

Immunitet och vacciner mot SARS-CoV-2

Vaccination mot coronaviruset SARS-CoV-2 är nu i full gång i många av världens länder och höga skyddseffekter har påvisats. Trots detta kvarstår enorma utmaningar på global nivå. Vaccintillgången i världen är ojämn, smittspridningen är fortsatt hög – inte minst i Sverige – och nya virusvarianter sprids, vilket tydligt signalerar att pandemin är långt ifrån över.

Immunitet efter SARS-CoV-2 infektion

Covid-19 pandemin har tydliggjort hur sårbara vi och våra samhällen är när nya virus sprids från djurriket till människan. Vid årsskiftet 2019/2020 fanns ingen immunitet mot SARS-CoV-2 i befolkningen och smittspridningen har sedan dess varit omfattande. Ett år senare har flera vacciner mot det nya viruset tagits fram och godkänts, en utveckling som saknar motstycke.

Det är nu 17 månader sedan de första fallen av SARS-CoV-2 upptäcktes i Wuhan, Kina och över ett år sedan WHO definierade smittan som en pandemi. Sedan dess har den globala smittspridningen varit oavbrutet hög, påskyndad av vår tids befolkningstäthet och internationella resande. Vi har lärt oss mycket om viruset och om immunsvaret mot infektionen. Till exempel vet vi nu att mätbara virus-specifika antikroppar utvecklas i över 90 procent av alla infekterade personer inom en till tre veckor (Gudbjartsson et al., 2020), vilket gör antikroppar till ett användbart mått på genomgången infektion. Antikroppar produceras av den klass av vita blodkroppar som kallas B-celler. Antikroppar mot virusets ytprotein (spike), som viruset använder för att ta sig in i kroppens celler, är speciellt viktiga då de kan blockera (neutralisera) infektionen. En annan klass av vita blodkroppar, T-celler, kontrollerar infektionsförloppet genom att eliminera celler som redan infekterats. För mer information om B-celler och T-celler vid SARS-CoV-2, se Faktaruta 1.

Styrkan av antikroppssvaret hos personer som tillfrisknat från Covid-19 varierar. De som haft så allvarliga symtom att de sökt vård uppvisar ofta mycket höga antikropps nivåer i blodet, medan personer som haft en mildare infektion i genomsnitt uppvisar lägre nivåer (Y. Wang et al., 2020). I båda grupperna finns dock en stor individuell variation (Long et al., 2020). Under tillfrisknandet, när virusförökningen har kontrollerats, avtar nybildningen av antikroppsproducerande B-celler vilket gör att antikropps nivåerna i blodet gradvis sjunker. Antikroppar mot SARS-CoV-2 har visat sig vara mätbara minst åtta månader efter infektionen (Dan et al., 2021; Gaebler et al., 2021; Wu et al., 2021). Längre uppföljningsstudier som ännu inte granskats visar att antikroppssvaret ofta är mätbart över ett år efter infektionen.

Den skyddande effekt som immuniteten innebär mot att bli infekterad på nytt är hög, men den är inte 100 procent (Lumley et al., 2021). Hur komplett skyddet efter genomgången infektion är beror på hur lång tid som gått sedan man tillfrisknat och vilken högsta antikropps nivå man nådde direkt efter infektionen (Cromer et al., 2021; Letizia et al., 2021; Wheatley et al., 2021). Andra faktorer kan också påverka, såsom ålder och allmänt hälsotillstånd, samt om man smittas av ett muterat virus som antikropparna från den tidigare infektionen inte känner igen lika väl (Romano et al., 2021).

På grund av den omfattande globala smittspridningen under pandemins första år har SARS-CoV-2 redan börjat att anpassa sig till sin nya värd, människan. Många nya varianter sprids, men de som är viktigast att följa är de så kallade "Variants of Concern" (VoCs), som konkurrerar ut tidigare virusstammar i många delar av världen. Uppkomsten av VoCs kommer att fortsätta tills vi får bukt med smittspridningen (Plante et al., 2021). Det är nu välkänt att flera VoCs har mutationer som gör viruset delvis resistent mot antikroppar som stimulerats av infektion med ursprungsviruset eller av den första generationens vacciner. Ett exempel är vissa mutationer i virusets spike-protein (Jangra et al., 2021; P. Wang et al., 2021; Wibmer et al., 2021; Zhou et al., 2021) som återfinns i VoCs identifierade i Sydafrika (B.1.351), Brasilien (P1) och nyligen Indien (B.1.617). Virusets utveckling gör det viktigare än någonsin att, parallellt med effektiva vaccinationsprogram, fortsätta att kontrollera smittspridningen genom sociala åtgärder (Cobey, Larremore, Grad, & Lipsitch, 2021; Fontanet et al., 2021).

