

# COVID-19 – fra flagermus til sygehus – udfordringer nu og fremover

Professor Jens Lundgren,  
Rigshospitalet, University of Copenhagen Universitet

# Building the immunity of the global population is critical to end the pandemic

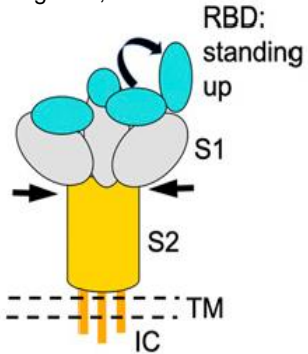
- If normal social behaviour in an immunological naive population, the reproductive number is 2.5 to 3
  - ..and a generation time of 5-7 days
- The reproductive number decreases gradually as the proportion of the population immunity increases
  - Next many months: large geographical differences due to variable access to vaccines
- WHO will end the pandemic period, when the virus no longer constitute a *considerable* global public health risk

# Begreber vedrørende immunitet mod SARS-CoV-2, årsagen til COVID-19. 1/2

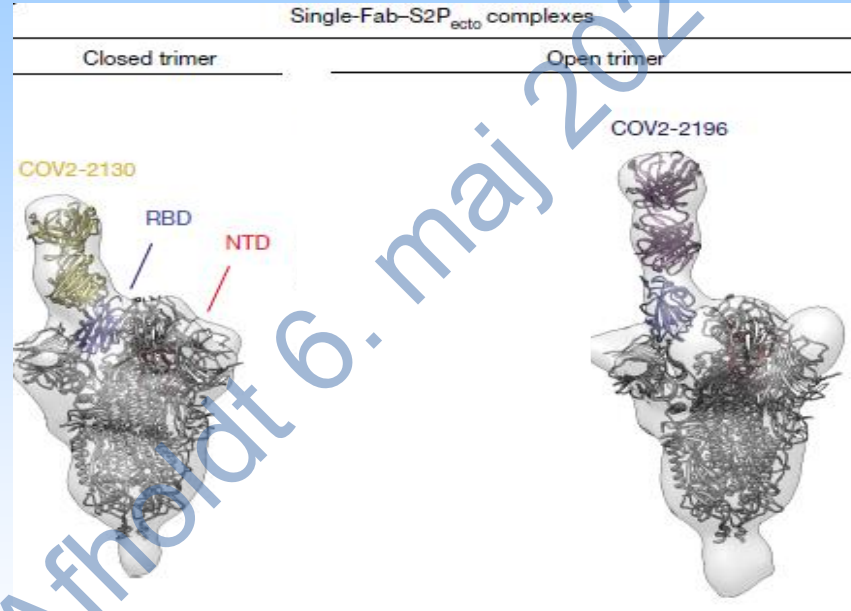
- Ikke eksisterende i befolkningen før 2020
- Udvikles
  1. Naturligt efter infektion
  2. Ved vaccination
  3. Ved indgift af specielt designede medicinske præparater
- Varighed af den beskyttende effekt ikke defineret for nr 1 og 2 – min 6 mdr
- Immunsystemet har ”hukommelse” – påmindelse bevirker ”boosting” af immuniteten

# Epitopes for neutralising antibodies; use of monoclonal antibodies

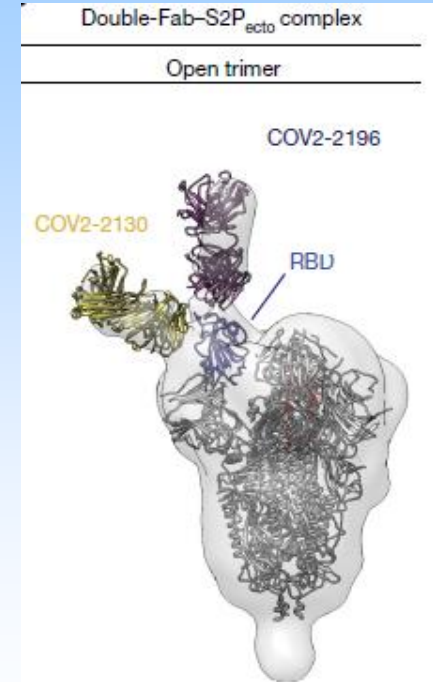
Shang et al, 2020



RBD =  
Receptor  
Binding  
Domain



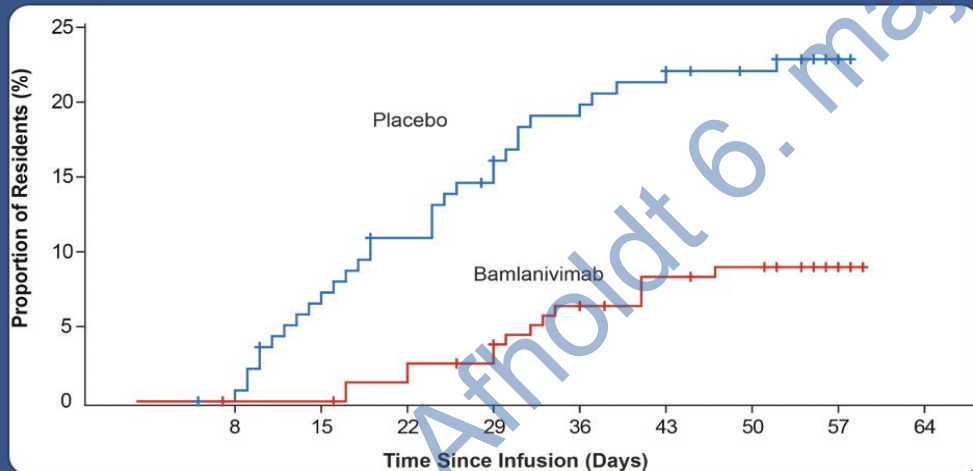
COV-2130 = AZD1061  
COV-2196 = AZD8895



# Eksempel på et medicinsk præparat\* der giver immunitet og reducere risiko for COVID-19 blandt højrisko ikke-immune patienter, der er udsat for smitte

## COVID-19 Prevention in Residents

RESIDENTS WITH SYMPTOMATIC COVID-19  
(Prevention Population)



