

Svar på Oppdrag 68 –
Vurdering av ytterligere oppfriskningsdose
(dose 4)

24.06.2022

Oppdragstekst

I regjeringens strategi- og beredskapsplan for covid-19 fremkommer det at vaksinasjon er grunnsteinen i håndteringen av pandemien fremover. Høy vaksinasjonsgrad vil redusere sykdomsbyrden og kan gjøre det mulig å unngå belastende smitteverntiltak i befolkningen. Vaksinasjon er dermed ikke bare viktig for den enkelte, men må også vurderes ut fra virkninger for samfunnet som helhet. Data viser at innleggelser nå øker i Norge. Dette understreker behovet for fortsatt overvåking, beredskap og planer for å møte eventuelle endringer i situasjonen.

Koronaviruset er i stadig endring. Vi ser nå at BA5 øker i Portugal og Spania og er oppdaget i flere andre land. Det pågår vurderinger om dose 4 i flere land. Portugal fremskynder dose 4 som følge av økningen. Sverige starter ny vaksinasjonsrunde 1. september. FHI har informert kommunene om at det er sannsynlig med vaksinerer i høst og at det vil komme en vurdering av målgrupper etter sommeren.

FHI har et løpende oppdrag om å vurdere anbefalinger for vaksinerer (oppdrag 49). Helse- og omsorgsdepartementet ber nå Folkehelseinstituttet vurdere anbefaling om ytterligere oppfriskningsdose (dose 4) i koronavaksinasjonsprogrammet, inkludert beskrivelse av målgrupper, antall personer og tidspunkt for oppstart av vaksinasjon, samt hvor raskt denne vaksinerer bør gjennomføres. Det bes også om en beskrivelse av hva andre relevante land anbefaler av oppfriskningsdoser.

Oppdraget deles i to med en første frist 24 juni, der det gjøres rede for de overordnede planene for vaksinerer gjennom høsten (herunder anbefaling om tentativ oppstartdato for vaksinerer med dose 4, anbefalt vaksinasjonstempo og målgrupper, samt antall personer i aktuelle målgrupper). Frist for del to settes til 30 juni, hvor del en følges opp med av analyser av ulike scenarier og sannsynlig vaksineeffekt knyttet til scenariene.

Vi ber om at kontaktperson for oppdraget inngår i svaret på oppdraget.

Kontaktperson: Siri H. Hauge

Kontaktperson FHI: Are S. Berg

Frist 24. juni 2022

Innhold

Folkehelseinstituttets anbefaling	3
Folkehelseinstituttets vurdering	4
Kunnskapsgrunnlag	9
1. Status for pandemien	9
1.1 Overvåkning av alvorlig koronasykdom	9
1.2 Smittesituasjon utenfor Norge	13
1.3 Vaksinasjonsdekning	14
1.4 Tid siden siste oppfriskningsdose	15
2. Virusvarianter og immunresponser	15
2.1 Omikron	15
2.2 Nøytraliserende antistoffer mot ulike omikron- varianter etter vaksinasjon/infeksjon	17
2.3 B- og T-celler med hukommelsesfunksjon	18
3. Vaksineeffekt	19
3.1 Resultater på vaksineeffekt fra observasjonsstudier	19
4. Sikkerhet	26
5. Aktuelle vaksiner	29
5.1 Vaksiner aktuelle for videre vaksinasjon	29
5.2 Forventet leveringstidspunkt for variantvaksiner	30
5.3 Samvaksinering med sesonginfluensavaksine	31
5.4 Bestilling og distribusjon av koronavaksiner	31
5.5 Overvåking av vaksinasjon og bivirkninger	31
6. Holdning i befolkningen til ytterligere doser	32
7. Anbefaling av ytterligere oppfriskningsdose i andre land	34
8. Medikamentell behandling av covid-19	36
8.1 Monoklonale antistoffer	36
8.2 Perorale antivirale enzymhemmere	37

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

Folkehelseinstituttets anbefaling

Målgrupper

Folkehelseinstituttet (FHI) anbefaler en ytterligere oppfriskingsdose for følgende målgrupper:

- Personer 65 år og eldre og sykehjemsbeboere
- Personer i aldersgruppen 18-64 med underliggende risiko for alvorlig sykdomsforløp av covid-19

Disse målgruppene utgjør omtrent 1,5 millioner personer.

FHI vil vurdere behov for ny oppfriskningsdose til øvrige deler av befolkningen på et senere tidspunkt når det foreligger mer informasjon om videre smitteutvikling. Både anbefaling til øvrige definerte målgrupper og et tilbud til andre grupper er aktuelt.

Personer med alvorlig svekket immunforsvar kan per i dag få tilbud om ny påfyllingsdose etter vurdering av lege.

Oppstartsdato for vaksinerings

FHI anbefaler at vaksinasjon av personer som er 75 år og eldre og sykehjemsbeboere settes i gang fra 1. juli. Denne målgruppen utgjør omtrent 450 000 personer. Sykehjemsbeboere anbefales prioritert først.

Folkehelseinstituttet anbefaler at kommunene bes om å være klare til å starte vaksinerings av øvrige anbefalte målgrupper fra 1. september. Avhengig av videre smitteutvikling og sykdomsbyrde må det imidlertid tas høyde for at oppstart kan fremskyndes. Kommunene må derfor være forberedt på at det kan bli aktuelt å måtte fortsette allerede i sommer med vaksinasjon av øvrige i målgruppene så snart de er ferdig med de som er 75 år og eldre og sykehjemsbeboere. Det kan også bli aktuelt å forskyve oppstart av øvrige grupper til oktober dersom smittesituasjonen tillater det.

Vaksinasjonskapasitet i kommunene

Kommunene skal allerede ha et stående vaksinasjonstilbud for å kunne tilby vaksinasjon til personer som ennå ikke har tatt det anbefalte antallet doser.

FHI anbefaler at personer 75 år og eldre samt sykehjemsbeboere vaksineres så snart som mulig og innen 15. august.

FHI anbefaler at kommunene fra 1. september sørger for å ha kapasitet til å gjennomføre vaksinerings av de resterende målgruppene i løpet av cirka en måned med en nasjonal kapasitet på rundt 200 000 doser per uke.

Folkehelseinstituttets vurdering

Høy vaksinasjonsdekning i den norske befolkningen bidrar til at beskyttelsen mot alvorlig sykdom fortsatt er god for mange. Unntaket vil være eldre og personer med underliggende risiko for alvorlig sykdomsforløp.

Overvåkingen nå viser at vi er på vei inn i en sommerbølge med økt smitte som følge av at en ny sub-variant av omikron (omikron BA.5) er i ferd med å bli dominerende. Den sprer seg raskere enn tidligere varianter og gjør at det er nødvendig å vurdere tidspunkt for anbefalt vaksineringsav de eldste på nytt. FHI har tidligere kommunisert at det kunne bli nødvendig å vaksinere tidlig for å øke beskyttelsen for de med høyest risiko for alvorlig sykdom, dersom vi får en sommerbølge. Vi vet ikke per nå hvor stor denne bølgen blir, men det er sikre tall som støtter at smittebølgen er i ferd med å bygge seg opp. FHI vil følge utviklingen nøye og justere videre vaksineringsanbefalinger i tråd med utviklingen. I tillegg til den pågående sommerbølgen mener FHI at det er stor sannsynlighet for at det også vil komme en større høst/vinterbølge med de variantene som sirkulerer nå. Denne høst/vinterbølgen kan være på nivå med foregående vinters omikron-bølge. Dersom det oppstår nye varianter, kan dette bildet endre seg. I de aldersgruppene der oppfriskningsdose er anbefalt, vil det fortsatt være viktig å prioritere første oppfriskningsdose, da det er vist at 3 vaksinedoser gir vesentlig høyere beskyttende antistoffer også mot omikron, enn to vaksinedoser. Det er derfor viktig, også i videre kommunikasjon rundt koronavaksinering, at det å fullføre grunnvaksinering og første oppfriskningsdose hos enda flere er vel så viktig som å tilby ny oppfriskningsdose.

Det er foreløpig uklart når nye variantvaksiner vil bli tilgjengelig og hvor mye bedre beskyttelse de vil gi mot sirkulerende virusvarianter. De kan være tilgjengelige i løpet av september. Ettersom vi nå er inne i en periode med økt smitte, og behovet for å starte vaksinasjon blant de eldste er nå, vil det være de opprinnelige vaksinene basert på Wuhan-stammen som er aktuelle for vaksinasjon i sommer.