Immunsvaret och skyddseffekt efter Covid-19 vaccination

Tack vare exceptionella satsningar från många aktörer under 2020 har vi nu flera vacciner mot SARS-CoV-2, och ytterligare vacciner är på väg att bli godkända (Krammer, 2020). För att bromsa smittspridningen är tidsaspekten avgörande. Många av de nya Covid-19-vaccinerna bygger på nya tekniska plattformar som man har valt att satsa på just för att de tillåter snabb produktion. De inkluderar mRNA- och adenovirusbaserade vaccinplattformar (se Faktaruta 2) som baseras på preklinisk forskning under mer än 20 års tid. Med undantag för ett adenovirusbaserat Ebolavaccin som godkändes 2019, är det nu första gången vacciner baserade på dessa tekniker blir godkända för människa.

Vacciner baserade på mRNA-teknologi har visat sig ha mycket god skyddseffekt mot symptomatisk SARS-CoV-2-infektion i kliniska fas 3-studier (Baden et al., 2021; Polack et al., 2020), liksom vacciner baserade på adenovirusteknologi (Sadoff et al., 2021; Voysey et al., 2021). Skyddseffekten varierar dock beroende på vilket virus som dominerar där den kliniska studien utförts. Nyligen visade en klinisk studie i Sydafrika att man inte uppnådde skydd mot mild sjukdom med AstraZenecas vaccin på grund av att virusvarianten B.1.351 dominerade där (Madhi et al., 2021). Studien var för liten för att utvärdera skydd mot allvarlig sjukdom men resultatet påverkade Sydafrikas beslut att inte använda vaccinet i sitt vaccinationsprogram.

Eftersom kliniska studier genomförs på ett begränsat antal personer kvarstår många viktiga frågor även efter vaccinernas godkännande, som vilka skyddseffekter man uppnår i "den verkliga världen" när vaccinerna används av stora befolkningsgrupper. Eller om fullt vaccinerade personer ändå kan smittas och sprida sjukdomen. Resultat som ger svar på dessa frågor börjar nu bli tillgängliga. I Israel har alla erbjudits Pfizer-BioNTechs Covid-19-vaccin i två doser med tre veckors mellanrum, vilket möjliggjort studier av vaccineffektiviteten i en hel befolkning (Rossman et al., 2021). En nyligen publicerad studie från Israel (Haas et al., 2021) visar att vaccinet var mer än 95 procent effektivt mot såväl allvarlig sjukdom och död som mot asymtomatisk infektion med SARS-CoV-2. I Israel är nu nära 60 procent av befolkningen fullt vaccinerad, och uppföljande studier kommer att ge viktig information om både skyddets varaktighet och effekten mot exempelvis nya virusvarianter. Vid en ännu ej granskad mindre studie på 3 950 amerikanska sjukvårdsarbetare genomförde man PCR-tester för SARS-CoV-2 varje vecka, oavsett om deltagarna i studien hade symptom eller inte, och jämförde vaccinerade personer med ovaccinerade. Resultatet visar att Covid-19-mRNA-

vaccinerna från Pfizer-BioNTech eller Moderna minskar antalet infektioner med 90 procent för de som fått två doser, och med 80 procent för de som väntat två veckor efter dos 1 (<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7013e3.htm>). Samtidigt kommer nu rapporter om återinfektioner och sjukdomsfall hos personer som bara fått en dos vaccin. Vikten av att vänta tills en vecka efter dos 2 innan man återgår till ett mer normalt liv bör därför betonas, särskilt för äldre och sårbara.

Frågor om hur länge skyddseffekten varar kräver längre uppföljningsstudier, men nyligen rapporterades fortsatt mätbara antikroppssvar sex månader efter andra dosen av Modernas mRNA-vaccin (Doria-Rose et al., 2021). Vaccination, liksom den naturliga SARS-CoV-2-infektionen, stimulerar dessutom minnesceller. De kan aktiveras på nytt vid en potentiell återinfektion eller vid framtida påfyllnadsdoser, vilket bidrar till det långsiktiga immunologiska skyddet.

