

COVID-19 VAKSINASJONSPROGRAMMET

Delsvar på Oppdrag 49

**Vurdering av oppfriskningsdose til
aldersgruppen 18-64 år**

26.11.2021



Merket tekst i grått er skjult i offentlig versjon på grunn av konfidensielt innhold ihht
offentlighetsloven §14 og 15

Innhold

1	Bakgrunn	3
2	Folkehelseinstituttets anbefaling	3
3	Folkehelseinstituttets vurdering av kunnskapsgrunnlaget	6
	Vurdering.....	6
	Kunnskapsgrunnlaget.....	10
4	Status for pandemien i Norge	10
4.1	Smittesituasjonen i befolkningen.....	10
4.2	Sykehusinnleggelser	11
4.3	Vaksinasjonsstatus blant sykehusinnlagte pasienter	12
4.4	Risikovurdering for neste måneder.....	13
4.5	Vaksinasjonsdekning	14
5	Effekt og sikkerhet etter vaksinasjon	16
5.1	Aldersgruppe 18-64 år - uten alvorlig svekket immunforsvar.....	16
5.2	Personer med alvorlig svekket immunrespons	27
6	Regulatoriske forhold	38
7	Logistikk.....	38
8	Andre lands anbefalinger	38
9	Interesse for oppfriskningsdose i befolkningen	40
10	Globalt perspektiv	41
11	Immunrespons etter oppfriskningsdose og etter gjennomgått infeksjon	42

1 Bakgrunn

Det foreligger allerede anbefaling om oppfriskningsdose til eldre fra og med 65 års alder og sykehjemsbeboere, i tillegg til helsepersonell som over tid har kontakt med pasienter med særlig høy risiko for alvorlig forløp av covid-19.

I tråd med det som er kommunisert fra regjeringen planlegger FHI nå for oppfriskningsdoser til den øvrige deler av befolkningen i løpet av 2022. Det er nødvendig med tidlig planlegging, men det må også gjøres en grundig nytte-risikovurdering ved utvidelser av anbefalingen om oppfriskningsdoser i koronavaksinasjonsprogrammet.

Nytte-risiko-vurderinger rundt behov for oppfriskningsdose vil bygge på kunnskap om varigheten av beskyttelse mot smitte og alvorlig sykdom blant fullvaksinerte, effekt og sikkerhet av oppfriskningsdose, smittesituasjonen og hvilken vaksinasjonsstrategi som er mest effektiv for å håndtere epidemien.

Folkehelseinstituttet har i denne vurderingen sett på behov for oppfriskningsdose i aldersgruppen 18-64 år med eller uten risikofaktorer for alvorlig forløp av covid-19.

2 Folkehelseinstituttets anbefaling

Folkehelseinstituttet anbefaler at alle personer 45 år og eldre, samt personer 18 år og eldre med underliggende medisinske helsetilstander som gir høy risiko for alvorlig forløp av covid-19 (prioriteringsgruppe 4), tilbys en oppfriskningsdose 6 måneder etter siste dose i primærvaksinasjonsserien. Rekkefølge for vaksinasjon bør legges opp slik at de som har ventet lengst blir prioritert først, og tilbudet bør ikke gå på bekostning av vaksinasjon av aldersgruppen 65 år og eldre. Anbefalingen om oppfriskningsdose vil kunne utvides til å omfatte yngre voksne på et senere tidspunkt avhengig av smittesituasjon eller økt kunnskap.

Etter gjenåpning av samfunnet, er vi inne i en periode med økende smitte. Det har vært en oppgang i antall meldte tilfeller siste fem uker, og foregående uke var smittetallet på det høyeste per uke så langt i pandemien. Antall sykehusinnleggelser har også vært økende. Blant de fullvaksinerte som er innlagt på sykehus er medianalderen fortsatt høy, og over 70 % har underliggende medisinske tilstander som øker risikoen for alvorlig forløp av covid-19. Mange av disse anbefales nå oppfriskningsdose (65 år og eldre) eller 3.dose i primærserien (alvorlig immunsvekkede). Det kan se ut til at økningen i smitte og sykehusinnleggelser blant de over 75 år som har mottatt 3 doser (enten oppfriskningsdose eller 3.dose) flater noe ut, som kan være tegn til en begynnende effekt av en ekstra dose i denne aldersgruppen.

Vi vet ikke hvordan epidemien vil utvikle seg videre. Modelleringer viser at den ventede vinterbølgen kan bli alt fra relativt begrenset til en alvorlig utfordring for helsetjenesten og befolkningen. God etterlevelse av rådene om å holde seg hjemme når man er syk er avgjørende for å begrense vinterbølgen. I tillegg vil høy vaksinasjonsdekning for de to første dosene og oppfriskningsdoser for å opprettholde høy beskyttelse mot alvorlig sykdom også bidra. Samlet kan disse to tiltakene være nok til å hindre en betydelig covid-19-belastning på sykehusene gjennom vinteren.

Vaksinasjonsdekningen i Norge er svært høy, og i underkant av 90 % av den voksne befolkningen er vaksinert med to doser. En av tre over 65 år er vaksinert med oppfriskningsdose, og etter regjeringens anmodning om at kommunene skal ha tilbudt alle over 65 år oppfriskningsdose før jul, vil opptaket sannsynligvis raskt øke blant de eldste. De viktigste årsakene til at befolkningen har valgt å vaksinere

seg med de to første dosene er å bidra til mindre smitte i samfunnet, unngå å bli syk selv og å unngå og smitte sine nærmeste. Det er over 80 % av befolkningen som sier det er svært/nokså sannsynlig at de takker ja dersom de blir tilbudt en oppfriskningsdose. Det er de eldste og de med høyest utdanning som er mest positive.

De aller fleste fullvaksinerte voksne under 65 år er godt beskyttet mot selv å bli alvorlig syke, selv et halvt år etter andre dose, uavhengig av alder og helsetilstand. Aldersgruppen er også fortsatt relativt godt beskyttet mot å bli smittet og mot å få mild sykdom med koronaviruset. Vaksinene beskytter imidlertid ikke fullstendig og noen vil kunne bli syke. Ved høyt smittepress i samfunnet vil et høyere antall voksne under 65 år kunne bli alvorlig syke, selv om beskyttelsen mot alvorlig sykdom i utgangspunktet er god for de fleste. Fullvaksinerte vil i tillegg kunne bli smittet, og både de som har symptomer og i mindre grad også de som ikke har symptomer kan smitte videre til eldre og andre sårbare personer.

Risikoen for alvorlig forløp av covid-19 er høyere ved økende alder og blant personer med underliggende sykdom. Selv om det foreløpig ikke er data som tyder på at beskyttelsen mot alvorlig sykdom faller over tid blant de under 65 år, er kunnskapsgrunnlaget om beskyttelse i undergrupper av denne befolkningen (i eldre aldersgrupper og blant de med underliggende sykdommer) svært begrenset. Studier som har undersøkt immunrespons, viser at unge voksne oppnår høyere nivåer av antistoffer og cellulære responser etter andre dose enn eldre, som sannsynligvis innebærer kortere varighet av beskyttelse med økende alder. Dette bekreftes også i studier på effekt som har antydning fallende grad av beskyttelse mot alvorlig sykdom blant de over 65 år 5-6 måneder etter andre dose, og at beskyttelsen faller raskere blant de over 65 år med underliggende sykdommer. Selv om vaksinasjon induserer hukommelsesceller som vil bidra til å opprettholde deler av immunresponsen over tid, vil det på grunn av et høyt smittepress og ved eksponering for høye virusmengder, ikke nødvendigvis være nok til å forhindre smitte og sykdom, særlig med økende alder. Det er rimelig å anta at den tendensen vi ser med lavere grad av beskyttelse blant de over 65 år over tid, også vil gjelde for personer under 65 år etter hvert. Økt påvisning av smitte blant fullvaksinerte under 65 år kan være et tidlig tegn på at beskyttelsen mot alvorlig sykdom også vil gå ned. Etter hvert som flere land tilbyr oppfriskningsdose til de under 65 år, vil det være sparsomt med data på risiko for alvorlig sykdom etter to doser. Hvis vi skal vente på kunnskapen rundt dette fra egne data og enkelte andre land, vil vi kunne risikere at flere middelaldrende voksne blir alvorlig syke dersom et høyt smittepress vedvarer gjennom vinteren.

Det er nå flere studier som viser at en oppfriskningsdose øker graden av beskyttelse mot smitte og mot å bli alvorlig syk i alle aldersgrupper av voksne. Oppfølgingstiden i studiene som har evaluert beskyttelse etter oppfriskningsdose er kort, og varigheten av beskyttelsen er usikker, men det er sannsynlig at beskyttelsen mot de ulike utfallene vil vare minst like lenge som etter den andre dosen.

Unge og friske personer har et immunforsvar som responderer godt på vaksinasjon. Dette innebærer også noe høyere frekvens av de vanlige vaksinebivirkningene sammenliknet med eldre og syke. De kliniske studiene med Comirnaty og Spikevax tyder ikke på andre bivirkninger etter en oppfriskningsdose enn det som tidligere er kjent for de to første dosene. Rapporter fra Israel som startet oppfriskningsvaksinasjon med Comirnaty i midten av juli 2021 tyder i samme retning. I USA, Storbritannia og Israel er det til sammen satt rundt 55 millioner oppfriskningsdoser med koronavaksine. Kunnskapen om eventuelle sjeldne og alvorlige bivirkninger etter koronavaksine, for eksempel peri-/myokarditt, er allikevel foreløpig begrenset. Sjeldne og hittil ukjente bivirkninger på sikt kan ikke utelukkes. Usikkerheten rundt eventuelle bivirkninger på sikt gjør at det er viktig at vaksineringsen først og fremst skjer der det er størst behov. Anbefaling om oppfriskningsdose til de under 45 år der den individuelle nytten anses å være lav, vil kunne redusere tilliten til vaksinen og til

vaksinasjonsprogrammet dersom det dukker opp hittil ukjente bivirkninger, eller hvis for eksempel peri-/myokarditt viser seg å være vanligere forekommende etter en oppfriskningsdose enn etter de to første dosene.

Gitt det manglende kunnskapsgrunnlaget om sikkerhet ved oppfriskningsdose på lang sikt er det vanskelig å gjøre en god individuell nytte-risiko-vurdering for yngre voksne. Sannsynligheten for alvorlig sykdom blant fullvaksinerte personer under 45 år er svært lav, og det er høyst usikkert om det foreligger et behov for bedre beskyttelse for individet. Mild gjennombruddsinfeksjon blant friske og unge fullvaksinerte vil kunne bidra til å friske opp beskyttelsen, men kunnskapen er begrenset. Det kan ikke utelukkes at en gjennombruddsinfeksjon blant fullvaksinerte friske under 45 år vil kunne gi alvorlig sykdom, men dette vil være svært sjeldent. En utsettelse av tilbud om oppfriskningsdose til de under 45 år vil ha liten praktisk betydning siden det for de aller fleste i denne aldersgruppen ikke vil ha gått mer enn 6 måneder siden andre dose før ut på nyåret. Å avvente vil gi tid til å innhente mer erfaring om sikkerhet fra andre land som Israel og USA som tilbyr oppfriskningsdose til unge voksne. I tillegg er det viktig at kommunene fokuserer på vaksinasjon av de eldre aldersgruppene først. Hvis behovet for en oppfriskningsdose med vaksine til de under 45 år skulle bli tydelig på et senere tidspunkt, har Norge som del av beredskapsplanen god tilgang til vaksine og god kapasitet for vaksinasjon i kommunene. Beskyttelse etter oppfriskningsdose vil også inntre raskt etter vaksinasjon hos yngre som allerede er grunnvaksinerte.

Det er svært høy oppslutning om vaksinasjon i Norge, og nesten 90 % av den voksne befolkningen er vaksinert med to doser. I mange lav- og mellominntektsland er andelen som har fått tilgang til én vaksinedose svært lav. Det er etisk utfordrende at det er en slik skjevfordeling av vaksinedoser. Lav vaksinasjonsdekning i andre land vil i tillegg kunne medføre at viruset får grobunn og kan utvikle seg til nye virusvarianter som på sikt kan utfordre beskyttelsen oppnådd gjennom vaksinasjon.

Samtidig fremhever det europeiske smittevernbyrået (ECDC) behovet for å innføre smitteverntiltak for å få ned smitten i Europa, i kombinasjon med utrulling av oppfriskningsdose til voksne 6 måneder etter siste dose i primærserien. ECDC oppfordrer alle europeiske land, også de med høyest vaksinasjonsdekning, å vurdere å tilby oppfriskningsdose til de over 40 år, og da med prioritet til eldre og sårbare med høyest risiko for alvorlig sykdom.

Personer med medisinske tilstander som gir høy risiko for alvorlig forløp av covid-19 (prioriteringsgruppe 4) ble prioritert tidlig for grunnvaksinasjon på lik linje med aldersgruppen 65-74 år. Gruppen inkluderer de organtransplanterte, de med immunsvikt, hematologisk kreftsykdom siste fem år, pågående eller nylig avsluttet behandling mot kreft, nevrologiske sykdommer eller muskelsykdommer som medfører nedsatt hostekraft eller lungefunksjon, Downs syndrom, kronisk nyresykdom eller betydelig nedsatt nyrefunksjon. De med alvorlig svekket immunforsvar vil selv etter en 3. dose i primærserien ha lavere immunrespons og lavere grad av beskyttelse enn immunfriske individer, og har behov for oppfriskningsdose for å øke beskyttelsen mot infeksjon og alvorlig sykdom. For den resterende delen av gruppen, vil selv en mild infeksjon kunne gi alvorlige følger. Siden vaksineeffekt mot smitte avtar også for de yngre aldersgruppene, vil denne gruppen kunne ha nytte av en oppfriskningsdose.

Folkehelseinstituttet anbefaler at alle personer 45 år og eldre, samt personer 18 år og eldre med underliggende medisinske helsetilstander som gir høy risiko for alvorlig forløp av covid-19 (prioriteringsgruppe 4), tilbys en oppfriskningsdose 6 måneder etter siste dose i primærvaksinasjonsserien. Rekkefølge for vaksinasjon bør legges opp slik at de som har ventet lengst blir prioritert først. Dette vil i stor grad ivareta at de eldste og sykeste prioriteres tidligst. Det er viktig at en utvidelse av anbefaling om oppfriskningsdose til personer under 65 år ikke fører til at vaksinering

av de som er 65 år og eldre nedprioriteres, da denne gruppen har høyest behov for økt beskyttelse nå. Det vil også være viktig å minne befolkningen om å fortsatt følge de basale smittevernrådene om god hygiene og å holde seg hjemme ved symptomer. Dette gjelder også for fullvaksinerte og for de som er vaksinert med en oppfriskningsdose.

Anbefalingen om oppfriskningsdose vil kunne utvides til å omfatte yngre voksne på et senere tidspunkt avhengig av smittesituasjon eller økt kunnskap. Folkehelseinstituttet vil foreta en ny vurdering av behov for oppfriskningsdoser til flere grupper i januar 2022.

3 Folkehelseinstituttets vurdering av kunnskapsgrunnlaget

Spørsmål: Skal personer i aldersgruppen 18-64 år med underliggende tilstander som gir høy risiko for alvorlig sykdomsforløp av covid-19, og personer i aldersgruppen 45-64 år med underliggende sykdommer/helsetilstander med moderat risiko for alvorlig forløp (prioriteringsgruppe 4-6) tilbys en oppfriskningsdose med koronavaksine?

Problem: Sykdomsbyrde av covid-19, vedvarende smittespredning til tross for høy vaksinasjonsdekning, fallende beskyttelse etter vaksinasjon.

Tiltak: Tilbud om oppfriskningsdose med mRNA vaksine (boosterdose) 6 måneder etter andre dose.

Vurdering

Ønskede effekter

Hvor vesentlig er de ønskede effektene av en oppfriskningsdose?

- Dokumentasjon: Kapittel 5 Effekt og sikkerhet etter vaksinasjon.
- Vurdering:
 - Oppfriskningsdose med mRNA-vaksine (Comirnaty eller Spikevax) gir en tydelig økning av antistoffnivåer sammenliknet med responsen etter 2 doser både mot villtypevirus, beta- og deltavarianten. Varigheten av økt antistoffnivå er foreløpig ikke kjent. Det foreligger ikke informasjon om cellulære immunresponser etter oppfriskningsdose. Det er ikke definert et immunologisk korrelat til beskyttelse, det vil si hvilket nivå av antistoffer eller immunceller som må til for å få tilstrekkelig beskyttelse. Graden av beskyttelse og behovet for oppfriskningsdose kan derfor ikke vurderes på grunnlag av antistoffnivåer og immundata alene.
 - Det foreligger foreløpig begrenset noe dokumentasjon med kort oppfølgingstid på klinisk effekt av å gi en oppfriskningsdose.
 - Foreløpige data fra en klinisk studie med Comirnaty som oppfriskningsdose, indikerer økt beskyttelse mot symptomatisk covid-19 med deltavarianten blant personer 16 år og eldre etter en oppfølgingstid på 2,5 måneder.
 - Overvåkingsdata fra Israel tyder på lavere forekomst av infeksjon og alvorlig sykdom i alle aldersgrupper blant de som har fått oppfriskningsdose med Comirnaty, og at en oppfriskningsdose gir minst like god beskyttelse mot infeksjon, alvorlig sykdom og død som det vist kort tid etter andre dose. Beskyttelsesnivået mot alvorlig sykdom etter oppfriskningsdosen ser ikke ut til å være avhengig av alder eller underliggende sykdom. En studie fra Storbritannia viser høy grad av beskyttelse mot infeksjon etter en oppfriskningsdose med Comirnaty blant de over 50 år.
 - Oppfølgingstiden i studiene som har evaluert beskyttelse etter oppfriskningsdose er kort, og varigheten av beskyttelsen er usikker, men det er sannsynlig at beskyttelsen mot de ulike utfallene vil vare minst like lenge som etter den andre dosen.

- Erfaringsgrunnlaget med en tredje og fjerde dose til immunsupprimerte (særlig pasienter med autoimmune sykdommer, dialysepasienter og organtransplanterte) viser at en ekstra dose gjør at flere vil få målbare antistoffer, og at nivået av antistoffer vil øke.
- For den resterende delen av prioriteringsgruppe 4, vil selv en mild infeksjon kunne gi alvorlige følger. Siden vaksineeffekt mot smitte avtar også for de yngre aldersgruppene, vil denne gruppen kunne ha nytte av en oppfriskningsdose.
- Det foreligger ikke data på klinisk effekt av en oppfriskningsdose til immunsupprimerte.
- Data fra Israel og Storbritannia, og kliniske studier fra Pfizer og Moderna, tyder på at en oppfriskningsdose vil gjenopprette beskyttelsen mot infeksjon oppnådd etter andre dose. Dette ses også for alvorlig sykdom i israelske data. Det er usikkert hvor lenge en slik beskyttelse vil vare, men det er sannsynlig at varigheten vil være minst like lang som etter andre dose. Det er sannsynlig at en oppfriskningsdose vil øke beskyttelse mot infeksjon og videre smitte, men hvor mye det vil redusere smittespredningen i samfunnet er foreløpig usikkert. Det er også usikkert hvor mye bedre beskyttelsen mot alvorlig sykdom vil være etter en oppfriskningsdose, særlig blant unge og friske individer, da beskyttelsen her allerede er svært høy også lang tid etter andre dose.
- Personer med alvorlig svekket immunforsvar vil selv etter en 3.dose i primærserien ha lavere immunrespons og lavere grad av beskyttelse enn immunfriske individer. Det er sannsynlig at en oppfriskningsdose vil kunne øke graden av beskyttelse både mot infeksjon og alvorlig sykdom.

Uønskede effekter

Hvor vesentlig er de uønskede effektene av en oppfriskningsdose?

- Dokumentasjon: Kapittel 5 Effekt og sikkerhet etter vaksinasjon.
- Vurdering:
 - Det foreligger foreløpig begrenset publisert informasjon om sikkerhet ved oppfriskningsvaksinasjon.
 - Det er foreløpig gitt omtrent 55 millioner oppfriskningsdoser i Israel, Storbritannia og USA. Erfaringer så langt tilsier at sikkerhetsprofilen ligner den som er observert etter dose 2. I de kliniske studiene ble det observert mer hyppig forekomst av forbigående hovne/ømme lymfekjertler etter oppfriskningsdose enn etter dose 2.
 - Studiene er ikke store nok til å kunne vurdere sjeldne bivirkninger, eller bivirkninger som oppstår etter lang tid. Teoretisk er det imidlertid liten grunn til å tro at revaksinasjon vil gi andre bivirkninger enn det som er kjent fra det primære vaksinasjonsregimet.
 - Data fra registerstudier og spontanrapporteringssystemer i flere land antyder at myokarditt oftere oppstår etter andre dose enn etter første, og oftere hos yngre menn. Det er i USA og Israel rapportert om noen få tilfeller av myokarditt etter oppfriskningsdose. Det er foreløpig uavklart hvor stor risikoen for myokarditt etter oppfriskningsdose er, spesielt blant yngre.
 - Det er få studier som har undersøkt sikkerhet ved bruk av en tredje eller fjerde vaksinedose til immunsupprimerte pasienter. Studiene som er gjort har ikke vist noen alvorlige bivirkninger på kort sikt. Stor sett får immunsupprimerte milde og moderate bivirkninger. Studiene er imidlertid små, og oppfølgingstiden kort slik at risikoen for sjeldne bivirkninger som kommer etter lang tid ikke er mulig å si noe om.
 - Generelt sett er forekomsten og graden av bivirkninger etter vaksinasjon med lavere blant eldre enn yngre, og lavere blant immunsupprimerte enn immunfriske.
- Oppsummering: Det er sannsynlig at en oppfriskningsdose vil gi de samme bivirkninger som er beskrevet etter første og andre dose, men kunnskapen er begrenset. Risiko for myokarditt ser

ut til å være høyere etter dose 2 enn etter dose 1, særlig blant yngre menn, med det er foreløpig uavklart om det kan være en dose-respons-effekt som kan føre til ytterligere økt risiko etter en oppfriskningsdose. Det er ikke kjent om det forskjell på vaksinene. På gruppenivå er det sannsynlig at risikoen for alvorlige bivirkninger er begrenset.