Målgrupper

Høy alder peker seg fortsatt ut som den dominerende risikofaktoren for alvorlig sykdom og død på grunn av covid-19. Så langt i pandemien har aldersgruppen 65 år og eldre vært mer utsatt for alvorlig sykdomsforløp enn yngre aldersgrupper. Samtidig har vaksiner ofte en lavere effekt hos eldre sammenlignet med resten av befolkningen som følge av immunsystemets reduserte evne til å gi gode immunresponser. I tillegg til høy alder, har visse underliggende sykdommer også vært assosiert med alvorlig forløp av covid-19 både hos eldre, middelaldrende og yngre voksne. Flere studier viser at beskyttelsen mot alvorlig sykdom blant personer som er vaksinert med kun to doser, svekkes over tid, særlig blant eldre. En oppfriskningsdose gjenoppretter beskyttelse mot alvorlig sykdom. Det er foreløpig usikkert hvor lenge denne beskyttelsen varer, men basert på erfaring vil den avta noe over tid.

Vaksinering med oppfriskningsdose (dose 3) til aldersgruppene over 65 år foregikk i perioden oktober til desember 2021, og det var de eldste som ble vaksinert først. For disse gruppene har det dermed gått mellom 6 og 8 måneder siden siste oppfriskningsdose, og det har gått lengst tid for de eldste. Det har i den siste perioden blitt registrert en økning i antall sykehusinnleggelse hvorav de fleste innlagte er eldre og med underliggende sykdom. For å styrke beskyttelsen bør derfor særlig personer 65 år og eldre samt yngre personer i risikogruppene tilbys en ny dose koronavaksine.

Pasienter med alvorlig svekket immunforsvar grunnet sykdom eller bruk av immundempende medikamenter, har generelt dårligere respons på vaksiner sammenliknet med friske personer. I tillegg har disse pasientgruppene høyere risiko for å bli alvorlig syke dersom de blir smittet med koronaviruset. Graden av immunrespons varierer betydelig mellom de ulike undergruppene og avhenger av blant annet alder, grunnsykdom og type immundempende behandling. Gruppen

anbefales per i dag grunnvaksinasjon med tre doser og en oppfriskningsdose i tillegg. Mange av de med alvorlig svekket immunforsvar vil ha oppnådd en god beskyttelse hvis de har fulgt denne anbefalingen, men immuniteten vil avta over tid også i denne gruppen. Det vil også være noen som ikke har respondert på dosene som er tilbudt. Andelen av immunsupprimerte som får en påvisbar antistoffrespons ser ut til å øke med økende antall doser. Det foreligger lite data på immunresponser etter 2. oppfriskningsdose (5. dose for denne gruppen), men det er sannsynlig at en ny dose vil være nyttig for disse pasientene. Denne gruppen har allerede en åpning for at behandlende lege kan be om en ytterligere oppfriskningsdose (5. dose).

Helsepersonell har vært prioritert for koronavaksinasjon, og de er anbefalt influensavaksinasjon. Hovedgrunnene for å anbefale helsepersonell vaksinasjon er å beskytte helsepersonellet selv mot sykdom, hindre at smitte videreføres til sårbare pasienter og beskytte helsetjenesten. Per i dag ser koronavaksinasjon ut til å ha begrenset og relativt kortvarig effekt mot smitte, med de fleste vil fortsatt være godt beskyttet mot alvorlig sykdom om de har tatt 3 doser. En ny dose til helsepersonell vil ha best effekt om den gis tett opp mot en kommende smittebølge og med en vaksine som er tilpasset varianten som sirkulerer.

En vurdering av behov for videre vaksinasjon av helsepersonell, og aldersgrupper under 65 år uten underliggende risikofaktorer, bør foretas etter sommeren når det foreligger mer informasjon om utvikling av smittesituasjonen og tilgang på variantvaksiner.

Barn og unge har hatt en lav sykdomsbyrde gjennom pandemien. For barn over 12 år vil vurderingene i [oppdrag 58](#) fortsatt være gjeldende. På individnivå vil en ny vaksinedose først og fremst ha nytte for barn i risikogrupperne. Av barna i risikogrupper er det stor variasjon og noen vil ha behov og nytte i større grad enn andre. Per i dag har fortsatt ikke EMA godkjent oppfriskningsdose med Comirnaty for barn mellom 5 og 11 år, mens oppfriskningsdose er godkjent fra 12 år og oppover. En vurdering om vaksinasjon av barn og unge bør gjøres ut ifra godkjeningsstatus og utvikling av smittesituasjon og risikobildet etter sommeren.

Tidspunkt for oppstart av vaksinasjon

Beslutning om riktig tidspunkt for å tilby en ny dose er avhengig av smitteutviklingen og oppdatert informasjon om vaksinsens effekt over tid. Det forutsetter god overvåkning av sykdomsbyrde i ulike alders- og risikogrupper. I tillegg må tilgang på variantvaksiner, altså vaksiner som er spesielt tilpasset en eller flere spesifikke virusvarianter, tas med i vurderingen. Det er foreløpig usikkert når disse vil bli tilgjengelig, men foreløpige estimater tilsier at variantvaksiner kan bli tilgjengelig i september fra både Moderna og BioNTech/Pfizer. Det er også usikkerhet i hvilken grad disse vaksinen vil beskytte bedre enn de opprinnelige vaksinene.

Gjennomgått omikroninfeksjon ser ut til å gi en lavere grad av immunstimulering sammenlignet med tidligere varianter. Anbefalingen for nevnte målgrupper om ny dose gjelder derfor uavhengig av om man nylig har gjennomgått infeksjon. Tidsintervall fra tilfriskning etter gjennomgått infeksjon og ny oppfriskningsdose bør være minimum 3 uker, men et lengre intervall vil som regel gi en bedre immunrespons. Intervall fra forrige oppfriskningsdose bør være minimum 4 måneder.

I april 2022 ble det åpnet opp for at personer på 80 år og eldre kan ta en ny oppfriskningsdose (dose 4), dersom de selv ønsker det. Dette var i tråd det europeiske smittevernbyrået (ECDC) og det europeiske legemiddelkontorets (EMA) vurderinger. Per 19. juni har cirka 6 % av gruppen 80 år og eldre benyttet seg av dette tilbudet. Gitt økt smitte i samfunnet nå, samt at vi må anta avtagende effekt mot alvorlig sykdom etter over 6 måneder siden forrige dose, gjør at det er grunn til å anbefale de som ikke allerede har tatt en dose 4 om å gjøre det nå. Overvåkningsdata viser en økning i sykdomsbyrde blant personer i alderen 75 år og eldre, og anbefalingen om 4.dose utvides derfor til også å gjelde denne aldersgruppen. I øvrige målgrupper ses så langt ikke en slik økning. Gitt sårbarheten inkluderes også yngre som bor på sykehjem selv om de er under 75 år. For svært

skrøpelige pasienter og terminalt syke pasienter, anbefales en nøye avveining av nytte versus ulempe ved vaksinerings.

En anbefaling om en ny oppfriskningsdose allerede nå i sommer må veies opp mot mulige ulemper. En ny dose nå vil ha innvirkning på tidspunkt for når neste dose kan gis til høsten, og gjentatte doser kan gi en vaksinetretthet. Et intervall på minimum 4 måneder tilsier at en høstdose med en eventuell varianttilpasset vaksine ikke kan gis før i oktober/november hvis det gis en ny oppfriskningsdose nå i sommer. Siden en slik varianttilpasset vaksine kan komme allerede i september, og kan gi bedre beskyttelse mot en mulig større høst/vinterbølge, er dette en potensiell ulempe. Gitt usikkerheten rundt størrelsen på den sommerbølgen som ser ut til å være på vei inn i, og økninger i alvorlige forløp for de aller eldste og mest sårbare, vurderes det at fordelene med en ny oppfriskningsdose allerede nå i sommer er større enn de potensielle ulempene. For de noe yngre, altså 65-74 år og 18-64 med underliggende risiko vil oppstart av vaksinasjon avhengig av utviklingen av smittesituasjonen, og det foreligger ulike alternativer for oppstart:

Alternativ 1 - Oppstart rett etter gruppen 75 år og eldre, samt sykehjemspasienter

- Kommunene vil ha lite tid til å planlegge for en god gjennomføring, som kan ha betydning for dekningsgraden i denne større gruppen.
- Variantvaksiner vil ikke være tilgjengelig.
- Fordelen er at en større andel i risikogrupperne vil kunne få økt beskyttelse tidligere

Alternativ 2 - Oppstart 1. september

- Kommunene vil ha bedre tid til å planlegge for en god gjennomføring av denne større gruppen, som kan ha betydning for dekningsgrad.
- Variantvaksiner vil trolig ikke være tilgjengelig.
- Samvaksinerings med influensa vil ikke være mulig de første ukene ettersom utsending av influensavaksinen til kommunene starter første uken i oktober.

