

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V02210120

# Vaccinationsimmunologi ved SARS-CoV-2

Jannik Helweg-Larsen<sup>1</sup> & Thomas Benfield<sup>2</sup>

1) Infektionsmedicinsk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Infektionsmedicinsk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Amager og Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger 2021;183:V02210120

### HOVEDBUDSKABER

- Længden af immunitet efter SARS-CoV-2-infektion og vaccination er usikker
- Infektion medfører høj immunitet mod reinfektion og COVID-19, og hos de fleste robust persisterende B- og T-celleimmunitet.
- Vacciners effektivitet afhænger af neutraliserende antistoffer, som ikke medfører fuldstændig steriliserende immunitet, men kan give høj beskyttelse mod COVID-19.

Immunologisk hukommelse er central for udvikling af COVID-19-vacciner. De fleste virale infektioner medfører immunitet efter overstået infektion. Længden af immunitet varierer: Infektioner med viræmi giver langvarig antistofpersistens (f.eks. mæslinger > 65 år), mens virus, som primært inficerer slimhinder, ofte medfører få års målbare antistoffer [1]. SARS-CoV-2 inficerer primært epitel i luftveje og mave-tarm-kanalen, hvorimod viræmi ses mere sjældent.

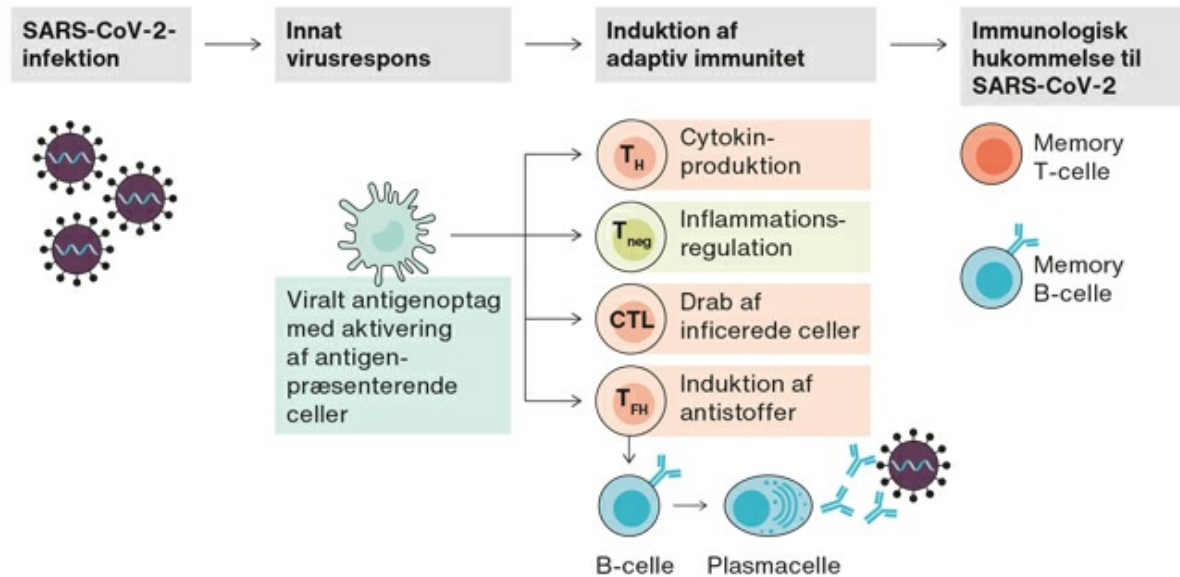
Reinfektion og immunologiske studier, med forbehold for kort observationstid, tyder på, at der opnås immunitet over for SARS-CoV-2. Reinfektionsrater efter overstået infektion var lave i fire store studier med en observationstid op til otte måneder: 0-33 pr. 10.000 risikodage for seropositive personer mod op til 200 pr. 10.000 risikodage for seronegative personer [2-5]. Ved et udbrud på et fiskeskib blev 85% af besætningen smittet, men tre fiskere med neutraliserende antistoffer efter tidligere infektion blev ikke smittet [6]. Meget få reinfektioner har ført til moderat til svær COVID-19, men studierne har primært omfattet yngre, raske individer uden komorbiditet. Før fremkomsten af de seneste SARS-CoV-2-varianter, har reinfektionsstudier således vist, at naturlig immunitet ikke altid medfører steriliserende beskyttelse, men høj immunitet mod reinfektion og endnu højere beskyttelse mod sygdom.