### COVID-19 PREVENTION

Odds ratio: 0.20  
p-value: <0.001

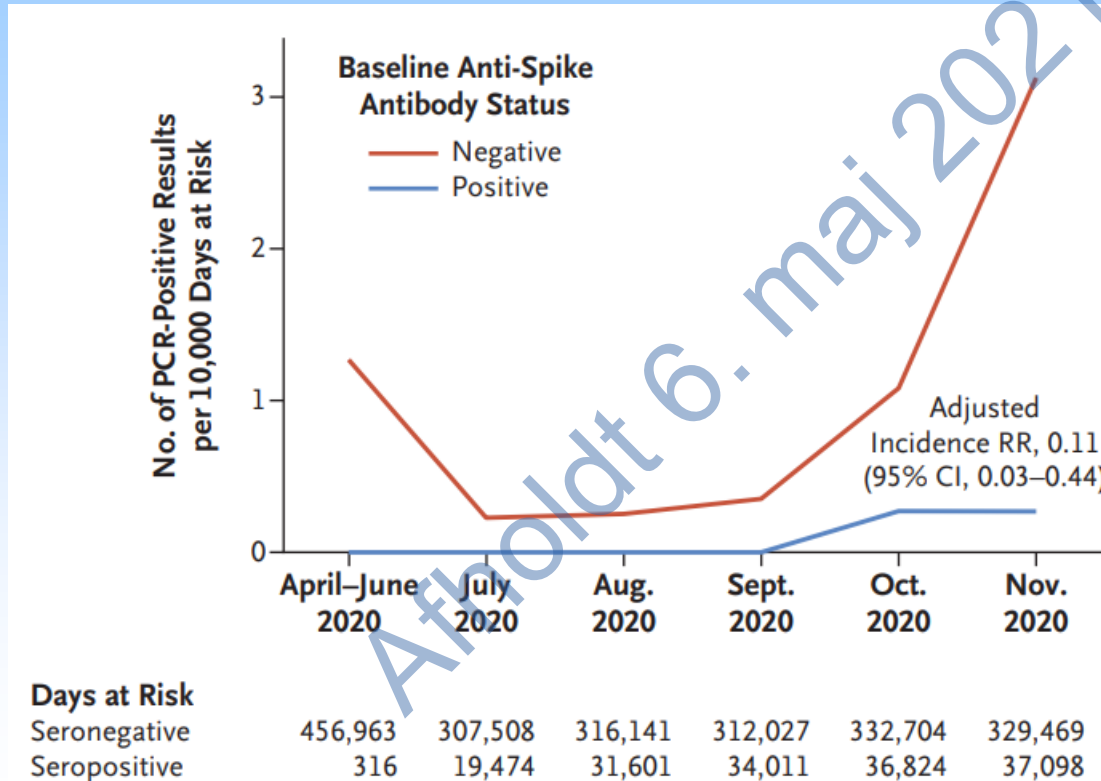
Up to 80% reduction in risk

### DEATH DUE TO COVID-19

Placebo: 4 of 139 residents  
Bamlanivimab: 0 of 161 residents

No deaths due to COVID-19 on  
bamlanivimab

# Earlier infected lower the risk of infection during the second wave in the UK



89% lower risk  
(from 60 days after first infection)

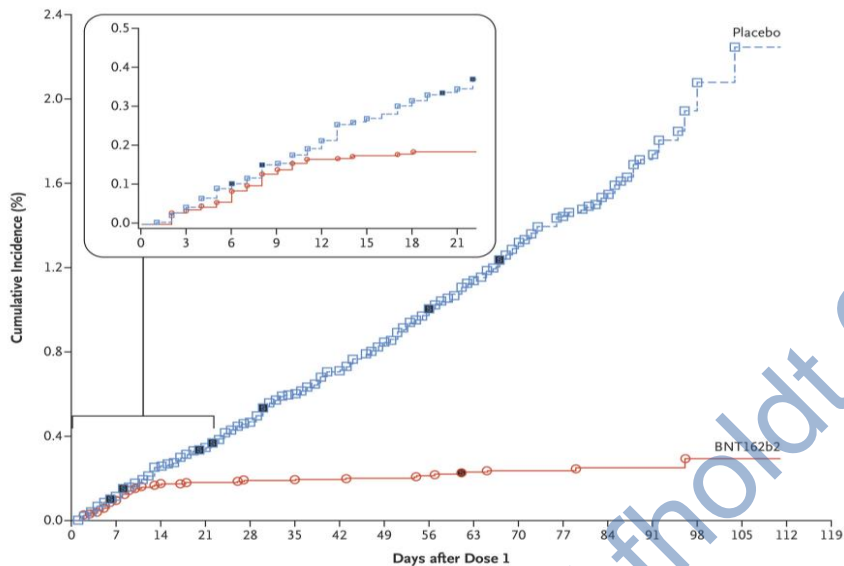
Oxford Universitet  
Lumley *et al*,  
NEJM dec 2020

# Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study

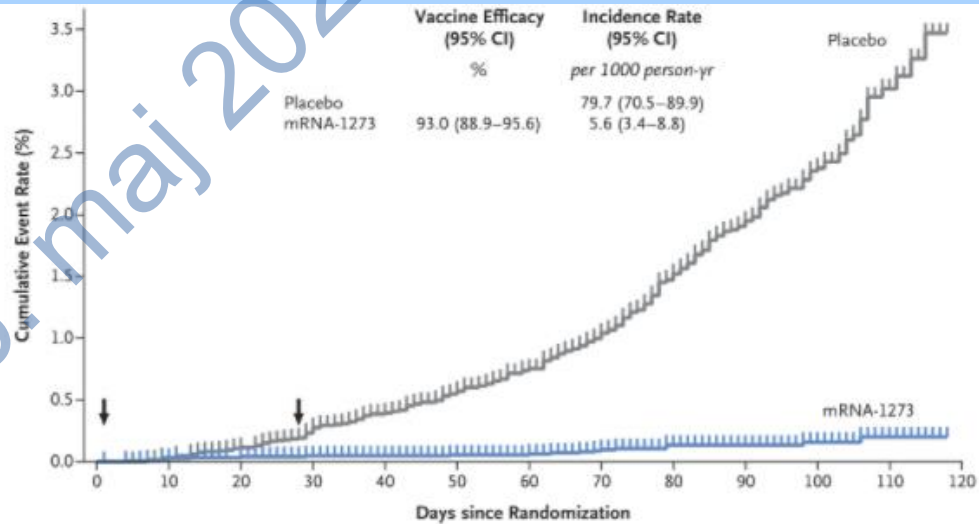
Christian Holm Hansen\*, Daniela Michlmayr\*, Sophie Madeleine Gubbels, Kåre Mølbak, Steen Ethelberg

	Population	Confirmed new infection during follow-up	Person-days of follow-up	Infection rate* during follow-up	Adjusted rate ratio (95% CI)†	Estimated protection (95% CI)
<b>Main analysis of reinfection during the second surge</b>						
Positive during first surge	11 068	72	1346 920	5.35	0.195 (0.155–0.246)	80.5% (75.4–84.5)
Negative during first surge	514 271	16 819	62151 056	27.06	1 (ref)	..
<b>Alternative cohort analysis with reinfection at least 90 days after first infection‡</b>						
Exposed periods	28 875	138	2 447 924	5.64	0.212 (0.179–0.251)	78.8% (74.9–82.1)
Unexposed periods	2 405 683	53 991	174 487 793	30.94	1 (ref)	..
<b>Sensitivity analyses of reinfection during the second surge</b>						
In frequently tested nurses, doctors, social workers, and health-care assistants						
Positive during first surge	658	8	80 014	10.00	0.189 (0.094–0.379)	81.1% (62.1–90.6)
Negative during first surge	14 946	934	1 798 184	51.94	1 (ref)	..
If the second surge was Aug 1 to Dec 31, 2020§						
Positive during first surge	11 068	87	1 687 700	5.15	0.233 (0.189–0.287)	76.7% (71.3–81.1)
Negative during first surge	514 562	17 110	78 098 000	21.91	1 (ref)	..
If the second surge was Oct 1 to Dec 31, 2020§						
Positive during first surge	11 068	59	1 016 359	5.81	0.172 (0.133–0.222)	82.8% (77.8–86.7)
Negative during first surge	513 025	15 573	46 739 367	33.32	1 (ref)	..

# Two messenger-RNA vaccines: works equally well



Efficacy End-Point Subgroup	BNT162b2, 30 µg (N=21,669)		Placebo (N=21,686)		VE (95% CI) percent
	No. of participants	Surveillance time person-yr (no. at risk)	No. of participants	Surveillance time person-yr (no. at risk)	
Covid-19 occurrence					
After dose 1	50	4.015 (21,314)	275	3.982 (21,258)	82.0 (75.6–86.9)
After dose 1 to before dose 2	39		82		52.4 (29.5–68.4)
Dose 2 to 7 days after dose 2	2		21		90.5 (61.0–98.9)
≥7 Days after dose 2	9		172		94.8 (89.8–97.6)



No. at Risk	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
Placebo	14,598	14,590	14,567	14,515	13,806	13,352	12,694	11,450	9736	6729	4067	1200	0
mRNA-1273	14,550	14,543	14,532	14,504	13,825	13,398	12,791	11,573	9911	6871	4179	1238	0