Alternativ 3 - Oppstart 1. oktober

- Variantvaksiner vil trolig være tilgjengelig.
- Det vil være mulig å gi Covid-19-vaksinen samtidig med influensavaksine, noe som vil kunne øke dekningsgraden i de aktuelle målgruppene. Det vil i tilfelle være en stor fordel for den praktiske gjennomføringen at begge vaksinen da er gratis.
- Vaksinasjon vil komme tettere på en eventuell vinterbølge.

Det er som det fremgår både usikkerhet om hvordan smittesituasjonen vil utvikle seg, hvor stor smittespredningen i sommer vil bli og når og hvor gode nye variantvaksiner vil bli. I tillegg antar vi at det vil komme en større smittebølge i høst og vinter. Vi anbefaler at kommunene bes om å være klare til å vaksinere gjenstående i målgruppene (65-74 år og risikogrupper 18-64 år, cirka 1 million personer) fra 1. september (alternativ 2). Dette kan i praksis bety at vaksinasjonsaktiviteten vil være mer eller mindre kontinuerlig gjennom sommeren og frem til 1. september, avhengig av hvor raskt man lykkes med å vaksinere gruppen 75 år og eldre. Altså kan det bety at det er lite forskjell på alternativ 1 og 2, men utfra planlegging av distribusjon, kommunikasjon og en økt kapasitet i kommunene kan det være fordelene med å kommunisere en tydelig start for vaksinasjon av øvrige målgruppe. Hvis situasjonen tillater det, bør en slik vaksinasjonsberedskap bli stående på vent til variantvaksiner eventuelt er tilgjengelig og samvaksinerings med influensa er mulig (alternativ 3). Dette vil også bringe oss nærmere den antatte større høst/vinterbølgen. Det kan også bli aktuelt å tilby en ytterligere dose i løpet av vinteren til de 75 år og eldre som mottar en oppfriskningsdose nå i sommer.

Overnevnte anbefalinger vil være liknende anbefalingene i Finland, mens Danmark ser ut til å bare tilby ny oppfriskningsdose etter individuell vurdering hos lege nå i sommer. Sverige har valgt en strategi med

å tilby oppfriskningsdose til hele den eldre befolkningen allerede tidlig i vår, men de planlegger for en ytterligere oppfriskningsdose fra 1. september.,

Gjennomføring og kapasitet i kommunene

I henhold til Forskrift om nasjonalt vaksinasjonsprogram er det kommunene som er ansvarlige for å tilby alle anbefalte vaksiner til sin befolkning, og har stor egenråderett i hvordan de gjør dette. Det betyr at kapasitet i kommunene kan bestemmes av ulike forhold i ulike kommuner. For koronavaksineringen er det imidlertid slik at de fleste kommuner har valgt å lage egne vaksinesentre som tilbyr denne, i motsetning til for årlige influensavaksinasjonskampanjen hvor kommunene oftere bruker fastlegene. Ettersom koronavaksinene kommer i flerdose hetteglass og med en mer krevende distribusjonskjede, er det fortsatt vanskelig å mobilisere fastleger fullt ut for vaksinasjon med koronavaksine.

Hvis alternativ 3 over er mulig, vil kommunene kunne vaksinere med influensa- og koronavaksine samtidig, noe som vil kunne øke dekningen og redusere belastningen for kommunen og den enkelte. Dette vil imidlertid være krevende hvis innbyggerne må avkreves en egenandel for den ene, men ikke den andre. Uten egenandel kan kommunene gi begge vaksiner på sine vaksinesentre uten store administrative endringer og bygging av betalingsinfrastruktur. Vi viser til vår besvarelse på oppdrag 67 for mer detaljer rundt muligheter og utfordringer knyttet til gjennomføring av vaksinasjon i kommunene.

For neste runde med oppfriskningsdose vil vi ha nok doser tilgjengelig, forutsatt at vaksineleveransene kommer som planlagt. Det blir derfor kommunenes kapasitet til å vaksinere som er den begrensende faktoren. I gjennomføringen av koronavaksinasjonsprogrammet så langt har maksimalt antall doser satt per uke vært rundt 400 000 doser, men dette var i noen få uker tidlig høst 2021. Når oppfriskningsdose skulle settes sent på året 2021 og mange kommuners kapasitet var tatt ned i ukene før, var vaksinasjonstakten på det meste i overkant av 200 000 doser. Dette kom i tillegg til influensavaksinering, men denne foregikk da i stor grad hos fastleger mens koronavaksineringen skjedde i vaksinasjonssentre. I vår besvarelse av [oppdrag 65](#) anbefalte FHI at kommunene burde planlegge for en beredskap som gjør at de kan vaksinere alle over 75 år i løpet av 4 uker, og alle over 65 år og yngre med underliggende risikotilstander i løpet av 8 uker. Kommunene har så langt ikke blitt avkrevd å ha en spesifikk stående vaksinasjonskapasitet i beredskap.

Som nevnt over og gitt kort varsel og ferieavvikling anbefaler FHI at kommunene bør vaksinere 75 år og eldre og sykehjemsbeboere (cirka 450 000 personer) i løpet av cirka 6 uker, altså i løpet av juli og første del av august. Det kan vise seg å bli økende smitte ved skolestart slik vi har sett to foregående somre. For den neste målgruppen anbefaler vi en vaksinasjonstakt tilsvarende som for første oppfriskningsdose, altså cirka 200 000 doser nasjonalt per uke. Da vil de resterende målgruppene også kunne vaksineres i løpet av cirka en måned. De som er 75 år og eldre og som ikke mottok tilbudet i løpet av juli og august må da få dette i samme periode.

For å lette planlegging og prioritere egen kapasitet kan kommunene velge å vaksinere eldre 65-74 år (cirka 550 000 personer) først, deretter risikogrupper 18-64 år (cirka 500 000 personer)

Gitt at det kan komme anbefaling om en ny oppfriskningsdose til ytterligere grupper, må kommunene planlegge for en kapasitet som anført over også etter september.

Risikogruppene 18 til 64 år utgjør en utfordring for kommunale vaksinasjonssentre siden de der ikke har mulighet til å identifisere disse. De har ikke tilgang til journal eller annen dokumentasjon på om vedkommende faktisk tilhører en risikogruppe. FHI anbefaler en pragmatisk tilnærming til dette hvor man i hovedsak benytter seg av de listene som ble utarbeidet av fastlegene før første vaksinasjonsrunde. Personer som har havnet i en risikogruppe etter dette, kan enten få dokumentasjon på dette fra egen lege som kan medbringes vaksinesenteret eller dette kan

sannsynliggjøres på annen måte (resept, epikrise med mer). De kommunene som bruker fastleger til å vaksinere med koronavaksine vil ikke ha dette problemet.

I de første rundene med koronavaksinasjon ble det i stor grad brukt innkalling i de fleste kommuner. Dette fulgte særlig av at det var strenge prioriteringer gitt mangel på vaksiner og kort holdbarhet på vaksinene i kommunene. Dette er ikke tilfellet lenger, og kommuner bør nå kunne ha en mer fleksibel ordning, og selv velge om de ønsker å kalle inn til vaksinasjon eller om de vil legge opp til en type booking-løsning eller oppmøte på fastsatte tider. Kommunens innbyggere må uansett få god informasjon om når og hvordan de ulike gruppene kan oppsøke vaksinasjonstilbudet. Der innkalling er mulig kan det være en fordel for økt dekning.

Kommunene kan som tidligere benytte seg av private tilbydere lokalt, som for eksempel apotek. Det må da inngås avtaler med tilbyderen. FHIs forslag til kontraktsmal mellom kommune og apotek vil kunne tilpasses også andre private tilbydere.

For mer detaljer om kommunenes egen vurdering av kapasitet til å vaksinere, vises det til svar på oppdrag 69 som leveres sammen med denne besvarelsen.

Det har innen tidsrammene til oppdraget og utviklingen i smittesituasjonen nå siste uker, ikke latt seg gjøre å kartlegge kommunens kapasitet til å gjennomføre og eventuelt oppskalere vaksinasjonen i sommer.

