

COVID-Vaccination Effectiveness, Risk and Safety study - COVERS

Bakgrund

Pandemin med COVID-19 har inneburit mycket stor påverkan på hela samhället med såväl enorma kostnader som ökad mortalitet och morbiditet. Den kommande vaccinationen mot COVID-19 inger hopp om att kunna minska den fortsatta sjukligheten och dödligheten orsakad av pandemin och möjliggöra en återgång till ett normalt vardagsliv med få eller inga restriktioner.

Utveckling av vaccin har tack vare stora insatser kunnat drivas rekordsnabbt framåt utan att åsidosätta regulatoriska krav. Samtidigt är fortsatt mycket som är okänt gällande effekt av den kommande vaccinationen och även på biverkningssidan finns mycket kvar att utröna. Inför starten av en stor vaccinationskampanj är det viktigt att fortsätta monitorera såväl skyddseffekt som biverkningar på kort och lång sikt.

Gällande skyddseffekt har framförallt effekten studerats avseende insjuknande däremot har man inte i stor skala kunnat studera risken för allvarlig sjukdom eller verifiera hur länge immunitet kvarstår. Det finns också osäkerhet huruvida den skyddseffekt mot klinisk overt sjukdom som COVID-vaccinerna åstadkommer, ger en immunitet som även skyddar mot spridning av virus. Detta är viktigt att undersöka eftersom om antalet subkliniska eller asymtomatiska infektioner ökar men med fortsatt lokal virusreplikation i luftvägarna skulle en selektiv vaccination av sjukvårdspersonal paradoxalt kunna driva på smittspridningen till icke-immuna individer. Vidare är skyddseffekten, trots stora kliniska prövningar, inte tillräckligt studerad i många subgrupper av personer med högre risk för allvarlig COVID-19 sjukdom eftersom antalet i varje sådan grupp av naturliga skäl är begränsat i kliniska prövningar.

Även gällande biverkningar har kliniska prövningar brister och ofta upptäcks sällsynta biverkningar först efter godkännande. Så kan som exempel nämnas att även om 45 000 individer undersöks utan ett enda fall av biverkan är det 95% konfidensintervallet för en potentiell biverkan mellan 0 – 8.2 fall / 100 000 vaccinerade. Detta kan jämföras med den överrisk för narkolepsi som fanns efter vaccination med Pandemrix och som uppgick till cirka 5 / 100 000 vaccinationer bland barn och ungdomar och till 22 / 100 000 vaccinationer hos de med en speciell HLA-typ^{1,2}. Således skulle en biverkan vanligare än narkolepsi kunna uppstå utan att kliniska prövningar detekterar denna. I och med en storskalig vaccination av befolkningen är det därför viktigt att aktivt övervaka sådana sällsynta biverkningar både samlat och för varje vaccin separat, och om en signal uppkommer att sådana existerar snabbt försöka utröna sambandet och eventuellt styra om vaccinationskampanjen.

Målsättning

Den övergripande målsättningen är att utifrån vårdens och patienternas behov få så omfattande data så att det går att dra slutsatser om skyddseffekt och biverkningsprofil av vacciner mot COVID-19.

Projektet kommer ha följande delmål:

- I. Registeruppföljning avseende skyddseffekt och biverkningar**
 - a. Skyddseffekt
 - i. Skyddseffekt kommer studeras som antalet rapporterade personer som testas positivt för SARS-CoV-2 relaterat till vaccinationsstatus. Uppföljningen görs både på kort och lång sikt. Potentiella störfaktorer kommer att tas i beaktande.
 - ii. Skyddseffekten avseende hur väl vaccinet skyddar mot svårare sjukdom (inneliggande vård, syrgasbehandling samt behov av intermediär- eller intensivvård), kommer undersökas.
 - iii. Jämförelser av skyddseffekt mellan olika vacciner kommer göras, justerat för det aktuella smittläget i befolkningen när vaccinet ges
 - iv. Smittspridningen i befolkningen efter vaccination kommer undersökas över tid, totalt och i relevanta undergrupper
 - b. Biverkningar
 - i. Biverkningar som gjort att man uppsökt eller kontaktat sjukvård kommer undersökas och klassificeras utifrån allvarlighetsgrad, både samlat och för varje vaccin separat. Uppföljningen görs både på kort och lång sikt.
- II. Longitudinell uppföljning av immunitet efter vaccination**
 - a. Immuniteten efter vaccination kommer undersökas
 - i. Antikroppar i blod kommer analyseras över tid med upprepade blodprov för att se hur länge antikroppsförmedlad immunitet kvarstår
 - ii. Antikroppar i saliv kommer följas över tid för att om och i så fall hur länge lokal immunitet i slemhinna kvarstår
 - iii. Cellulär immunitet kommer följas över tid för att se hur länge cellulär immunitet kvarstår
- III. Fördjupad kartläggning av ”vaccine failures”**
 - a. För personer som sökt sjukhusvård och konstateras ha COVID-19 kommer immuniteten att undersökas för att försöka klarlägga varför ”vaccine-failure” uppstår
- IV. Fördjupad kartläggning av bidragande orsaker till biverkningar**
 - a. För patienter som sökt sjukvård kommer blodprov tas för att klarlägga eventuella orsakande/bidragande faktorer till uppkomsten av biverkningar.

Arbetsplan

Delmål I Registerstudie över skyddseffekt och biverkningar av COVID-19-vaccination

Personer folkbokförda i Region Skåne 1/1 – 2021 deltar i studien. Inget individuellt samtycke planeras för denna studie utan information om den föreslagna registerstudien med möjlighet att begära utträde (se bilaga) kommer att publiceras på hemsidor med anknytning till COVID-19 som Region Skåne ansvarar för. Dessutom har Lunds universitet har en nybildad infrastruktur för befolknings- och patientforskning länkad med register, Lund University Population Research Platform (LUPOP). Infrastrukturen har en hemsida, <https://www.lupop.lu.se/>, med information till såväl forskare som studenter och allmänheten. Under fliken som vänder sig till allmänheten kommer information om den föreslagna registerstudien också att publiceras. Studiepopulationen etableras och uppgifter inhämtas med hjälp av hälsodata- och befolkningsregister vid Region Skåne samt nationellt med hjälp av befolkningsregister och LISA-databasen vid SCB, Socialstyrelsens öppen- och slutenvårdsregister, dödsorsaksregister, medicinska födelseregistret, samt SMI-net och vaccinationsregister vid Folkhälsomyndigheten. Successivt kommer att studiepopulationen delas upp i vaccinerade och ovaccinerade utifrån uppgifter om tidpunkt för vaccineringen samt vaccinpreparat. Uppgifterna kommer samköras för att jämföra risken över tid för såväl ovaccinerade som vaccinerade att insjukna eller avlida i COVID-relaterad sjukdom. Graden av sjukdom kommer också klassificeras baserat bland annat på vårdtidslängd, vårdnivå, syrgasbehov, behov av specifik terapi såsom antivirala läkemedel, antitrombotisk behandling respektive immunmodulerande behandling (inklusive kortison) samt annan COVID-19-relaterad terapi. Detaljerade uppgifter om studiedeltagarna krävs avseende sociodemografi (såsom ålder, kön, inkomst, civilstånd, boendeort, sysselsättning, utbildningsnivå, hushållsinkomst, hushållets sammansättning och storlek, födelseland, föräldrars födelseland), boendeförhållanden från befolkningsregister, LISA-databasen och flergenerationsregistret vid SCB och annan sjuklighet från hälsodataregister vid Region Skåne och Socialstyrelsen för att kunna justera analyserna eller matcha deltagarna med avseende på faktorer som påverkas möjligheter och benägenhet att bli vaccinerad, samt faktorer som kan förväntas påverka risken att bli smittad respektive utveckla allvarlig COVID-19 sjukdom.