Vekting av ønskede og uønskede effekter

- Vurdering:
 - For personer 18 år og eldre med underliggende medisinske helsetilstander som gir høy risiko for alvorlig forløp av covid-19 (prioriteringsgruppe 4) er det sannsynlig at de ønskede effektene veier opp for de uønskede effektene
 - For immunfriske personer over 45 år er det sannsynlig at de ønskede effektene veier opp for de uønskede effektene
 - For de yngre aldersgruppene, og særlig menn, er det mer usikkert om de ønskede effektene veier opp for de uønskede effektene.

Akseptabilitet

Globalt perspektiv

- Dokumentasjon: Kapittel 10 Globalt perspektiv.
- Vurdering:
 - En videre global pandemi med knapphet på vaksiner vil gi økt risiko for at nye varianter kan oppstå, som igjen kan bli globalt dominerende og også ramme Norge.
 - Strategiske føringer fra Verdens helseorganisasjon med hensyn på vaksinefordeling tilsier at grunnvaksinering med 2 doser vaksine i alle land bør prioriteres foran revaksinasjon, med mindre fallende immunitet eller mangel på beskyttelse som følge av at nye varianter gjør seg gjeldende.
 - Norge må fortsette å jobbe internasjonalt for tilgang, etterspørsel og økt produksjon av koronavaksiner, samt å fortsette å donere de dosene vi selv kan avstå.
- Tiltaket har etiske problematiske sider i en global kontekst, men disse vil bli mindre jo mer begrenset gruppe som anbefales en oppfriskningsdose.

Er tiltaket akseptabelt for interessegruppene?

- Dokumentasjon: Kapittel 9 Interesse for oppfriskningsdose i befolkningen.
- Vurdering:
 - På spørsmål om man vil takke ja til tilbud om oppfriskningsdose dersom myndighetene anbefaler det, svarte 83% at det er sannsynlig/nokså sannsynlig at de ville takket ja.
- Det er ikke foretatt spesifikke spørreundersøkelser blant pasientgrupper med sykdommer/tilstander som gjør at de er i en risikogruppe for alvorlig forløp av covid-19, men undersøkelsen gjort i den generelle befolkningen antyder at det er en positiv holdning til eventuelle oppfriskningsdoser.

Er det mulig å gjennomføre tiltaket?

- Dokumentasjon: Kapittel 6 Regulatoriske forhold, kapittel 7 Logistikk.
- Vurdering:
 - Både Comirnaty (BioNTech/Pfizer) og Spikevax (Moderna) er godkjent av EMA til bruk som oppfriskningsdose.
 - Norge har som del av beredskapsplanen god tilgang til vaksinedoser. Lager, pakking og distribusjon av oppfriskningsdoser vil kunne følge samme flyt av vaksiner som tidligere i koronavaksinasjonsprogrammet.

- Kommunene er bedt om at vaksinasjonskapasiteten nasjonalt skal økes fra 200 000 doser/uke til 400 000 doser/uke. Dette vil øke kapasitet til å gjennomføre oppfriskningsvaksinering av ytterlige grupper utover de som allerede har en anbefaling i dag. Det vil imidlertid kunne variere fra kommune til kommune når de er klare til å gi et tilbud til eventuelle nye grupper.
- God tilgang på vaksiner og tilstrekkelig kapasitet i kommunene til å gjennomføre vaksinasjon tilsier at tiltaket er gjennomførbart.

Hvor alvorlig er problemet?

- Dokumentasjon: Kapittel 4 Status for pandemien i Norge, kapittel 5 Effekt og sikkerhet etter vaksinasjon.
- Vurdering:
 - Det har vært en oppgang i antall meldte tilfeller siste fem uker i alle aldersgrupper, med unntak av de over 80 år siste uke.
 - Antall sykehusinnleggelses har i flere uker vært økende, men i uke 46 ble det registrert en nedgang fra uke 45.
 - Epidemien utvikling gjennom vinteren er usikker, inkludert scenarier med svært høy belastning på sykehusene, men vi antar at en vinterbølge ikke vil komme over 500 samtidig innlagte.
 - I Norge er vaksinasjonsdekningen for to doser vaksine svært høy i hele den voksne befolkningen inkludert gruppene med høyest risiko.
 - Vaksinebeskyttelse mot *infeksjon* reduseres med økende tid siden andre dose. Inntil 5 måneder etter andre dose ser det ikke ut til å være markant forskjell i grad av beskyttelse mellom personer over og under 50 år. Ved lenger tid siden andre dose viser en studie fra Storbritannia at de over 50 år har noe lavere beskyttelse enn den generelle befolkningen, mens en studie fra Israel ikke tyder på lavere beskyttelse i denne aldersgruppen.
 - Vaksineindusert beskyttelse mot *alvorlig sykdom og død* ser ut til å være bevart over tid, og det er ikke tegn til at det er lavere grad av beskyttelse blant de over 50 år sammenliknet med yngre voksne.
 - Personer med immunsuppresjon responderer generelt dårligere på vaksinasjon mot covid-19 enn normalbefolkningen. Dette innebærer at hvis beskyttelse oppnås, vil den sannsynligvis være dårligere og vare kortere enn hos normalbefolkningen.
 - I FHI sitt beredskapsregister finner vi at disse pasientgruppene har forhøyet risiko for sykehusinnleggelse og død, og at risikoen for gjennombruddsinfeksjoner med påfølgende sykehusinnleggelses også er forhøyet. Dette gjelder særlig for pasienter som er organtransplantert eller har immunsvikt, nyresvikt eller leversvikt (altså pasienter som tilhørte prioriteringsgruppe 4b)
- Oppsummering: Problemet er alvorlig og av stor betydning, og er i favør av å tilby oppfriskningsdose dersom smittetrykket er høyt og sykdomsbyrden øker. Behovet for oppfriskningsdose vil i stor grad følge prioriteringsrekkefølgen som ved grunnvaksinasjon.

Kunnskapsgrunnet

4 Status for pandemien i Norge

4.1 Smittesituasjonen i befolkningen

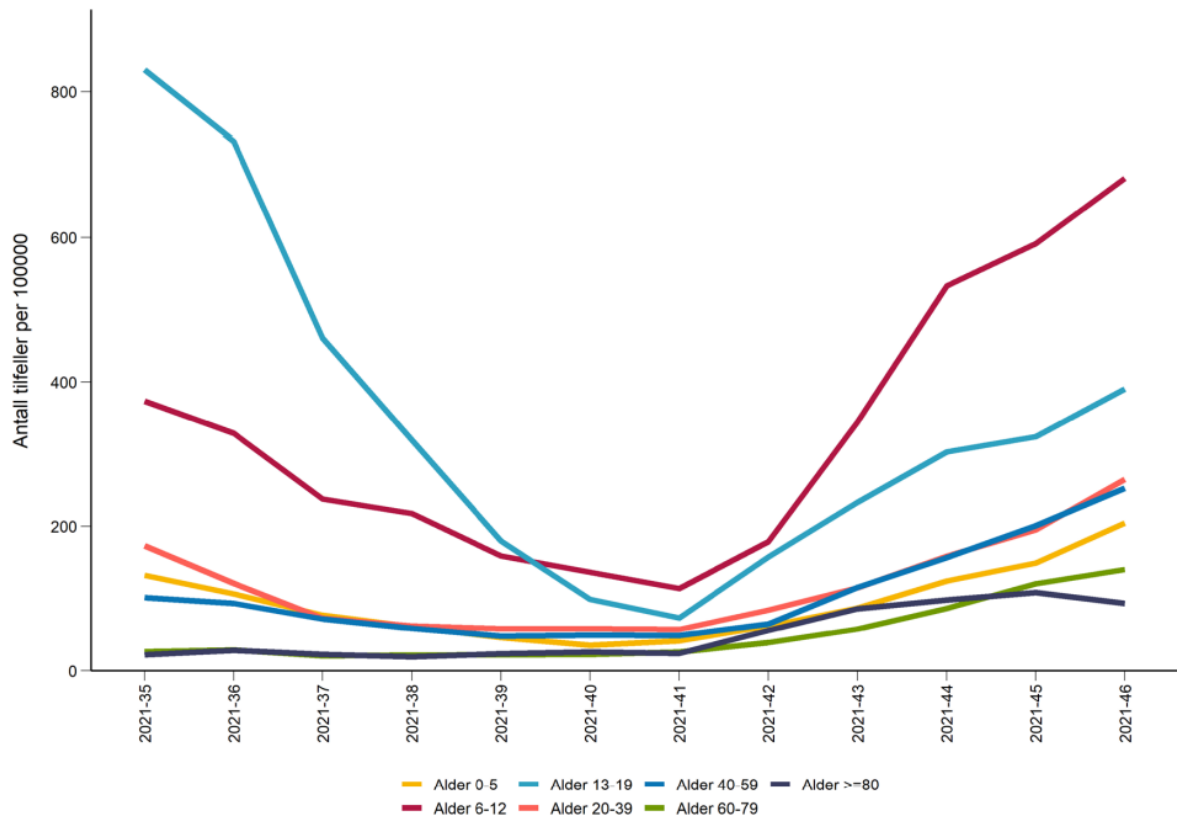
Det har vært en oppgang i antall meldte tilfeller siste fem uker. Det er foreløpig meldt 14 626 tilfeller av covid-19 i uke 46, 24 % økning siden uke 45 (11 816) og det høyeste antall meldte tilfeller på en uke så langt i pandemien. Det har vært store endringer i teststrategi gjennom høsten, og det har vært økt bruk av selvtester og jevnlig testing i enkelte grupper som påvirker hvor mange som testes og oppdages. Data om meldte tilfeller er derfor ikke direkte sammenlignbare over tid. Det var en økning i antall meldte tilfeller i alle aldersgruppene i uke 46 sammenlignet med uke 45, utenom aldersgruppen 80 år og eldre. Den største økningen i antall meldte tilfeller var i aldersgruppen 0-5 år (+ 37 %) og 20-39 år (+ 35 %) (Tabell 1).

Tabell 1. Antall meldte tilfeller av covid-19 etter aldersgruppe (8.november-21 november). Kilde MSIS, MSIS laboratoriedatabasen.

Alders- gruppe (år)	Uke 45		Uke 46	
	Antall tilfeller	Antall tilfeller per 100 000	Antall tilfeller	Antall tilfeller per 100 000
0-5	513	149,2	703	204,5
6-12	2 652	591,2	3 058	681,7
13-19	1 443	323,9	1 738	390,2
20-39	2 821	195,3	3 826	264,9
40-59	2 881	200,9	3 625	252,8
60-79	1 250	120,3	1 455	140,0
80+	256	108,3	221	93,5
Totalt	11 816	219,2	14 626	271,3

*Det er i gjennomsnitt 1–2 dager forsinkelse i tiden fra prøvetaking til registrering i MSIS. Tallene mot slutten av uke 46 forventes oppjustert.

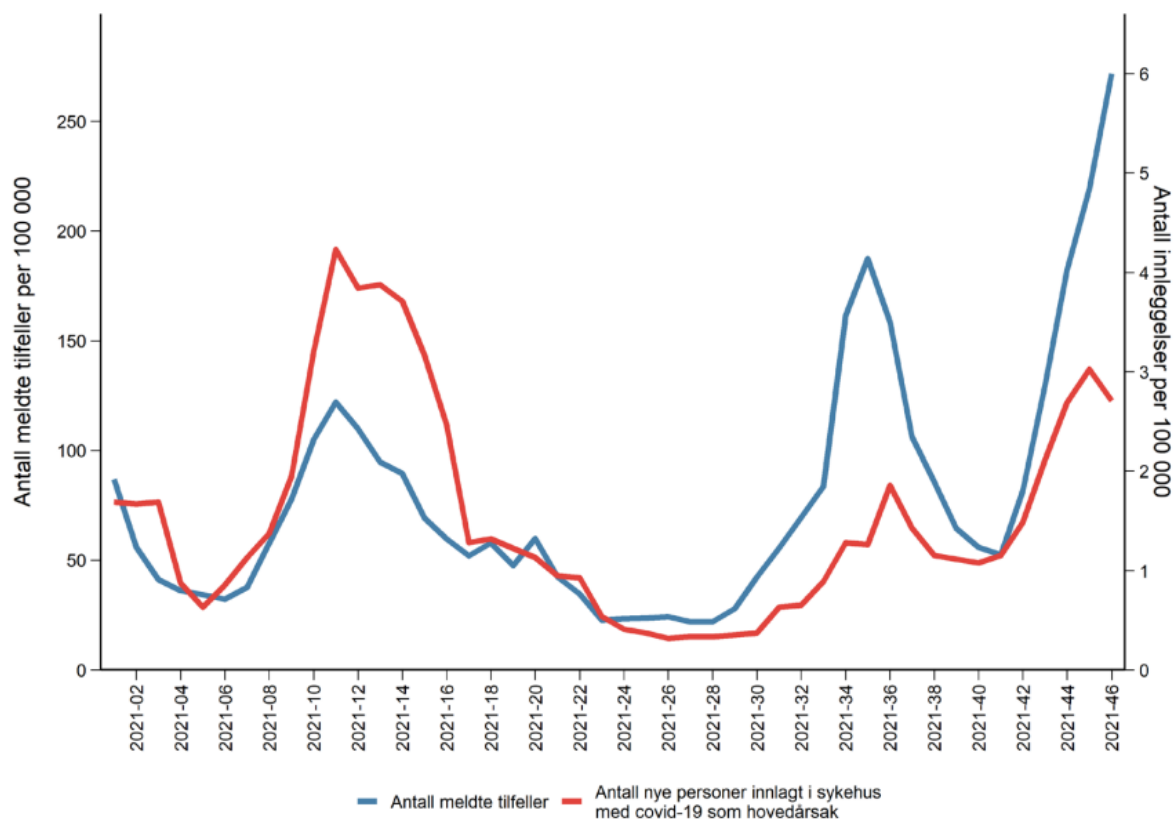
Det høyeste antall meldte tilfeller i forhold til befolkningstallet i uke 46 ble observert i aldersgruppene 6-12 år (682 per 100 000) og 13-19 år (390 per 100 000) (Figur 1).



Figur 1. Antall meldte covid-19-tilfeller per 100 000 innbyggere, fordelt på aldersgrupper, 30. august – 21. november 2021. Kilde: MSIS.

4.2 Sykehusinnleggelser

Det var en nedgang i antall nye pasienter innlagt i sykehus med covid-19 som hovedårsak i uke 46, etter en økning siste fire uker (Figur 2). Det er foreløpig rapportert om 146 nye pasienter i uke 46, etter 163 i uke 45. Tallene for siste uke forventes oppjustert. Det har vært en nedgang i de fleste aldersgruppene siste uke. Det er foreløpig rapportert om 20 nye pasienter innlagt i intensivavdeling i uke 46, etter 27 i uke 45.

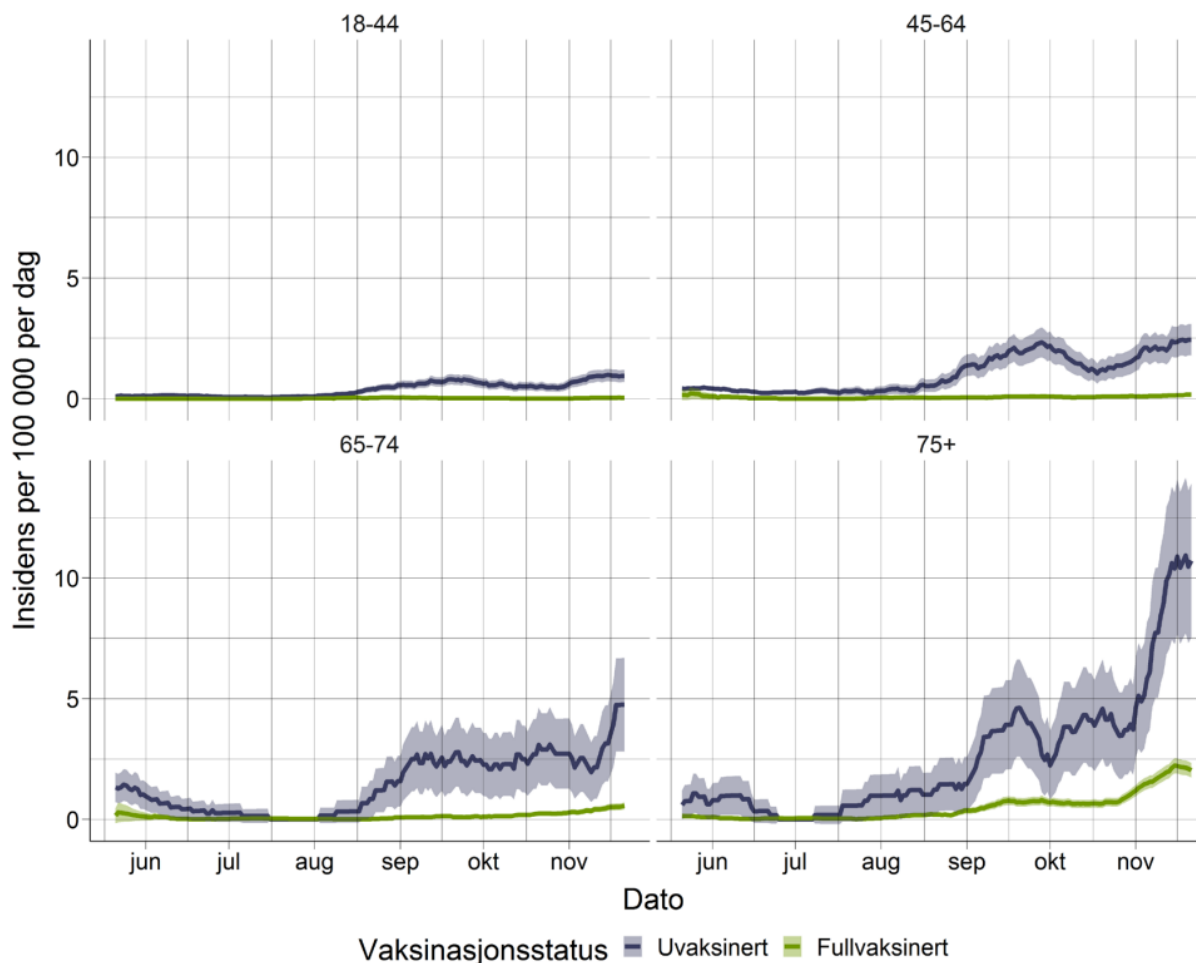


Figur 2. Antall diagnostiserte tilfeller og antall nye pasienter innlagt i sykehus med covid-19 som hovedårsak per uke per 100 000 innbyggere, 4 januar 2021–21. november 2021. Kilde; MSIS, Beredt C19 med tall fra Norsk intensiv- og pandemiregister.

4.3 Vaksinasjonsstatus blant sykehusinnlagte pasienter

I uke 46, blant 133 nye pasienter innlagt i sykehus i Norge med covid-19 som hovedårsak, var 47 (35 %) uvaksinert og 80 (60 %) fullvaksinert. Fire pasienter var delvaksinert. Andel nye pasienter per uke som er fullvaksinert, har vært høyere enn andelen uvaksinerte siden uke 41, noe som er forventet og i tråd med økende vaksinasjonsdekning. En studie ved FHI har vist at risikoen for å bli innlagt i sykehus med covid-19 i Norge er over 70 prosent lavere for delvaksinerte og fullvaksinerte som smittes med koronaviruset, sammenlignet med uvaksinerte. En annen studie ved FHI har vist at vaksinerte pasienter innlagt med covid-19 som hovedårsak har kortere liggetid i sykehus og lavere risiko for innleggelse i intensivavdeling enn uvaksinerte pasienter.

I Figur 3 vises utviklingen i kombinert insidens av sykehusinnleggelser med covid-19 som hovedårsak til innleggelsen og covid-19-assosierte dødsfall for personer 18 år og eldre siden starten av juni. De siste ukene har det vært økning i insidens spesielt hos dem over 75 år og for uvaksinerte 45-75 år. For de over 75 år har den økende trenden flatet noe ut. Siden figuren viser et to-ukers glidende gjennomsnitt vil endringer i insidens vises med noe forsinkelse. Figuren indikerer at vaksinasjon beskytter svært godt mot innleggelse og død i alle aldersgrupper. Det er mange viktige faktorer som man må ta hensyn til for å estimere vaksineeffekt så figuren må tolkes med varsomhet.