Förutom de vacciner som bygger på nya tekniker har ett antal Covid-19-vacciner som tillverkats på traditionellt sätt (inaktiverat helvirus) godkänts i vissa delar av världen. Därutöver utvecklar vaccinföretag som GSK/Sanofi/ och Novavax spike-proteinbaserade vacciner som är i olika stadier av prövning. Proteinbaserade vacciner kan komma att bli mycket viktiga komplement till dagens vacciner, då de generellt ger upphov till robusta antikroppssvar och så även mot SARS-CoV-2 (Keech et al., 2020). Nyligen rapporterade Novavax från sin kliniska studie i Sydafrika att deras vaccin gav 60 procent skyddseffekt vid en tidpunkt när virusvarianten B.1.351 dominerade (Shinde et al., 2021).

Förståelsen av virusets utveckling samt hur effektivt immunsvaret är efter infektion och vaccination påverkar allmänhetens och beslutsfattares förväntningar om hur pandemin kan komma att utvecklas. En för optimistisk syn där man förlitar sig på att vaccination löser allt kan leda till att följsamheten av restriktioner och andra åtgärder minskar. Så länge smittspridningen i världen är hög krävs fortsatta sociala åtgärder parallellt med vaccinationer för att hantera pandemin. För att minska smittspridningen är det också viktigt att uppnå ett högt deltagande även i vaccintveksamma grupper genom att korrekt informera om den överväldigande nyttan av vaccination. Likaså är det viktigt att kommunicera att skyddseffekten är hög men inte 100-procentig beroende på tid efter vaccinering och individuella variationer, samt att vacciner liksom andra läkemedel kan ha biverkningar, men att dessa är mycket sällsynta. Frågan om vaccinering av barn och ungdomar behöver belysas och sättas i perspektiv med den globala pandemisituationen. Därutöver är långsiktiga uppföljningsstudier av utfallet viktiga för att få en nyanserad bild av de olika vaccinernas skyddseffekt, eftersom kliniska studier utförs i olika befolkningsgrupper, vid olika tidpunkter och med skillnader i definitionen av slutpunkt (Rapaka, Hammershaimb, & Neuzil, 2021).

Internationellt vaccinsamarbete

I ett tidigt skede av Covid-19-pandemin stod det klart att nya extraordinära internationella samverkansmekanismer behövs för att bekämpa smittspridningen globalt. Detta ledde till att Världshälsoorganisationen (WHO) tillsammans med Europeiska kommissionen, Frankrike och Gates-stiftelsen i april 2020 lanserade det internationella programmet "Access to COVID-19 Tools (ACT) Accelerator". Målsättningen var att påskynda utveckling, produktion och rättvis tillgång till COVID-19-tester, behandling och vacciner. Detta program har nu varit aktivt i ett år och fyller en viktig funktion ((Editorial), 2021).

En del av programmet, **Covax** (Vaccines Global Access Facility), ansvarar för att stödja utvecklingen av Covid-19-vacciner samt att förbereda upphandling och distribution av vacciner till de 190 länder som är med i samarbetet. Åttio länder, däribland Sverige och övriga EU-länder, bidrar med finansiering. Ambitionen är att Covax också ska göra det möjligt för hundratalet anslutna låg- och medelinkomstländer att få tillgång till vacciner. Målet är att fördelningen av tillgängliga vacciner ska bli mer rättvis och att vaccinerna ska nå medicinskt prioriterade grupper i alla länder. Till låg- och medelinkomstländerna ges också stöd för transport, förvaring, sprutor, skyddsutrustning och annat material som behövs för att genomföra vaccinationerna, samt till att utbilda vårdpersonal och genomföra informationskampanjer gentemot allmänheten. **Målet är att under 2021 leverera två miljarder doser** till utsatta och prioriterade grupper i länder världen över (se Faktaruta 3).

Det blev också tydligt tidigt att EU:s egen beredskap och sammanhållning för att hantera pandemin var svag. Våren 2020 avslöjades medlemsländernas otillräckliga sjukvårdsresurser, särskilt för intensivvård, och den skriande bristen på skyddsutrustning och snart också diagnostisk testkapacitet. Nu, ett år senare, har EU:s befolkning haft sämre tillgång till vacciner än till exempel USA:s och Storbritanniens. EU-kommissionen har i november 2020 föreslagit att inrätta en europeisk hälsounion, ”European Health Union”, för att skapa en sammanhängande struktur som stöd för kommissionen och medlemsstaterna i hälsohofsfrågor. Inom denna ska de europeiska läkemedels- och smittskyddsmyndigheternas verksamhet samordnas (EMA respektive ECDC) och båda myndigheter föreslås få kraftigt utökade ansvarsområden. Därtill aviseras inrättandet av en särskild myndighet för pandemi- och annan medicinsk krisberedskap, ”European Health Emergency Preparedness and Response Authority (HERA)”. Den ska ha det direkta ansvaret för att säkerställa EU-ländernas tillgång till läkemedel, vacciner och medicinsk utrustning inför och under framtida pandemier genom såväl utveckling som produktion och inköp (se Faktaruta 3).