Utifrån den samlade studiepopulationen av vaccinerade kommer en delpopulation etableras bestående av alla som sökt sjukvård för misstänkt biverkan på COVID-19 vaccin. Denna delpopulation etableras via sökning i Region Skånes hälsodataregister samt nationella databaser såsom Socialstyrelsens öppen- och slutenvårdsregister, läkemedelsregistret samt dödsorsaksregister. Rapport om biverkan kommer analyseras och stratifieras personer avseende samsjuklighet och läkemedel förutom ålder och kön. Härvid kommer även uttag av data från läkemedelsregister, öppen- och slutenvårdsregister ske för att kunna stratifiera personerna.

Fortlöpande monitorering kommer ske av med hjälp av de befolknings- och hälsodataregister som finns vid Region Skåne avseende antalet vaccinerade, antalet positiva för COVID-19 (fördelade på vaccinerade/ovaccinerade), sjukhusinläggningar eller kontakt med primärvården, dödsfall, geografisk lokalisering (via befolkningsregistret och demografiska statistikområden, DESO) samt smittläget i regionen.

Delmål II – Longitudinell studie över immunitet och egenrapporterade biverkningar efter vaccination.

En grupp om cirka 2000 personer bland de som vaccineras och som är bosatta i Skåne kommer att erbjudas ingå i en longitudinell skyddseffektstudie. Blodprov (ca 8 ml per tillfälle) tas för dessa studiedeltagare i samband med vaccination och 1, 6, 12 och 24 månader efter vaccination för att undersöka antikroppssvar kvantitativt och kvalitativt mot SARS-CoV-2. Prover på saliv kommer också tas för att undersöka förekomsten av antikroppar i andra kroppsvätskor som är relevanta för att hindra smittspridning och lokal immunitet. Den föreslagna studiestorleken ger mycket goda statistiska möjligheter att upptäcka förändringar i antikroppssvaret över tiden. Om 5% av deltagarna har förändrat antikroppssvar så kommer McNemar-oddskvoter som mått på det förändrade svaret på 1,8 att kunna upptäckas med 80% statistisk styrka, 5 signifikansgräns. Skulle 10% ha förändrat antikroppssvar så kan istället oddskvoter på 1,5 upptäckas. I samband med inklusion i studien kommer deltagarna att fylla i ett enkelt frågeformulär avseende hälsotillstånd (Bilaga 6). Personerna kommer också tillfrågas om tillgång till befolkningsregister, läkemedelsregister, öppen- och slutenvårdsregister för att kunna stratifiera personer avseende samsjuklighet och mediciner som förutom ålder och kön kan påverka längden av vaccinationssvaret. Registeruppgifterna används även för att värdera och korrigera för ett eventuellt bortfall vid de upprepade provtagningarna kopplat till sociodemografiska faktorer.

Provtagning kommer att genomföras så att risk för smittspridning minimeras och forskningspersonerna därmed inte utsätts för en ökad risk för smitta. Om det på grund av pandemi-situationen är omöjligt att ta prov vid vaccinationen kan personer ändå inkluderas för prov vid senare tillfälle.

En mindre subgrupp om cirka 500 personer kommer erbjudas ingå i en fördjupad studie där även blodprov (ca 16 ml) tas för undersökning av cellulär immunitet och immunsvaret. I denna grupp kommer gener involverade i immunsvaret att sekvensbestämmas för att i detalj kartlägga svaret. Denna studiestorlek fordrar en större andel förändrade immunsvaret för att ge tillfredsställande statistisk styrka. Förändras 20% av svaren så kommer McNemar-oddskvoter på 1,8 att kunna upptäckas med 80% statistisk styrka, 5 signifikansgräns. Även för denna grupp kan inklusion ske senare på grund av svårigheter under en pandemisk situation.