Figur 3. To-ukers glidende gjennomsnittlig insidens av nye dødsfall eller nye pasienter innlagt i sykehus med covid-19 som hovedårsak til innleggelsen, rapportert etter vaksinasjonsstatus siden 1. juni 2021, blant personer ≥ 18 år med fødselsnummer som er registrert bosatt i Norge. Feltene rundt linjene indikerer konfidensintervall. 1.juni 2021 – 21. november 2021. Kilde: BeredtC19; MSIS, SYSVAK.

Ved oppstart av koronavaksinasjonsprogrammet ble det definert hvilke grupper som skal prioriteres for vaksinasjon på bakgrunn av underliggende medisinske risikotilstander.¹ I FHI sitt beredskapsregister finner vi at disse pasientgruppene har forhøyet risiko for sykehusinnleggelse og død, og at risikoen for gjennombruddsinfeksjoner med påfølgende sykehusinnleggelse også er forhøyet. Dette gjelder særlig for pasienter som er organtransplantert eller har immunsvikt, nyresvikt eller leversvikt (altså pasienter som tilhørte prioriteringsgruppe 4).

4.4 Risikovurdering for neste måneder

Epidemiens utvikling gjennom vinteren er usikker. Utviklingen vil særlig påvirkes av:

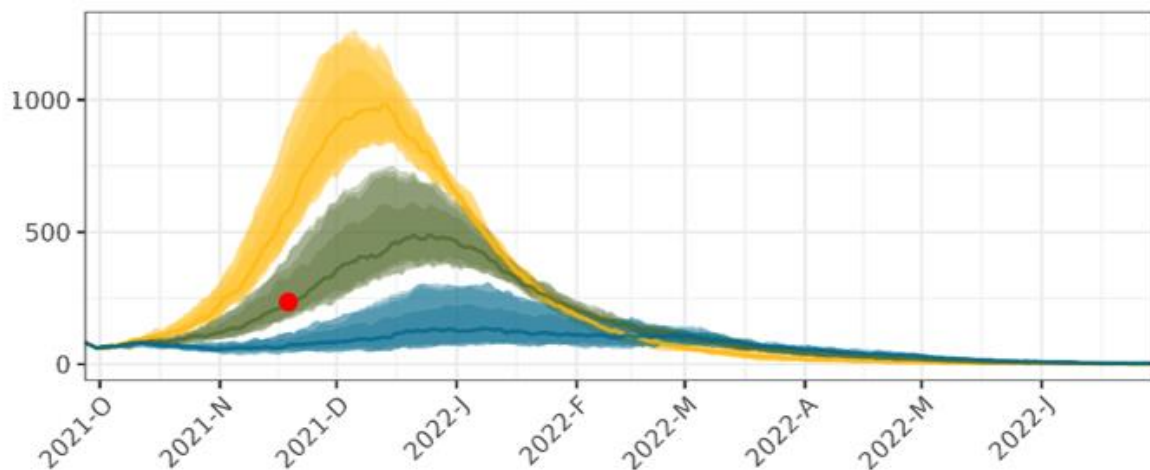
- Isolering: Jo flere smittede som testes og isoleres, eventuelt som selvisolerer seg på grunnlag av symptomer, jo mindre blir smittespredningen.
- Sesong: De fleste luftveivirus, sannsynligvis også SARS-CoV-2, har høyere spredningsevne om vinteren. Det kan skyldes at viruset lever lenger utenfor kroppen i kaldt og tørt vær, og at

¹ FHI (2021). Koronavaksinasjonsprogrammet - veileder for helsepersonell. Hentet fra: <https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksinasjon/koronavaksinasjonsprogrammet/>

spyttdråpene er mindre i slikt vær. Videre blir slimhinnene våre tørrere om vinteren og dermed mer mottakelige for viruset.

- Immunitet: Siden under 10 % av befolkningen har vært smittet, vil immuniteten i befolkningen komme fra vaksinasjon. Befolkningsimmuniteten mot smittespredningen avhenger særlig av vaksinasjonsdekningen og vaksinasjonseffektiviteten samt eventuelt svekkelse av den over tid. Vaksinasjon gir nå et svært viktig bidrag til å dempe smittespredningen i samfunnet og dermed indirekte beskytte dem som er særlig utsatt for alvorlig forløp hvis de skulle bli smittet. Den viktigste effekten av vaksinasjon er likevel den direkte beskyttelsen av de vaksinerte mot alvorlig forløp.
- Kontakthypigheten i befolkningen har økt betydelig siden opphevelsen av de siste kontaktreduserende tiltakene 25. september. Dermed får viruset flere muligheter til å spres, særlig blant uvaksinerte. Utfordringen med større smittespredning er at det øker mulighetene for viruset til å nå de eldre og særlig de uvaksinerte eldre.
- Variant: En viktig usikkerhet for beredskapen er muligheten for framvekst av en eller flere nye varianter av SARS-CoV-2 med større spredningsevne enn den opprinnelige deltavarianten.

Modellering av epidemien tyder på at disse faktorene avgjør epidemiens forløp de neste månedene.



Figur 4. Antall inneliggende på sykehus i perioden oktober 2021 – juni 2022 i et modellert scenario med 90 % vaksinasjonsdekning, 50 % etterlevelse av selvisolering, 25 % sesongeffekt og R_e på 1,1 (blå linje), 1,3 (grønn linje) eller 1,5 (gul linje). Dagens situasjon er markert med rød prikk.

En rekke scenarier er altså mulig, inkludert scenarier med svært høy belastning på sykehusene, men vi antar at en vinterbølge ikke vil komme over 500 samtidig innlagte.

God etterlevelse av selvisolering er avgjørende for å redusere størrelsen på en vinterbølge. Høy vaksinasjonsdekning og oppfriskningsdoser for å opprettholde høy beskyttelse mot alvorlig sykdom bidrar også. Samlet kan disse to tiltakene være nok til å hindre en betydelig covid-19-belastning på sykehusene gjennom vinteren. Selv med stor spredning, kan sykdomsbyrden bli begrenset siden en veldig stor andel av den voksne befolkningen er vaksinert og dermed godt beskyttet mot alvorlig sykdomsforløp.

4.5 Vaksinasjonsdekning

Totalt per 21. november er 78 % av hele befolkningen, 92 % av alle 16 år og eldre, og 92 % av alle personer 18 år og eldre vaksinert med minst én dose. Tilsvarende tall for 2.dose er 70 % (alle), 86 % (16 år og eldre) og 88 % (18 år og eldre). Antall vaksinerte under 18 omfatter generell vaksinerings av

16-17 åringer med 12 ukers intervall og vaksinasjon av barn 12-15 år med én dose. Per 21. november var totalt 92 % av 16-17 åringer og 73 % av 12-15 åringer vaksinert med én dose (Tabell 2).

Tabell 2. Antall og andel personer vaksinert med koronavaksine i ulike aldersgrupper på landsbasis 2. desember 2020 – 21. november 2021. Kilde: BeredtC19 SYSVAK.

Alder	Antall innbyggere	Antall 1. dose	Andel 1. dose	Antall 2. dose	Andel 2. dose	Antall 3. dose*	Andel 3. dose*
12-15 ¹	258 632	190 044	73 %	3 195	1,2 %	24	0 %
16-17	126 843	116 387	92 %	45 841	36 %	56	0 %
18-24	464 521	416 235	90 %	378 367	81 %	1 815	0,4 %
25-29	366 886	314 234	86 %	287 648	78 %	2 375	0,6 %
30-34	380 835	326 395	86 %	302 291	79 %	3 195	0,8 %
35-39	358 289	309 550	86 %	289 391	81 %	3 976	1,1 %
40-44	347 789	309 504	89 %	292 409	84 %	5 135	1,5 %
45-54	746 639	687 548	92 %	658 903	88 %	14 821	2,0 %
55-64	648 978	620 845	96 %	606 026	93 %	19 108	2,9 %
65+	965 742	938 125	97 %	930 914	96 %	311 526	32 %
Totalt, 16+	4 406 522	4 038 823	92 %	3 791 790	86 %	362 007	8,2 %
Totalt, 18+	4 279 679	3 922 436	92 %	3 745 949	88 %	361 951	8,5 %
Totalt, alle	5 391 369	4 229 079	78 %	3 794 995	70 %	362 031	6,7 %

¹ 12-15 åringer anbefales foreløpig ikke 2 doser med mindre de tilhører en medisinsk risikogruppe og anbefales bare i helt spesielle situasjoner 3 doser.

*Totalt antall 3.doser inneholder alle registrerte doser gitt minst 6 uker etter 2.dose og inkluderer både personer med alvorlig svekket immunforsvar som tilbys en 3. dose som en del av primærvaksinasjonen og personer over 65 år, samt helsepersonell som tilbys en oppfriskningsdose når det er gått 6 måneder etter dose 2.

**I tillegg er det registrert totalt 212 personer med 1. dose under 12 år og 10 som har mottatt 2 vaksinedoser. Enkelte av disse kan være feilregistreringer. Ingen av koronavaksinene er godkjent for barn under 12 år.

En del personer med alvorlig svekket immunforsvar er allerede anbefalt en 3. dose som en del av sin primærvaksinasjon². Foreløpige tall fra FHI sitt beredskapsregister viser at dekningsgraden for en slik 3. dose varierer fra 73% for nyretransplanterte til 42% hos brukere av immundempende legemidler.

² FHI. (2021). Svar på Oppdrag 47, Vurdering av tilbud om ytterligere vaksinedoser til immunsupprimerte og ev andre grupper. [FHI, 27.08.21](#)

Tabell 3. Oversikt over antall personer i alderen 18-44 år og 45-64 år som er tilgjengelig for vaksinasjon (dvs. gått minst 6 mnd siden dose nr. 2) pr uke fordelt på om de tilhører risikogruppe eller ikke.

	Aldersgruppe 18-44 år		Aldersgruppe 45-64 år	
	Ikke risikogruppe	Risikogruppe	Ikke risikogruppe	Risikogruppe
2021-45	57 219	8 375	52 948	18 800
2021-46	16 261	2 836	18 369	8 772
2021-47	27 057	4 958	32 276	15 234
2021-48	22 021	4 233	31 329	19 188
2021-49	14 332	4 816	31 320	28 394
2021-50	13 935	7 955	34 240	32 155
2021-51	13 012	7 993	29 521	21 701
2021-52	6 252	3 657	17 603	9 147
2022	1 210 474	89 514	733 495	103 521
Totalt	1 380 563	134 337	981 101	256 912

5 Effekt og sikkerhet etter vaksinasjon

5.1 Aldersgruppe 18-64 år - uten alvorlig svekket immunforsvar

Immunrespons etter 2 doser mRNA-vaksine

Studier som har fulgt immunresponsen etter vaksinasjon med Comirnaty over tid, rapporterer at både nivået av spike-bindende antistoffer og virus nøytraliserende antistoffer (inkludert delta varianten) synker gradvis målt i perioden 6 måneder etter 2. dose. Kvantitering av antistoffer har også vist at nivået som måles på alle tidspunkter fram til 6 måneder etter 2. dose var lavere med økende alder.^{3,4,5}

Dette er i samsvar med 'real-world' data fra Qatar som viser et fall i beskyttelse mot infeksjon 5-7 måneder etter 2. dose, men ikke mot alvorlig sykdom⁶. Data fra flere studier⁷ indikerer at unge voksne oppnår et høyere nivå av både antistoffer og cellulære responser enn eldre etter 2 doser med mRNA vaksine. Dette indikerer også at yngre aldersgrupper sannsynligvis har lenger

³ Naaber, P., Tserel, L., Kangro, K., Sepp, E., Jürjenson, V., Adamson, A., ... Peterson, P. (2021). Dynamics of antibody response to BNT162b2 vaccine after six months: a longitudinal prospective study. *The Lancet Regional Health – Europe*, 10(100208). <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100208>

⁴ Naaber, P., Tserel, L., Kangro, K., Sepp, E., Jürjenson, V., Adamson, A., ... Peterson, P. (2021). Declined antibody responses to COVID-19 mRNA vaccine within first three months. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.04.19.21255714>

⁵ Shrotri, M., Navaratnam, A., Vincent Nguyen, V., Byrne, T., Geismar, C., Fragaszy, E., ... Aldridge, R. W. (2021). Spike-antibody waning after second dose of BNT162b2 or ChAdOx1. *The Lancet*, 398(10298), 385-387. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01642-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01642-1)

⁶ Chemaitelly, H., Tang, P., Hasan, M., AlMukdad, S., Yassine, H., Benslimane, F., ... Abu-Raddad, L. (2021). Waning of BNT162b2 Vaccine Protection against SARS-CoV-2 Infection in Qatar. *The New England Journal of Medicine*. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2114114>

⁷ Collier, D. A., Ferreira, I., Kotagiri, P., Datir, R. P., Lim, E. Y., Touzler, E., ... Gupta, R. K. (2021). Age-related immune response heterogeneity to SARS-CoV-2 vaccine BNT162b2. *Nature*, 596(7872), 417-422. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03739-1>

varighet av beskyttende immunitet enn eldre, noe som også samsvarer med erfaringer fra andre vaksiner.

Tilsvarende studier med Spikevax viser også avtagende nivåer av både spike-bindende og funksjonelle antistoffer målt mot ulike virusvarianter (inkludert delta) i et tidsrom på 6 måneder etter fullvaksinering.^{8, 9} En annen studie med begge mRNA-vaksinene viste det samme, men B-celle-responser med hukommelse rettet mot alfa, beta -og deltavirus viste seg derimot å være stabile eller svakt økende. Selv om T-celler med hukommelse avtok noe over tid, ble det fortsatt påvist betydelige nivåer av slike celler etter 6 måneder.¹⁰ Dette indikerer at immunologisk hukommelse, og beskyttelse kan vedvare over lengre tid på tross av fallende nivåer av antistoffnivåer. Andre studier av cellulær immunitet, blant annet gjort på helsearbeidere etter vaksinering med Comirnaty, viste også at T-celler med beskyttende effektorfunksjoner i stor grad er til stede i hele observasjonstiden.¹¹

Vaksinering med mRNA-vaksiner gir robuste immunresponser med hukommelse mot både villtype og andre virusvarianter (inkludert delta) med varighet opp til 6 måneder og trolig lenger. Immunresponsene faller imidlertid over tid, noe som også samsvarer med rapporter om redusert beskyttelse mot infeksjon. Beskyttelsen mot infeksjon faller imidlertid raskere enn beskyttelsene mot alvorlig sykdom og død. Selv om antistoffnivåene for alle aldersgrupper faller over tid, er det fortsatt usikkert hva dette betyr for evnen til å opprettholde beskyttelse. Yngre og middelaldrende responderer generelt bedre på vaksineringen sammenliknet med eldre, og de har et høyere antistoffnivå gjennom hele tidsforløpet fram mot 6 måneder etter 2. dose.¹² Dette har betydning for vurderingen av behovet for oppfriskningsdose.

Det er foreløpig ikke etablert noe kvantitativt korrelat til beskyttelse som definerer hvilket nivå som må være til stede for å oppnå beskyttelse. Det er derfor ikke mulig å definere graden av beskyttelse basert utelukkende på antistoffmålinger, og vurderinger om behov for oppfriskningsdose bør bygge på studier som adresserer vaksineeffekt.

Beskyttelse etter to doser mRNA-vaksiner i yngre og eldre aldersgrupper

For beskrivelse av beskyttelse mot infeksjon og sykehusinnleggelse i den generelle befolkningen henvises det til tidligere oppdragsbesvarelse [49 Vurdering av behov for boosterdose til ulike grupper](#) og [49b om boosterdose til helsepersonell](#).

Observasjonsstudier viser publiserte data for beskyttelse etter vaksinasjon med Comirnaty som er gjort i perioder hvor deltavarianten (B.1.617.2) har vært dominerende. Dataene er foreløpige data fra sammenstillinger av internasjonale observasjonsstudier basert på en *living systematic review* fra Johns

⁸ Widge, A. T., Roupael, N. G., Jackson, L. A., Anderson, E. J., Roberts, P. C., Makhene, M., ... Beigel, J. H. (2021). Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. *The New England Journal of Medicine*, 384(1), 80-82. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2032195>

⁹ Pegu, A., O'Connell, S. E., Schmidt, S. D., O'Dell, S., Talana, C. A., Lai, L., ... Doria-Rose, N. A. (2021). Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Science*, 373(6561), 1372-1377. <https://doi.org/10.1126/science.abj4176>

¹⁰ Goel, R. R., Painter, M. M., Apostolidis, S. A., Mathew, D., Meng, W., Rosenfeld, A. M., ... Wherry, E. J. (2021). mRNA Vaccination Induces Durable Immune Memory to SARS-CoV-2 with Continued Evolution to Variants of Concern. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.08.23.457229>

¹¹ Guerra, G., Picozza, M., D'Orso, S., Placido, R., Pirronello, M., Verdiani, Alice., ... Borsellino, G. (2021). The BNT162b2 mRNA vaccine induces polyfunctional T cell responses with features of longevity. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.09.27.462006>

¹² Naaber, P., Tserel, L., Kangro, K., Sepp, E., Jürjenson, V., Adamson, A., ... Peterson, P. (2021). Dynamics of antibody response to BNT162b2 vaccine after six months: a longitudinal prospective study. *The Lancet Regional Health – Europe*, 108(100208). <https://doi.org/10.1016/j.lanpe.2021.100208>

Hopkins/WHO¹³ og fra Robert Koch Institute i samarbeid med ECDC¹⁴. Dataene vil bli oppdatert ettersom nye studier eller nye vurderinger blir gjort.

Det ble identifisert syv studier hvor deltavarianten var den virusvarianten som hovedsakelig sirkulerte, og hvor det var mulig å skille mellom beskyttelse etter 2 doser blant de som var over og under 49 år. Fem av de inkluderte studiene rapporterte vaksineeffektivitet (VE) mot bekreftet SARS-CoV-2-infeksjon (positiv PCR med og uten symptomer) og fem av de inkluderte studiene rapporterte VE på sykehusinnleggelse eller alvorlig sykdom. En studie rapporterte VE på død. Studiene er fra UK^{15, 16}, Israel¹⁷, Nederland¹⁸, Canada¹⁹, Costa Rica²⁰ og Norge²¹. Alle studiene var store, befolkningsbaserte studier, og vi rapporterer separate VE-estimer for Comirnaty eller en blanding av vaksiner hvor hovedtyngden er Comirnaty. Det var færre studier med egne data for Spikevax og de var ikke delt inn i over og under 49 år. Vi antar imidlertid at resultatene er forholdsvis like for Spikevax. Vi ønsket å skille oppfølgingstid i studiene til > 20 uker og ≤ 20 uker etter at deltagerne var fullvaksinerte. For flere av befolkningsstudiene var det en blanding av deltagere som hadde ulik oppfølgingstid hvor VE ikke var rapportert for forskjellig tidspunkt. Disse ble lagt i gruppen ≤ 20 uker da vi antar at de fleste i disse studiene ble fullvaksinert i løpet av tredje kvartal 2021.