Det är viktigt att Sverige på ett tydligare sätt än hittills tar en aktiv roll i samtliga dessa internationella aktiviteter, inte minst de EU-baserade initiativen som fortfarande till stora delar är på planeringsstadiet. För detta krävs en förstärkt nationell samordning och ett tydligt definierat internationellt engagemang.

Forskning är grunden för en god beredskap

Svenska forskare har under en lång tid bidragit med viktiga forskningsinsikter kring smittämnen, infektionssjukdomar och immunsvaret. Det senaste året visar hur viktigt det är att denna expertis bibehålls och utökas. Covid-19-vaccinerna som ger oss hopp om att kunna ta oss ur pandemin är resultatet av långsiktig grundforskning om virus och människans immunförsvar. Molekylärbiologiska tillämpningar har lett till nya vaccintekniker som nu godkänts. Den snabba utvecklingen av effektiva Covid-19-vacciner visar på det enorma värdet av både grundforskning och tillämpad forskning inom infektionsbiologi, molekylärbiologi och immunologi. Sådan forskning är också viktig för fortsatt utveckling av antivirala läkemedel och molekylär infektionsdiagnostik. Satsningar på forskning inom infektionsbiologi och dess angränsande ämnen behövs inte minst mellan pandemiska perioder för att ha en kort startsträcka när en ny smitta slår till.

Covid-19 pandemin visar hur snabbt våra samhällen kan omkullkastas. Nya pandemier i form av nya coronavirus eller andra smittämnen kommer med största sannolikhet att inträffa. För

att säkerställa fungerande beredskap inför framtida pandemier krävs långsiktiga satsningar på både grundforskning och tillämpad forskning inom områdena infektionsbiologi, immunologi och vaccinutveckling samt epidemiologi, såväl nationellt som internationellt. En stark återväxt av unga forskare inom dessa områden är viktigare än någonsin och expertisen behöver kontinuerligt utvecklas. För att uppnå detta behöver kliniska och akademiska forskningslaboratorier stärka sina samarbeten, liksom universitetens och industrins forskning och utveckling. Inte minst är ett utökat samarbete med våra nordiska och de baltiska grannländerna inom hela smittskyddsområdet angeläget. Tidsaspekten är avgörande: det är förberedelserna i pandemisk "fredstid" som avgör beredskapen globalt och nationellt när en ny pandemi slår till.

Slutsatser och rekommendationer

Utvecklingen under det senaste året understryker behovet av en stark forskningsbas samt ökad koordination mellan olika discipliner och samhällsfunktioner, inte minst över nationsgränserna, för att hantera pandemin på ett så effektivt sätt som möjligt. Vi sammanfattar att:

- Vacciner mot SARS-CoV-2 har visats ha mycket god skyddseffekt mot sjukdom och död men att hög vaccinationstäckning behövs för att begränsa smittspridning.
- Effektiva vaccinationsprogram i världens alla länder utgör den bästa möjligheten att stoppa den pågående pandemin och minska risken för uppkomst av nya antikroppsresistenta virusvarianter.
- Nya pandemier orsakade av andra virus kan förväntas i närtid, och nästa gång kan dödligheten vara högre med förödande konsekvenser för mänskligheten.
- Forskning om smittämnen, smittsamma sjukdomar och människans immunsvaret bör förstärkas.
- Beredskap för snabb framställning av vacciner kopplad till internationella samarbeten måste prioriteras.

Faktaruta 1: Immunsvaret efter infektion

Antikroppsvar: Antikroppar mot olika virusproteiner produceras vid en infektion, men det är endast antikroppar mot virusets ytprotein (spike) som effektivt blockerar virusets förmåga att infektera celler. De kallas neutraliserande antikroppar. Förekomst av neutraliserande antikroppar korrelerar starkt med skyddande immunitet, vilket är orsaken till att Covid-19-vaccinerna bygger på SARS-CoV-2-spike. Mutationer i spike-proteinet kan påverka inbindningen av neutraliserande antikroppar, vilket påverkar vaccinernas skyddseffekt. Det är därför av största vikt att följa utvecklingen av nya virusvarianter, kartlägga dess neutralisationskänslighet, och att planera för att påfyllnadsdoser med uppdaterade vacciner kan komma att behövas (Mahase, 2021).