Gjennomføring og kapasitet i distribusjonskjeden

For sommeren er det nedskalert kapasitet i distribusjonskjeden. Dette gjelder vaksinedistribusjon ved FHI, sykehusapotekene og transportør World Courier. Det er lagt opp til noe beredskap og utsending gjennom sommeren fra et sykehusapotek i Oslo. Denne beredskapen har ikke tatt høyde for en masseutsending av et større volum til alle landets kommuner. Kommuner er før sommeren bedt om å bestille nok doser for sommeren og vaksiner sendt ut har 10 ukers holdbarhet.

I forbindelse med overnevnte anbefaling om at alle 75 år og eldre skal få et tilbud nå i sommer, planlegges det for en ekstra utsending i uke 29. Dette er tidligste mulighet og forutsetter at bestilling muliggjøres fra uke 26. Dette betinger også at transport av andre vaksiner fra FHI stoppes denne uka. Transportør har bekreftet at dette lar seg gjøre ved inndragelse av ferie hos tilstrekkelig med personell. Sykehusapotekforetakene er varslet om mulig ekstra utsending.

Kunnskapsgrunnlag

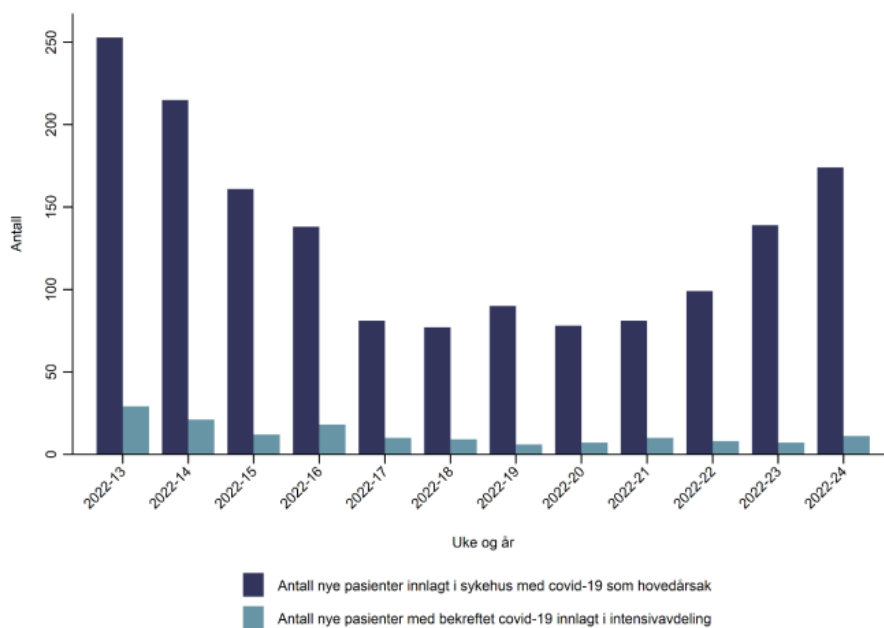
1. Status for pandemien

En samlet vurdering av tilgjengelige overvåkingsdata viser at trenden for covid-19-epidemien er økende. Det er usikkert hvor stor økningen vil bli. Utviklingen drives dels av svekket immunitet og delvis av BA.5-varianten. Ferietida kan dempe smittespredningen. Det er foreløpig ikke indikasjoner på at BA.5-varianten gir større risiko for alvorlig forløp.¹

FHI vil neste uke komme med en oppdatert risikovurdering av status for covid-19-epidemien i Norge, prognose for utviklingen, vurdering av utfordringer i håndteringen av epidemien, vurdering av risiko og anbefalinger om smittevernstrategi.

1.1 Overvåkning av alvorlig koronasykdom

Det har vært en økning i antall nye pasienter innlagt i sykehus med covid-19 som hovedårsak de siste 3-4 ukene (Figur 1). Det er så langt rapportert om 174 nye pasienter i uke 24 etter 139 i uke 23, og 99 i uke 22. Medianalderen for de sykehusinnlagte har de siste ukene vært økende, og har de siste fire ukene vært 77 år.

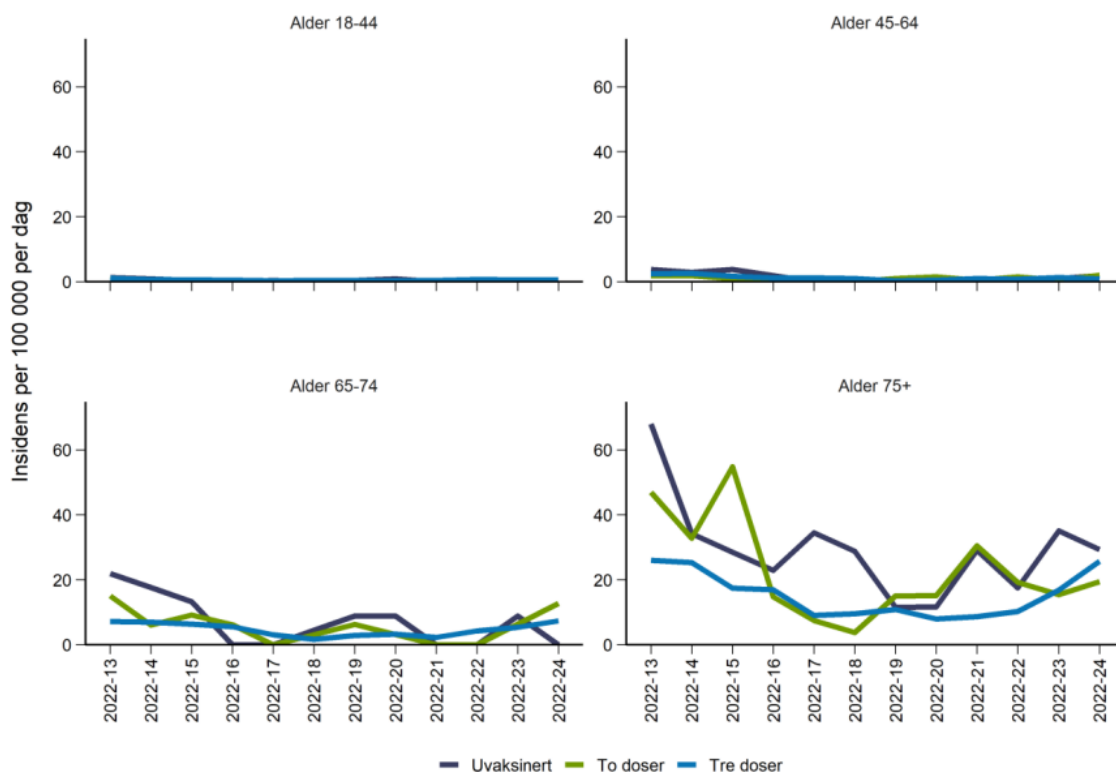


Figur 1. Antall nye pasienter innlagt i sykehus med covid-19 som hovedårsak til innleggelsen, og antall nye pasienter med bekreftet covid-19 innlagt i intensivavdeling, etter innleggelsesuke, 9. mars 2020–19. juni 2022. Kilde: Beredt C19; Norsk intensiv- og pandemiregister.

Utviklingen i kombinert insidens av sykehusinnleggelser med covid-19 som hovedårsak og covid-19 assosierte dødsfall for personer 18 år og over er vist i figur 2. Insidensen i uke 23 og 24 er lav i

¹ FHI. (2022). COVID-19, influensa og andre luftveisinfeksjoner. Rapport – uke 23 og 24. <https://www.fhi.no/contentassets/8a971e7b0a3c4a06bdbf381ab52e6157/vedlegg/2022/ukerapport-for-uke-24-13.06---19.06.22.pdf>

aldersgruppene fra 18 til 74 år uansett vaksinasjonsstatus. Blant personer 75 år og eldre er insidensen høyest i gruppen som er uvaksinert, men det er en økende trend blant vaksinerte. Vaksinasjon beskytter godt mot innleggelse og død i alle aldersgrupper. Det er mange viktige faktorer som man må ta hensyn til for å estimere vaksineeffekt, og figur 2 må tolkes med varsomhet.



Figur 2. Ukentlig insidens av nye dødsfall eller nye pasienter innlagt i sykehus med covid-19 som hovedårsak til innleggelsen, etter vaksinasjonsstatus blant personer med fødselsnummer som er registrert bosatt i Norge. Linjen for 2 doser viser dem som kun har fått to doser. 28. mars – 19. juni 2022. Kilde BeredtC19; Norsk intensiv- og pandemiregister, Folkeregistret MSIS, DÅR, SYSVAK.