Baden *et al*, NEJM Dec 2020

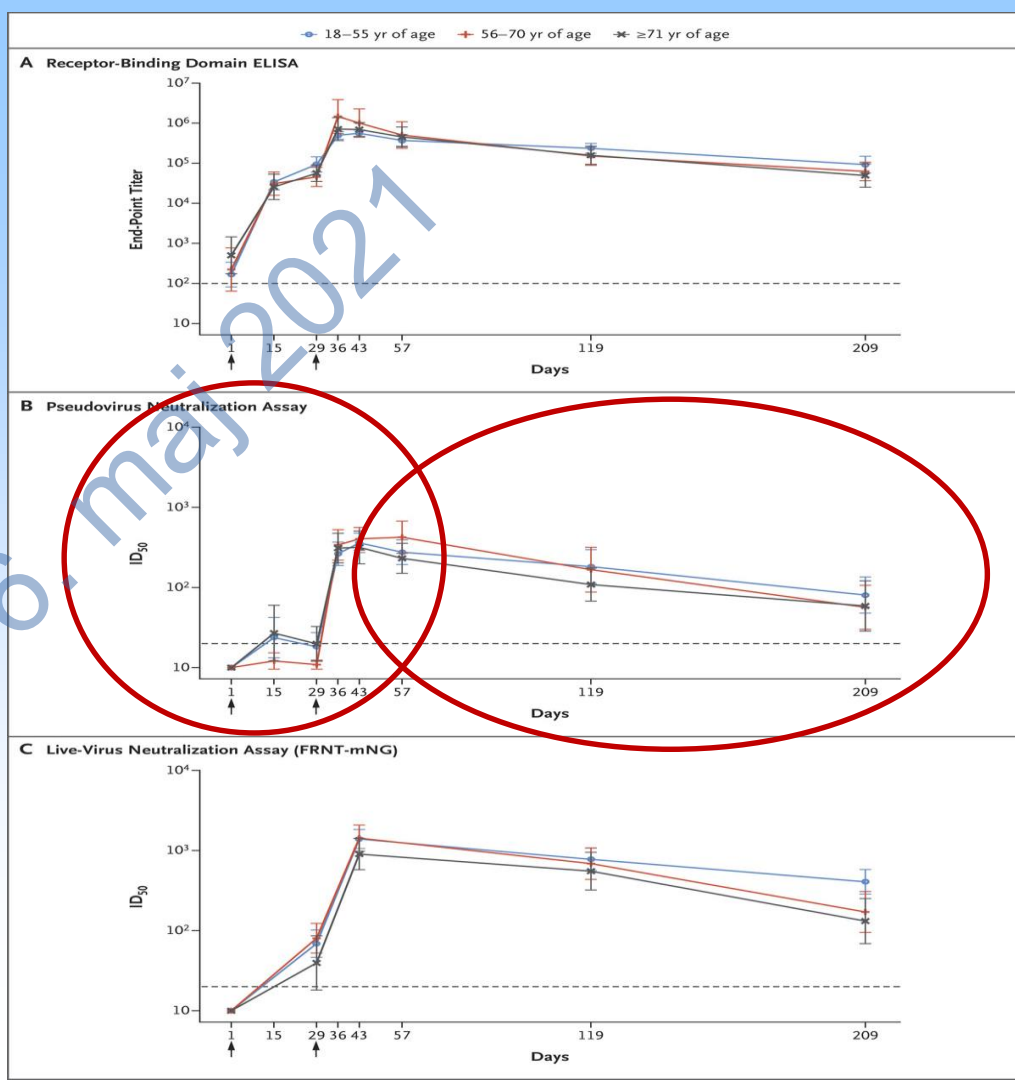


# Immunity can be quantified

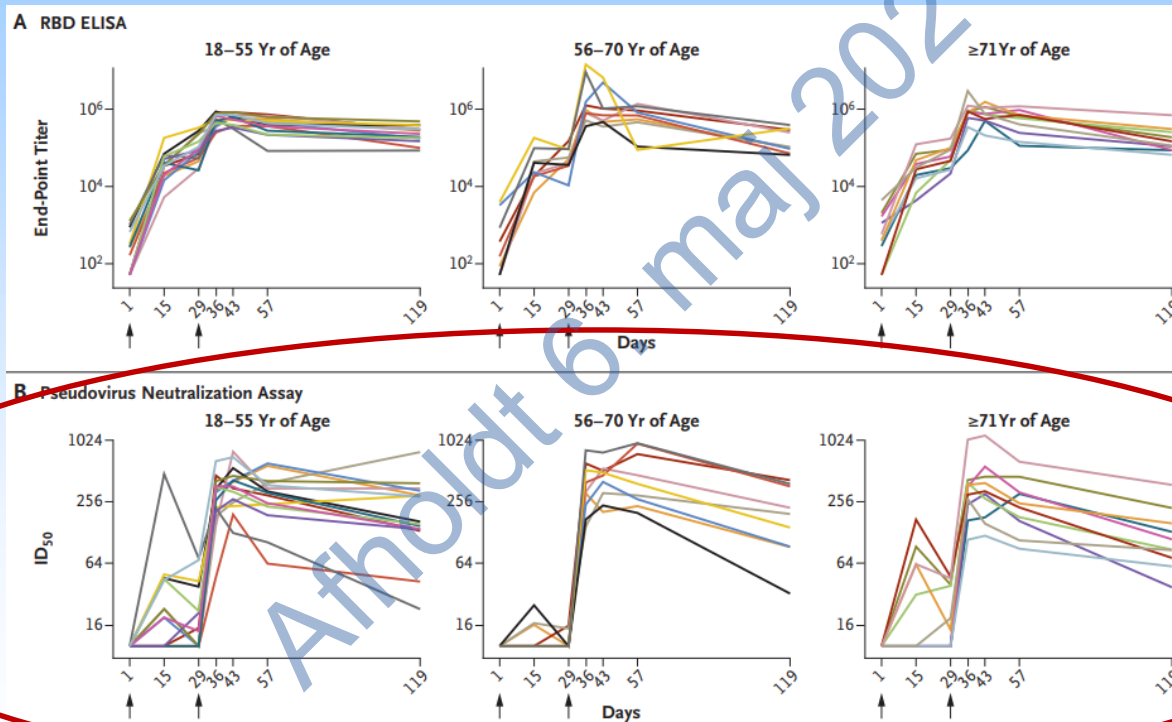
Two dose prime-boost of vaccine due to generation of memory