T-cellssvar: SARS-CoV-2-infektion stimulerar även ett antiviralt T-cellssvar. T-celler har två roller vid ett aktivt immunsvaret. CD8+ T-celler kan känna igen och döda virusinfekterade celler och CD4+ T-celler utsöndrar signalsubstanser som hjälper B-celler att producera antikroppar. T-celler spelar därmed en viktig roll när immunsystemet bekämpar en virusinfektion. Till skillnad mot antikroppstester ger dock T-cellstester inte lika säker information om genomgången SARS-CoV-2-infektion. Studier har

visat att T-celler som känner igen SARS-CoV-2 är vanligt förekommande även i prover som togs långt innan pandemin bröt ut (Nelde et al., 2021; Sette & Crotty, 2021). Ett positivt T-cellssvar kan därför antingen betyda att man haft en tidigare infektion med ett annat coronavirus (förkylningsvirus), så kallade korsreaktiva T-celler, eller att man har haft SARS-CoV-2-infektionen. Hur mycket korsreaktiva T-celler bidrar till att kontrollera en pågående Covid-19-infektion är en aktiv forskningsfråga (Lipsitch, Grad, Sette, & Crotty, 2020).

Immunologiskt minne: Liksom andra virus stimulerar SARS-CoV-2 ett immunologiskt minne i form av långlivade virusspecifika B- och T-minnesceller (Dan et al., 2021; Gaebler et al., 2021). Vid en potentiell återinfektion aktiveras minnescellerna snabbt, vilket gör att vi är mycket bättre rustade att hantera en andra infektion än den första. Minnescellerna är också grunden till varför två vaccindoser fungerar så mycket bättre än en dos. Virusspecifika minnesceller etableras redan efter den första dosen och dessa aktiveras mycket aktivt med den andra dosen, vilket resulterar i kraftigt höjda antikroppssvar. Eftersom minnescellerna finns kvar länge kan de aktiveras effektivt även om intervallet mellan dos ett och dos två är långt.

Vaccination efter naturlig infektion: En fråga som diskuterats mycket är om personer som haft Covid-19, och därför redan utvecklat antikroppar, bör vaccineras och om de i så fall ska ges en eller två vaccindoser. Flera studier har nu publicerats som visar att en vaccindos ger ett mycket högt antikroppssvar eftersom det aktiverar minnes-B-celler som etablerades vid infektionen. Infektion följt av en vaccindos ger ofta ett starkare antikroppssvar än två vaccindoser. (Reynolds et al., 2021; Stamatatos et al., 2021).

Faktaruta 2: Nya vaccinteknologier

mRNA-vaccin: De första Covid-19-vaccinerna som blev godkända (Pfizer/BioNtech och Moderna) bygger på ny teknologi där man använder mRNA (del av virusets arvs massa) som kodar för SARS-CoV-2:s spike-protein. Vid vaccinationen tas mRNA-molekylen upp av våra celler, vilket leder till att de tillfälligt producerar spike-proteiner som stimulerar immunsvaret. Idén att använda mRNA som vaccinplattform har utvecklats under en lång tid. Under de senaste 10 åren har flera kliniska försök med mRNA-vacciner mot andra infektioner gjorts, med lovande resultat. Det gick därför fort när man tillämpade mRNA-teknologin mot Covid-19 då grunden redan var lagd av tidigare arbete. mRNA-vacciner går relativt snabbt att producera i stor skala, vilket är viktigt under en pandemi. Dessutom kan man snabbt bygga om vaccinen om det behövs, till exempel för att nya virusvarianter dyker upp.

Vaccin baserade på virala vektorer (bärare). En annan plattform som använts för framställning av Covid-19-vacciner (AstraZeneca, Janssen, Gamaleya) är att använda någon form av adenovirus som byggs om så att de bär på koden för SARS-CoV-2:s spike-protein, så kallade vektorvaccin. Vektorbaserade vacciner kodar för det protein man vill framkalla ett immunsvaret mot, i detta fall SARS-CoV-2 spike, samtidigt som deras förmåga att spridas inaktiverats. Adenovirus-baserade vacciner går relativt lätt att producera i stor skala och de tål förvaring i kylskåpstemperatur vilket förenklar transporter. En nackdel är att man endast kan använda samma vektor en eller ett par gånger, sedan har kroppen utvecklat ett immunsvaret mot själva virusvektorn, vilket gör att man behöver byta till en annan vaccinplattform om påfyllnadsdoser krävs.