Alvorlig covid-19 rammer særlig uvaksinerte personer og vaksinerte personer med høy alder eller underliggende sykdommer. Nedenfor vises antall sykehusinnleggelser i ulike aldersgrupper uavhengig av vaksinasjonsstatus (tabell 1) og blant 3-dosevaksinerte (tabell 2).

Tabell 1. Sykehusinnleggelser per aldersgruppe for personer med lav eller medium/høy underliggende risiko uavhengig av vaksinasjonsstatus. Kilde: Beredt C19 og Norsk intensiv- og pandemiregister.

* Fjernet av hensyn til personvern.

Aldersgruppe	Hele 2022*totalt siden 1.januar 2022 frem til slutten av uke 24			Siste fire uker* ukene 21-24		
	Lav risiko n (%)	Medium/høy risiko n (%)	Alle n (%)	Lav risiko n (%)	Medium/høy risiko n (%)	Alle n (%)
0 – 4 år	323 (98)	8 (2)	331 (100)	*	*	13 (100)

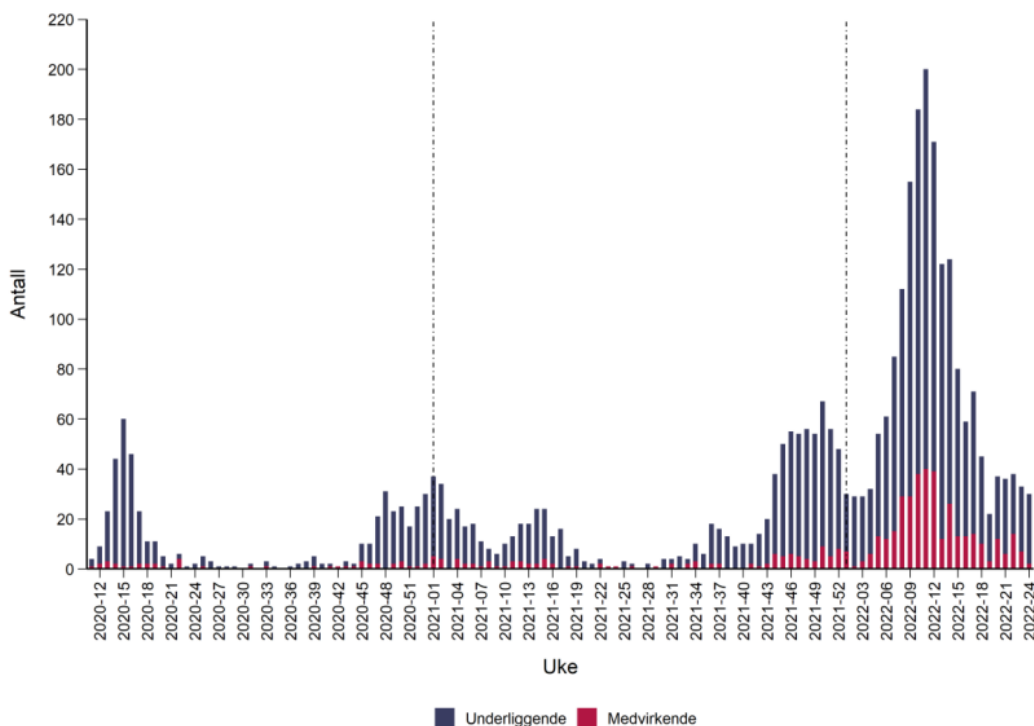
5 – 17 år	70 (72)	27 (28)	97 (100)	*	*	1 (100)
18 – 44 år	432 (63)	249 (37)	681 (100)	15 (58)	11 (42)	26 (100)
45 – 64 år	390 (39)	612 (61)	1002 (100)	25 (42)	34 (58)	59 (100)
65 – 79 år	368 (20)	1446 (80)	1814 (100)	47 (24)	150 (76)	197 (100)
80+ år	376 (22)	1350 (78)	1726 (100)	52 (25)	154 (75)	206 (100)
Alle	1959 (35)	3692 (65)	5651 (100)	152 (30)	350 (70)	502 (100)

Tabell 2. Sykehusinnleggelser per aldersgruppe for personer med lav eller medium/høy underliggende risiko blant 3-dosevaksinerte. *Fjernet av hensyn til personvern. Kilde: Beredt C19 og Norsk intensiv- og pandemiregister.

Aldersgruppe	Hele 2022*totalt siden 1.januar 2022 frem til slutten av uke 24			Siste fire uker* ukene 21-24		
	Lav risiko n (%)	Medium/høy risiko n (%)	Alle n (%)	Lav risiko n (%)	Medium/høy risiko n (%)	Alle n (%)
0 – 4 år	-	-	-	-	-	-
5 – 17 år	*	*	1 (100)	-	-	-
18 – 44 år	67 (34)	129 (66)	196 (100)	9 (56)	7 (44)	16 (100)
45 – 64 år	143 (28)	363 (72)	506 (100)	17 (41)	24 (59)	41 (100)
65 – 79 år	209 (17)	1031 (83)	1240 (100)	40 (24)	128 (76)	168 (100)
80+ år	218 (19)	934 (81)	1152 (100)	38 (23)	127 (77)	165 (100)
Alle	637 (21)	2458 (79)	3095 (100)	104 (27)	286 (73)	390 (100)

Selv om antall sykehusinnleggelser har økt den siste tiden er det foreløpig ikke observert en økning i de mest alvorlige utfallene – intensivinnleggelser og dødsfall (Figur 3).

Det er foreløpig rapportert om 11 nye pasienter innlagt i intensivavdeling i uke 24, etter 7 i uke 23 og 8 i uke 22. Trenden har vært stabil de siste 5-6 ukene. Trenden i meldte covid-19-assosierte dødsfall har flatet ut. Det er foreløpig registrert 30 dødsfall i uke 24 etter 33 i uke 23. I uke 24 døde 60 % på annen helseinstitusjon enn sykehus, primært sykehjem.



Figur 3. Antall covid-19-assosierte dødsfall rapportert til FHI per dødsdato (i uker) fordelt på underliggende og medvirkende årsak, 9. mars 2020–19. juni 2022. Kilde: BeredtC19 med data fra Dødsårsaksregisteret.

Sykdomsbyrde blant barn og unge gjennom pandemien

Barn og unge har hatt en lav sykdomsbyrde gjennom pandemien. Totalt er 390 406 barn registrert med én eller flere positive tester gjennom MSIS-registeret frem til 12. mars når anbefalingen om bekreftende PCR eller hurtigtest etter positiv hjemmetest ikke lenger var gjeldende. Store deler av omikron-bølgen har derfor ikke blitt registrert. I den samme perioden har 279 barn under 18 år vært innlagt med covid-19 som hoveddiagnose. Etter 12.mars har ytterligere 250 barn under 18 år blitt innlagt, uten at det foreligger konkrete tall på antall smittede.

I Sverige har tverrsnittstudier fra mars i år vist en seroprevalens på over 70 % blant uvaksinerte barn under 11 år og over 90 % hos de mellom 12 og 19 år.² Det er usikkert hvor lenge man er seropositiv etter gjennomgått infeksjon og hvilken variant som har gitt positivitet, men det er nærliggende å tro at en stor del av disse er smittet under omikron-bølgen i vinter. Selv om de i Sverige har hatt en generelt høyere smittefrekvens enn i Norge, er det mulig å trekke noen sammenligninger ved disse tallene. Tilsvarende tall fra MoBa-kohorten viser at over 70 % av barn mellom 12-15 år har vært smittet,

² Folkhälsomyndigheten. (2022). *Förekomsten av covid-19 och antikroppar mot SARS-CoV-2 i Sverige 21–25 mars 2022*. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/f/forekomsten-av-covid-19-och-antikroppar-mot-sars-cov-2-i-sverige-21-25-mars-2022/>

de fleste ble smittet av omikron (per 10 mai 2022). Blant mer enn 62 000 voksne i MoBa har 56 % hatt minst en påvist infeksjon, 3,6 % har hatt to infeksjoner (per 2 juni 2022).