Covid-19-vaksineeffektiviteten er høy for alvorlige utfall, inkludert sykehusinnleggelse og død i en generell befolkning, og viser at vaksineindusert beskyttelse mot sykehusinnleggelse og død er opprettholdt også i den siste perioden hvor deltavarianten var den dominerende varianten.²² Det er allikevel noe usikkert rundt tid siden vaksinasjon og dens innvirkning på avtagende vaksineutløst immunitet (waning immunity). Resultatene fra vår analyse bør tolkes med forsiktighet på grunn av den varierende studiekvaliteten til mange av de inkluderte studiene, hvorav noen ennå ikke har gjennomgått fagfellevurdering. Det er også noe usikkerhet rundt ufullstendige detaljer om

¹³ International Vaccine Access Center (IVAC) (2021, 17. oktober). VIEW-hub. Hentet fra <https://view-hub.org/resources>

¹⁴ Harder, T., Külper-Schiek, W., Reda, S., Treskova-Svharzbach, M., Vygen-Bonnet, S & Wichmann, O. (2021). Effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 infection with the Delta (B.1.617.2) variant: second interim results of a living systematic review and meta-analysis, 1 January to 25 August 2021. *Eurosurveillance*, 26(41). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.41.2100920>

¹⁵ Andrews, N., Tessier, E., Stowe, J., Gower, C., Kirsebom, F., Simmons, R., ... Bernal, J. (2021). Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.09.15.21263583>

¹⁶ Pouwels, K. B., Pritchard, E., Matthews, P.C., Stoesser, N., Eyre, D.W, Vihta, K-D, ... Walker, S. (2021). Effect of Delta variant on viral burden and vaccine effectiveness against new SARS-CoV-2 infections in the UK. *Nature Medicine*. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01548-7>

¹⁷ Goldberg, Y., Mandel, M., Bar-On, Y.M., Bodenheimer, O., Freedman, L., Haas, E.J, ... Huppert, A. (2021). Waning immunity of the BNT162b2 vaccine: A nationwide study from Israel. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.08.24.21262423>

¹⁸ de Gier, B., Kooijman, M., Kemmeren, J., de Keizer, N., Dongelmans, D., van Iersel, S.C.J.L., ... van den Hof, S. (2021). COVID-19 vaccine effectiveness against hospitalizations and ICU admissions in the Netherlands, April- August 2021. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.09.15.21263613>

¹⁹ Skowronski, D., Setayeshgar, S., Febriani, Y., Ouakki, M., Zou, M., Talbot, D., ... De Serres, G. (2021). Two-dose SARS-CoV-2 vaccine effectiveness with mixed schedules and extended dosing intervals: test-negative design studies from British Columbia and Quebec, Canada. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.10.26.21265397>

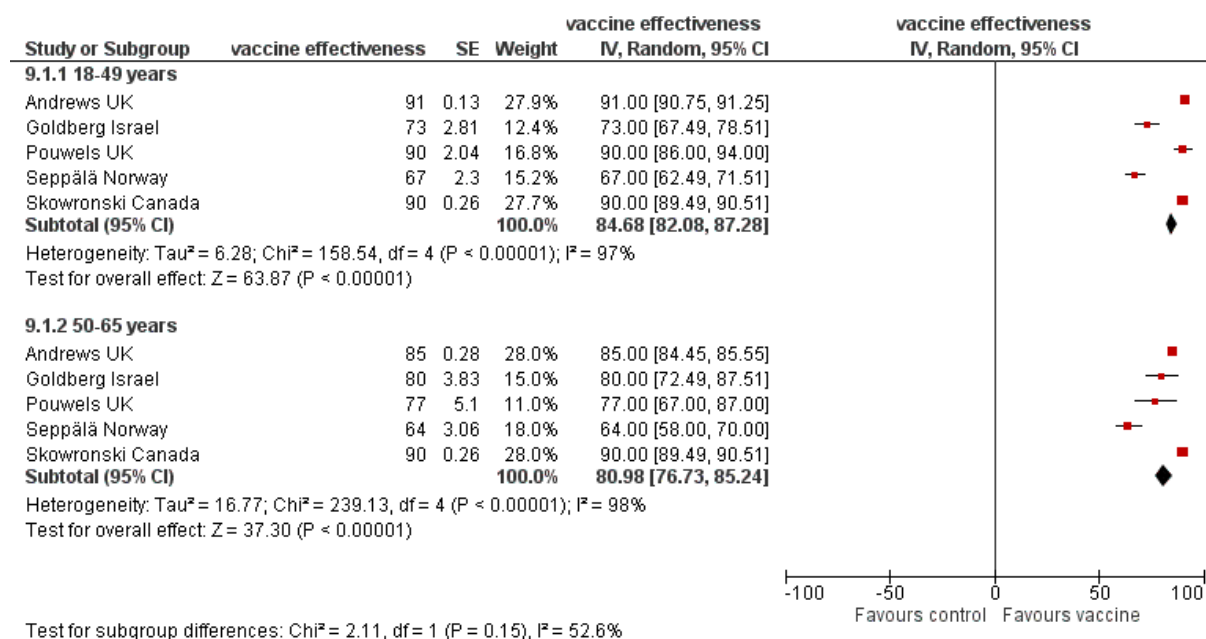
²⁰ Rosero-Bixby, L. (2021). Vaccine effectiveness of Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca to prevent severe COVID-19 in Costa Rica by September and October 2021: A nationwide, observational study of hospitalisations prevalence. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.11.08.21266087>

²¹ Seppälä, E., Veneti, L., Starrfelt, J., Danielsen, A.S, Bragstad, K., Hungnes, O., ... Meijerink, H. (2021). Vaccine effectiveness against infection with the Delta (B.1.617.2) variant, Norway, April to August 2021. *Eurosurveillance Journal*, 26(35). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.35.2100793>

²² FHI (2021). Svar på Oppdrag 49b, om boosterdose til helsepersonell. [FHI, 29.10.21](https://www.fhi.no/29/10/21)

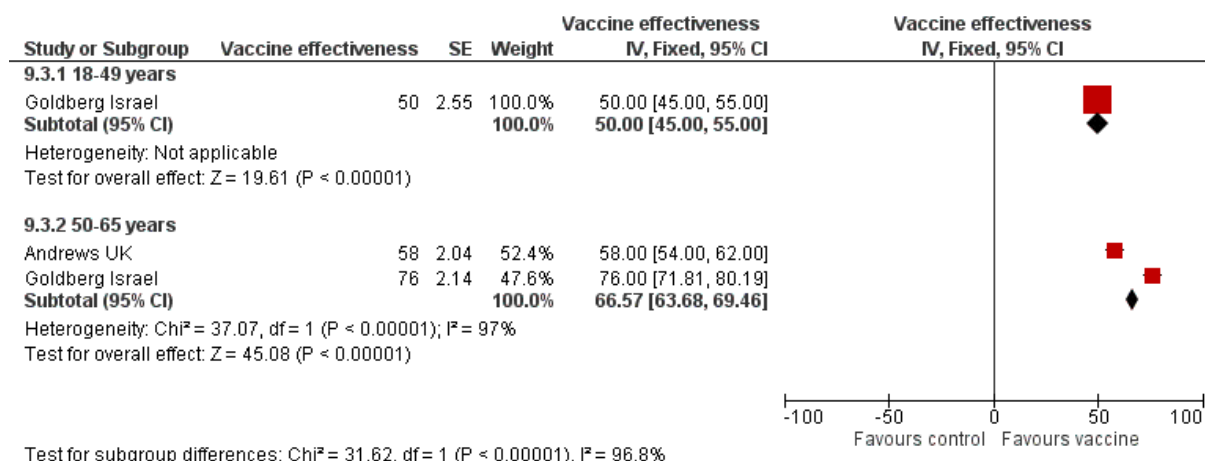
vaksinasjonstidspunkt og stratifisering av VE-estimer etter tid siden vaksinasjon, og flere studier er derfor ønskelig for å kunne konkludere.

Av de fem studiene som rapporterte vaksineeffektivitet (VE) mot *bekreftet SARS-CoV-2-infeksjon* varierte VE fra 67 % til 91 % hos deltagere mellom 18 og 49 år, og fra 64 % til 90 % for deltagere over 50 år som hadde ≤ 20 uker oppfølgingstid. Selv med variasjonen i effektstørrelse sett med VE mot bekreftet infeksjon, ga det samlede effektestimater en VE på 85 % (95% KI 82-87 %) for deltagere mellom 18 og 49 år, med en betydelig heterogenitet mellom studiene ($I^2=97\%$). For deltagere over 50 år var VE på 81 % (95% KI 76-85 %), også med en betydelig heterogenitet ($I^2=98\%$) (Figur 5). Heterogenitet i metaanalyser sier noe om hvor like eller ulike studiene som blir sammenstilt er. Hvis studiene er forskjellige med hensyn på få hendelser (gir store konfidensintervaller) vil dette gi større heterogenitet. Skalaen går fra 0 til 100 % hvor over 75 % anses som høy heterogenitet.



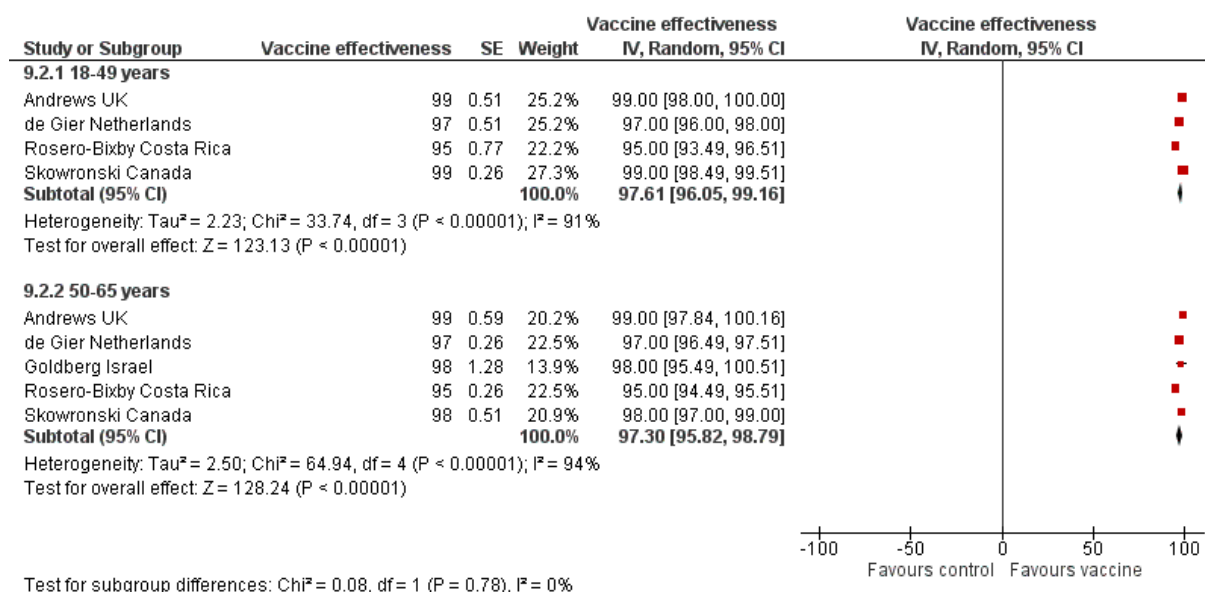
Figur 5. Forest plot av studier VE for infeksjon i observasjonsstudier i den generelle befolkningen som er gjort i perioder hvor deltavarianten er dominerende med kort oppfølging etter fullvaksinasjon (≤ 20 uker).

For data på VE etter lang oppfølgingstid etter siste vaksinedose var det kun studiene fra UK og Israel som rapporterte resultater separat for aldersgruppen opptil og over 49 år (Figur 6). Resultatene er basert på få tilfeller da de fleste under 50 år fikk siste dose senere enn de eldre, og data er foreløpig ikke rapportert spesifikt for aldersgruppene. For data om hele den generelle populasjonen samlet se [oppdrag 49b](#).



Figur 6. Forrest plot av studier VE for infeksjon i observasjonsstudier i den generelle befolkningen som er gjort i perioder hvor deltavarianten er dominerende med lang oppfølging etter fullvaksinasjon (>20 uker).

VE mot sykehusinnleggelse på grunn av covid-19 var høy i alle fem studier, og lå rundt 95-100 % for begge aldersgruppene. VE mot sykehusinnleggelse hadde et samlet effektestimert på 98 % (95% KI 96-99 %) for 18-49-åringene og på 97 % (95% KI 95-99 %) for 50-65-åringene for kort oppfølgingstid (≤20 uker), med en betydelig heterogenitet (hhv I²=91% og I²=94%) (Figur 7). Da det er få sykehusinnleggelser i disse aldersgruppene var det kun en studie fra Israel som rapporterte på aldersgruppen 40-59 år med lang oppfølgingstid (24 uker etter vaksine) med en VE 94 % (95% KI 87-97 %).



Figur 7. Forest plot av studier VE for sykehusinnleggelser i observasjonsstudier i den generelle befolkningen som er gjort i perioder hvor deltavarianten er dominerende med kort oppfølging etter fullvaksinasjon (≤20 uker).

Den generelle tiltroen til effektestimertene ble vurdert som lav for alle utfall, på grunn av observasjonsdesignet for alle inkluderte studier, samt bekymringer angående risikoen for skjevhet i mange inkluderte studier. Det samlede effektestimertene kan forandre seg etter hvert som det tilkommer flere studier.

Foreløpig er det kun en studie fra Skottland²³ som har rapportert VE mot *død av Covid-19* i Delta-perioden samlet hos deltagere på 40-59 år og som fikk Comirnaty. Resultatene viste en VE på 95 % (95% KI 79-99) etter 10 ukers oppfølging etter fullvaksinering.

I en norsk studie²⁴ som så på hele befolkningen og samlet for alle vaksiner fra 1. januar til 27. september 2021 med SARS-CoV-2 (uansett varianter; både villtype, alfa og delta sammen) viser denne også til høy effekt på infeksjon (VE 72 % (95% KI 71-73 %)), sykehusinnleggelse (VE 93 % (95% KI 91-94 %)) og død (VE 88 % (95% KI 83-92 %)), noe som tyder på høy vaksineeffektivitet mot alvorlig covid-19 i Norge.

En systematisk oversikt²⁵ har gjort en metaregresjon-analyse og viser til hvordan VE ved forskjellige grader av sykdom blir redusert etter tid (waning). SARS-CoV-2 infeksjon (PCR+) blir i underkant av 20 % lavere etter 6 måned etter andre dose. Symptomatisk covid-19-sykdom blir 25 % lavere når en ser på alle aldre, og 32 % lavere hos de over 50 år. En mindre reduksjon i VE ses ved alvorlig sykdom der VE blir 8 % lavere når en ser på alle aldre, og 10 % lavere hos de over 50 år (Tabell 4). Dataene er ikke spesifikke for varianter og alle varianter av SARS-CoV-2 er tatt med da det foreløpig finnes sparsomt med langtidsoppfølging under delta-varianten.

Tabell 4. VE forskjeller fra 1 til 6 måned etter 2 dose for de forskjellige alvorlighetsgrader av covid-19 sykdom uavhengig av variant. Basert på en systematisk oversikt som har gjort en metaregresjons-analyse.

Utfall	Alder	Antall studier	Lavere VE fra 1 til 6 mnd etter siste dose (95 % KI), p-verdi
SARS-CoV-2 infeksjon (PCR+)	Alle aldre	6	18.5 % (33.4 til 8.4 %), p=0.0006
	Eldre (≥50 år)	6	19.9 % (36.7 til 9.2 %), p=0.0007
Covid-19 symptomatisk sykdom	Alle aldre	6	25.4 % (42.4 til 13.7 %), p<0.0001
	Eldre (≥50 år)	2	32.0 % (69.0 til 11.0 %), p=0.0002
Covid-19 alvorlig sykdom	Alle aldre	8	8.0 % (15.2 til 3.6 %), p=0.0002
	Eldre (≥50 år)	8	9.7 % (14.7 til 5.9 %), p<0.0001

Beskyttelse etter 2 doser mRNA hos personer med underliggende medisinske tilstander

En studie fra England²⁶ har sett på VE hos personer med underliggende sykdommer. For personer med underliggende sykdommer (risikogrupper) har de en noe lavere VE mot sykehusinnleggelser ifht de uten underliggende sykdommer. For alle gruppene er det en liten reduksjon i VE etter at det har gått

²³ McKeigue, P. M., McAllister, D. A., Hutchinson, S. J., Robertson, C., Stockton, D. & Colhoun, H.M. (2021). Efficacy of vaccination against severe COVID-19 in relation to Delta variant and time since second dose: the REACT-SCOT case-control study. *medRxiv*. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.12.21263448v2>

²⁴ Starrfelt, J., Buanes, E. A., Juvet, L. K., Lyngstad, T. M., Rø, G. Ø. I., Veneti, L. & Meijerink, H. (2021). Age and product dependent vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection and hospitalisation among adults in Norway: a national cohort study, January to September 2021. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.11.12.21266222>

²⁵ Feikin, D., Higdon, M. M., Abu-Raddad, L. J., Andrews, N., Araos, R., Goldberg, Y., ...Patel, M. (2021). Duration of Effectiveness of Vaccines Against SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Disease: Results of a Systematic Review and Meta-Regression. *The Lancet*, preprint - SSRN. <https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3961378>

²⁶ Andrews, N., Tessier, E., Stowe, J., Gower, C., Kirsebom, F., Simmons, R., ... Bernal, J. L. (2021). Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK. [Preprint]. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.09.15.21263583>

flere uker etter andre dose (Tabell 5). Etter 19 uker har fortsatt risikogrupperne en VE på over 95 % mot sykehusinnleggelse.

Tabell 5. VE for sykehusinnleggelser hos personer 40-64 år med og uten underliggende sykdommer (risikogrupper) ved forskjellig tid etter andre dose med Comirnaty. Basert på en studie fra England.

Alder, risikotilstander	1 uke	2-9 uker	10-14 uker	15-19 uker	20+ uker
	VE % (95 % KI)				
Alle 40-64 år	100.0 (0 kasus, 2687 kontroll)	98.5 (97.7 - 99.0)	97.5 (96.7 - 98.2)	96.2 (94.1 - 97.5)	95.7 (69.5 - 99.4)
Risikogrupper 40-64 år	100.0 (0 kasus, 992 kontroll)	98.1 (97 - 98.8)	96.8 (95.6 - 97.8)	95.4 (92.6 - 97.2)	
Uten risikogrupper 40-65 år	100.0 (0 kasus, 1695 kontroll)	98.7 (97.1 - 99.4)	97.5 (96.7 - 98.2)	97.6 (92.6 - 99.2)	

Effekt av oppfriskningsdose

Immunrespons etter oppfriskningsdose

Nøytraliserende antistoffer mot villtypevirus og de to variantene beta og delta ble undersøkt i en studie med oppfriskningsdose (fase I, FDA) med Comirnaty, og resultatene viste en klar økning i antistoffnivåer etter oppfriskningsdosen for alle tre virusvarianter sammenliknet med resultat etter 2 doser.²⁷ Dette tyder på at det dannes god immunologisk hukommelse etter 2 vaksinedoser uavhengig av virusvariant. Erfaringer fra influensa-vaksinering tilsier at man ofte får en bedre og bredere immunrespons etter oppfriskningsdoser.²⁸ Data fra fase I-studien tyder på at dette også gjelder for Comirnaty. Det var relativt sett en bedre antistoffrespons mot både beta -og deltavarianten etter den tredje dosen sammenliknet med 2-doseregimet. Vaksinering med en oppfriskningsdose med Comirnaty ble også undersøkt i en del-studie med flere deltakere i alderen 18-55 år som fikk en oppfriskningsdose 5-8 måneder etter 2. dose. Oppfriskningsdosen ga en klar økning i antistoffnivåer sammenliknet med responsen etter 2 doser.

I en klinisk studie hvor det ble gitt en oppfriskningsdose med Spikevax 6 måneder etter 2. dose, viste resultatene en signifikant økning av nøytraliserende antistoffer (4 ganger økning mot villtype) sammenliknet med responsen etter 2 doser.^{29, 30} Det foreligger ikke informasjon om cellulære immunresponser etter oppfriskningsdose for denne vaksinen.

Antistoffmålinger i alle studier med oppfriskningsdose er gjort etter kort tid (noen få uker) og sier lite om varigheten eller betydningen av denne responsen for beskyttelsen på sikt.

²⁷ Falsy, A. R., Frenck, R. W., Walsh, E. E., Kitchin, N., Absalon, J., Lockhart, S., ... Dormitzer, P. R. (2021). SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine Dose 3. *The New England Journal of Medicine*, (385), 1627-1629. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2113468>

²⁸ Galli, G., Hancock, K., Hoschler, K., DeVos, J., Praus, M., Bardelli, M., ... Stephenson, I. (2009). Fast rise of broadly cross-reactive antibodies after boosting long-lived human memory B cells primed by an MF59 adjuvanted prepandemic vaccine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(19), 7962-7967. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903181106>

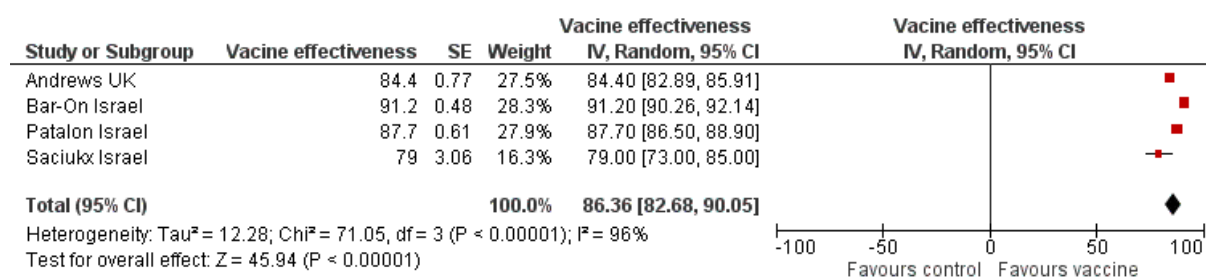
²⁹ Choi, A., Koch, M., Wu, K., Chu, L., Ma, L., Hill, A., ... Edwards, D. K. (2021). Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 variant mRNA vaccine boosters in healthy adults: an interim analysis. *Nature Medicine*, (27), 2025-2031. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01527-y>

³⁰ Moderna. (2021). Moderna Announces Submission of Data to European Medicines Agency for its COVID-19 Vaccine Booster. *Press Release September 3, 2021*.