### IMMUNOLOGISK HUKOMMELSE

Immunologisk hukommelse medieres af B- og T-celler, som ved genkendelse af virale antigener bliver aktiverede og differentierede til at danne effektormolekyler og -celler, der kontrollerer primærinfektion. Hovedparten af den første bølge af virusspecifikke effektorceller dør (Figur 1). En mindre del differentieres til persisterende antistofdannende plasmaceller, og en større del differentieres til hvilende memory-B-celler, memory-CD4+ og CD8+-T-celler, som hurtigt kan reaktiveres. Overstået infektion medfører en kompleks og betydelig immunologisk hukommelse med modning af B-celle- og T-cellerespons, uafhængigt af antistoftitre [7]. Spikeproteinet, især det receptorbindende domæne (RBD), som er konserveret og høj immunogent, er det vigtigste mål for vaccination. S-protein er afgørende for viral entry, hvorfor blokade heraf kan reducere eller

forebygge infektion.

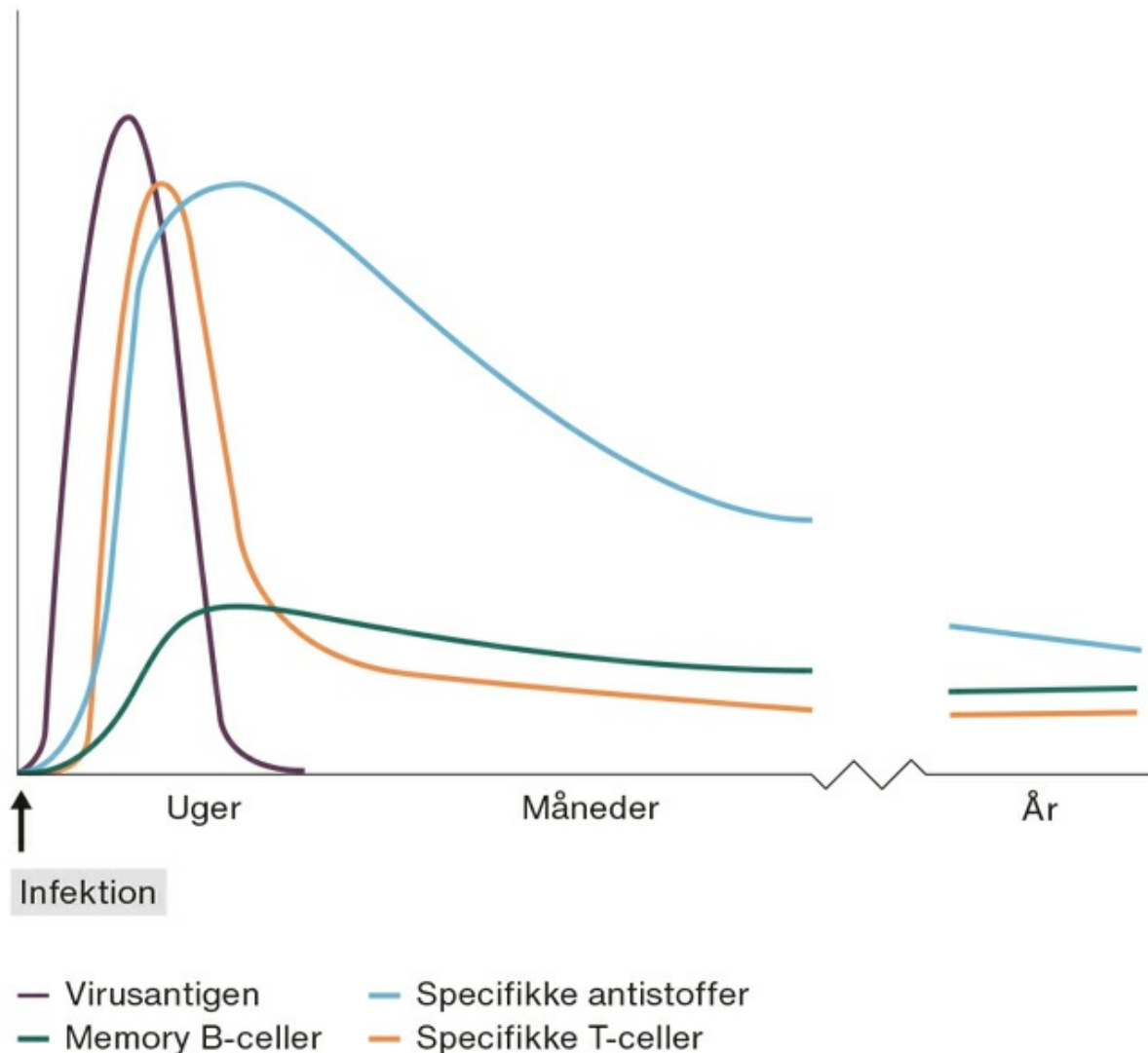
**FIGUR 1** Innat og adaptiv immunitet ved SARS-CoV-2.