1.2 Smittesituasjon utenfor Norge

Globalt

På et globalt nivå har antall ukentlig tilfeller og dødsfall hatt nedadgående trend etter en smittetopp i januar 2022. På regionsnivå har det vært en mindre økning i rapporterte tilfeller fra WHO regionene Europa, Sørøst-Asia og Vestlige Middelhavet de siste 3 ukene. Omikronvarianten fortsetter å være den dominerende varianten på globalt nivå, der BA.2 fortsetter å være den dominante undergruppen, selv om antall sekvenserte prøver er nedadgående. Man ser en økning i undergruppene BA.5 og BA.4 som står for hhv. 25 % og 9 % av sekvenserte prøver i uke 23 (økning på 16 % sammenlignet med uke 22)³.

Europa

Smittepresset har begynt å øke i flere land i Europa. Etter nedgang i antall ukentlige tilfeller siden midten av mars 2022, har det vært en økende trend i rapporterte tilfeller siden uke 22. To av landene med høy økning i rapporterte tilfeller de to siste ukene er Storbritannia og Israel⁴. Begge landene rapporterer om økning i antall sykehusinnlagte med positiv covid-19 test. I Storbritannia har antallet okkuperte sykehussenger vært økende siden starten av juni, samtidig forholder pasienter med behov for ventilatorstøtte seg stabilt lavt.⁵ I Israel har antall innlagte med positiv covid-19 test også vært økende siden starten av juni. Alvorlighetsgraden på de innlagte har forholdt seg lav, med noe økning i antallet med høy alvorlighetsgrad siste uken.⁶

Det er rapportert om en generell økning for alle EU/EØS-landene samlet. Samtidig er smittetrykket varierende fra land til land. Basert på rapporteringer fra uke 24 hadde 13 av 28 land med data på sykehusinnleggelser og intensivinnleggelser meldt om økning i en av indikatorene sammenlignet med uke 23. Antall dødsfall forholder seg stabilt lavt, og i noen land fortsatt synkende⁷. For landene som tidligere har hatt høyt smittetrykk (Portugal og Spania) ser trenden ut til å snu. Økningene i antall smittede kan sees i sammenheng med økningen av BA.4 og BA.5-variantene, som har ført til nye smittebølger i Europa de siste månedene. Av sekvenserte prøver var prosenten med BA.5 på 45 % og BA.4 på 5,5 % i ukene 22 og 23.

Norden

I Sverige har antallet tilfeller hatt en gradvis økning siste to uker, foreløpig forholder antall dødsfall og intensivinnleggelser seg stabilt lavt.⁸ Andelen tilfeller med omikron undergruppe BA.5 har økt de seneste ukene og ser ut til å bidra i den økende smittespredningen.⁹ I Finland er det fortsatt rapportert

³ World Health Organization. (22.06.2022). *COVID-19 Weekly Epidemiological Update* <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---22-june-2022>

⁴ World Health Organization. (2022). *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. <https://covid19.who.int/>

⁵ GOV.UK (2022). *Coronavirus (COVID-19) in the UK*. <https://coronavirus.data.gov.uk/details/healthcare?areaType=nation&areaName=England>

⁶ Israel Ministry of Health. (2022). *Coronavirus in Israel – General Overview*. https://datadashboard.health.gov.il/COVID-19/general?utm_source=go.gov.il&utm_medium=referral.

⁷ ECDC. (2022). *Country overview report: week 23 2022*. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/country-overviews>

⁸ Folkhälsomyndigheten. (2022). <https://experience.arcgis.com/experience/09f821667ce64bf7be6f9f87457ed9aa>

⁹ Folkhälsomyndigheten. (23.06.2022). <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistik-a-o/sjukdomsstatistik/covid-19-veckorapporter/senaste-covidrapporten/>

om nedadgående trend for alle indikatorene.¹⁰ Danmark rapporterer om en gradvis økning i antallet tilfeller og sykehusinnleggelser med covid-19 siden starten av juni.¹¹ Andelen av de innlagte som har covid-19 som hovedårsak og dødsfall er synkende, samtidig som antallet innlagt på intensivavdeling forholder seg stabilt.¹² Island melder om noe økning i antallet tilfeller og innlagte med covid-19 i uke 23 og 24.^{13,14}

1.3 Vaksinasjonsdekning

Oppslutningen om koronavaksinasjonsprogrammet i Norge er høy. Per 19. juni er 96 % av personer 65 år eller eldre vaksinert med to doser koronavaksine og 90 % har i tillegg fått oppfriskningsdose. I aldersgruppen 80 år og eldre har rundt 6 % benyttet seg av tilbudet om 4.dose (se tabell 3).

Tabell 3. Antall og andel personer vaksinert med koronavaksine i ulike aldersgrupper på landsbasis 2. desember 2020 – 19. juni 2022. Kilde: BeredtC19: Folkeregisteret og SYSVAK

Alder	Antall innbyggere	1. dose (%)	2. dose (%)	3. dose* (%)	4. dose* (%)
5-11 ¹	432 576	6 685 (2 %)	803 (0,2 %)	-	-
12-15 ²	265 795	146 685 (55 %)	17 808 (7 %)	127 (0,05 %)	-
16-17	129 405	108 194 (84 %)	58 311 (45 %)	342 (0,3 %)	7 (0,005 %)
18-24	458 094	414 792 (91 %)	388 380 (85 %)	185 104 (40 %)	334 (0,07 %)
25-34	754 111	652 425 (87 %)	622 549 (83 %)	343 091 (45 %)	1 234 (0,2 %)
35-44	723 629	626 873 (87 %)	605 554 (84 %)	387 487 (54 %)	2 402 (0,3 %)
45-54	738 706	674 263 (91 %)	662 341 (90 %)	532 634 (72 %)	5 216 (0,7 %)
55-64	672 094	630 749 (94 %)	624 347 (93 %)	552 403 (82 %)	7 656 (1 %)
65-74	547 341	524 770 (96 %)	522 214 (95 %)	490 823 (90 %)	9 121 (2 %)
75-79	224 305	217 389 (97 %)	216 617 (97 %)	206 328 (92 %)	4 188 (2 %)
80-84	131 661	127 349 (97 %)	126 796 (96 %)	120 096 (91 %)	8 120 (6 %)
85+	129 054	123 175 (95 %)	122 383 (95 %)	113 631 (88 %)	7 462 (6 %)
Totalt, 16+	4 508 400	4 099 979 (91 %)	3 949 492 (88 %)	2 931 939 (65 %)	45 740 (1 %)
Totalt, 18+	4 378 995	3 991 785 (91 %)	3 891 181 (89 %)	2 931 597 (67 %)	45 733 (1 %)
Totalt, 45+	2 443 161	2 297 695 (94 %)	2 274 698 (93 %)	2 015 915 (83 %)	41 763 (2 %)
Totalt, 65+	1 032 361	992 683 (96 %)	988 010 (96 %)	930 878 (90 %)	28 891 (3 %)
Totalt, 80+	260 715	250 524 (96 %)	249 179 (96 %)	233 727 (90 %)	15 582 (6 %)
Totalt, alle	5 453 891	4 253 357 (78 %)	3 968 105 (73 %)	2 932 070 (54 %)	45 742 (0,8 %)

¹⁰ Finnish Institute for health and welfare. (2022). COVID-19 cases in the infectious diseases registry. https://sampo.thl.fi/pivot/prod/en/epirapo/covid19case/summary_tshcdweekly

¹¹ Statens Serum Institut. (2022). Covid-19 – Danmark (kommune) – opdateres hverdage kl 14. <https://experience.arcgis.com/experience/aa41b29149f24e20a4007a0c4e13db1d>

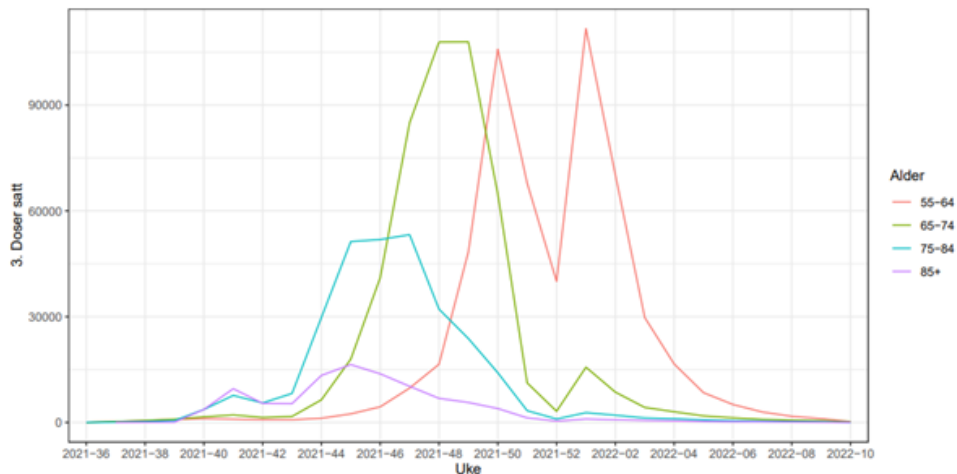
¹² Statens Serum Institutt. (2022). Ugentlige tendenser: covid-19 og andre luftveisinfectionsjoner i uke 24. <https://www.ssi.dk/-/media/cdn/files/covid19/tendensrapport/rapport/ugentlige-tendenser-covid19-andre-luftvejs-uge24-2022-pr15.pdf?la=da>