But after post-second dose peak, immunity gradually declines

N Doria-Rose et al. N Engl J Med 2021. DOI: 10.1056/NEJMc2103916



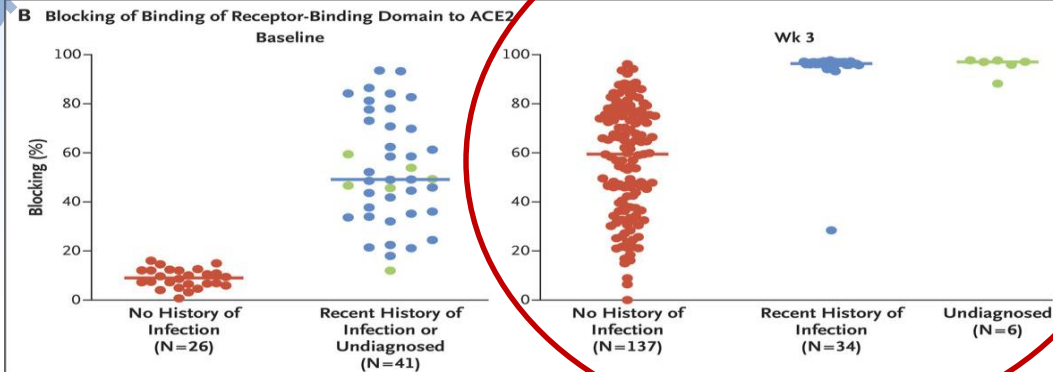
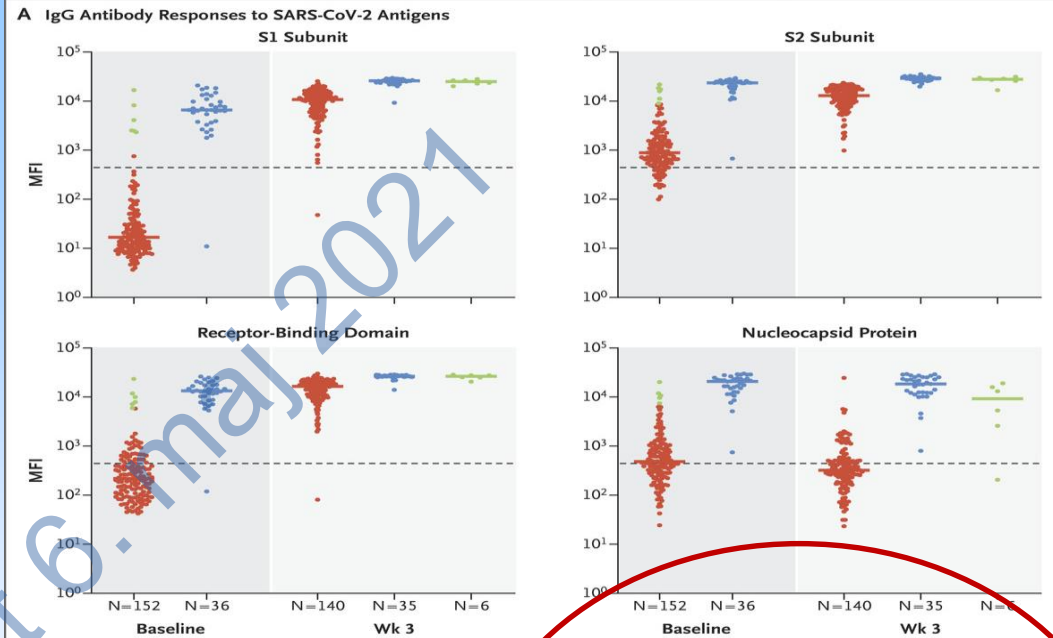
# Short-term (4 mths) duration of immunity after mRNA vaccine (m-RNA1273)



Large inter-individual variability in boosting of immunity

N=34

# Antibody Response to Single dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine (BNT162b2)

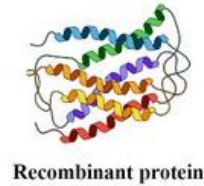
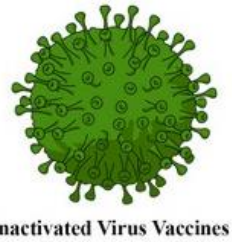
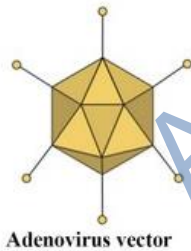
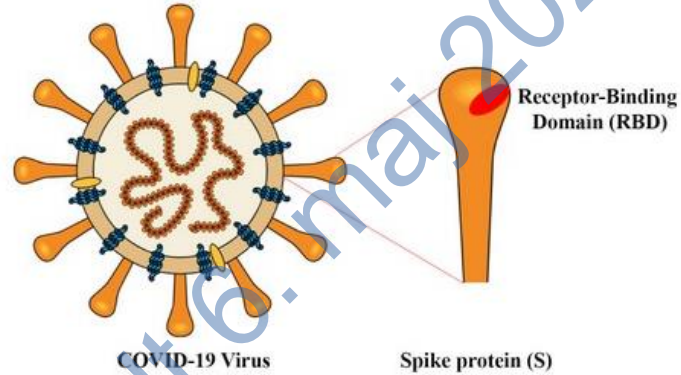


T Bradley et al. N Engl J Med 2021. DOI: 10.1056/NEJMc2102051

# De tre store ubekendte !!

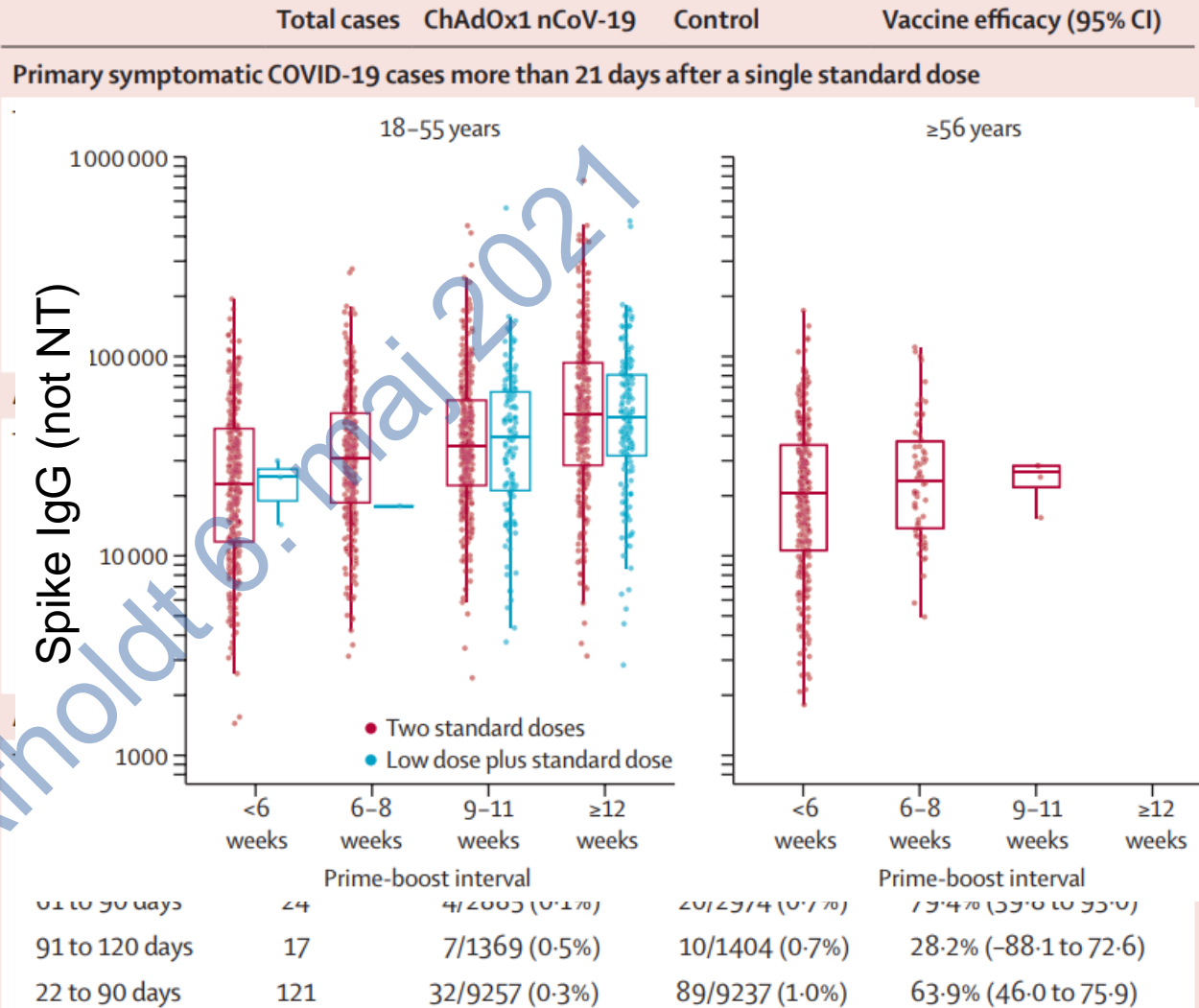
- Hvor meget immunitet er tilstrækkelig ?
- Vil genudsættelse for virus i sig selv booste immuniteten ?
- Fokus for immunitet er de "neutraliserende" antistoffer"
  - Hvilken rolle har den anden del af immunsystemet (celler der dræber smittede celler), som pt ikke reproducerbar kan kvantificeres ?

