vissa ännu ogranskade artiklar, så kallade preprints.

1. Jangra, S., et al., *SARS-CoV-2 spike E484K mutation reduces antibody neutralisation*. Lancet Microbe, 2021.
2. Wang, P., et al., *Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7*. Nature, 2021.
3. Wibmer, C.K., et al., *SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma*. Nat Med, 2021. **27**(4): p. 622-625.
4. Zhou, D., et al., *Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera*. Cell, 2021. **184**(9): p. 2348-2361 e6.
5. Saito, A., Irie, T, Suzuki, R., Maemura, T., Nasser, H., Uriu, K, et al., *SARS-CoV-2 spike P681R mutation, a hallmark of the Delta variant, enhances viral fusogenicity and pathogenicity*. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.06.17.448820v1>, 2021 (preprint).
6. Ong, S.W.X., et al., *Clinical and virological features of SARS-CoV-2 variants of concern: a retrospective cohort study comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.315 (Beta), and B.1.617.2 (Delta)*. Clin Infect Dis, 2021.
7. Hatchett, R. and N. Lurie, *Outbreak response as an essential component of vaccine development*. Lancet Infect Dis, 2019. **19**(11): p. e399-e403.
8. Excler, J.L., et al., *Vaccine development for emerging infectious diseases*. Nat Med, 2021. **27**(4): p. 591-600.
9. Lopez Bernal, J., et al., *Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant*. N Engl J Med, 2021. **385**(7): p. 585-594.
10. Planas, D., et al., *Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization*. Nature, 2021. **596**(7871): p. 276-280.
11. Baral, P., et al., *Mutation-induced changes in the receptor-binding interface of the SARS-CoV-2 Delta variant B.1.617.2 and implications for immune evasion*. Biochem Biophys Res Commun, 2021. **574**: p. 14-19.
12. Davis, C., Logan, N., Tyson, G., Orton, R., Harvey, W., Haughney, J., Perkins, J., The COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium, Peacock, T.P., Barclay, W.S., Cherepanov, P., Palmari, M., Murcia, P.R., Patel, A.H., Robertson, D.L., Thomson, E.C., and Willett, B.J. , *Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.617 by vaccine and convalescent serum*. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.23.21259327v1>, , 2021 (preprint).
13. Liu, C., et al., *Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.617 by vaccine and convalescent serum*. Cell, 2021. **184**(16): p. 4220-4236 e13.
14. Garcia-Beltran, W.F., et al., *Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity*. Cell, 2021. **184**(9): p. 2372-2383 e9.
15. Wang, P., et al., *Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7*. Nature, 2021. **593**(7857): p. 130-135.
16. Kannan, S.R., et al., *Evolutionary analysis of the Delta and Delta Plus variants of the SARS-CoV-2 viruses*. J Autoimmun, 2021. **124**: p. 102715.
17. Khoury, D.S., et al., *Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection*. Nat Med, 2021. **27**(7): p. 1205-1211.

18. Mizrahi, B., Lotan, R., Kalkstein, N., Peretz, A., Perez, G., Ben-Tov, A., Chodick, G., Gazit, S., and Patalon, T., *Correlation of SARS-CoV2 breakthrough infections to time-from-vaccine- a preliminary study*. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.29.21261317v1>, 2021 (preprint).
19. Cromer, D., et al., *Prospects for durable immune control of SARS-CoV-2 and prevention of reinfection*. *Nat Rev Immunol*, 2021.
20. Tober-Lau, P., Schwarz, T, Vanshylla, K., Hillus, D., Gruell, H et al., *Long-term immunogenicity of BNT162b2 vaccination in the elderly and in younger health care workers*. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.26.21262468v1>, 2021 (preprint).
21. Goldberg, Y., Mandel, M, Bar-On, YM, Bodenheimer, O., Freedman, L, Haas, EJ, Milo, R., Alroy-Preis, S, Ash, N, Huppert, A, *Waning immunity of the BNT162b2 vaccine: A nationwide study from Israel*. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.24.21262423v1>, 2021 (preprint).
22. Barda, N., et al., *Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting*. *N Engl J Med*, 2021.
23. Schmidt, T., et al., *Immunogenicity and reactogenicity of heterologous ChAdOx1 nCoV-19/mRNA vaccination*. *Nat Med*, 2021.
24. Normark, J., et al., *Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA-1273 Vaccination*. *N Engl J Med*, 2021.
25. Bar-On, Y., Goldberg, Y, Mandel, M, Bodenheimer, O, Freedman, L, Kalkstein, N, Mizrahi, B., Alroy-Preis, S, Ash, N, Milom R and Huppert, A, *BNT162b2 vaccine booster dose protection: A nationwide study from Israel*. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.27.21262679v1>, 2021 (preprint).
26. Meyts, I., et al., *Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: An international study*. *J Allergy Clin Immunol*, 2021. **147**(2): p. 520-531.

Detta dokument har producerats av expertgruppen om Covid-19 som tillhör Kungl. Vetenskapsakademien. Det speglar expertgruppens uppfattning och skall inte ses som ett uttalande eller ställningstagande av Kungl. Vetenskapsakademien.