Ved infektion udvikles der i kroppen et stigende niveau af immunglobulin (Ig)-G, IgM og IgA imod S-, RBD- og nukleoprotein (N)-antigener (Figur 2). Det initiale antistofniveau medfører serokonvertering efter 3-14 dages symptomer efterfulgt af faldende IgM- og IgA-niveau over få måneder. IgG-neutraliserende antistofniveauer falder oftest signifikant herefter. I enkelte studier har man observeret et hurtigere fald i antistofniveauer ved asymptomatisk/mild COVID-19 end ved svær infektion, hvorimod man i andre studier har påvist robust antistofdannelse uanset sværhedsgraden af COVID-19 [7-10]. I flere studier har man påvist persisterende IgG-antistoffer hos > 90% i > 6 måneder [10-11]. Endvidere kan memory spike/RBD-specifikke B-celler påvises i lang tid efter infektion [12]. De interindividuelle variationer i størrelse og kinetik af det primære antistof og T-cellerespons er meget store. Blandt serokonverterede kan der observeres over 100 fold forskelle i antistoftitre, hvorfor størrelsen af antistofrespons på individuelt niveau skal fortolkes forsigtigt [10].

**FIGUR 2** Antistofrespons ved SARS-CoV-2-infektion.

Respons-/antigenniveau

**T-cellerrespons ved infektion**

Intakt T-celleimmunitet er afgørende. Antiviral T-celleaktivering beror på antigenpræsenterende cellers præsentation af korte virale peptidepitoper for T-celler, som inducerer et primært T-cellerespons og sekundær dannelse af memory-T-celler. T-celler koordinerer det antivirale respons, støtter det B-cellemedierede immunrespons, begrænser viral replikation og fjerner inficerede celler. Efter både asymptomatisk, mild og svær SARS-CoV-2-infektion kan der påvises et bredt CD4- og CD8-T-cellerespons mod strukturelle og nonstrukturelle SARS-CoV-2-proteiner. T-celleresident memory celle ( $T_{rm}$ ) er en relativt nyopdaget og ikke cirkulerende, langlevende T-cellesubtype, der forbliver lokaliseret i væv, hvor den danner et lokalt antiviralt respons og clearance.