# Vaccine technologies



# Vaccine efficacy after single dose of AZ

Voysey et al,  
Lancet, 2021



# Delkonklusioner:

- Immunitet overfor SARS-CoV-2
  - Opbygges naturligt eller ved vaccination
  - Har hukommelse = kan boostes
  - Giver en buffer
    - især hvis induceret af nogle vacciner
    - Reduceres
      - over tid hvis ikke boostes
      - Hvis udsættelse for en flugtvariant

Så hvad er så problemet ?

# Mål for vaccination

- "Steriliserende" immunitet = den vaccinerede kan ikke være smittekilde
  - Afgørende for at opnå flokimmunitet = kontakt tal  $< 1$
- COVID-19
  - Vaccine effekten er oftest målt med dette mål
- Alvorlig COVID-19 – indlæggelseskrævende/død
  - Nødvendig for at undgå overfyldt sygehuskapacitet
  - Men i sig selv ikke tilstrækkelig for epidemikontrol



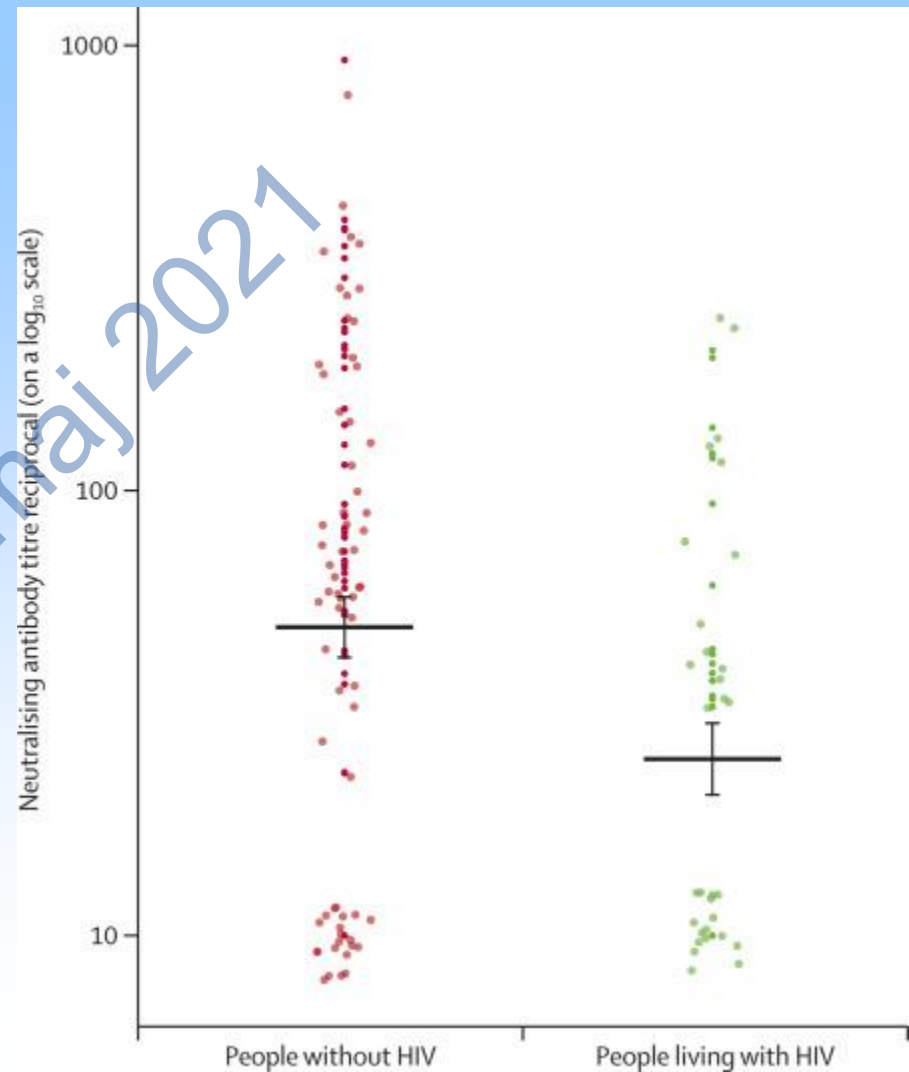
# Effekt af vaccinen varierer

- Vaccinens beskyttende effekt er indirekte
- Kræver at værtens immunsystem virker (især de celler der producere antistoffer; B-lymfocytter)
- *Hoveddilemma:* Personer i højest risiko for alvorlig COVID-19 (ældre, blod- og solid cancer patienter, autoimmun syge) er også dem hvor vaccinen forventelig virker dårligst/kortest

Kræver en gennemtænkt plan B

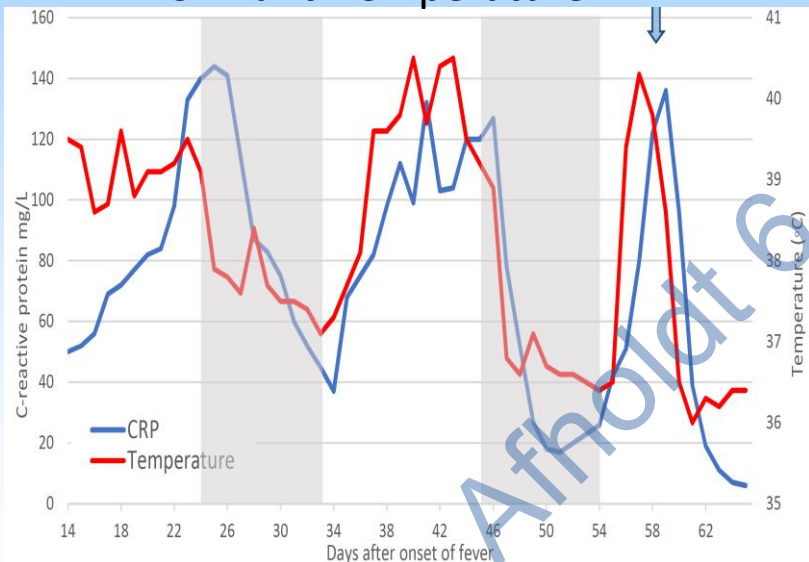
# Neutralizing titres after natural infection

Spinelli *et al*, Lancet HIV 2021

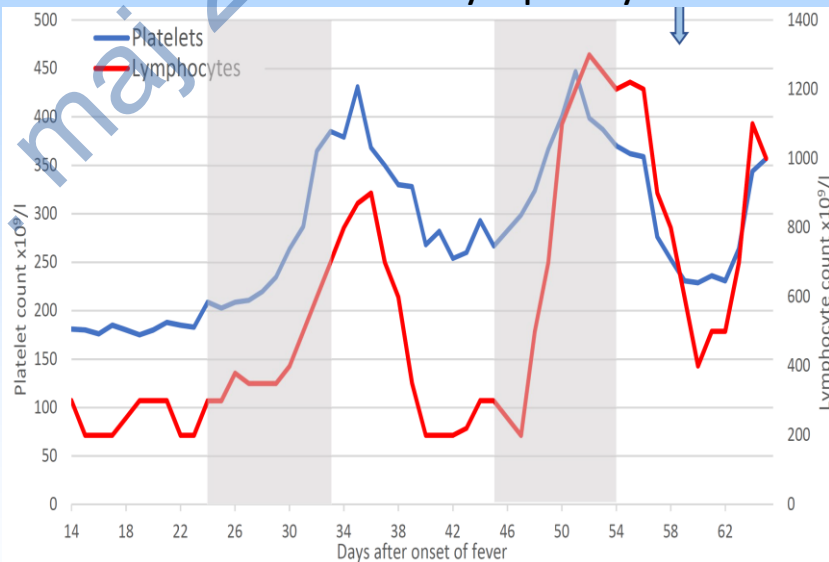


# Case Study: Unusual Course of COVID-19 in Patient With Impaired Cellular Immunity

## CRP and Temperature



## Platelets and Lymphocytes



Remdesivir

19

# Begreber vedrørende immunitet mod SARS-CoV-2, årsagen til COVID-19. 2/2

- Krydsimmunitet: virus ændre sin genetiske sammensætning (varianter), men kroppens eget dannede immunitet beskytter mod de fleste af varianterne.
- Ved flugtvarianter opstår der problemer
  - Virus der er mindre følsom overfor eksisterende immunitet
  - Den samme person kan altså være
    - Fuld immun over de virus varianter som vedkommende var smittet/vaccineret med
    - Sårbar over flugt varianter