¹³ Landspítali. (2022). COVID-19 á Landspítala. <https://www.landspitali.is/um-landspitala/spitalinn-i-tolum/-covid-19-a-landspitala/>

¹⁴The Directorate of Health and The Department of Civil Protection and Emergency Management (24.06.2022) COVID-19 in Iceland. <https://www.covid.is/data>

1.4 Tid siden siste oppfriskningsdose

Første oppfriskningsdose ble tilbudt til de eldre aldersgruppene fra oktober 2021. Aldersgruppen 85 år og eldre samt sykehjemsbeboere ble vaksinert først og deretter var det en trinnvis vaksinerings av 75-84-åringene og til slutt 65-74-åringene. De fleste i aldersgruppen over 65 år mottok sin første oppfriskningsdose i perioden fra oktober til desember 2021, mens vaksinasjon i aldersgruppen 55-64 år i hovedsak har foregått i perioden desember 2021 til februar 2022 (se figur 4).



Figur 4. Antall 3.doser satt i ulike aldersgrupper i perioden september 2021 (uke 36) til mars 2022 (uke 10)

I april ble det åpnet opp for at personer 80 år og eldre kunne ta en 2. oppfriskningsdose (dose 4) dersom de selv ønsket det. Oppslutningen om ny oppfriskningsdose i denne aldersgruppen har vært lav og per 19. juni er totalt 6 % over 80 år vaksiner med 4 doser.

Dette innebærer at for personer i aldersgruppen 65 år og eldre nå har gått mellom 6 og 8 måneder siden siste oppfriskningsdose, og det har gått lengst tid for de eldste.

2. Virusvarianter og immunresponser

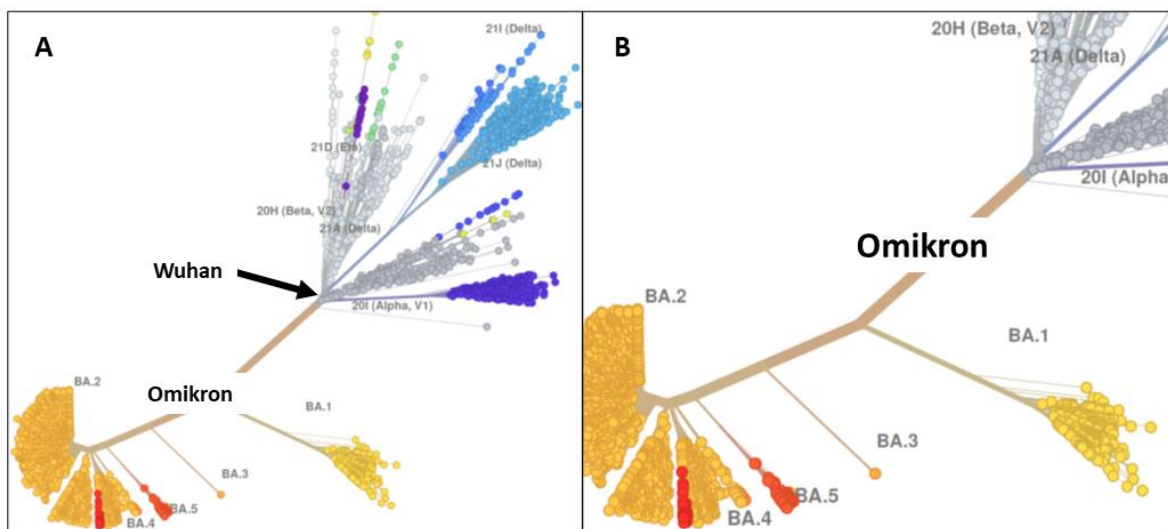
- Omikron BA.5, som sannsynligvis vil dominere i Norge i løpet av den nærmeste tiden, er mer smittsom enn tidligere varianter, men ser foreløpig ikke ut til å gi mer alvorlig sykdom
- En stor smittebølge med BA.2 i Norge vinter og vår 2022 kan bety at vi har mer beskyttelse mot BA.5 sammenliknet med land med som ikke har hatt en BA.2 smittebølge
- Beskyttende (nøytraliserende) antistoffer faller etter 3. dose, men en 4. dose re-etablerer antistoffene til minst like høyt nivå som etter 3. dose
- Antistoffene som dannes etter vaksinerings, virker dårligere mot omikron (særlig for BA.4 og BA.5) sammenliknet med tidligere virusvarianter, men en oppfriskningsdose vil øke nivået av virksomme antistoffer, også mot omikron
- Selv om sirkulerende antistoffer faller over tid (måneder) etter oppfriskningsdoser, vil sannsynligvis både B og T hukommelsesceller kunne beskytte mot alvorlig sykdom i lenger tid selv med nye varianter

2.1 Omikron

SARS-CoV-2 er i kontinuerlig endring, og WHO har derfor utviklet et system for å klassifisere varianter av spesiell interesse (*variants of interest: VOI*), og varianter som gir grunn til bekymring (*variants of*

concern: VOC). Gjennom pandemien har stadig mer smittsomme varianter avløst hverandre og dominert smittespredningen. I løpet av vinteren 2020/2021 ble den opprinnelige Wuhan-varianten erstattet av alfa, som raskt ble dominerende i Norge. Gjennom sommeren 2021 tok delta over og denne varianten viste seg å være enda mer smittsom enn alfa. I løpet av kort tid fra desember 2021 til januar 2022 ble omikron dominerende variant i Norge. Omikron har flere undergrupper, og det var BA.1 som først etablerte seg i Norge, men denne ble raskt avløst av BA.2. Gjennom våren 2022 har omikron BA.2 dominert fullstendig i Norge og gitt opphav til en omfattende smittebølge. På individnivå har omikron vist seg å gi mindre alvorlig sykdom enn tidligere varianter.

Basert på rapporter fra blant annet Sør-Afrika, Portugal, Spania og Danmark ser det ut til at vi nå står overfor nok et skifte, der omikron BA.5, og dels BA.4, vil komme til å få dominans i Norge. Disse ble begge klassifisert av det europeiske smitteverninstituttet (ECDC) som bekymringsvarianter den 12. mai 2022.¹⁵ Sett i en større sammenheng er både BA.4 og BA.5 relativt nært beslektet med BA.2 (Figur 5). BA.4 og BA.5 har identisk aminosyresekvens i spikeproteinet, men skiller ved sekvensforskjeller i andre deler av genomet. Noen av mutasjonene har vi sett tidligere hos andre varianter, og vet de er assosiert med økt smittsomhet. I den følgende teksten omtales BA.4 og BA.5 sammen, referert til som BA.4/5.



Figur 5. A: *Fylogenetisk tre av SARS-CoV-2 basert på helgenom sekvensdata med opprinnelig wuhanvariant som rot (sentralt i figuren). Figuren er fargekodet for virusvarianter. Grupper som er, eller har vært, klassifisert som bekymringsvarianter av WHO er angitt. Distansemål er nukleotid diversitet. B:* *Utsnitt med fokus på omikron. Omikron undergruppene BA.4 og BA.5 er nærmere beslektet med BA.2 enn med BA.1*

Foreløpig er det ikke kommet rapporter som indikerer mer alvorlig sykdomsbilde knyttet til BA.4/5. Det er grunn til å tro at BA.4/5 i større grad unnslipper immunforsvaret både i forhold til omikron BA.2 og særlig sett i forhold til BA.1 og alle tidligere varianter av SARS-CoV-2. Såkalt *immune escape* antas å være en vesentlig årsak til omikronbølgen i Norge og ellers i verden. Vaksinasjon, tidligere gjennomgått covid-19-infeksjon eller en kombinasjon av disse (hybrid immunitet) ser fortsatt ut til å beskytte mot alvorlig covid-19-sykdom av omikron BA.4/5. I Portugal der BA.5-varianten nå er helt dominerende har man sett en økning i sykehusinnleggelser hos de over 60 år, men dette ser ut til å skyldes det høye

¹⁵ ECDC. (2022). *Implications of the emergence and spread of the SARS-CoV-2 variants of concern BA.4 and BA.5 for the EU/EEA.* <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/implications-emergence-spread-sars-cov-2-variants-concern-ba4-and-ba5>

antall smittede og ikke en økt virulens av BA.5.¹⁶ Smittebølgen i Portugal med BA.5 varianten ser nå ut til å ha stabilisert seg.