Beskyttelse etter oppfriskningsdose

BioNTech og Pfizer annonserte 21.oktober 2021 foreløpige resultater fra fase 3-studien om effekt av oppfriskningsdose mot covid-19 forårsaket av deltavarianten. Blant over 10 000 deltagere 16 år og eldre som mottok en dose Comirnaty (30 µg) median 11 måneder etter 2. dose, var det 5 tilfeller i vaksinegruppen og 109 tilfeller i placebogruppen, som tilsvarte beskyttelse mot symptomatisk covid-19 forårsaket av deltavarianten på 95,6 % (95 % KI 89,3-98,6 %) minst 7 dager etter oppfriskningsdosen. Median alder blant deltagerne var 53 år og 23 % var over 65 år. Median oppfølgingstid var 2,5 måneder.³¹

Fem studier fra Israel^{32, 33, 34, 35} har rapportert data fra oppfriskningsdose av Comirnaty som de har gitt siden sommeren 2021. I tillegg er det publisert en studie fra UK³⁶ hvor de har gitt enten Comirnaty eller Spikevax. Studiene rapporterer lavere infeksjonsrater 1-2 uker etter oppfriskningsdose med Comirnaty i den generelle befolkningen sammenlignet med fullvaksinerte som ikke har fått oppfriskningsdose og gir et samlet effektestimat på 86 % (95% KI 83-90 %) med en betydelig heterogenitet ($I^2=96\%$) (Figur 8). To av disse studiene fra Israel rapporterer også reduksjon av alvorlig sykdom og død. Og en studie også fra Israel viser til vaksineeffekt på mellom 73-93 % for sykehusinnleggelse, 90-96 % for alvorlig sykdom (avhengig av alder og underliggende sykdom). Dataene er publisert i en preprint og har kort oppfølgingstid.



Figur 8. Forrest plot av studier VE for infeksjon i observasjonsstudier i den generelle befolkningen som er gjort i perioder hvor deltavarianten er dominerende med lang oppfølging etter fullvaksinasjon (>20 uker).

To av disse studiene fra Israel rapporterer også reduksjon av alvorlig sykdom og død i alle aldre. En studie også fra Israel³⁷ viser til vaksineeffekt på mellom 73-93 % for sykehusinnleggelse, 90-96 % for alvorlig sykdom (avhengig av alder og underliggende sykdom). VE for død grunnet covid-19 var på 81

³¹ Pfizer, [Press Release October 21, 2021](#). Pfizer and Biontech announce phase 3 trial data showing high efficacy of a booster dose of their covid-19 vaccine

³² Bar-On, Y., Goldberg, Y., Mandel, M., Bodenheimer, O., Freedman, L., Alroy-Preis, S., ... Milo, R. (2021). Protection Across Age Groups of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.10.07.21264626>

³³ Patalon, T., Gazit, S., Pitzer, V. E., Prunas, O., Warren, J. L. & Weinberger, D. M. (2021). Short Term Reduction in the Odds of Testing Positive for SARS-CoV-2; a Comparison Between Two Doses and Three doses of the BNT162b2 Vaccine. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.08.29.21262792>

³⁴ Bar-On, Y. M., Goldberg, Y., Mandel, M., Bodenheimer, O., Freedman, L., Kalkstein, N., ... Huppert, A. (2021). Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *New England Journal of Medicine* 385(15), 1393-1400. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2114255>

³⁵ Patalon, T., Gazit, S., Pitzer, V. E., Prunas, O., Warren, J. L. & Weinberger, D. M. (2021). Short Term Reduction in the Odds of Testing Positive for SARS-CoV-2; a Comparison Between Two Doses and Three doses of the BNT162b2 Vaccine. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.08.29.21262792>

³⁶ Andrews, N., Stowe, J., Kirsebom, F., Gower, C., Ramsay, M. & Bernal, J. L. (2021). Effectiveness of BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer-BioNTech) COVID-19 booster vaccine against covid-19 related symptoms in England: test negative case-control study. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.11.15.21266341>

³⁷ Barda, N., Dagan, N., Cohen, C., Hernán, M. A., Lipsitch, M., Kohane, I. S., ... Balicer, R. D. et al. (2021). Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02249-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02249-2)

% (Tabell 6). Tallene er sammenlignet med personer som hadde fått andre dose 5 md tidligere. Dataene har kort oppfølgingstid.

Tabell 6. VE forskjeller for de forskjellige alvorlighetsgrader av covid-19 sykdom etter oppfriskningsdose, sammenlignet med personer som hadde fått andre dose 5 mnd tidligere. Basert på en studie fra Israel. NA= ikke tilgjengelige data.

Alvorlig sykdom	Alder, risikotilstander	VE % (95 % KI)
Sykehusinnleggelse	Median alder 52 år (IQR 37-68)	93 % (88-97 %)
	16-39 år	70 % (-70-100 %)
	40-69 år	92 % (83-97 %)
	70+ år	93 % (87-97 %)
	0 risikotilstand	89 % (60-100 %)
	1-2 risikotilstand	91 % (80-98 %)
	3+ risikotilstand	92 % (87-96 %)
Alvorlig sykdom	Median alder 52 år (IQR 37-68)	92 % (82-97 %)
	16-39 år	NA
	40-69 år	94 % (85-99 %)
	70+ år	92 % (83-98 %)
	0 risikotilstand	NA
	1-2 risikotilstand	96 % (85-100 %)
Død av covid-19	Median alder 52 år (IQR 37-68)	81 % (59-97 %)

Foreløpige resultater fra en ikke-fagfelle-vurderte publikasjon fra Israel tyder i tillegg på at gjennombruddsinfeksjoner blant oppfriskningsvaksinerte har lavere virusmengder enn det sett etter fullvaksinasjon med 2 doser.³⁸ Dette kan tyde på at oppfriskningsdosen øker beskyttelsen mot smitte med koronaviruset.

Sikkerhet ved oppfriskningsdose

For vurderinger av sikkerhet ved mRNA-vaksinene generelt og etter fullvaksinasjon, henvises det til besvarelsen av [Oppdrag 49 Vurdering av oppfriskningsdose til ulike grupper](#).

De vanligste bivirkningene etter vaksinasjon med Comirnaty eller Spikevax er de samme som er kjent for andre vaksiner. De er som regel kortvarige, men symptomene forekommer i større utstrekning enn det som er rapportert for andre vaksiner. De vanlige bivirkningene er også rapportert å være noe hyppigere og kraftigere blant yngre enn eldre personer.

Alvorlige straksallergiske eller anafylaktiske reaksjoner forekommer svært sjelden. Antall tilfeller av anafylaksi etter andre vaksiner er beregnet til 1-10 per 1 million distribuerte vaksinedoser. Det er rapportert om noe høyere forekomst av anafylaktiske reaksjoner etter bruk av mRNA-vaksiner.³⁹

De kliniske studiene som lå til grunn for godkjenningen av oppfriskningsdose for Comirnaty inkluderte i overkant av 300 deltagere i alderen 18-55 år (23 deltagere i fase 1-studien og 306 i fase 3). Oppfriskningsdose var samme dose (30 µg) som primærdose, og ble gitt omtrent 6 måneder

³⁸ Levine-Tiefenbrun, M., Yelin, I., Alapi, H., Katz, R., Herzel, E., Kuint, J., ... Kishony, R. (2021). Viral loads of Delta-variant SARS-CoV2 breakthrough infections following vaccination and booster with the BNT162b2 vaccine. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.08.29.21262798>

³⁹ FHI. (2021). Koronavaksine - informasjon til helsepersonell. Hentet fra: [FHI](#), publisert 02.12.20, oppdatert 19.11.21

etter 2. dose. Det ble fra produsent angitt at sikkerhetsprofilen var tilsvarende eller bedre enn etter dose 2, bortsett fra at hovne lymfekjertler ble observert mer hyppig etter oppfriskningsdose enn etter første og andre dose (5,2 % versus 0,4 %).⁴⁰

I en presentasjon fra BioNTech/Pfizer 19. november 2021 rapporteres tilsvarende funn fra en randomisert, kontrollert fase 3 studie med over 10 000 deltagere i alderen 16 år og eldre, hvor halvparten fikk oppfriskningsdose med Comirnaty ca. 11 måneder etter 2. dose.⁴¹ Det ble ikke observert tilfeller av perikarditt eller myokarditt blant deltagerne i studien, og det eneste som ble observert mer hyppig etter oppfriskningsdose enn etter dose 2 var hovne lymfekjertler (2,7% versus 0,4%).

Modernas fase 2 studie om oppfriskningsdose for Spikevax hadde 344 deltakere over 18 år. Oppfriskningsdose ble gitt minst 6 måneder etter dose 2, oppfriskningsdosen var halv dose (50 µg) sammenlignet med primærskjema. Frekvens og type bivirkninger var tilsvarende som etter dose 2, med noe mer hovne/ømme lymfekjertler etter oppfriskningsdose.⁴²

Studiene, som delvis også er omtalt i oppdrag 49, er ikke store nok til å kunne vurdere sjeldne bivirkninger, eller bivirkninger som oppstår etter lang tid. Teoretisk er det imidlertid liten grunn til å tro at revaksinasjon vil gi andre bivirkninger enn det som er kjent fra det primære vaksinasjonsregimet. Sjeldne, hittil ukjente bivirkninger eller bivirkninger som oppstår lengre tid etter vaksinasjon kan ikke utelukkes.

I Israel, Storbritannia og USA er det per 21. november gitt over 55 millioner oppfriskningsdoser med koronavaksine.⁴³ Et preprint fra Israel og rapporter fra USA støtter inntrykket av at sikkerhetsprofilen etter oppfriskningsdose ligner den etter dose 2.^{44,45,46} Representanter fra det israelske helsedepartementet presenterte foreløpige erfaringer ved bruk av oppfriskningsdose i Israel i møte med FDA 17. september 2021⁴⁷, og oppdaterte data i møte med FDA 14. oktober 2021.⁴⁸ Oppfriskningskampanjen begynte 30. juli, først til eldre over 60 år, deretter alle over 40 år. Personer under 40 år som gravide kvinner, lærere og helsepersonell ble også inkludert. Per 4. oktober var det gitt 3,7 millioner oppfriskningsdoser i Israel med minst 5 måneders intervall fra dose 2. Resultatene

⁴⁰ U.S. Food & Drug Administration (2021). *Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting*. Hentet fra: <https://www.fda.gov/media/152239/download>

⁴¹ Perez, J. L. (2021). Efficacy & Safety of BNT162b2 booster - C4591031 2 month interim analysis. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*. Hentet fra: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-11-19/02-COVID-Perez-508.pdf>

⁴² Mongeau, T. (2021). FDA Review of Effectiveness and Safety of Moderna COVID-19 Vaccine (mRNA-1273) Booster Dose Emergency Use Authorization Amendment. *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*. Hentet fra: <https://www.fda.gov/media/153087/download>

⁴³ Our World in Data. (2021). *Covid-19 booster vaccines administered*. Hentet fra: [Our World in Data, Covid-19 Data Explorer](https://ourworldindata.org/covid-19-booster-vaccines-administered)

⁴⁴ Mofaz, M., Yechezkel, M., Guan, G., Brandeau, M. L., Patalon, T., Gazit, S., Yamin, D. & Shmueli, E. (2021). Self-reported and physiological reactions to the third BNT162b2 mRNA COVID-19 (booster) vaccine dose. [Preprint]. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.09.15.21263633>

⁴⁵ Hause, A. M., Baggs, J., Gee, J., Marquez, P., Myers, T. R., Shimabukuro, T. T. & Shay, D. K. (2021). Safety Monitoring of an Additional Dose of COVID-19 Vaccine — United States, August 12–September 19, 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report, CDC*. 70(39), 1379–1384. Hentet fra: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7039e4.htm>

⁴⁶ CDC COVID-19 Vaccine Task Force (2021). *COVID-19 Vaccine Booster Dose Safety*. Hentet fra: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-11-19/04-COVID-Shimabukuro-508.pdf>

⁴⁷ Alroy-Preis, S. & Milo, R. (2021). Booster protection against confirmed infections and severe disease - data from Israel. *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*. Hentet fra: <https://www.fda.gov/media/152205/download>

⁴⁸ Alroy-Preis, S. & Milo, R. (2021). Booster protection across ages - data from Israel. *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*. Hentet fra: <https://www.fda.gov/media/153086/download>

viser at det er samme type bivirkninger som rapporteres etter oppfriskningsdose som det rapportert etter de to første dosene.

Det har vært spesiell oppmerksomhet rettet mot peri-/myokarditt (betennelse i hjerteposen/hjertemusklene) etter vaksinasjon med Comirnaty og Spikevax. Regulatoriske myndigheter i USA og Europa har konkludert med at peri-/myokarditt er en sjelden bivirkning av Comirnaty og Spikevax. Preliminære data fra en ny nordisk registerstudie viser at myokarditt oftere oppstår etter andre dose enn etter første, og oftere hos yngre menn. Risikoen for å få myokarditt ser ut til å være høyere etter andre dose med Spikevax (Moderna) enn etter andre dose med Comirnaty (BioNTech/Pfizer).⁴⁹ Det pågår utdypende analyser for å få mer kunnskap om denne risikoen, inkludert risikoen for å få perikarditt og risikoen for å få myokarditt etter gjennomgått Covid-19. De foreløpige resultatene fra registerstudien sammenfaller med det som er meldt i Legemiddelverkets spontanrapporteringssystem. Det var per 23. november 2021 meldt om 206 norske tilfeller av perikarditt og 110 tilfeller av myokarditt etter mRNA-vaksine til Legemiddelverket. Langtidskonsekvensene av gjennomgått perikarditt og myokarditt etter mRNA vaksinasjon er foreløpig ukjent.

Av de 3,7 millioner oppfriskningsdosene gitt i den israelske studien var det per 10. oktober 2021 meldt om 17 tilfeller av perimyokarditt og 3 tilfeller av perikarditt i aldersgruppen 16-59 år etter oppfriskningsdose. Alle meldingene om perimyokardittene etter oppfriskningsdose gjaldt menn, 11 av tilfellene i aldersgruppen 16-29 år, 6 tilfeller hos menn >30 år. I aldersgruppen 16-29 år var det kun 48 % av de vaksinerte som er observert mer enn 30 dager etter vaksinasjon.⁵⁰ Forekomsten av bivirkningene kan derfor øke.

I følge VAERS i USA ble det i perioden fra 22. september til 15. november administrert 26 millioner doser mRNA-vaksiner. Per 15. november er det rapportert om 54 mistenkte tilfeller av myokarditt eller perimyokarditt. Median alder 51 år, og median tid etter vaksinasjon var 3 dager. Over 93% av de mistenkte tilfellen var ikke alvorlige⁵¹.

Legemiddelverket har fått meldinger om blødningsforstyrrelser etter vaksinasjon hos kvinner. Blødningsforstyrrelser hos kvinner er vanlig, og det er foreløpig ikke sikkert om blødningsforstyrrelser oppstår hyppigere etter vaksiner enn normalt. FHI gjør nå studier for å undersøke dette nærmere.⁵² Også internasjonalt følges det med på dette, og The National Institutes of Health (NIH) i USA har bevilget penger til flere studier som skal se nærmere på en mulig årsakssammenheng mellom vaksiner mot covid-19 og menstruasjonsforstyrrelser.⁵³

Europeiske legemiddelmyndigheter følger med på signaler om bivirkninger. Hver måned publiseres en oppdatert oversikt over alle sikkerhetssignaler som har vært diskutert på det siste Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) møtet og anbefalingene som er gitt.⁵⁴

⁴⁹ Statens legemiddelverk. (2021). *Koronavaksiner og betennelse i hjertet*. Hentet fra: <https://legemiddelverket.no/nyheter/koronavaksiner-og-betennelse-i-hjertet>

⁵⁰ State of Israel Ministry of Health. (2021). *Booster protection across ages – data from Israel*. Hentet fra: <https://www.fda.gov/media/153086/download>

⁵¹ CDC COVID-19 Vaccine Task Force (2021). *COVID-19 Vaccine Booster Dose Safety*. Hentet fra: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-11-19/04-COVID-Shimabukuro-508.pdf>

⁵² FHI. (2021). *Spør for å finne ut mer om koronavaksiner og menstruasjonsforstyrrelser*. Hentet fra: <https://www.fhi.no/nyheter/2021/spor-for-a-finne-ut-mer-om-koronavaksiner-og-menstruasjonsforstyrrelser/>

⁵³ National Institute of Child Health and Human Development. (2021).

Item of Interest: NIH funds studies to assess potential effects of COVID-19 vaccination on menstruation. Hentet fra: <https://www.nichd.nih.gov/newsroom/news/083021-COVID-19-vaccination-menstruation>

⁵⁴ European Medicines Agency. (2021). *PRAC recommendations on safety signals*. Hentet fra: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals>

Nyoppstått autoimmun sykdom etter koronavaksinerings kan ikke utelukkes. En ikke-fagfelle vurdert studie fra Hong Kong viser ingen slik sammenheng de første 28 dagene etter vaksinasjon med Comirnaty⁵⁵, men det er behov for studier med mer avanserte metodologi og lengre oppfølgingstid. FHI følger i beredskapsregisteret med på en rekke mulige bivirkninger etter vaksinerings inkludert forekomst av autoimmun sykdom. Noen typer bivirkninger oppstår hyppigere hos unge med et mer reaktogent immunforsvar. Dersom det åpnes for oppfriskningsdose til yngre personer, er det viktig å følge nøye med på om dette kan føre til økt antall tilfeller av/meldinger om mistenkte bivirkninger etter vaksinasjon med oppfriskningsdose.

5.2 Personer med alvorlig svekket immunrespons

Måling av immunrespons etter vaksinasjon av immunsupprimerte

Etter oppstart av vaksinasjonsprogrammene i ulike land foreligger det nå studier som har undersøkt immunrespons etter vaksinasjon med gjentatte doser mRNA-vaksine også i immunsupprimerte pasientgrupper. Kunnskapsgrunnlaget rundt klinisk effekt mot infeksjon og alvorlig forløp av covid-19 blant immunsupprimerte pasienter er imidlertid fortsatt begrenset. De fleste studier av immunsupprimerte har undersøkt nivåer av antistoffer (bindende og nøytraliserende) mot hele eller deler av spike-proteinet etter vaksinerings. Det er færre studier som i tillegg har analysert i hvilken grad cellulær immunitet (aktivering av T celler) også blir induisert.

Selv om flere publiserte studier har vist at nivået av nøytraliserende antistoffer i serum ser ut til å samsvare med grad av beskyttelse mot infeksjon^{56, 57} er det foreløpig ikke kjent hvilket nivå av slike antistoffer som korrelerer til beskyttelse. Måling av nøytraliserende antistoffer etter vaksinerings av immunsupprimerte er likevel av betydning for å vurdere fravær av immunrespons og effekt i denne gruppen sammenliknet med friske.

⁵⁵ Li, X., Gao, L., Tong, X., Chan, V. K. Y., Chui, C. S. L., Lai, F. T. T., ... Wong, I. C. K. (2021). Autoimmune conditions following mRNA (BNT162b2) and inactivated (CoronaVac) COVID-19 vaccination: a descriptive cohort study among 1.1 million vaccinated people in Hong Kong. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.10.21.21265314>

⁵⁶ Khoury, D.S., Cromer, D., Reynaldi, A., Schlub, T. E., Wheatley, A. K., Juno, J. A., ... Davenport, M. P. (2021). Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine*. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8>

⁵⁷ Earle, K. R., Ambrosino, D. M., Fiore-Gartland, A., Goldblatt, D., Gilbert, P. B., Siber, G. R., Dull, P. & Plotkin, S. A. (2021). Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. *MedRxiv*. Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.17.20200246>

Immunresponser etter vaksining av ulike grupper immun-supprimerte

For nærmere informasjon om immunresponser etter vaksinasjon av ulike grupper immun-supprimerte henvises det til svar på [Oppdrag 47](#). Her presenteres en kort oppsummering av denne kunnskapen, inkludert nye resultater knyttet til bruk av ytterligere doser (3. og 4. dose).