# Flugtvarianter:

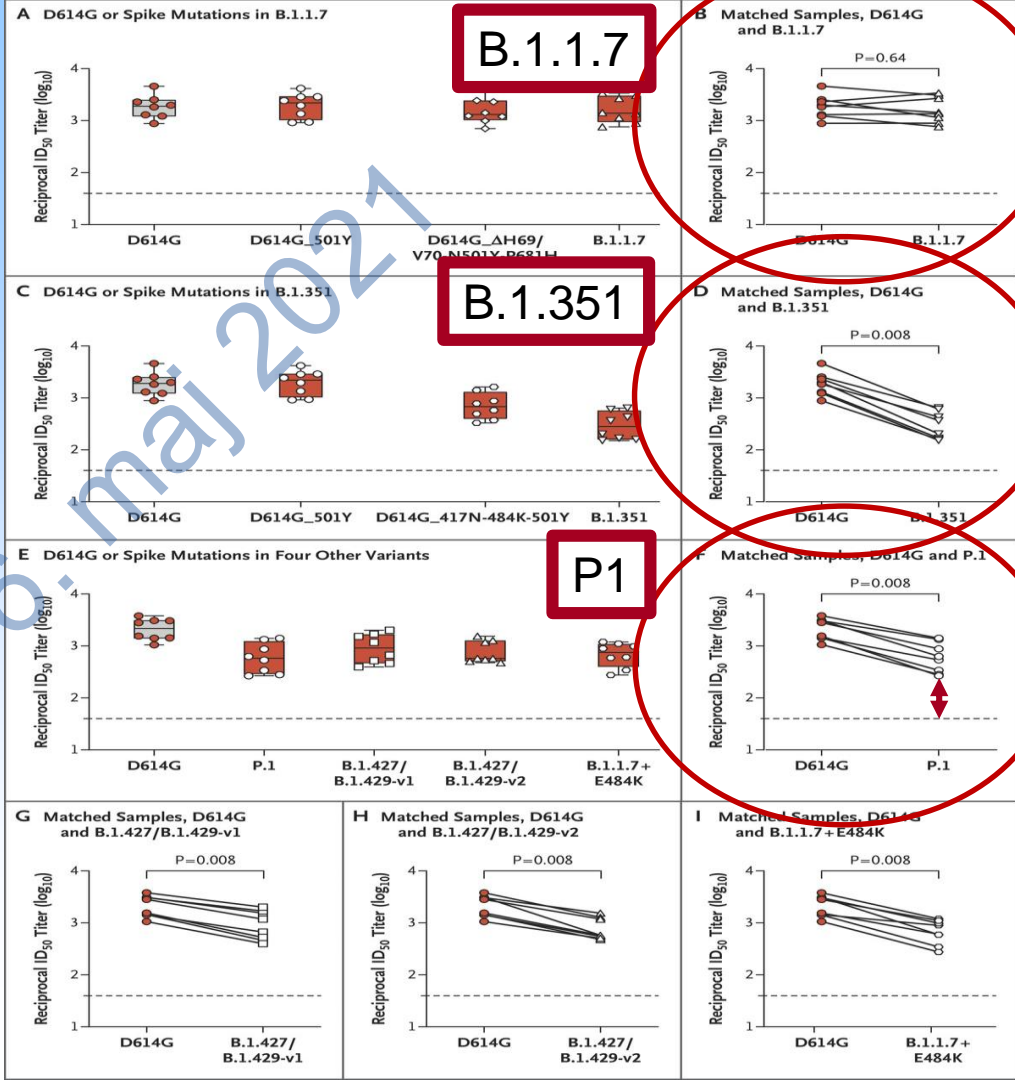
**Mutationer i virus arvemateriale, der gives virus en Darwinistisk fordel under et pågående selektionspres (fx. befolkningen gradvise opbygning af immunitet)**

# Immunity due to mRNA vaccination: influence of escape variants

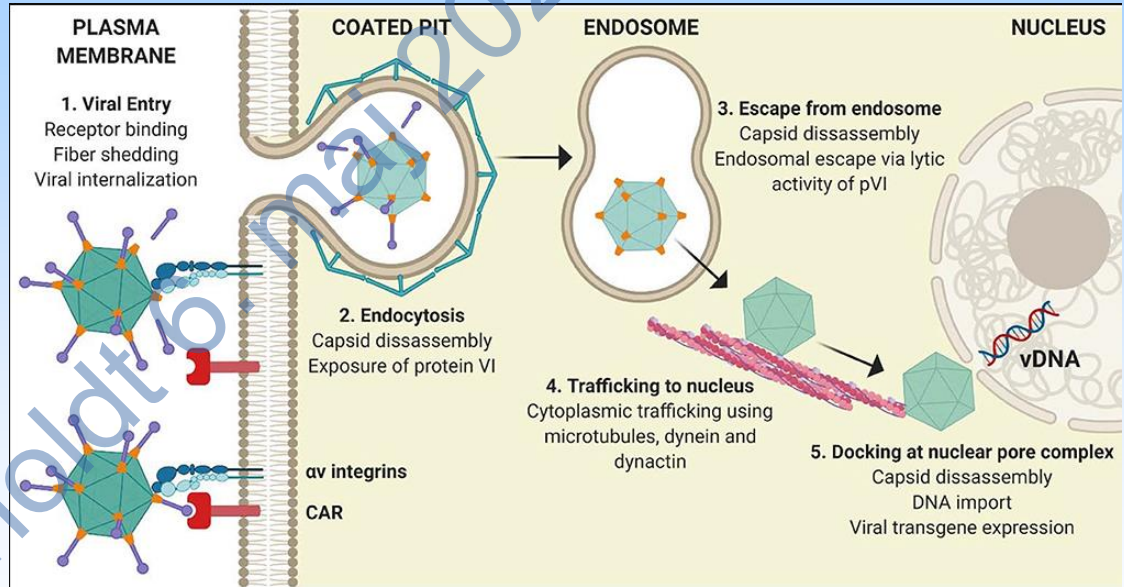
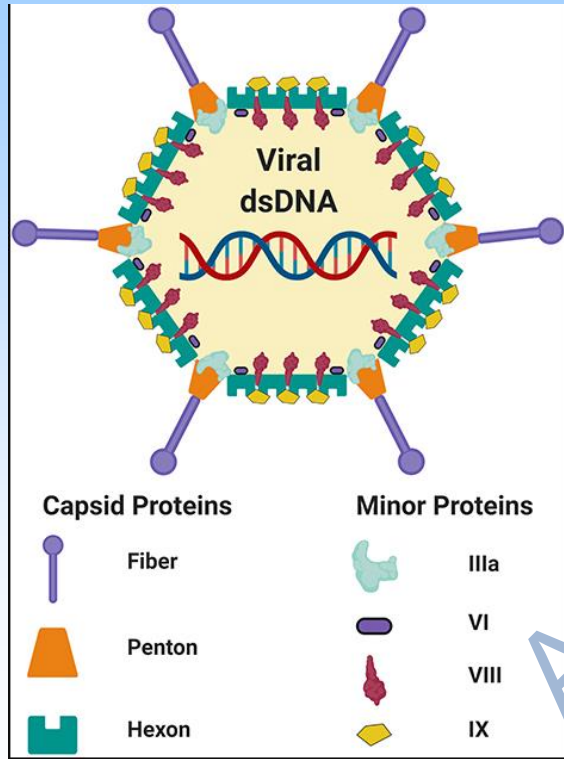
## Vaccine-induced immunity provides a buffer – also towards escape variants