Ved severe acute respiratory syndrome (SARS) og Middle East respiratory syndrome kan virusspecifikke CD4<sup>+</sup> og CD8<sup>+</sup> beskytte mod sygdom selv i fravær af målbare antistoffer i plasma. Ved langtidsopfølgning af patienter med SARS-CoV har man trods begrænset antistofpersistens set langtids-T-cellerespons efter SARS i op til 17 år [13]. Vigtigheden af cellulær immunitet underbygges af studier af aber, hvor CD8<sup>+</sup>-T-celledepletion efter infektion medfører delvis ophævelse af den naturlige immunitet ved reeksposition for SARS-CoV-2. SARS-CoV-2-specifikke T-celler er påvist hos personer, hvor der ikke er fundet målbare antistoffer, og der er fundet bedre beskyttelse mod COVID-19 ved højt end ved lavt T-cellerespons [14, 15].

I adskillige undersøgelser er der fundet T-cellereaktivitet mod virale proteiner fra både SARS-CoV-1 og SARS-CoV-2 blandt raske personer *uden* tidligere infektion [16, 17]. I enkelte kohorter er der observeret krydsreaktive T-celler hos 20-40%. Det antages, at krydsreaktiviteten skyldes tidligere eksponering for andre humane coronavirus (HCoV), idet T-celleresponset er mest udtalt over for de homologe proteiner fra HCoV. I hvor høj grad præeksisterende krydsreagerende T-celler bidrager til immunitet er dog usikkert, idet de har lav aviditet imod SARS-CoV-2-antigener [18].

## VACCINATIONSIMMUNITET

Vacciners vigtigste mål er forebyggelse af sygdom. De sekundære mål er beskyttelse mod asymptomatisk infektion/kolonisering og derved reduktion af transmission.

Vacciners beskyttende effekt beror primært på induktion af specifikke neutraliserende antistoffer (NA). Ved immunisering af aber medfører cirkulerende NA beskyttelse mod SARS-CoV-2. Indgift af rekonvalescent polyklonalt IgG yder betydelig beskyttelse af SARS-CoV-2-naive aber [19]. Hvilket niveau af cirkulerende NA, der giver steriliserende immunitet eller beskyttelse mod sygdom, er uklart. Hos mange personer indeholder rekonvalescent plasma kun meget lave niveauer af NA, alligevel vil de fleste have RBD-specifikke memory-B-celler, der kan generere potente antivirale RBD-antistoffer [20].

De vigtigste prækliniske vaccineevalueringer kommer fra studier med aber. Hos rhesusaber medførte de to mRNA-vacciner bNT162b2 og mRNA-1273 antistofniveauer, der var højere end niveauerne blandt konvalescente og efter udsættelse for SARS-CoV-2 medførte beskyttelse mod nedre luftvejs-infektion samt kun kortvarig replikation i øvre luftveje [21, 22]. Ligeledes er der fundet steriliserende immunitet hos rhesusaber ved anvendelse af adenovirusvaccinen Ad26COVS1 og proteinvaccinen NVX-CoV2373 [23, 24]. Vaccination af aber med ChAdOx1 nCoV-19 medførte signifikant nedsat viral load i lungevæske og beskyttede mod nedre luftvejs-infektion efter udsættelse for SARS-CoV-2 [25]. I et studie af en DNA-vaccine var NA-niveau bedre korreleret med virusmængden i lungevæske end i næsepodninger, hvilket kan indikere, at opnåelse af høje NA-titre medfører god beskyttelse af de nedre luftveje, men i mindre grad forebyggelse af infektion og virusudskillelse i de øvre luftveje [26].