Kreftpasienter

Det er omtrent 120 000 pasienter i aktiv kreftbehandling, inkludert de med maligne blodsykdommer. Selv om immunresponsen hos de med solide svulster er lav etter første vaksinedose⁵⁸, responderer 80-95% på andre dose når vaksinen gis med et kort intervall.^{59, 60, 61} Antistoffnivåene er noe lavere sammenliknet med friske kontroller. For pasienter med hematologisk kreft oppnås kun lave eller ikke målbare nivåer av antistoffer etter både første og andre dose⁶², unntatt for pasienter med myeloproliferativ kreft som har gode antistoffresponser etter første dose.⁶³ En annen studie har vist at pasienter med kronisk myeloid leukemi fikk både nøytraliserende antistoffer og funksjonelle T-celleresponser i motsetning til pasienter med solid tumor eller lymfoid hematologisk kreft.⁶⁴ Som forventet er det vist at pasienter som behandles med medisiner som hemmer antistoffproduserende B-celler ikke har målbare antistoffer selv etter andre dose.^{65, 58} Andelen som ikke responderte med antistoffer etter 2 doser blant pasienter med ulike former for hematologisk kreft varierte fra 14-61% basert på en nylig systematisk oppsummering fra flere studier.⁶⁶

Pasienter med solide svulster har generelt noe lavere antistoffnivåer enn immunfriske individer, men de fleste ser ut til å få gode antistoffnivåer etter fullvaksinasjon med to doser. Antistoffresponser blant pasienter med hematologisk kreft er betydelig dårligere⁶⁷, og det er lite kunnskap om hvorvidt

⁵⁸ Schietzel, S., Anderegg, M. A., Limacher, A., Born, A., Horn, M. P., Maurer, B., ... Moor, M. B. (2021). Humoral and cellular immune responses upon SARS-CoV-2 vaccines in patients with anti-CD20 therapies: A systematic review and meta-analysis of 1342 patients. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.09.30.21264335>

⁵⁹ Monin, L., Adam GLaing, A., Muñoz-Ruiz, M., McKenzie, D. R., Molino del Barrio, I., Alaguthura, T., ... Irshad, S. (2021). Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *The Lancet Oncology*. 22(6):738-739. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00213-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00213-8)

⁶⁰ Agha, M., Blake, M., Chilleo, C., Wells, A. & Haidar, G. (2021). Suboptimal response to COVID-19 mRNA vaccines in hematologic malignancies patients. *MedRxiv*. [Preprint] Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.06.21254949>

⁶¹ Addeo, A., Shah, P., Bordry, N., Hudson, R., Albracht, B., Di Marco, M., ... Shah, D. (2021). Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA Vaccines in Patients with Cancer: Findings from an International Collaborative Cohort Study. *Research Square* 2021. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-554993/v1>

⁶² Gagelmann, N., Passamonti, F., Wolschke, C., Massoud, R., Niederwieser, C., Klychnikov, E., ... Kröger, N. (2021). Antibody Response to COVID-19 Vaccination in Adults with Haematological Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. Doi: [10.2139/ssrn.3929967](https://doi.org/10.2139/ssrn.3929967)

⁶³ Harrington, P., de Lavallade, H., Doores, K. J., O'Reilly, A., Seow, J., Graham, C., ... McLornan, D. P. (2021). Single dose of BNT162b2 mRNA vaccine against SARS-CoV-2 induces high frequency of neutralising antibody and polyfunctional T-cell responses in patients with myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01300-7>

⁶⁴ Harrington, P., Doores, K. J., Radia, D., O'Reilly, A., Lam, H., Seow, J., ... de Lavallade, H. (2021). Single dose of BNT162b2 mRNA vaccine against severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) induces neutralising antibody and polyfunctional T-cell responses in patients with chronic myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology*. Doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.17568>

⁶⁵ Addeo, A., Shah, P., Bordry, N., Hudson, R., Albracht, B., Di Marco, M., ... Shah, D. (2021). Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA Vaccines in Patients with Cancer: Findings from an International Collaborative Cohort Study. *Research Square*. Doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-554993/v1>

⁶⁶ Galmiche, S., Luong, L. N., Tartour, E., de Lamballerie, X., Wittkop, L., Loubet, P. & Launay, O. (2021). *Immunological and clinical efficacy of COVID-19 vaccines in immunocompromised populations: a systematic review*. Hentet fra: <http://europepmc.org/article/PMC/PMC8595936>

⁶⁷ Re, D., Seitz-Polski, B., Carles, M., Brglez, V., Graca, D., Benzaken, S., ... Jerome, B. (2021). Humoral and cellular responses after a third dose of BNT162b2 vaccine in patients treated for lymphoid malignancies. *medRxiv*. Doi: [10.1101/2021.07.18.21260669](https://doi.org/10.1101/2021.07.18.21260669)

pasientgruppen oppnår cellulær immunitet etter vaksinasjon. Det samme gjelder de pasientene som behandles med medisiner som hemmer antistoffproduserende celler. Når det gjelder effekt av en tredje dose, foreligger det data som indikerer at de som responderer på de første dosene fikk høyere nivå av både antistoffer og T celler.

Organtransplanterte

Organtransplanterte pasienter (7000 personer) har høy risiko for alvorlig forløp av covid-19. Flere studier har vist lave immunresponser etter vaksinasjon i denne gruppen.^{68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79,}

⁶⁸ Holden, I. K., Bistrup, C., Nilsson, A. C., Hansen, J. F., Abazi, R., Davidsen, J. R., ... Johansen, I. S. (2021). Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in solid organ transplant recipients. *Journal of Internal Medicine*, 290(6), 1264-1267. <https://doi.org/10.1111/joim.13361>

⁶⁹ Mazzola, A., Todesco, E., Drouin, S., Hazan, S., Marot, S., Thabut, D., ... Conti, F. (2021). Poor Antibody Response After Two Doses of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vaccine in Transplant Recipients. *Clinical Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab580>

⁷⁰ Marion, O., Del Bello, A., Abravanel, F., Couat, C., Faguer, S., Esposito, L., ... Kamar, N. (2021). Safety and Immunogenicity of Anti-SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccines in Recipients of Solid Organ Transplants. *Annals of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.7326/M21-1341>

⁷¹ Bertrand, D., Hamzaoui, M., Lemee, V., Lamulle, J., Hanoy, M., Laurent, C., ... Candon, S. (2021). Antibody and T Cell Response to SARS-CoV-2 Messenger RNA BNT162b2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients and Hemodialysis Patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 32(9), 2147-2152. <https://doi.org/10.1681/ASN.2021040480>,

⁷² Chan, L., Fuca, N., Zeldis, E., Campbell, K.N. & Shaikh, A. (2021). Antibody Response to mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Hemodialysis Patients with and without Prior COVID-19. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 16(8), 1258-1260. <https://doi.org/10.2215/CJN.04080321>

⁷³ Chavarot, N., Ouedrani, A., Marion, O., Lereuz-Ville, M., Vilain, E., Marouna, B., ... Scemla, A. (2021). Poor Anti-SARS-CoV-2 Humoral and T-cell Responses After 2 Injections of mRNA Vaccine in Kidney Transplant Recipients Treated with Belatacept. *Transplantation*, 105(9), 94-95. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003784>

⁷⁴ Korth, J., Jahn, M., Dorsch, O., Anastasiou, O. E., Sorge-Hädicke, B., Eisenberger, U., ... Kribben, A. (2021). Impaired Humoral Response in Renal Transplant Recipients to SARS-CoV-2 Vaccination with BNT162b2 (Pfizer-BioNTech). *Viruses*, 13(5), 756. <https://doi.org/10.3390/v13050756>

⁷⁵ Ou, M. T., Boyarsky, B. J., Chiang, T., Bae, S., Webel, W. A., Avery, R., ... Garonzik-Wang, J. (2021). Immunogenicity and Reactogenicity After SARS-CoV-2 mRNA Vaccination in Kidney Transplant Recipients Taking Belatacept. *Transplantation*, 105(9), 2119-2123. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003824>

⁷⁶ Rincon-Arevalo, H., Choi, M., Stefanski, A-L., Halleck, F., Weber, U., Szelinski, F., ... Dörner, T. (2021). Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients. *Science immunology*, 6(60). <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abj1031>

⁷⁷ Rozen-Zvi, B., Yahav, D., Agur, T., Zingerman, B., Ben-Zvi, H., Atamna, A., ... Rahamimov, R. (2021). Antibody response to SARS-CoV-2 mRNA vaccine among kidney transplant recipients: a prospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(8), 1173.e1-1173.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.04.028>

⁷⁸ Sattler, A., Schrezenmeier, E., Weber, U., Potekhin, A., Bachmann, F., Budde, K., ... Kotsch, K. (2021). Impaired Humoral and Cellular Immunity after SARS-CoV2 BNT162b2 (Tozinameran) Prime-Boost Vaccination in Kidney Transplant Recipients. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.04.06.21254963>

⁷⁹ Rabinowich, L., Grupper, A., Baruch, R., Ben-Yehoyada, M., Halperin, T., Turner, D., ... Katchman, H. (2021). Low immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccination among liver transplant recipients. *Journal of Hepatology*, 75(2), 435-438. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.020>

^{80, 81, 82, 83, 84, 85} Andelen med beskyttende antistoffer etter 2 doser med Comirnaty har variert fra 18% til 59% blant nyretransplanterte.³²

Blant levertransplanterte responderer en høyere andel (opptil 80 %), men med lavere antistoffnivå enn hos immunkompetente personer. Responsen hos hjerte- og lungetransplanterte er svært lav, og antistoffer påvises hos under 20 % etter to doser Comirnaty. For stamcelletransplanterte foreligger det data som viser at 55 % fikk målbare antistoffer etter en dose og 78% etter to doser med Comirnaty.^{88,89} Høy alder og kraftig immundempende behandling var assosiert med lavere antistoffnivå. Enkelte studier har også undersøkt T-cellerespons. En tysk studie har sammenlignet antistoffrespons, nøytraliserende antistoffer og T-celle-respons hos 50 hjerte-lungetransplanterte pasienter og 50 friske kontroller. Kun 4% av pasienter i denne kategorien hadde målbare antistoffer og ingen hadde nøytraliserende antistoffer. De transplanterte hadde også lavere T celle respons (målt som interferon-gamma) enn de friske.⁹⁰ Andelen som ikke responderer med antistoffer etter 2 doser blant organtransplanterte synes stor og varierende (18-100%), men det viste seg at en betydelig andel av disse (32%-49%) responderte på en tredje dose.⁹¹

I en studie fra Frankrike med 99 organtransplanterte pasienter, økte andelen som utviklet antistoffer mot S-proteinet fra 40% til 68 % etter tredje dose (gitt etter 2 måneder), og nivået av antistoffer var

⁸⁰ Rashidi-Alavijeh, J., Frey, A., Passenberg, M., Korth, J., Zmudzinski, J., Anastasiou, O., ... Willuweit, K. (2021). Humoral Response to SARS-Cov-2 Vaccination in Liver Transplant Recipients—A Single-Center Experience. *Vaccines*, 9(7), 738. <https://doi.org/10.3390/vaccines9070738>

⁸¹ Havlin, J., Svorcova, M., Dvorachova, E., Lastovicka, J., Lischke, R., Kalina, T. & Hubacek, P. (2021). Immunogenicity of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine and SARS-CoV-2 infection in lung transplant recipients. *Journal of Heart & Lung Transplantation*, 40(8), 754-758. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.05.004>

⁸² Shostak, Y., Shafran, N., Heching, M., Rosengarten, D., Shtraichman, O., Shitenberg, D., ... Kramer, M. (2021). Early humoral response among lung transplant recipients vaccinated with BNT162b2 vaccine. *The Lancet Respiratory Medicine*, 9(6), 52-53. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00184-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00184-3)

⁸³ Zadok, O. I. B., Shaul, A. A., Ben-Avraham, B., Taari, V., Zvi, H.B., Shostak, Y., ... Ben-Gal, T. (2021). Immunogenicity of the BNT162b2 mRNA vaccine in heart transplant recipients – a prospective cohort study. *European Journal of Heart Failure*, 23(9), 1555-1559. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2199>

⁸⁴ Peled, Y., Ram, E., Lavee, J., Sternik, L., Segev, A., Wieder-Finesod, A., ... Rahav, G. (2021). BNT162b2 vaccination in heart transplant recipients: Clinical experience and antibody response. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 40(8), 759-762. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.04.003>

⁸⁵ Schramm, R., Costard-Jäckle, A., Rivinius, R., Fischer, B., Müller, B., Boeken, U., ... Gummert, J. (2021). Poor humoral and T-cell response to two-dose SARS-CoV-2 messenger RNA vaccine BNT162b2 in cardiothoracic transplant recipients. *Clinical Research in Cardiology*, 110, 1142-1149. <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01880-5>

⁸⁸ Chevallier, P., Coste-Burel, M., Le Bourgeois, A., Pierre Peterlin, P., Alice Garnier, A., Béné, M. C., ... Guillaume, T. (2021). Safety and immunogenicity of a first dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in allogeneic hematopoietic stem-cells recipients. *eJHaem*. Doi: <https://doi.org/10.1002/jha2.242>

⁸⁹ Redjoul, R., Le Bouter, A., Beckericha, F., Fouratia, S. & Maurya, S. (2021). Antibody response after second BNT162b2 dose in allogeneic HSCT recipients. *The Lancet Haematology*. 8(3): 185-193. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01594-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01594-4)

⁹⁰ Schramm, R., Costard-Jäckle, A., Rivinius, R., Fischer, B., Müller, B., Boeken, U., ... Gummert, J. (2021). Poor humoral and T-cell response to two-dose SARS-CoV-2 messenger RNA vaccine BNT162b2 in cardiothoracic transplant recipients. *Clinical Research in Cardiology*. 110: 1142-1149. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01880-5>

⁹¹ Galmiche, S., Luong, L. N., Tartour, E., de Lamballerie, X., Wittkop, L., Loubet, P. & Launay, O. (2021). *Immunological and clinical efficacy of COVID-19 vaccines in immunocompromised populations: a systematic review*. Hentet fra: <http://europepmc.org/article/PMC/PMC8595936>

også høyere.⁹² En randomisert placebo-kontrollert studie fra Canada med 120 transplanterte viser at en tredje dose gir en betydelig økning i nøytraliserende antistoffer.⁹³ Studien viste også at de som fikk en tredje dose hadde høyere nivåer av T-celler sammenliknet med de som fikk to doser. Studier fra USA med organtransplanterte pasienter viser at nivået av antistoffer kunne heves betydelig med en tredje dose gitt etter 2 måneder.⁹⁴ En fjerde dose gitt 4 uker etter bidro til sero-konversjon og økning i antistoffnivåer for et flertall av pasienter med svak respons på de første dosene.⁹⁵ En studie med nyretransplanterte konkluderer også med at en 4. dose ser ut til å være fordelaktig for de som har mangelfull respons etter 3 doser basert på økning i antistoffer.⁹⁶

Organtransplanterte pasienter responderer generelt betydelig dårligere på vaksinerings både når det gjelder antistoffer og T celler, selv om resultatene varierer noe mellom ulike grupper. Både bruk av en tredje og fjerde vaksinedose bidrar imidlertid til at flere slike pasienter sero-konverterer eller får høyere nivåer av antistoffer sammenliknet med andre dose.

Dialysepasienter

Gruppen dialysepasienter (1700 personer) er heterogen, og en del av disse pasientene vil være immunsupprimerte. Det foreligger en rekke studier som undersøker immunrespons etter vaksinasjon

⁹² Kamar, N., Abravanel, F., Marion, O., Couat, C., Izopet, J. & Del Bello, A. (2021). Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *New English Journal of Medicine*. Doi: <https://doi.org/10.1056/nejmc2108861>

⁹³ Hall, V. G., Ferreira, V., Ku, T., Ierullo, M., Majchrzak-Kita, B., Chaparro, C., ...Humar, A. (2021). Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. *New English Journal of Medicine*. Doi: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2111462>

⁹⁴ Werbel, W. A., Boyarsky, B. J., Ou, M. T., Massie, A. B., Tobian, A. A. R., Garonzik-Wang, J. M. & Segev, D., L. (2021). Safety and Immunogenicity of a Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: A Case Series. *Annals of Internal Medicine*. Doi: <https://doi.org/10.7326/L21-0282>

⁹⁵ Alejo, J. L., Mitchell, J., Chiang, T. P.-Y., Abedon, A. T., Boyarsky, B. J., Avery, R. K., ... Werbel, W. A. (2021). Antibody Response to a Fourth Dose of a SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: A Case Series. *Transplantation*. 105(12): 280-281. Doi: <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003934>

⁹⁶ Caillard, S., Thauinat, O., Benotmane, I., Masset, C. & Blancho, G. (2021). Antibody response to a fourth mRNA Covid-19 vaccine boost in weak responder kidney transplant recipients. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.09.03.21262691>

av voksne pasienter med nyresvikt som får behandling med dialyse.^{97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109} Dataene viser at en høy andel av pasientene (80-95%) får beskyttende antistoffer etter fullvaksinasjon med to doser, men lavere nivåer enn immunfriske individer.¹¹⁰ Andelen som ikke responderte med antistoffer etter 2 doser varierte fra 2% til 30% basert på en oppsummering fra flere studier.¹¹¹

Flere studier viser at nivået av antistoffer kan økes med en tredje

⁹⁷ Anand, S., Montez-Rath, M. E., Han, J., Garcia, P., Cadden, L., Hunsader, P., ... Chertow, G. M. (2021). Antibody Response to COVID-19 Vaccination in Patients Receiving Dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 32(10), 2435-2438. Doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2021050611>

⁹⁸ Attias, P., Sakhi, H., Rieu, P., Soorkia, A., Assayag, D., Bouhroum, S., ... El Karoui, K. (2021). Antibody response to the BNT162b2 vaccine in maintenance hemodialysis patients. *Kidney international*. 99(6), 1490-1492. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.04.009>

⁹⁹ Broseta, J. J., Rodríguez-Espinosa, D., Rodríguez, N., del Mar Mosquera, M., Marcos, M. A., Egri, N., ... Maduell, F. (2021). Humoral and Cellular Responses to mRNA-1273 and BNT162b2 SARS-CoV-2 Vaccines Administered to Hemodialysis Patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 78(4):571-581. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.06.002>

¹⁰⁰ Jahn, M., Korth, J., Dorsch, O., Anastasiou, O. E., Sorge-Hädicke, B., Tyczynski, B., ... Kribben, A. (2021). Humoral Response to SARS-CoV-2-Vaccination with BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) in Patients on Hemodialysis. *Vaccines*. 9(4), 360. Doi: <https://doi.org/10.3390/vaccines9040360>

¹⁰¹ Lacson, E., Argyropoulos, C. P., Manley, H. J., Aweh, G., Chin, A. I., Salman, L. H., ... Weiner, D. E. (2021). Immunogenicity of SARS-CoV-2 Vaccine in Dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 32(11), 2735-2742. Doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2021040432>

¹⁰² Simon, B., Rubey, H., Treipl, A., Gromann, M., Hemedi, B., Zehetmayer, S. & Kirsch, B. (2021). Haemodialysis patients show a highly diminished antibody response after COVID-19 mRNA vaccination compared with healthy controls. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 36(9), 1709-1716. Doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab179>

¹⁰³ Speer, C., Göth, D., Benning, L., Buylaert, M., Schaijer, M., Grenz, J., ... Klein, K. (2021). Early Humoral Responses of Hemodialysis Patients after COVID-19 Vaccination with BNT162b2. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. (2021). <https://doi.org/10.2215/CJN.03700321>

¹⁰⁴ Strengert, M., Becker, M., Ramos, G. M., Dulovic, A., Gruber, J., Juengling, J., ... Behrens, G. M. N. (2021). Cellular and humoral immunogenicity of a SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients on hemodialysis. *medRxiv*. Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.26.21257860>

¹⁰⁵ Yanay, N. B., Freiman, S., Shapira, M., Wishahi, S., Hamze, M., Elhaj, M., Zaher, M. & Armaly, Z. (2021). Experience with SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccine in dialysis patients. *Kidney international*. 99(6), 1496-1498. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.04.006>

¹⁰⁶ Yau, K., Abe, K. T., Naimark, D., Oliver, M. J., Perl, J., Leis, J. A., ... Hladunewich, M. A. (2021). The Humoral Response to the BNT162b2 Vaccine in Hemodialysis Patients. *medRxiv*. Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.24.21257425>

¹⁰⁷ Zitt, E., Davidovic, T., Schimpf, J., Armin Abbassi-Nik, A., Mutschlechner, B., Ulmer, H., ... Lhotta, K. (2021). The Safety and Immunogenicity of the mRNA-BNT162b2 SARS-CoV-2 Vaccine in Hemodialysis Patients. *Frontiers in Immunology*. Doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.704773>

¹⁰⁸ Frantzen, L., Cavaillé, G., Thibeaut, S. & El-Haik, Y. (2021). Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in a haemodialysis cohort. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 36(9), 1756-1757. Doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab165>

¹⁰⁹ Anand, S., Montez-Rath, M. E., Han, J., Garcia, P., Cadden, L., Hunsader, P., ...Chertow, G. M. (2021). Antibody Response to COVID-19 vaccination in Patients Receiving Dialysis. *medRxiv*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8132255/>

¹¹⁰ Yen J., Wang, I-K. & Yen, T-H. (2021). COVID-19 vaccination and dialysis patients: why the variable response. *QJM: An International Journal of Medicine*. 114(7), 440-444. Doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab171>

¹¹¹ Galmiche, S., Luong, L. N., Tartour, E., de Lamballerie, X., Wittkop, L., Loubet, P. & Launay, O. (2021). *Immunological and clinical efficacy of COVID-19 vaccines in immunocompromised populations: a systematic review*. Hentet fra: <http://europepmc.org/article/PMC/PMC8595936>

dose.¹¹³ Vaksinerings med tre doser viser også sero-konversjon for halvparten av pasientene som ikke fikk respons etter to doser.^{114, 115, 116}

Pasienter med autoimmune sykdommer

Pasienter med autoimmune sykdommer er en heterogen gruppe der mange behandles med medisiner som svekker immunforsvaret. Immunresponsen etter vaksinasjon med mRNA-vaksinene blant pasienter med autoimmune sykdommer varierer betydelig avhengig av grunnlidelse og graden av immundempende behandling. Flere studier med reumatisk sykdom eller inflammatorisk tarmsykdom viser at 85-90 % oppnår beskyttende antistoffer etter den andre dosen.^{117, 118, 119} I samsvar med dette er det observert 75-80% beskyttelse mot sykdom etter to doser for slike pasienter som behandles med immunsvekkende medisiner.^{120, 121}

Resultatene indikerer videre at avstanden mellom siste rituximab-dose og vaksinen er av stor betydning for serologisk respons.¹²³ Foreløpige data viser at en høyere andel av pasientene serokonverterte eller fikk høyere nivåer av antistoffer etter tredje dose, avhengig av graden av immunsuppresjon. Kortvarig behandlingsopphold før tredje dose antyder bedre antistoffrespons.