Faktaruta 3

Covax (Vaccines Global Access Facility) är vaccinförsörjningsdelen av den ACT Accelerator-organisation som tillskapades av WHO och andra under våren 2020. Den leds av WHO i samarbete med CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations) (Hatchett & Lurie, 2019), Gavi (Global Alliance for Vaccines and Immunisation) (Excler, Saville, Berkley, & Kim, 2021) och UNICEF. **Målet är att under 2021 leverera två miljarder vaccindoser** till utsatta och prioriterade grupper i länder världen över. I slutet på april 2021 hade **Covax** levererat 49 miljoner vaccindoser till 120 länder, varav 72 är låg- och medelinkomstländer på sex kontinenter.

European Health Union: Den föreslagna europeiska hälsounionen beskrivs i ett meddelande från EU-kommissionen i november 2020 ([https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN; https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/fakta-pm-om-eu-forslag/forslag-om-en-europeisk-halsounion_H806FPM43](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN;https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/fakta-pm-om-eu-forslag/forslag-om-en-europeisk-halsounion_H806FPM43)). Där föreslås samtidigt markant utökade mandat för såväl den europeiska smittskyddsmyndigheten ECDC som läkemedelsmyndigheten EMA:

- **ECDC får i uppdrag** att inte bara som nu övervaka och ge information om smittläget inom EU, utan också att direkt: 1) ansvara för tidig pandemivarning, 2) rekommendera åtgärder för utbrottskontroll, och 3) svara för beredskapsplanering i samverkan med ett nätverk av referenslaboratorier.
- **EMA:s nya mandat** utvidgas till att också innefatta medicintekniska produkter. Utöver sina tidigare uppgifter ges myndigheten i uppdrag att: 1) förbereda inför, och hantera läkemedel och medicintekniska produkters påverkan på hälsokriser, 2) övervaka och rapportera brist på läkemedel och medicintekniska produkter, 3) ge råd om läkemedel i syfte att hantera hälsokriser, och 4) ge stöd till expertpaneler för utvärdering av medicintekniska produkter med hög risk.
- En ny särskild myndighet, "European Health Emergency Preparedness and Response Authority (**HERA**)" ska inrättas för pandemi- och annan medicinsk krisberedskap. Den får det direkta ansvaret för att: 1) utveckla nya läkemedel och vacciner baserat på bedömning av framtida behov, 2) följa nya biomedicinska frågor och trender, 3) säkerställa tillgången till läkemedel, vacciner och medicinsk utrustning inför nödsituationer genom egen tillverkning och/eller upphandling av nödvändiga förråd för att möta behoven; 4) säkerställa den omedelbara tillgången till ytterligare medicinska resurser för att tillgodose en ökad efterfrågan, 5) inleda upphandlingar och distribution av medicinska motåtgärder inklusive vacciner, samt 6) bygga upp EU:s egen tillverkningskapacitet inom ansvarsområdet.

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 vaccininmunologi 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

I arbetet med denna rapport har även följande personer deltagit:

Olle Kämpe, professor i klinisk endokrinologi vid Karolinska Institutet

Hans Wigzell, professor emeritus i immunologi

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

Referenser

(Editorial), T. L. (2021). The ACT Accelerator: heading in the right direction? *Lancet*, 397(10283), 1419. doi:10.1016/S0140-6736(21)00835-7

Baden, L. R., El Sahly, H. M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., . . . Group, C. S. (2021). Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*, 384(5), 403-416. doi:10.1056/NEJMoA2035389

Cobey, S., Larremore, D. B., Grad, Y. H., & Lipsitch, M. (2021). Concerns about SARS-CoV-2 evolution should not hold back efforts to expand vaccination. *Nat Rev Immunol*. doi:10.1038/s41577-021-00544-9

Cromer, D., Juno, J. A., Khoury, D., Reynaldi, A., Wheatley, A. K., Kent, S. J., & Davenport, M. P. (2021). Prospects for durable immune control of SARS-CoV-2 and prevention of reinfection. *Nat Rev Immunol*. doi:10.1038/s41577-021-00550-x