N=8

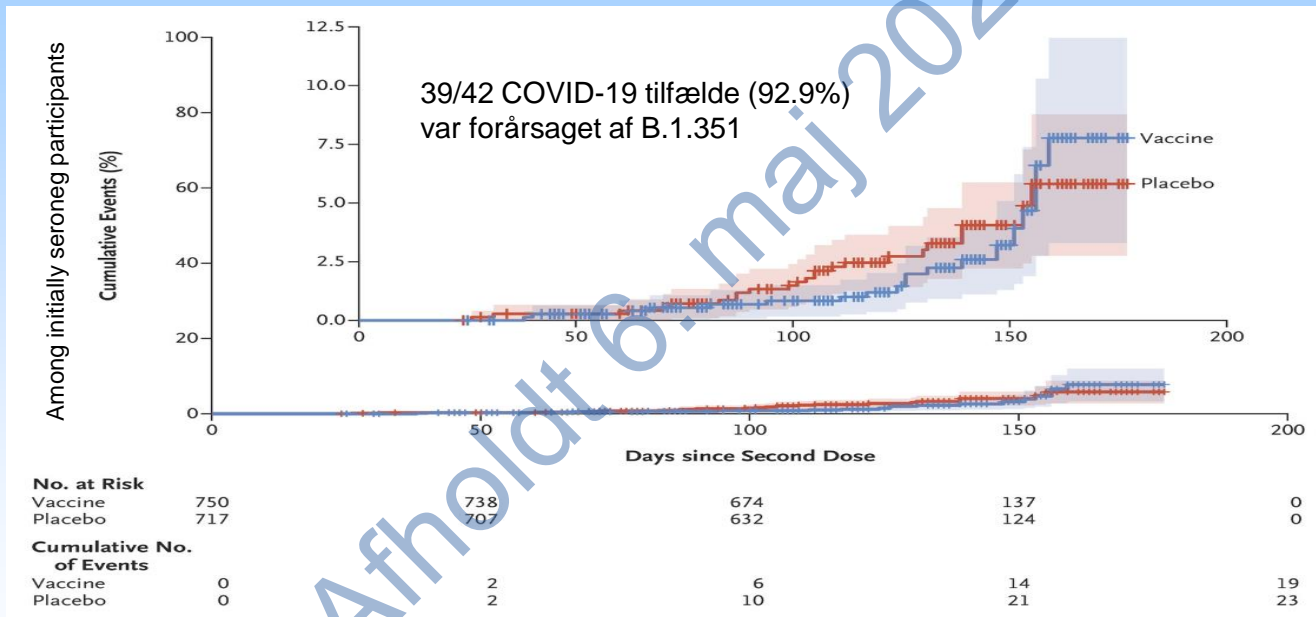
K Wu et al. N Engl J Med 2021. DOI: 10.1056/NEJMc2102179



# Adenovirus vector



# Et vaccine forsøg, hvor vaccinen ikke gav en tilstrækkelig buffer overfor en flugt variant



Prior to B.1.351 / Oct 2020 (total cohort incl seropos):  
75% efficacy (95% CI, 8.7 to 95.5), n=15



# Monoclonal Antibodies (Mab) Neutralising ability Against Variants of Concern (VOC)

MAB:	BAM	ETE	CAS	IMD
<i>Mutations affecting Mab neutralization:</i>	<i>E484K, E452R</i>	<i>K417N</i>	<i>K417T</i>	
<b>Effect against VOC</b>				
B.1.1.7	Green			
B.1.351 →E484K, K417N	Red	Red	Green	
B.1.429/B.1.427 →L452R	Red	Green		
B.1.526 →E484K	Red	Green		
P.1 →E484K, K417T	Red	Green	Red	Green

# .. Og den fjerde store ubekendte !!

- Hvordan er den genetiske sammensætning af de dominerende virus i månederne fremover ?
  - Darwinisme foreskriver *fortsat øget selektion* af flugtvarianter i takt med at befolkningens immunitet øges

# På kort sigt i DK

- Gradvis opbygning af immunitet af befolkningen.
  - Om ca 1-2 måned er hospitalskapacitet ikke længere truet
- Vedvarende fokus på lokal smitteudbrudshåndtering + udbredt testning
- Smittetryk forventes fortsat at falde (sæson effekt) og fortsat *gradvis og forsigtig* åbning – dog mere smitsom variant
  - Primær besked: ”det går fremad men vi skal fortsat have paraderne oppe”
- Flugtvarianter forventes ikke at true folkesundhed - vha. aggressiv overvågning og kontaktopsporing

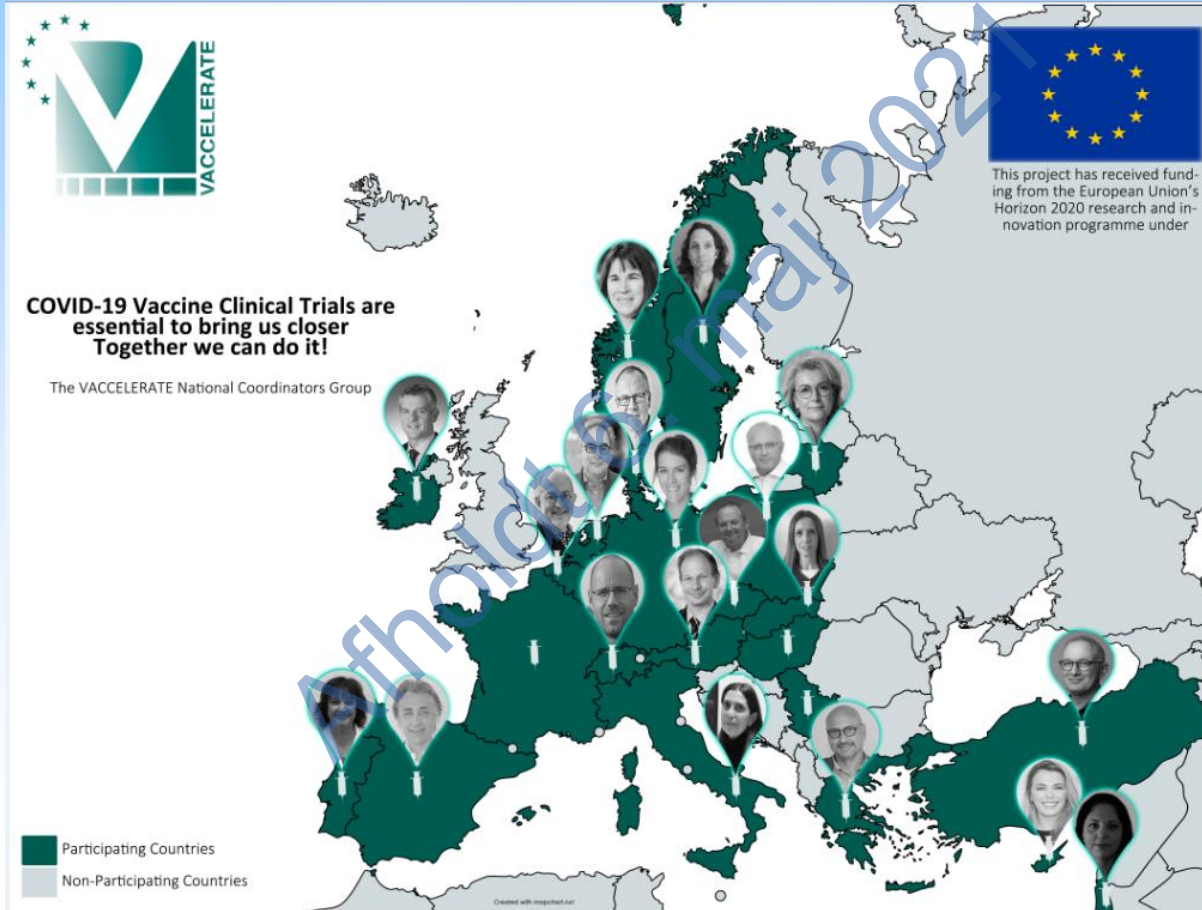
# På mellemlangt sigt i DK

- Indtil sommer 2022 – viden om krydsfeltet
  - Dalende immunitetsbeskyttelse
    - Ikke alle er vaccinerede initialt
    - Længere tid siden vaccination
    - Hvem virker vaccinen ikke på ?
    - Darwinistisk selektion af flugtmutationer (fx 484K, 452, 417 – flere eller er det det virus kan ?)
  - 4Q2021-1Q2022 er tryktesten for hvor problematisk
  - Hensigtsmæssig revaccinationsstrategi skal udvikles og afprøves