¹¹³ Ducloux, D., Colladant, M., Chabannes, M., Yannaraki, M. & Courivaud, C. (2021). Humoral response after 3 doses of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients on hemodialysis. *Kidney International*, 100(3), 702-704. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.06.025>

¹¹⁴ Longlune, N., Nogier, M. B., Miedouge, M., Gabilan, C., Cartou, C., Seigneureic, B., ... Kamar, N. (2021). High immunogenicity of a messenger RNA-based vaccine against SARS-CoV-2 in chronic dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 36(9), 1704-1709. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab193>

¹¹⁵ Espi, M., Charmentant, X., Barba, T., Pelletier, C., Koppe, L., Chalencon, E., ... Thauinat, O. (2021). Justification, safety, and efficacy of a third dose of mRNA vaccine in maintenance hemodialysis patients: a prospective observational study. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.07.02.21259913>

¹¹⁶ Longlune, N., Nogier, M. B., Miedouge, M., Gabilan, C., Cartou, C., Seigneureic, B., Del Bello, A., ... Kamar, N. (2021). High immunogenicity of a messenger RNA-based vaccine against SARS-CoV-2 in chronic dialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 36(9), 1704-1709. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab193>

¹¹⁷ Haberman, R. H., Herati, R. S., Simon, D., Samanovic, M., Blank, R. B., Tuen, M., ... Scher, J. U. (2021). Methotrexate Hampers Immunogenicity to BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Immune-Mediated Inflammatory Disease. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.05.11.21256917>

¹¹⁸ Furer, V., Eviatar, T., Zisman, D., Peleg, H., Paran, D., Levartovsky, D., ... Elkayam, O. (2021). Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(10). <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220647>

¹¹⁹ Deepak, P., Kim, W., Paley, M. A., Yang, M., Carvidi, A. B., El-Qunni, A. A., ... Kim, A. H. J. (2021). Glucocorticoids and B Cell Depleting Agents Substantially Impair Immunogenicity of mRNA Vaccines to SARS-CoV-2. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.04.05.21254656>

¹²⁰ Khan, N. & Mahmud, N. (2021). Effectiveness of SARS-CoV-2 Vaccination in a Veterans Affairs Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease with Diverse Exposure to Immunosuppressive Medications. *Gastroenterology*, 161(3), 827-836. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.05.044>

¹²¹ Chodick, G., Tene, L., Rotem, R. S., Patalon, T., Gazit, S., Ben-Tov, A., ... Muhsen, K. (2021). The Effectiveness of the Two-Dose BNT162b2 Vaccine: Analysis of Real-World Data. *Clinical Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab438>

¹²³ Schietzel, S., Anderegg, M. A., Limacher, A., Born, A., Horn, M. P., Maurer, B., ... Moor, M. B. (2021). Humoral and cellular immune responses upon SARS-CoV-2 vaccines in patients with anti-CD20 therapies: A systematic review and meta-analysis of 1342 patients. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.09.30.21264335>

Immundempende behandling hos pasienter med multipel sklerose (MS) reduserer også mulighetene for gode antistoffresponser etter fullvaksinasjon.¹²⁴ For norske MS pasienter viser preliminære data basert på 95 fullvaksinerte at vaksineresponsen etter to doser mRNA vaksine er betydelig redusert i enkelte behandlingsgrupper. Kun halvparten av pasienter som behandles med kraftig immundempende behandling har påvisbare SARS-CoV-2 Spike antistoff¹²⁵, og kun 20-30 % får en bedring av immunresponser etter tredje dose.¹²⁶

Personer med medfødte immunsvikt-sykdommer

Data fra foreløpig små studier indikerer at immunresponser etter vaksinasjon med mRNA vaksiner kan være redusert hos pasienter med medfødte immunsvikt-sykdommer, avhengig av alvorlighetsgraden og hvilken del av immunsystemet som er affisert.¹²⁸ En studie med primær immunsvikt pasienter (B celle defekter) viste at 2 doser med Comirnaty likevel resulterte i en økning av Spike-antistoffer, men økningen var betydelig lavere enn for friske kontroll. Analyse av antigen-spesifikke T celle populasjoner viste imidlertid en likeverdig økning i begge grupper.¹²⁹

Intervall mellom dose 3 og 4 til immunsupprimerte

De fleste studier med 3. dose i primærserien til immunsupprimerte er gjort med 2 måneders intervall (fra 2. dose) og viser positive resultater med hensyn på serokonversjon og antistoffnivåer. Anbefalte/optimale intervaller mellom doser for immunsupprimerte er ikke avklart. En immunsupprimert person som fortsatt ikke har serokonvertert etter 3. dose vil kunne profittere på et kort intervall (uker) fram mot neste dose. Det pågår studier som undersøker immunrespons etter en 4.dose blant immunsupprimerte, men kunnskapen er fortsatt svært begrenset. En person som har fått en lav eller moderat respons på grunnvaksineringen, kan vente flere måneder på oppfriskningsdose. Et lengre intervall mellom den 3. dosen og oppfriskningsdosen vil trolig gi bedre forutsetninger for best mulig immunrespons etter oppfriskningsdosen. I henhold til den regulatoriske godkjenningen skal oppfriskningsdose gis etter 6 md.

¹²⁴ Achiron, A., Mandel, M., Dreyer-Alster, S., Harari, G., Magalashvili, D., Sonis, P., ... Gurevich, M. (2021). Humoral immune response to COVID-19 mRNA vaccine in patients with multiple sclerosis treated with high-efficacy disease-modifying therapies. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. <https://doi.org/10.1177/17562864211012835>

¹²⁵ König, M., Lorentzen, Å. R., Torgauten, H. M., Tran, T. T., Schikora-Rustad, S., Vaage, E. B. ... Nygaard, G. O. (2021). Humoral immunity to SARS-CoV-2 mRNA vaccination in multiple sclerosis: the relevance of time since last rituximab infusion and first experience from sporadic revaccinations. *British Medical Journal*. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2021-327612>

¹²⁶ König, M., Torgauten, H. M., Øverås, M. H., Chopra, A., Lorentzen, Å. R., Tran, T. T., ... Nygaard, G. O. (2021). Efficacy and safety of a third SARS-CoV-2 vaccination in multiple sclerosis vaccine non-responders. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.10.15.21264977>

¹²⁸ Hagin, D., Freud, T., Navon, M., Halperin, T., Adir, D., Marom, R., ... Freud, N. (2021). Immunogenicity of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine in patients with inborn errors of immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 148(3), 739-749. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.05.029>

¹²⁹ Amodio, D., Ruggiero, A., Sgrulletti, M., Pighi, C., Cotugno, N., Chiara Medri, C., ... Palma, P. (2021). Humoral and Cellular Response Following Vaccination with the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Patients Affected by Primary Immunodeficiencies. *Frontiers in Immunology*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.727850>

Oppsummering immundata for immunsupprimerte

Et stort erfaringsmateriale viser at personer med immunsuppresjon responderer generelt dårligere på vaksinasjon mot covid-19 enn normalbefolkningen.^{130, 131} Immunsupprimerte er en svært heterogen gruppe med ulike former for kliniske tilstander og behandlingsregimer som påvirker immunstatus. Dette betyr at både graden av immunsuppresjon og type immunsuppresjon varierer mellom ulike grupper. Dette gjenspeiles også i variasjoner i antistoffrespons etter immunisering med mRNA vaksiner: Systematiske evalueringer av ulike grupper immunsupprimerte viser at pasienter med solide kreftsvulster oppnår høyere grad av serokonversjon etter 2 doser enn pasienter med hematologiske kreftformer. Begge disse kategorier av kreftpasienter scorer imidlertid betydelig bedre enn organtransplanterte personer basert på graden av serokonversjon relativt til friske personer.^{132,130} Det er også påvist at immunsupprimerte personer som serokonverterer etter vaksinerer får et lavere antistoffnivå enn immunkompetente personer. Dette indikerer at hvis beskyttelse oppnås, vil den sannsynligvis vare over et kortere tidsrom sammenliknet med normalbefolkningen, noe som aktualiserer at flere booster-doser kan være nødvendig.

Erfaringsgrunnlaget med en tredje dose til immunsupprimerte (særlig pasienter med autoimmune sykdommer, dialysepasienter og organtransplanterte) tilsier at både graden av serokonversjon og nivået av antistoffer kan økes betydelig. Mange av disse studiene er små, men en grundig placebo-kontrollert klinisk studie med mRNA-vaksinering av organtransplanterte viser 55% andel respondere. Økning i cellulære responser etter tredje dose er også rapportert i noen få studier hvor det er undersøkt.¹³² Noe få og små studier med en fjerde dose til organtransplanterte personer viser at det er mulig å oppnå ytterligere serokonversjon og økning i antistoffnivåer for et flertall av pasienter med mangelfull eller svak respons på de første dosene.^{133, 134}

Vaksineeffekt etter vaksinerer med 2 doser mRNA-vaksiner i ulike grupper immunsupprimerte

VE mot *sykehusinnleggelse* fra covid-19 hos immunsupprimerte (immunocompromised) voksne ble rapportert i to studier fra USA (Embi¹³⁵ (18-64 år, alle VOC) og Tenforde¹³⁶ (+18 år, alfa og delta)) og en

¹³⁰ Lee, A. R. Y. B., Wong, S. Y., Chai, L. Y. A., Lee, S. C., Lee, M., Muthiah, M. D., ... Soon, Y. Y. (2021). Efficacy of COVID-19 vaccines in immunocompromised patients: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.09.28.21264126>

¹³¹ Mehrabinejad, M., Moosaie, F., Dehghanbanadakai, H., Hajighadery, A., Shabani, M., Tabary, M., ... Rezaei, N. (2021). Immunogenicity of COVID-19 mRNA Vaccines in Immunocompromised Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Research Square*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-994503/v1>

¹³² Galliche, S., Luong, L. N., Tartour, E., de Lamballerie, X., Wittkop, L., Loubet, P. & Launay, O. (2021). *Immunological and clinical efficacy of COVID-19 vaccines in immunocompromised populations: a systematic review*. Hentet fra: <http://europepmc.org/article/PMC/PMC8595936>

¹³³ Alejo, J. L., Mitchell, J., Chiang, T. P.-Y., Abedon, A. T., Boyarsky, B. J., Avery, Robin K. R., ... Werbel, W. A. (2021). Antibody Response to a Fourth Dose of a SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: A Case Series. *Transplantation*. 105(12), 280-281. 2021. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003934>

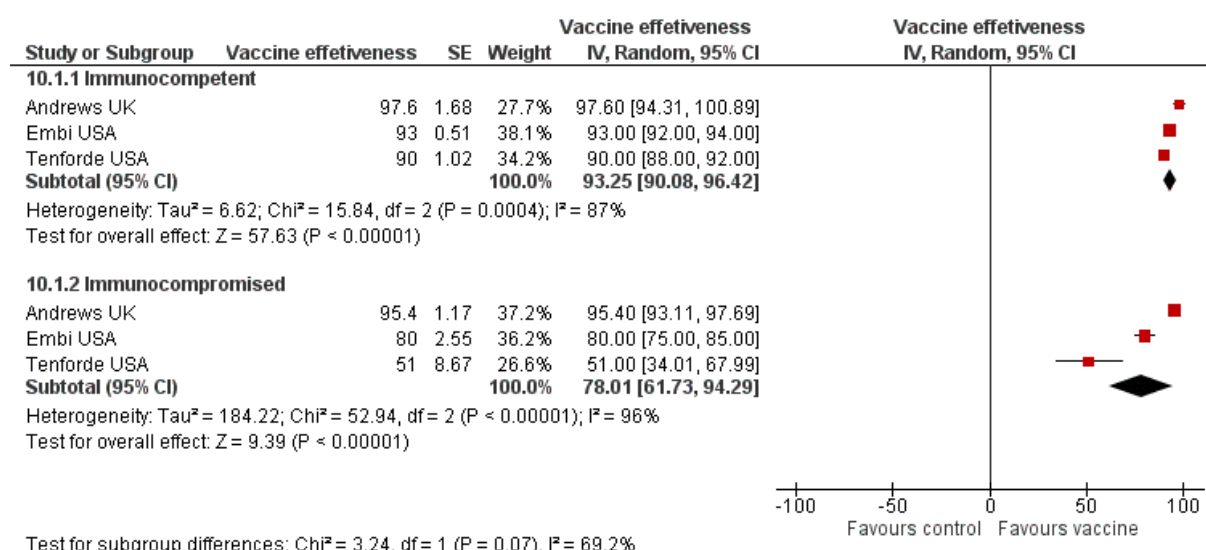
¹³⁴ Caillard, S., Thauinat, O., Benotmane, I., Masset, C. & Blancho, G. (2021). Antibody response to a fourth mRNA Covid-19 vaccine boost in weak responder kidney transplant recipients. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.09.03.21262691>

¹³⁵ Embi, P. J., Levy, M. E., Naleway, A. L., Patel, P., Gaglani, M., Natarajan, K., ... Dascomb, K. (2021). Effectiveness of 2-Dose Vaccination with mRNA COVID-19 Vaccines Against COVID-19-Associated Hospitalizations Among Immunocompromised Adults - Nine States, January-September 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70(44), 1553-1559. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7044e3>

¹³⁶ Tenforde, M. W., Self, W. H., Adams, K., Gaglani, M., Ginde, A. A., McNeal, T., ... Patel, M. M. (2021). Association Between mRNA Vaccination and COVID-19 Hospitalization and Disease Severity. *JAMA*, 326(20), 2043-2054. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.19499>

studie fra UK (Andrews¹³⁷ (40-69 år, delta), og sammenlignet med voksne uten underliggende sykdommer (immunfriske). Sykehusinnleggelse er målt 12-19 uker etter andre dose.

Som vist tidligere var VE mot sykehusinnleggelse høy hos de uten immundempende sykdommer og hadde et samlet effektestimater på 93 % (95% KI 90-96 %) med en betydelig heterogenitet ($I^2=87\%$). For gruppen med immunsupprimerte var VE mot sykehusinnleggelse lavere og hadde et samlet effektestimater på 78 % (95% KI 62-94 %) med en betydelig heterogenitet ($I^2=96\%$) (Figur 9). Det er noe ulikheter mellom studiene som alder, oppfølgingstid og hvilke varianter som er inkludert, dette kan påvirke resultatene, vi har allikevel valgt å sammenstille dataene, nyere data vil kunne endre resultatene. En systematisk oversikt¹³⁸ har sett på VE på infeksjon i denne gruppen av immunsupprimerte voksne. De viser til at VE estimatene er lavere enn i den generelle befolkningen, som er i samsvar med funnene om en redusert immunogenisitet og at det er rapportert om mer gjennombrudd infeksjoner observert i disse populasjonene.



Figur 9. Forest plot av studier VE for sykehusinnleggelse i observasjonsstudier hos immunsupprimerte voksne (immunocompromised) og voksne uten underliggende sykdommer (immunocompetent) med oppfølging på 12-19 uker etter fullvaksinasjon.

VE for sykehusinnleggelse hos forskjellige grupper av immunsupprimerte voksne (≥ 18 år) er basert på en studie fra USA¹³⁹ i tiden 17. januar til 5. september 2021 for alle varianter av SARS-CoV-2, med en overvekt av deltavarianten ved sykehusinnleggelse. VE varierte på tvers av undergrupper av immunsupprimerte pasienter, fra 59 % (organ- eller stamcelletransplanterte) til 81 % (personer med revmatologisk eller inflammatorisk lidelse) (Tabell 7). Median oppfølgingstid for sykehusinnleggelse var 89-90 dager etter andre dose uavhengig av vaksine. Data for bruk av immunsupprimerende medisiner var ikke tilgjengelig i disse analysene.

¹³⁷ Andrews, N., Tessier, E., Stowe, J., Gower, C., Kirsebom, F., Simmons, R., ... Bernal, J. L. (2021). Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.09.15.21263583>

¹³⁸ Galmiche, S., Luong, L. N., Tartour, E., de Lamballerie, X., Wittkop, L., Loubet, P. & Launay, O. (2021). *Immunological and clinical efficacy of COVID-19 vaccines in immunocompromised populations: a systematic review*. Hentet fra: <http://europepmc.org/article/PMC/PMC8595936>

¹³⁹ Embi, P. J., Levy, M. E., Naleway, A. L., Patel, P., Gaglani, M., Natarajan, K., ... Dascomb, K. (2021). Effectiveness of 2-Dose Vaccination with mRNA COVID-19 Vaccines Against COVID-19-Associated Hospitalizations Among Immunocompromised Adults - Nine States, January-September 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70(44), 1553-1559. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7044e3>

Tabell 7. VE for sykehusinnleggelses hos forskjellige grupper av immunosupprimerte voksne (≥ 18 år) basert på en studie fra USA i tiden 1. januar til september 2021.

Immunosupprimerte pasienter	Vaksine 2 doser	VE % (95 % KI)
Solide svulster	Comirnaty	72 (62–80)
	Spikevax	85 (76–91)
Hematologiske svulster	Comirnaty	62 (42–75)
	Spikevax	85 (74–92)
Reumatologisk eller inflammatorisk sykdom	Comirnaty	78 (69–84)
	Spikevax	78 (65–86)
Andre kroniske immuntilstander sykdommer eller immunsvikt	Comirnaty	64 (50–74)
	Spikevax	81 (71–87)
Organ eller stamcelle-transplanterte	Comirnaty	45 (13–66)
	Spikevax	70 (46–83)

En av disse studiene (Tenforde) har også sett på *død etter covid-19* og rapporterer om en lavere VE for immunosupprimerte voksne (46 % (95% KI -38-79 %)) sammenlignet med voksne uten underliggende sykdommer (71 % (95% KI 40-86 %)). En liten studie fra USA¹⁴⁰ har sett på *død etter covid-19* hos levertransplanterte og viser til en VE på 87 % (95% KI 63-96 %). En liten studie fra Canada¹⁴¹ som studerte VE hos nyretransplanterte konkluderte med at risikoen for infeksjon og alvorlige utfall hovedsakelig ble bestemt av infeksjonsrater i samfunnet og hvor nylig transplanterte personen var, snarere enn av vaksinasjonsstatus.

Sikkerhet ved 4. dose til immunosupprimerte

Det er ikke utført mange studier som har undersøkt sikkerhet ved bruk av en tredje vaksinedose til immunosupprimerte pasienter. Studiene er små, og oppfølgingstiden er kort slik at risikoen for sjeldne bivirkninger som kommer etter lang tid ikke er mulig å si noe om. Studiene som er gjort har ikke vist noen alvorlige bivirkninger på kort sikt. Stor sett får de immunosupprimerte milde og moderate bivirkninger. Det er svært lite data på sikkerhet ved 4. dose til immunosupprimerte. I et preprint-abstract fra en studie i Frankrike på 92 nyretransplanterte pasienter, er det oppgitt at det ikke var noen utfordringer knyttet til sikkerhet etter fjerde dose.¹⁴²

I en dobbelt-blind randomisert kontrollert studie fra Canada¹⁴³ ble 120 organtransplanterte deltakere delt i to, hvor halvparten fikk tredje dose av Spikevax og kontrollgruppen fikk saltvann. Gruppen som fikk Spikevax fikk tredje dose 2 måneder etter 2. dose (dosering 0, 1 og 3 måneder). Ingen av deltakerne hadde hatt infeksjon med Covid-19 tidligere. Karakteristika i de to gruppene var like, median alder var 66,6 år og median tid fra transplantasjon til tredje dose var 3,16 år. Grad av immunosuppresjon var lik i de to gruppene med like lymfocytt-tall. I sikkerhetsevalueringen fant man at lokale og systemiske bivirkninger var litt mer vanlig etter tredje dose med Spikevax enn i kontrollgruppen, men det var ingen

¹⁴⁰ John, B. V., Deng, Y., Khakoo, N. S., Taddei, T. H., Kaplan, D. & Dahman, B. (2021). COVID-19 Vaccination Is Associated with Reduced SARS CoV2 Infection and Death in Liver Transplant Recipients. Hentet fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8572555/pdf/main.pdf?tool=EBI>

¹⁴¹ McEvoy, C., Lee, A., Misra, P. S., Levobic, G., Wald, R. & Yuen, D. A. (2021). Real-world Effectiveness of 2-dose SARS-CoV-2 Vaccination in Kidney Transplant Recipients. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.09.21.21263457>

¹⁴² Caillard, S., Thauinat, O., Benotmane, I., Masset, C. & Blancho, G. (2021). Antibody response to a fourth mRNA Covid-19 vaccine boost in weak responder kidney transplant recipients. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.09.03.21262691>

¹⁴³ Hall, V. G., Ferreira, V. H., Ku, T., Ierullo, M., Majchrzak-Kita, B., Chaparro, C., ... Humar, A. (2021). Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. *New English Journal of Medicine*, (385), 1244-1246. <https://doi.org/10.1056/nejmc2111462>

grad 3 eller 4 bivirkninger og ingen tilfeller av akutt avstøtning av det transplanterte organet. En tredje dose ble vurdert som sikker når risiko-nytte ble vurdert.

I en fransk retrospektiv studie av 101 organtransplanterte (78 nyre, 12 lever, 8 lunge eller hjerte, 3 bukspyttkjertel)¹⁴⁴ ble det ikke rapportert noen alvorlige bivirkninger etter tredje dose. Det var heller ingen akutt avstøtning av det transplanterte organet. Deltakerne i studien fikk 3 doser med Comirnaty. Intervall mellom dose 1 og 2 var 1 måned og tredje dose ble gitt ca. 60 dager etter andre dose. Tiden mellom transplantasjon og 1. dose var i gjennomsnitt 97 måneder. Deltakerne hadde ulik grad av immunsuppresjon.