I fase 1-2-studier fokuseres der typisk på neutralisation og IgG-antistoftitre efter vaccination sammenlignet med antistofrespons hos konvalescente. Overordnet er der rimelig god korrelation mellem anti-RBD-IgG-respons og NA-titre. Ved de aktuelt undersøgte mRNA- og vektorbaserede vacciner opnås der neutraliserende titre, der er sammenlignelige med eller betydeligt højere end titre, der måles efter overstået COVID-19 (Tabel 1). Et primært Th2-cellerespons er associeret med lungeinfektion/inflammation efter inaktiveret SARS-CoV viral vaccination [27]. Derfor inducerer aktuelle vacciner præferentielt et Th1-cellerespons. Således medførte BNT162b2 aktivering af virusspecifikke CD4<sup>+</sup>- og CD8<sup>+</sup>-T-celler med induktion af cytokiner, der er associeret med Th1-respons. Ligeledes medfører mRNA-1273-vaccine primært et CD4-type 1-hjælpercellerespons.

TABEL 1 Immunologisk respons ved udvalgte vacciner.

Vaccine (producent)	Interval mellem vacciner, fase 3	Neutraliserende antistoftiter efter 1. dosis, GMT	Neutraliserende antistoftiter efter 2. dosis, GMT (spændvidde)	Konvalescenserum, neutraliserende antistoftiter, GMT (spændvidde)
<i>RNA-baseret</i>				
mRNA-1273 <sup>a</sup> (Moderna)	28 dage	18	654 (460-930)	158 (15-1.663)
BNT162b2 <sup>b</sup> (Pfizer/BioNTec)	21 dage	12-14 <sup>c</sup>	163-206 <sup>c</sup>	94
<i>Vektorbaseret</i>				
ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca/University of Oxford)	4-12 uger	23 <sup>c, d</sup>	218 (122-395) <sup>e, d</sup>	Opgivet i figur, stor spredning, ingen tal
Ad26COVS1 (Johnson&Johnson)	1 gang	212-310 <sup>h, c</sup>	-	522
CanSino	1 gang	18,3 <sup>e</sup>	-	-
Sputnik	21 dage	4,8 <sup>f</sup>	49,3 <sup>f</sup>	33
<i>Inaktiveret virus</i>				
BBIBP-CorV (SinoPharm)	28 dage	-	220 <sup>f</sup>	-
<i>Nanopartikler</i>				
NVX-CoV2373 (Novavax)	21 dage	103 <sup>g</sup>	3.906 (2.555-5.970) <sup>g, c</sup>	984 (579-1.671)

50 = 50%; 80 = 80%; 99 = 99%; GMT = geometric mean titre; MNA = microneutralisation assay; PRNT = plaque reduction neutralisation titre; WT = wild-type.

a) PRNT<sub>50</sub>.

b) 50% SARS-CoV-2 neutralising GMT.

c) Aldersafhængigt, lavest respons hos ældre personer.

d) MNA<sub>80</sub> GMT.

e) WT virus neutralisation assay GMT.

f) MNA<sub>50</sub> GMT.

g) MNA<sub>99</sub> GMT.

h) WT virus neutralisation assay GMT.

En direkte sammenligning mellem de forskellige vaccintyper er vanskelig pga. forskelle i immunologiske metoder, forsøgspersonernes karakteristika og begrænsede data for T-cellerespons (Tabel 1).

Sekretorisk IgA er den dominerende antistofisotype i mucosa, hvorimod IgG er det primære antistof i de nederste luftveje. I modsætning til intramuskulære vacciner medfører vacciner, der indgives direkte til mucosa, et robust sekretorisk IgA- og T<sub>RM</sub>-respons [28]. Flere intranasale/orale vacciner (primært levende svækkede eller vektorbaserede) er under udvikling med henblik på induktion af et stærkt mucosaimmunforsvar, som potentielt vil kunne medføre steriliserende immunitet i både øvre og nedre luftveje. I hvilken grad sekretorisk IgA er nødvendig for mucosaimmunitet, er imidlertid uklart. Memory-B-celler i mucosa kan hurtigt danne antistoffer, endvidere kan n-IgG transporteres lumbalt og giver ved human papillomvirus intramuskulær vaccination beskyttelse via transcytose og transsudation [29].