Delmål III – Fördjupad kartläggning av vaccine failures

Personer som söker vård och konstateras ha COVID-19 efter att ha blivit vaccinerade kommer också att erbjudas delta i en fördjupad undersökning. Härvid kommer blodprov (ca 20 ml) tas för att undersöka nivån av antikroppar mot SARS-CoV-2, den cellulära immuniteten mot SARS-CoV-2, immunsystemets funktion samt gener som reglerar infektionsförsvar och inflammation att analyseras. Nivån av antikroppar kommer undersökas med ELISA men även mer specifika tester medan nivån av cellulär immunitet kommer undersökas med cellulär proliferation av COVID-19 specifika-celler. Virusprov kommer också tas för att kunna djupsekvensera virus för att kunna upptäcka eventuella mutationer. Det är svårt att förutse gruppens storlek i delmål III utifrån rådande osäkerhet kring vaccinernas effektivitet och kommande smittorisker, men vi planerar för att ha kapacitet att inkludera lika många studiedeltagare som i delmål II ovan.

Delmål IV – Fördjupad kartläggning bidragande faktorer till biverkningar

Personer som söker på grund av misstänkt biverkan efter COVID-19-vaccination kommer också erbjudas vara med i en fördjupad analys. I så fall tas blodprov om cirka 20 ml för analys av immunsvär mot COVID-19-vaccin, autoantikroppar, immunologiska markörer, celltyper och cellmarkörer samt prov för genetisk analys av gener som är kopplade i inflammation och immunologi. Om personen har ett tidigare sparat prov inom ramen för delmål II ovan eller i någon biobank eller inom klinisk verksamhet inom Region Skåne kommer även dessa begäras ut för att matcha hur ovanstående markörer såg ut innan vaccination och hur de temporalt förändrats (om flera prov är tillgängliga). Analysen i delmål IV förväntas i nuläget enbart att bli deskriptiv, men det kommer att finnas en beredskap i projektet för hantering av ett större antal på samma sätt som i delmål III.

Betydelse

Flera av vaccinerna mot COVID-19 som kan komma att användas i Sverige tillhör vaccinklasser som aldrig tidigare eller endast i mycket ringa omfattning godkänts för användning hos människa. De vaccin som torde vara aktuella i början av Sveriges vaccination kommer dels från en klass där man i en lipidnanopartikel infört mRNA och dels från modifierade adenovirus med insatt mRNA för proteiner från SARS-CoV-2. Den förstnämnda klassen har i dagsläget inga godkända vaccin för humant bruk och från den sistnämnda finns endast ett Ebola-vaccin godkänt som inte använts i Sverige. Således är väldigt mycket både avseende effekter och biverkningar fortsatt okänt. Samtidigt planeras en storskalig vaccinering. Även om stora kliniska prövningar genomförts saknas fortfarande väsentlig kunskap om hur länge immuniteten finns kvar, vilken immunitet som krävs för att förhindra sjukdom, om immuniteten förhindrar spridning i samhället. Likaså är det inte möjligt att fullt utreda risken för mer sällsynta biverkningar av vaccinerna i de studier som hittills är genomförda. Det är också oklart om vaccinerna skulle kunna ha biverkningar som först visar sig efter längre tid. Samtidigt är behovet av ett vaccin mot COVID-19 skriande.

Det finns från hälso- och sjukvården att stort behov av en mycket aktiv uppföljning och övervakning med fördjupad provtagning för att för att snabbt kunna identifiera optimal vaccinationsstrategi samt kartlägga risken för eventuella biverkningar.

1. Persson, I. *et al.* Risks of neurological and immune-related diseases, including narcolepsy, after vaccination with Pandemrix: A population- and registry-based cohort study with over 2 years of follow-up. *Journal of internal medicine* 275, 172–190 (2014).
2. Hallberg, P. *et al.* Pandemrix-induced narcolepsy is associated with genes related to immunity and neuronal survival. *EBioMedicine* 40, 595–604 (2019).