6 Regulatoriske forhold

Comirnaty og Spikevax er godkjent til bruk som oppfriskningsdose til personer 18 år og eldre. Anbefalt intervall mellom dose 2 og oppfriskningsdose er minst 6 måneder. Dosering ved vaksineringsdose er:

- Comirnaty – Full dose (0,3 ml)
- Spikevax – Halv dose (0,25 ml)

I henhold til preparatomtalene bør beslutningen om når og hvem som skal få en tredje dose med Comirnaty tas på grunnlag av tilgjengelige data om vaksineeffektivitet, med tanke på begrensede sikkerhetsdata.

7 Logistikk

Norge mottar ca. 800 000 doser Comirnaty månedlig første halvår 2022. Videre mottar Norge ca. 260 000 doser Spikevax (som tilsvarer 520 000 oppfriskningsdoser siden den den gis som halv dose). Lager, pakking og distribusjon av oppfriskningsdoser vil kunne følge samme flyt av vaksiner som til nå. Det må avklares hvorvidt kommuner og helseforetak skal bestille vaksiner eller om dette skal fordeles sentralt.

8 Andre lands anbefalinger

Figur 10 gir en oversikt over hvilke land i EU/EØS som per 23.11.21 tilbyr vaksinasjon med boosterdose til den generelle befolkning i aldersgruppen 18-64 år. Polen og Litauen er eksempler på land i Europa som har begynt å tilby boosterdose til alle over 18 år. Dette gjelder også Canada, Australia og New Zealand av land utenfor Europa. I Danmark blir personer over 18 år tilbudt boosterdose etter 6 md.¹⁴⁵

¹⁴⁴ Kamar, N., Abravanel, F., Marion, O., Couat, C., Izopet, J. & Del Bello, A. (2021). Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *New English Journal of Medicine*, (385), 661-662. 10.1056/NEJMc2108861

¹⁴⁵ Sundhedsstyrelsen. (2021). *Revaccination mod COVID-19*. Hentet fra: <https://www.sst.dk/da/Nyheder/2021/Sundhedsstyrelsen-anbefaler-revaccination-af-alle-over-18-aar>

Flere andre europeiske land, blant annet Nederland, har foreløpig ikke igangsatt vaksinasjon med boosterdose til hele aldersgruppen 18-64 år, men planlegger å tilby dette i nærmeste fremtid.¹⁴⁶

Enkelte europeiske land, deriblant Irland, Latvia og Storbritannia tilbyr boosterdosser til deler av befolkningen mellom 18 og 64 år. I Storbritannia tilbys alle voksne over 40 år en oppfriskningsdose. Videre tilbys vaksinasjon med boosterdose til blant annet helsepersonell, personer som bor på pleiehjem og til personer over 16 år med underliggende sykdommer som Diabetes, Downs' syndrom, alvorlig fedme (BMI <40), KOLS, alvorlig grad av astma, levercirrhose, Parkinsons, multipel sklerose og alvorlige psykiske lidelser.¹⁴⁷

Land som Sverige og Kroatia tilbyr foreløpig kun vaksinasjon med boosterdose til befolkningen over 65 år, i tillegg til å tilby 3. dose til personer med alvorlig nedsatt immunforsvar. Sverige tilbyr fra 27. oktober 2021 boosterdosser til blant annet personer mellom 65-75 år, personer som bor på sykehjem eller mottar hjemmehelsetjenester.^{148, 149} Kroatia anbefaler i tillegg boosterdose til personer over 18 år som lider av kroniske sykdommer som øker risikoen for å utvikle alvorlig koronasykdom.¹⁵⁰

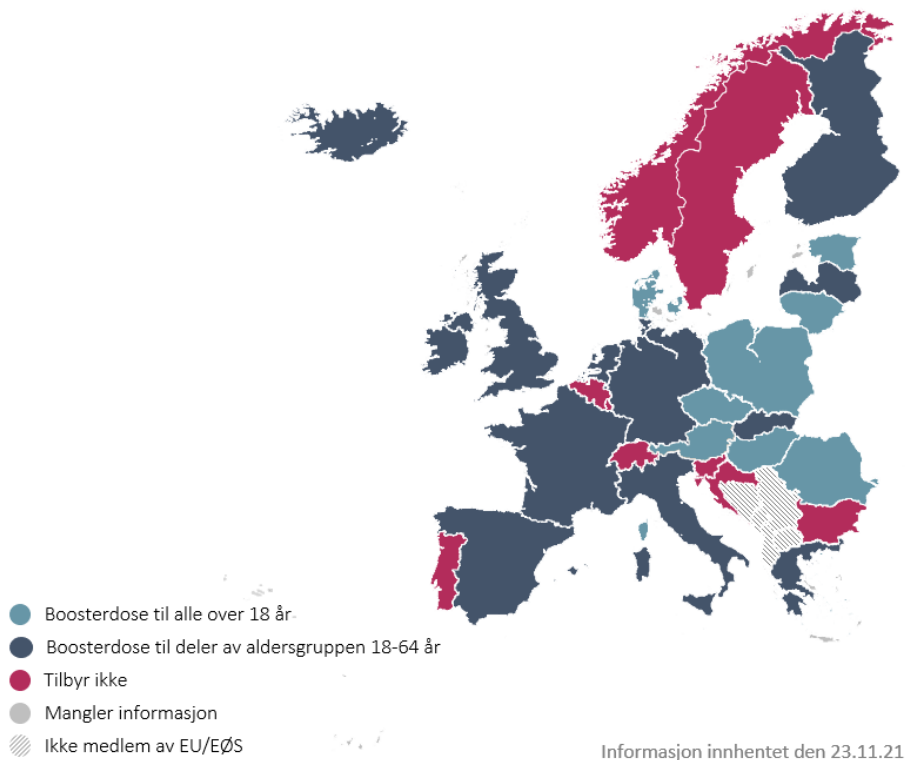
¹⁴⁶ RIVM (Nederlandsk institutt for folkehelse og miljø). (2021). *COVID-19 Booster Vaccination*. Hentet fra: <https://www.rivm.nl/en/covid-19-vaccination/covid-19-vaccines/booster-vaccination>

¹⁴⁷ National Health Service (NHS). (2021). Coronavirus (COVID-19) booster vaccine. Hentet fra: <https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/coronavirus-vaccination/coronavirus-booster-vaccine/>

¹⁴⁸ Folkhälsomyndigheten. (2021). *Beslutsunderlag om en påfyllnadsdos av vaccin mot covid-19 till ytterligare befolkningsgrupper*. Hentet fra: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/9f2d9a7e2bab46fe94ab3dce8bc951b7/beslutsunderlag-pafyllnadsdos-vaccin-covid-19-befolkningsgrupper.pdf>

¹⁴⁹ Folkhälsomyndigheten. (2021). *Frågor och svar om vaccination mot covid-19*. Hentet fra: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/utbrott/aktuella-utbrott/covid-19/vaccination-mot-covid-19/fragor-och-svar-om-vaccination-mot-covid-19/>

¹⁵⁰ HZJZ (Kroatisk institutt for folkehelse). (2021). *Preporuke za primjenu treće doze u imunokompromitiranih osoba i docjepljivanje protiv bolesti COVID-19 – dopuna*. Hentet fra: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/03/Preporuke-za-COVID-19-u-docjepna-i-treca-doza_Spikevax.pdf.



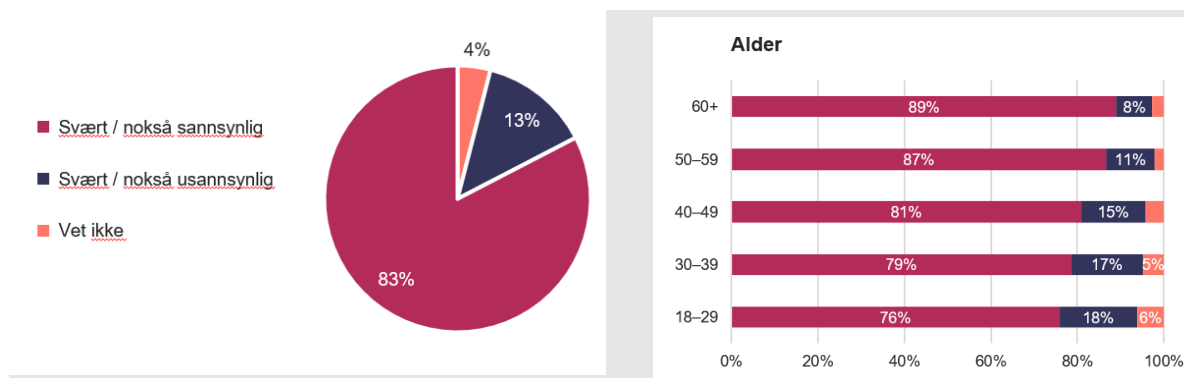
Figur 10. Vaksinasjon med oppfriskningsdose i EU/EØS til personer under 65 år.

Det europeiske smittevernbyrået, ECDC, presenterte 24. november sin risikovurdering for perioden desember og januar. Risikovurderingen er basert på modelleringsstudier basert på vaksineeffekt, avtagende immunitet, vaksinasjon av barn, naturlig immunitet og kontaktmønster i befolkningen. Resultatet av modelleringen fremhever behovet for å innføre smitteverntiltak for å få ned smitten, i kombinasjon med utrulling av oppfriskningsdose til voksne 6 måneder etter siste dose i primærserien. I følge ECDC er tilbud om oppfriskningsdose i første omgang viktig for de over 40 år, og da med prioritet til de med høyest risiko¹⁵¹.

9 Interesse for oppfriskningsdose i befolkningen

Folkehelseinstituttet har via Norstat gjennomført en spørreundersøkelse blant et utvalg på 1000 personer om koronavirusvaksinasjon. På spørsmål om hvor sannsynlig det er at de takker ja dersom de blir tilbudt en tredje dose koronavirusvaksine svarer 83 % at dette er svært/nokså sannsynlig. Det er de eldste og de med høyest utdanning som er mest positive.

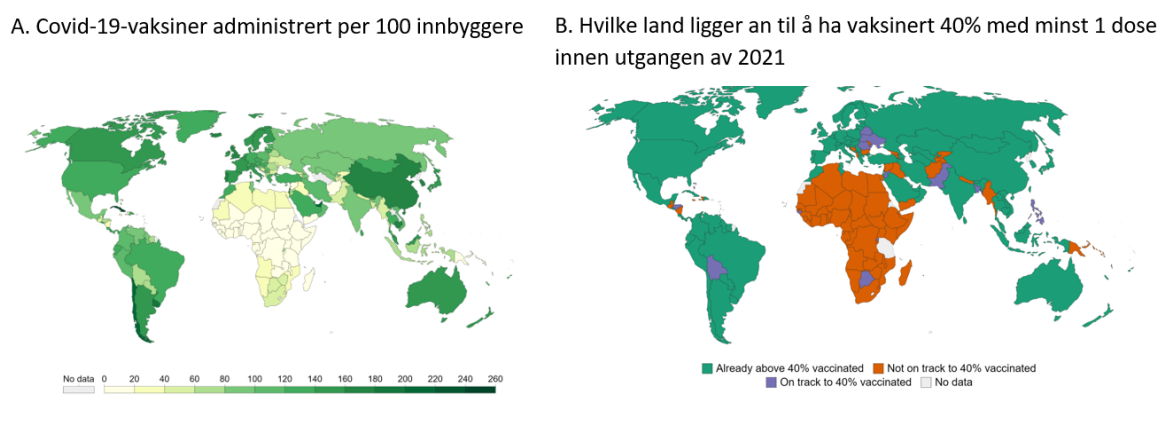
¹⁵¹ European Centre for Disease Prevention and Control (2021). *Assessment of the current SARS-CoV-2 epidemiological situation in the EU/EEA, projections for the end-of-year festive season and strategies for response, 17th update – 24 November 2021*. ECDC: Stockholm; 2021. Hentet fra: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-sars-cov-2-situation-november-2021>



Figur 11. Figurene viser prosentfordeling totalt (til venstre) og i ulike aldersgrupper (til høyre) av svarene Svært/nokså sannsynlig, Svært/nokså usannsynlig og Vet ikke blant et utvalg på 1000 personer som ble spurt om de vil takke ja om de får tilbud om tredje dose.

10 Globalt perspektiv

I et globalt perspektiv vil den beste anvendelsen av vaksiner være å bruke dem i land der pandemisituasjonen er mer alvorlig før man tilbyr ytterligere doser i Norge eller andre land med en høy vaksinasjonsdekning. Det er per 21.10.2021 satt 6.76 milliarder COVID-19 vaksiner globalt, men disse er meget skjevt fordelt og særlig det afrikanske kontinent ligger langt bak i vaksinasjonsdekning. I lavinntektsland generelt har kun 2,8 % av befolkningen mottatt minst én vaksinedose. I august 2021 oppfordret FN, IMF, Verdensbanken, WHO og WTO til internasjonal forpliktelse og støtte for at alle verdens land skulle oppå at minst 40 % av innbyggerne skulle ha mottatt minst én vaksinedose innen utgangen av 2021. Som det fremgår av projeksjoner i Figur 12 B) ligger det ikke an til at mer enn et fåtall afrikanske land vil nå dette målet. Dette står i sterk kontrast til at mange rike land nå begynner å få høy vaksinasjonsdekning med to doser, og flere land implementerer programmer for en dose nummer 3 til ulike befolkningsgrupper.



Figur 12. A) Antall doser av COVID-19 vaksiner administrert per 100 innbyggere i verdens land. Alle doser, inkludert oppfrisknings-doser, regnes med. Siden ett individ kan motta mer enn én dose kan antall doser per 100 innbyggere overstige 100. **B)** Projeksjoner basert på rapportert vaksinedekning og estimert vaksinasjonstempo basert på antall individer vaksinert for første gang i løpet av siste 14 dager. Grønt: allerede over 40 % vaksinerte; Rødt: Ligger ikke an til å oppnå 40 % vaksinerte i løpet av 2021 (med én vaksinedose). Lilla: Ligger an til å oppnå målet om 40 % innen utgangen av 2021. Kilde: Our World in data (19.11.2021).

En videre global pandemi med knapphet på vaksiner vil gi økt risiko for at nye varianter kan oppstå, som igjen kan bli globalt dominerende og også ramme Norge. Strategiske føringer fra Verdens helseorganisasjon med hensyn på vaksinefordeling tilsier at grunnvaksinering med 2 doser vaksine i

alle land bør prioriteres foran revaksinasjon, med mindre fallende immunitet eller mangel på beskyttelse som følge av at nye varianter gjør seg gjeldende. Både etiske perspektiver og anbefalte strategiske tiltak på globalt nivå for å stoppe pandemien tilsier at revaksinasjon i Norge også må vurderes i en slik sammenheng. Tilstrekkelig grunnvaksinering mot covid-19 i andre land, og særlig de områder vi har mest kontakt med, vil også bidra til beskyttelse i Norge.

Doser som allerede er mottatt til Norge vil i mindre grad kunne sendes til andre land og bidra til økt vaksinedekning der. Hvis vi fortsetter å motta doser vil dette gå utover tilgangen til andre. Det bør derfor være et mål å ikke motta flere doser enn vi trenger til enhver tid. Dette må skje samtidig som vi jobber internasjonalt for tilgang, etterspørsel og økt produksjon, samt å fortsette å donere de dosene vi selv kan avstå.

11 Immunrespons etter oppfriskningsdose og etter gjennomgått infeksjon

En naturlig oppfriskning med SARS-CoV-2 viruset vil gi en bredere immunrespons enn en boosterdose med mRNA-vaksine. Dette vil særlig ha betydning for cellulære immunresponser. Ved mRNA vaksiner vil en kun få dannet immunresponser mot S-proteinet som bare i begrenset grad gjenkjennes av CD4+ T-celler (T-hjelpeceller) i immunforsvaret.¹⁵² Det er viktig å stimulere CD4+ T-celler for å kunne få en best mulig antistoffrespons og for å kunne aktivere CD8+ T-celler som kan hindre et alvorlig sykdomsforløp. CD4+ T-celler er også viktig for dannelsen av hukommelsesceller som er viktige for å opprettholde høye antistoffnivåer over tid og vil derfor kunne ha betydning for varigheten av immunresponsen.¹⁵³ Ved naturlig infeksjon vil en få bedre CD4+ T-celle responser fordi immunforsvaret da vil kunne gjenkjenne andre proteiner i viruset i tillegg til S-proteinet. T-celle responser er generelt 'bredere' enn antistoffresponser og mindre følsomme for endringer i viruset. Det er derfor rimelig å anta at en naturlig oppfriskning vil kunne ha en fordel fremfor boosterdose med dagens mRNA-vaksiner når det gjelder beskyttelse mot nye fremtidige virusvarianter. Dette bildet vil kunne endre seg med videreutviklede mRNA-vaksiner som koder for andre proteiner i tillegg til S-proteinet, eller ved bruk av andre vaksintyper enn mRNA som inneholder flere virusproteiner.

En stor fordel ved oppfriskningsdose av vaksine sammenliknet med naturlig oppfriskning er at man ved vaksinerer får en kontrollert høy-eksponering for SARS-CoV-2 proteiner som gir beskyttende immunresponser i motsetning til naturlig oppfriskning der man ikke har kontroll på virusmengden man blir utsatt for. Det kan ikke utelukkes at en naturlig oppfriskning vil kunne gi alvorlig sykdom selv hos vaksinerte, men dette vil være svært sjelden hos unge, friske voksne som er fullvaksinert. I teorien vil det kunne være en risiko for at fullvaksinerte som blir smittet og syke kan få langvarige symptomer, men den absolutte risikoen er sannsynligvis lav. Det samme vil gjelde for andre tilstander som er assosiert med covid-19-sykdom, som myokarditt eller mis-a (multisystem inflammatory syndrome in adults). Dette fordi gjennombruddsinfeksjoner blant fullvaksinerte ofte er milde eller asymptomatiske og med et kortere forløp enn infeksjoner blant uvaksinerte.

mRNA vaksinene er vist å gi svært god beskyttelse mot alvorlig sykdom også mot deltavarianten av viruset. Virusmengden man blir utsatt for ved naturlig oppfriskning vil variere og dermed vil graden av immunstimulering variere fra individ til individ. Varigheten av beskyttelse for den enkelte vil derfor

¹⁵² Grifoni, A., Sidney, J., Vita, R., Peters, B., Crotty, S., Weiskopf, D. & Sette, A. (2021). SARS-CoV-2 human T cell epitopes: Adaptive immune response against COVID-19. *Cell Host & Microbe*, 29(7), 1076-1092. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.05.010>

¹⁵³ Swain, S., McKinstry, K. & Strutt, T. (2012). Expanding roles for CD4+ T cells in immunity to viruses. *Nature Reviews Immunology*, 12, 136–148. <https://doi.org/10.1038/nri3152>

være ulik. Immunresponsen etter en boosterdose med vaksine vil gi en mer konsistent immunrespons og sannsynligvis et høyere nivå av nøytraliserende antistoffer enn naturlig booster.

Man vet fra andre vaksiner at oppfriskningsdoser generelt vil kunne gi en bredere immunrespons. Data fra en klinisk studie med Comirnaty viste at en 3. vaksinedose ga klart bedre nøytralisasjon mot VOC virus enn det man så etter 2. dose.¹⁵⁴ Det er foreløpig ikke undersøkt om en ved å gi en boosterdose med mRNA-vaksine til fullvaksinerte individer som ikke tidligere har gjennomgått infeksjon, vil kunne oppnå noe av det samme en ser ved hybrid immunitet – hukommelses B-celler med et bredere repertoar som vil kunne produsere antistoffer som effektivt vil kunne nøytralisere nye virusvarianter. Nye funn tyder på at dette kan være tilfelle¹⁵⁵, men dette må bekreftes i fremtidige studier der en detaljert kartlegger B-celle responser etter boosterdose.

Det foreligger ikke studier på hybrid immunitet oppnådd etter vaksinerings av naive individer med påfølgende naturlig oppfriskning. Immunresponsen hos disse vil være forskjellig fra den en ser ved vaksinerings av de med tidligere gjennomgått infeksjon. Ut fra det man tidligere vet fra vaksinasjon av seropositive individer er det likevel rimelig å anta at det vil kunne være en fordel for unge, friske fullvaksinerte som allerede er godt beskyttet mot alvorlig sykdom å få en naturlig booster fremfor gjentatte vaksinedoser med tanke på å få en bredest mulig immunrespons, både av B- og T-celler, slik at man i størst mulig grad er beskyttet mot fremtidige varianter av SARS-CoV-2.

¹⁵⁴ Falsey, A. R., Frenck, R. W., Walsh, E. E., Kitchin, N., Absalon, J., Lockhart, S., ... Dormitzer, P. R. (2021). SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine Dose 3. *The New England Journal of Medicine*, 385, 1627-1629. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2113468>

¹⁵⁵ Andreano, E., Paciello, I., Piccini, G., Manganaro, N., Pileri, P., Hyseni, I., ... Rappuoli, R. (2021). Hybrid immunity improves B cells and antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04117-7>