## VACCINATIONSEFFEKT OG VACCINATIONSLÆNGDE

Der foreligger endnu ingen sikre immunologiske korrelater for effektiviteten SARS-CoV-2-vaccine. I de to mRNA-vaccinestudier var det primære endepunkt klinisk sygdom; asymptomatiske infektioner blev ikke registreret systematisk. Dog blev der i Modernas studie analyseret polymerasekæde (PCR)-podninger ved første og anden vaccinations-/placebodosis. Blandt personer, der var seronegative ved første vaccination, var 14 af de vaccinerede og 38 i placebogruppen PCR-positive for SARS-CoV-2 uden at have COVID-19-symptomer ved anden vaccination. Overordnet falder vaccinationsresponsen med alderen og medfører lavere serokonverteringsrater, lavere totalt IgG-niveau og lavere NA-niveauer hos ældre end hos yngre personer. Data for vaccinationsrespons og -effekt ved immundefekttilstande er ikke tilgængelige endnu, men det bliver afgørende at identificere surrogatmarkører for vaccinationsbeskyttelse. Høje NA-niveauer er afgørende, men det har været vanskeligt at fastsætte sikre tærskler herfor på grund af stor variation i antistofrespons på individniveau, kompleksiteten i B- og T-cellerespons, forskelle mellem de forskellige vacciners antistof-assays og det indtil videre begrænsede antal af COVID-19-tilfælde i fase 3-studierne.

Længden af antistofvarighed efter vaccination og dermed potentielt behov for boostervaccinationer er ukendt. Det er dog lovende, at der er rapporteret om robuste antistofniveauer seks måneder efter mRNA-1273 (Moderna)-vaccination og dermed håb om langvarig immunitet [30]. Uanset om en vaccine ikke yder fuldstændig antistofmedieret steriliserende immunitet, er det vigtigste mål at begrænse udbredelsen af SARS-CoV-2 til de nedre luftveje og dermed beskytte mod sygdom. Selv i fravær af målbare antistoffer vil sygdomsbeskyttelse potentielt kunne opnås via vaccineinducerede memory-CD4+ og CD8+-T-celler og RBD-specifikke memory-B-celler, der kan generere anamnesticke NA. Formodentlig vil overstået infektion og vaccination hos mange medføre længerevarende beskyttelse mod COVID-19, men vil ikke helt kunne forhindre infektion. Den seneste tids spredning af SARS-CoV-2-spike-varianter som B.1.351 fra Sydafrika, der via antistof-escape kan medføre partiel resistens for NA efter vaccination eller tidligere infektion, er bekymrende. Beskyttelse mod sådanne varianter vil potentielt kræve vacciner, der inducerer høje niveauer af NA som buffer mod nedsat følsomme varianter, og som løbende kan modificeres/optimeres til at være virksomme mod fremtidige escape-antigenvarianter.

**Korrespondance** *Jannik Helweg-Larsen.*

E-mail: [Jannik.Helweg-Larsen@regionh.dk](mailto:Jannik.Helweg-Larsen@regionh.dk)

**Antaget** 16. februar 2021.

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 15. marts 2021.

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

**Referencer** findes i artiklen på ugeskriftet.dk

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2021;183:V02210120

## SUMMARY

### Vaccination immunology in SARS-CoV-2

Jannik Helweg-Larsen & Thomas Benfield

Ugeskr Læger 2021;183:V02210120

The duration of immunity after SARS-CoV-2 infection or vaccination is uncertain, but major advances have been made in the understanding of SARS-CoV-2 B- and T-cell protection. In this review, key data from studies of re-infection as well as B- and T-cell immunity after infection and vaccination are presented.