Dan, J. M., Mateus, J., Kato, Y., Hastie, K. M., Yu, E. D., Faliti, C. E., . . . Crotty, S. (2021). Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*, 371(6529). doi:10.1126/science.abf4063

Doria-Rose, N., Suthar, M. S., Makowski, M., O'Connell, S., McDermott, A. B., Flach, B., . . . m, R. N. A. S. G. (2021). Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMc2103916

Excler, J. L., Saville, M., Berkley, S., & Kim, J. H. (2021). Vaccine development for emerging infectious diseases. *Nat Med*, 27(4), 591-600. doi:10.1038/s41591-021-01301-0

Fontanet, A., Autran, B., Lina, B., Kieny, M. P., Karim, S. S. A., & Sridhar, D. (2021). SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 pandemic. *Lancet*, 397(10278), 952-954. doi:10.1016/S0140-6736(21)00370-6

Gaebler, C., Wang, Z., Lorenzi, J. C. C., Muecksch, F., Finkin, S., Tokuyama, M., . . . Nussenzweig, M. C. (2021). Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature*, 591(7851), 639-644. doi:10.1038/s41586-021-03207-w

Gudbjartsson, D. F., Norddahl, G. L., Melsted, P., Gunnarsdottir, K., Holm, H., Eythorsson, E., . . . Stefansson, K. (2020). Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland. *N Engl J Med*, 383(18), 1724-1734. doi:10.1056/NEJMoA2026116

- Haas, E. J., Angulo, F. J., McLaughlin, J. M., Anis, E., Singer, S. R., Khan, F., . . . Alroy-Preis, S. (2021). Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet*. doi:10.1016/S0140-6736(21)00947-8
- Hall, V. J., Foulkes, S., Saei, A., Andrews, N., Oguti, B., Charlett, A., . . . Group, S. S. (2021). COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet*. doi:10.1016/S0140-6736(21)00790-X
- Hatchett, R., & Lurie, N. (2019). Outbreak response as an essential component of vaccine development. *Lancet Infect Dis*, 19(11), e399-e403. doi:10.1016/S1473-3099(19)30305-6
- Jangra, S., Ye, C., Rathnasinghe, R., Stadlbauer, D., Personalized Virology Initiative study, g., Krammer, F., . . . Schotsaert, M. (2021). SARS-CoV-2 spike E484K mutation reduces antibody neutralisation. *Lancet Microbe*. doi:10.1016/S2666-5247(21)00068-9
- Keech, C., Albert, G., Cho, I., Robertson, A., Reed, P., Neal, S., . . . Glenn, G. M. (2020). Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *N Engl J Med*, 383(24), 2320-2332. doi:10.1056/NEJMoa2026920
- Krammer, F. (2020). SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*, 586(7830), 516-527. doi:10.1038/s41586-020-2798-3
- Letizia, A. G., Ge, Y., Vangeti, S., Goforth, C., Weir, D. L., Kuzmina, N. A., . . . Sealfon, S. C. (2021). SARS-CoV-2 seropositivity and subsequent infection risk in healthy young adults: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. doi:10.1016/S2213-2600(21)00158-2
- Lipsitch, M., Grad, Y. H., Sette, A., & Crotty, S. (2020). Cross-reactive memory T cells and herd immunity to SARS-CoV-2. *Nat Rev Immunol*, 20(11), 709-713. doi:10.1038/s41577-020-00460-4
- Long, Q. X., Liu, B. Z., Deng, H. J., Wu, G. C., Deng, K., Chen, Y. K., . . . Huang, A. L. (2020). Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*, 26(6), 845-848. doi:10.1038/s41591-020-0897-1
- Lumley, S. F., O'Donnell, D., Stoesser, N. E., Matthews, P. C., Howarth, A., Hatch, S. B., . . . Oxford University Hospitals Staff Testing, G. (2021). Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *N Engl J Med*, 384(6), 533-540. doi:10.1056/NEJMoa2034545
- Madhi, S. A., Baillie, V., Cutland, C. L., Voysey, M., Koen, A. L., Fairlie, L., . . . Group, N.-S. G. W.-V. C. (2021). Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa2102214
- Mahase, E. (2021). Covid-19: Where are we on vaccines and variants? *BMJ*, 372, n597. doi:10.1136/bmj.n597
- Nelde, A., Bilich, T., Heitmann, J. S., Maringer, Y., Salih, H. R., Roerden, M., . . . Walz, J. S. (2021). SARS-CoV-2-derived peptides define heterologous and COVID-19-induced T cell recognition. *Nat Immunol*, 22(1), 74-85. doi:10.1038/s41590-020-00808-x
- Plante, J. A., Mitchell, B. M., Plante, K. S., Debbink, K., Weaver, S. C., & Menachery, V. D. (2021). The variant gambit: COVID-19's next move. *Cell Host Microbe*, 29(4), 508-515. doi:10.1016/j.chom.2021.02.020

- Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., . . . Group, C. C. T. (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*, 383(27), 2603-2615. doi:10.1056/NEJMoa2034577
- Rapaka, R. R., Hammershaimb, E. A., & Neuzil, K. M. (2021). Are some COVID vaccines better than others? Interpreting and comparing estimates of efficacy in trials of COVID-19 vaccines. *Clin Infect Dis*. doi:10.1093/cid/ciab213
- Reynolds, C. J., Pade, C., Gibbons, J. M., Butler, D. K., Otter, A. D., Menacho, K., . . . Boyton, R. (2021). Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first vaccine dose. *Science*. doi:10.1126/science.abh1282
- Romano, C. M., Felix, A. C., Paula, A. V., Jesus, J. G., Andrade, P. S., Candido, D., . . . Sabino, E. C. (2021). SARS-CoV-2 reinfection caused by the P.1 lineage in Araraquara city, Sao Paulo State, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 63, e36. doi:10.1590/S1678-9946202163036
- Rossman, H., Shilo, S., Meir, T., Gorfine, M., Shalit, U., & Segal, E. (2021). COVID-19 dynamics after a national immunization program in Israel. *Nat Med*. doi:10.1038/s41591-021-01337-2
- Sadoff, J., Gray, G., Vandebosch, A., Cardenas, V., Shukarev, G., Grinsztejn, B., . . . Group, E. S. (2021). Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa2101544
- Sette, A., & Crotty, S. (2021). Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*, 184(4), 861-880. doi:10.1016/j.cell.2021.01.007
- Shinde, V., Bhikha, S., Hoosain, Z., Archary, M., Bhorat, Q., Fairlie, L., . . . nCo, V. S. G. (2021). Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa2103055
- Stamatatos, L., Czartoski, J., Wan, Y. H., Homad, L. J., Rubin, V., Glantz, H., . . . McGuire, A. T. (2021). mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Science*. doi:10.1126/science.abg9175
- Taylor, P. C., Adams, A. C., Hufford, M. M., de la Torre, I., Winthrop, K., & Gottlieb, R. L. (2021). Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nat Rev Immunol*. doi:10.1038/s41577-021-00542-x
- Wang, P., Nair, M. S., Liu, L., Iketani, S., Luo, Y., Guo, Y., . . . Ho, D. D. (2021). Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature*. doi:10.1038/s41586-021-03398-2
- Wang, Y., Zhang, L., Sang, L., Ye, F., Ruan, S., Zhong, B., . . . Zhao, J. (2020). Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity. *J Clin Invest*, 130(10), 5235-5244. doi:10.1172/JCI138759
- Wheatley, A. K., Juno, J. A., Wang, J. J., Selva, K. J., Reynaldi, A., Tan, H. X., . . . Kent, S. J. (2021). Evolution of immune responses to SARS-CoV-2 in mild-moderate COVID-19. *Nat Commun*, 12(1), 1162. doi:10.1038/s41467-021-21444-5
- Wibmer, C. K., Ayres, F., Hermanus, T., Madzivhandila, M., Kgagudi, P., Oosthuysen, B., . . . Moore, P. L. (2021). SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *Nat Med*, 27(4), 622-625. doi:10.1038/s41591-021-01285-x
- Voysey, M., Clemens, S. A. C., Madhi, S. A., Weckx, L. Y., Folegatti, P. M., Aley, P. K., . . . Oxford, C. V. T. G. (2021). Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*, 397(10269), 99-111. doi:10.1016/S0140-6736(20)32661-1

Wu, J., Liang, B., Chen, C., Wang, H., Fang, Y., Shen, S., . . . Zheng, X. (2021). SARS-CoV-2 infection induces sustained humoral immune responses in convalescent patients following symptomatic COVID-19. *Nat Commun*, 12(1), 1813. doi:10.1038/s41467-021-22034-1

Zhou, D., Dejnirattisai, W., Supasa, P., Liu, C., Mentzer, A. J., Ginn, H. M., . . . Screaton, G. R. (2021). Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. *Cell*, 184(9), 2348-2361 e2346. doi:10.1016/j.cell.2021.02.037

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.