# Scenarier post august 2021

Scenarier	Smitteudvikling	Restriktioner
<b>A – Normalisering</b>	Flokimmunitet i DK pga. vacciner. Flokimmunitet i store dele af vesten/de udviklede lande. Løbende risiko for nye mutationer.	Store forsamlinger, arrangementer og natteliv åbnes i løbet af sommeren 2021. DK rejsevejledninger og udenlandske rejsevejledninger til DK åbnet for mange lande i løbet af sommeren.
<b>B – Træg normalisering</b>	Som Scenarie A	Store forsamlinger, arrangementer og natteliv: som A. DK rejsevejledninger og udenlandske rejsevejledninger til DK åbnes for de fleste lande i løbet af 2021.
<b>C – Fortsat smitterisiko (ny mutation)</b>	Mutation giver reduceret vaccine-effektivitet og der er grad af samfundssmitte, lokalt eller regionalt. Fx i periode på 6 md. indtil justerede vacciner er udrullet.	Periodevise lokale eller regionale nedlukninger fx af natteliv og store forsamlinger (ud over offentlige tilbud). Optrapning af kontaktreducerende tiltag, test og smitteopsporing mv. Selektive rejserestriktioner.
<b>D – Tilbagevendende pandemisation</b>	Tilbagevendende mutationer sætter vacciner væsentligt ud af kraft – indtil justerede vacciner kan udrulles. Udbredt samfundssmitte, også nationalt, fx i perioder à 6 md. Vacciner dæmper dog indlæggelser mv., og sundhedsvæsen er ikke overbelastet.	Periodevise nationale nedlukninger lokalt/regionalt niveau, men også nationalt. Yderligere optrapning af kontaktreducerende tiltag, test og smitteopsporing mv. Periodevise rejserestriktioner (selektivt på lande/områder).

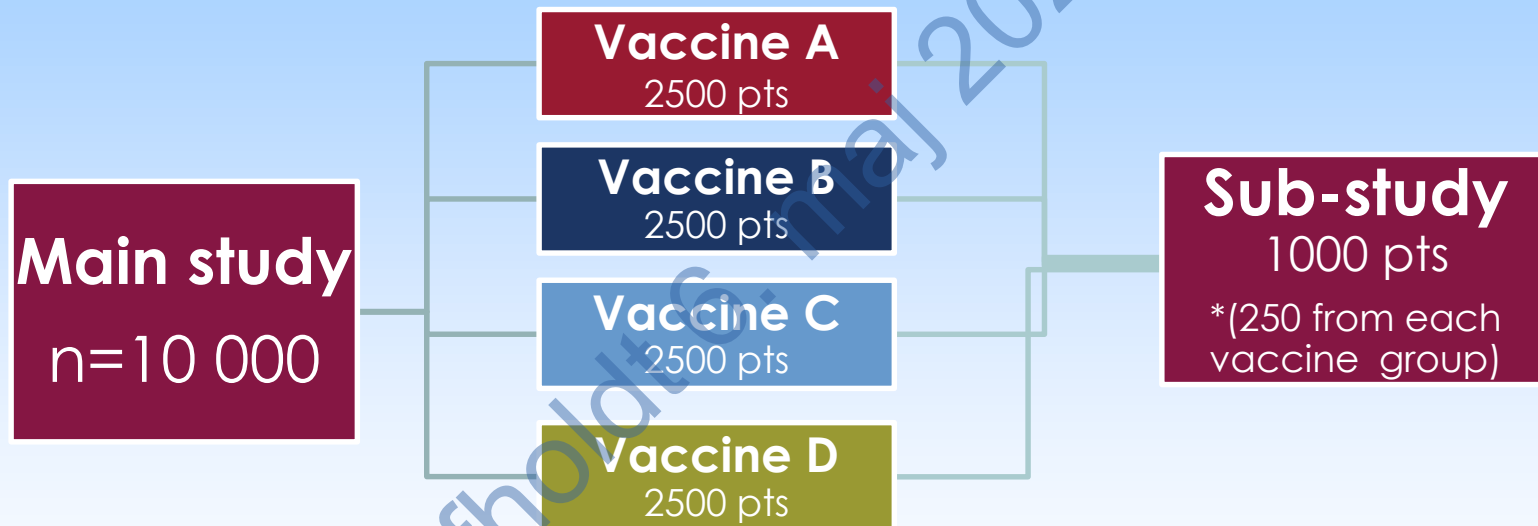
# VACCELERATE





# ENFORCE

Danish National Cohort Study of Effectiveness and Safety of SARS-CoV-2 vaccines

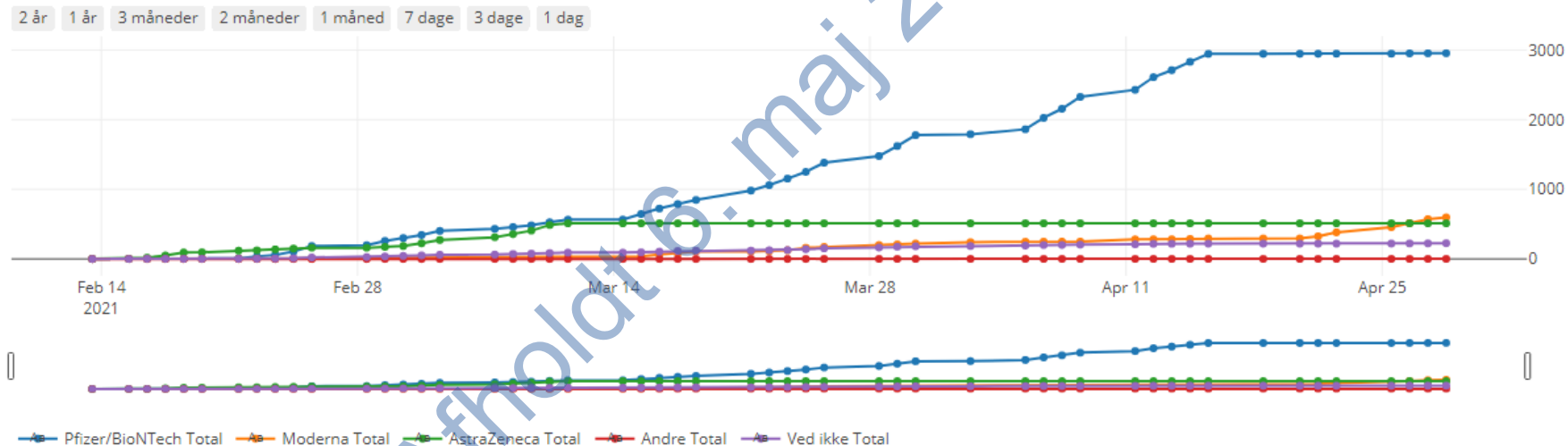


If additional vaccines become available, additional 2500 persons per vaccine and 250 in the sub-study can be included.



# ENFORCE

Danish National Cohort Study of



vaccine and 250 in the sub-study can be included.



# På langt sigt i DK

- Forebyggelse og håndtering af udbrud på linje med hvordan sæson influenza udbrud håndteres
- Det opbygges et pandemiberedskab
  - Det er ikke et spørgsmål om, men hvornår ...