## REFERENCER

1. Cohen JI, Burbelo PD. Reinfection with SARS-CoV-2: implications for vaccines. *Clin Infect Dis* (online 18. dec 2020).
2. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Malek JA et al. Assessment of the risk of SARS-CoV-2 reinfection in an intense re-exposure setting. *medRxiv* (preprint 28. sep 2020).
3. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE et al. Antibody status and incidence of SARS-CoV-2 infection in health care workers. *New Eng J Med* 2021;384:533-40.
4. Hanrath AT, Payne BAI, Duncan CJA. Prior SARS-CoV-2 infection is associated with protection against symptomatic reinfection. *J Infect* (online 26. dec 2020).
5. Hall V, Foulkes S, Charlett A et al. Do antibody positive healthcare workers have lower SARS-CoV-2 infection rates than antibody negative healthcare workers? *medRxiv* (preprint 19. jan 2021).
6. Addetia A, Crawford KHD, Dingens A et al. Neutralizing antibodies correlate with protection from SARS-CoV-2 in humans

- during a fishery vessel outbreak with a high attack rate. *J Clin Microbiol* 2020;58:e02107-20.
7. Dan JM, Mateus J, Kato Y et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* 2021;371:eabf4063.
  8. Ibarrondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D et al. Rapid decay of anti-SARS-CoV-2 antibodies in persons with mild Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:1085-7.
  9. Röltgen K, Powell AE, Wirz OF et al. Defining the features and duration of antibody responses to SARS-CoV-2 infection associated with disease severity and outcome. *Sci Immunol* 2020;5:eabe0240.
  10. Rodda LB, Netland J, Shehata L et al. Functional SARS-CoV-2-specific immune memory persists after mild COVID-19. *Cell* 2021;184:169-183.e17.
  11. Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P et al. Humoral immune response to SARS-CoV-2 in Iceland. *N Engl J Med* 2020;383:1724-34.
  12. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature* (online 18. jan 2021).
  13. Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature* 2020;584:457-62.
  14. Wyllie D, Mulchandani R, Jones HE et al. SARS-CoV-2 responsive T cell numbers are associated with protection from COVID-19: a prospective cohort study in keyworkers. *medRxiv* (preprint 4. nov 2020).
  15. Braun J, Loyal L, Frentsch M et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature* 2020;587:270-4.
  16. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and enexposed individuals. *Cell* 2020;181:1489-501.e15.
  17. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell* (online 14. aug 2020).
  18. Bacher P, Rosati E, Esser D et al. Low avidity CD4+ T cell responses to SARS-CoV-2 in unexposed individuals and humans with severe COVID-19. *Immunity* 2020;53:1258-71.
  19. McMahan K, Yu J, Mercado NB et al. Correlates of protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature* (online 4. dec 2020).
  20. Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature* 2020;584:437-42.
  21. Corbett KS, Flynn B, Foulds KE et al. Evaluation of the mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2 in nonhuman primates. *N Engl J Med* 2020;383:1544-55.
  22. Vogel AB, Kanevsky I, Che Y et al. A prefusion SARS-CoV-2 spike RNA vaccine is highly immunogenic and prevents lung infection in non-human primates. *bioRxiv* (preprint 8. sep 2020).
  23. Guebre-Xabier M, Patel N, Tian JH et al. NVX-CoV2373 vaccine protects cynomolgus macaque upper and lower airways against SARS-CoV-2 challenge. *Vaccine* 2020;38:7892-6.
  24. Mercado NB, Zahn R, Wegmann F et al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature* 2020;586:583-8.
  25. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature* 2020;586:578-82.
  26. Yu J, Tostanoski LH, Peter L et al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Science* 2020;369:806-11.
  27. Tseng C Te, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N et al. Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. *PLoS One* 2012;7:e35421.
  28. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F et al. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol* 2020;20:615-32.
  29. Baumgarth N, Nikolich-Zugich J, Lee FE-H, Bhattacharya D. Antibody responses to SARS-CoV-2: let's stick to known knowns. *J Immunol* 2020;205:2342-50.
  30. Widge AT, Roupheal NG, Jackson LA et al. Durability of responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:80-2.