2.2 Nøytraliserende antistoffer mot ulike omikron- varianter etter vaksinasjon/infeksjon

Når man blir eksponert for viruset, er høye nivåer av nøytraliserende antistoffer som allerede sirkulerer i kroppen, nødvendig for å hindre at infeksjonen etablerer seg i kroppen. En rekke studier har vist at nøytraliserende antistoffer induisert etter vaksinasjon eller infeksjon er kraftig redusert mot omikron (20-40x reduksjon sammenliknet med det opprinnelig Wuhan variantviruset). De fleste studiene har studert de tidligste undergruppene av omikron, BA.1 og BA.2. Det er foreløpig begrenset med publiserte studier av BA.4/5 som nå sprer seg raskt i store deler av verden og snart vil være dominerende i Norge. BA.4/5 har ytterligere mutasjoner i spikeproteinet slik at en viss andel av antistoffene som er dannet etter vaksinasjon eller infeksjon med tidligere varianter ikke lenger vil kunne nøytraliserer viruset.

For de som ikke har gjennomgått omikron-infeksjon vil to doser med mRNA-vaksine ikke være tilstrekkelig for å oppnå beskyttelse mot omikron-infeksjon.¹⁷ Oppfriskningsdoser er vist å gi en bredere immunrespons slik at en kan oppnå beskyttelse mot flere varianter av covid-19 viruset inkludert omikron. Etter tre doser med mRNA-vaksine dannes nøytraliserende antistoffer også mot omikron BA.1 og BA.2, men i lavere nivåer enn for den opprinnelige Wuhan-varianten. Mengden nøytraliserende antistoffer mot BA.4-/BA.5-variantene er enda lavere. Mutasjonene i BA.4/BA.5 gjør at denne varianten i enda større grad unnslipper det antistoffbaserte immunforsvaret (3 ganger lavere nøytraliserende antistoffer enn for BA.1 og BA.2).^{18, 19} Infeksjon med BA.1 omikron hos vaksinerte (3 doser) ser ikke ut til å gi vesentlig økning i nøytraliserende antistoffer mot BA.4/5 enn hos de som er vaksinerte med tre doser mRNA-vaksine.²⁰ I Norge, hvor BA.2 raskt erstattet BA.1 er det sannsynlig at infeksjoner med omikron hos vaksinerte vil gi noe bedre immunitet mot BA.4-/BA.5-variantene enn vaksinasjon alene fordi BA.2 er noe likere BA.4/5 (se figur 5).

Flere studier har vist at vaksinasjon med to eller tre vaksinedoser beskytter mot alvorlig sykdom ved omikroninfeksjon (om lag 50-70 %), men vaksinerer beskytter dårlig mot smitte.^{21, 22, 23} Det antas at

¹⁶ National Institute of Public Health Portugal. (2022). *Relatório de Monitorização da Situação Epidemiológica da COVID-19. Monitoring of COVID-19.* https://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2022/06/20220601_Monitorizacao_COVID-19.pdf

¹⁷ Kirsebom, F. C. M., Andrews, N., Stowe, J., Toffa, S., Sachdeva, R., Gallagher, E., ... Bernal, J. L. (2022). COVID-19 vaccine effectiveness against the omicron (BA.2) variant in England. *The Lancet.* [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00309-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00309-7)

¹⁸ Hachmann, N. P., Miller, J., Collier, A. Y., Ventura, J. D., Yu, J., Rowe, M., ... Barouch, D. H. (2022). Neutralization Escape by the SARS-CoV-2 Omicron Variants BA.2.12.1 and BA.4/BA.5. *New England Journal of Medicine.* https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2206576?query=featured_home

¹⁹ Tuekprakhon, A., Huo, J., Nutalai, R., Djokaitė-Guraliuc, A., Zhou, D., Ginn, H. M., ... Sreaton, G. R. (2022). Further antibody escape by Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. *BioRxiv.* <https://doi.org/10.1101/2022.05.21.492554>

²⁰ Quandt, J., Muik, A., Salisch, N., Lui, B. G., Lutz, S. ... Sahin, U. (2022). Omicron BA.1 breakthrough infection drives cross-variant neutralization and memory B cell formation against conserved epitopes. *Science Immunology.* <https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.abq2427>

²¹ Collie, S., Champion, J., Moultrie, H., Bekker, L-G & Gray, G. (2022). Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa. *New England Journal of Medicine.* 386, 494-496. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2119270>

²² Tseng, H. F., Ackerson, B. K., Luo, Y., Sy, L. S., Talarico, C. A., Tian, Y., ... Qian, L. (2022). Effectiveness of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants. *Nature Medicine.* 28, 1063-1071. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01753-y>

²³ Andrews, N., Stowe, J., Kirsebom, F., Toffa, S., Rickeard, T., Gallagher, E., ... Bernal, J. L. (2022). Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *New England Journal of Medicine.* 386, 1532-1546. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2119451>

beskyttelsen mot alvorlig sykdom skyldes kryssreagerende T-celler som ikke er påvirket av mutasjonene i omikron.²⁴

En 4. vaksinedose med mRNA-vaksinene Comirnaty eller Spikevax er i en israelsk studie vist å øke nøytraliserende antistoffer mot Omikron BA.1 med en faktor på 10 og gi like høye antistoffnivåer som det som ble observert etter 3. dose.^{25, 26}

Reinfeksjoner med ulike typer av Omikron er relativt vanlig. Hvilken omikrontype man har blitt smittet med avgjør i stor grad beskyttelsen mot andre typer. Hvis man har gjennomgått BA.1-infeksjon er man f.eks. godt beskyttet mot BA.1 og BA.2 via nøytraliserende antistoffer, men ikke mot BA.4/5. Nedgangen i nøytraliserende antistoffer mot BA.4-/5-varianten vil høyst sannsynligvis redusere effekten av nåværende vaksiner mot infeksjon, spesielt på sikt fordi antistoffer nedbrytes naturlig over tid, men det forventes at vaksinene fortsatt vil gi beskyttelse mot et alvorlig sykdomsforløp.

2.3 B- og T-celler med hukommelsesfunksjon

Varighet av immunitet mot SARS-CoV-2 bør ikke utelukkende vurderes på grunnlag av nøytraliserende antistoffer. B- og T-celler med hukommelsesfunksjon blir aktivert på et litt senere stadium i infeksjonen og spiller en viktig rolle i å begrense infeksjonen når den først er etablert og beskytter mot alvorlig sykdom. B-celler med denne funksjonen bidrar også med nøytraliserende antistoffer og ulike populasjoner av T-celler bidrar både til å fremme produksjonen av disse og eliminere virusinfiserte celler. Selv om hukommesceller i langt mindre grad har blitt kartlagt, sammenliknet med sirkulerende antistoffer, er slike responser likevel viktige kriterier som bør legges til grunn ved vurdering av oppfriskningsdoser.

B-hukommesceller med lang levetid er svært viktig i immunforsvaret mot nye virusvarianter. De danner også grunnlaget for boosting (oppfriskning) av immunresponsen mot covid-19 ved vaksiner med oppfriskningsdoser. Disse B-cellene modnes og forbedres i flere måneder etter vaksinasjon. Immunresponsen blir bredere, noe som betyr at flere virusvarianter kan gjenkjennes av disse cellene som igjen fører til produksjon av antistoffer som kan virke mot nye virusvarianter. T-celler lar seg i liten grad påvirke av mutasjoner, noe som betyr at slike celler fortsatt kan beskytte mot alvorlig sykdom etter infeksjon med nye omikron-undergrupper.

Det er generelt mangel på informasjon om hvor lenge immunresponser og hukommelsesfunksjoner varer etter 3. dose og etter 4. dose, men det generelle bildet er at selv om sirkulerende antistoffer faller over tid (måneder) etter hver oppfriskningsdose, vil sannsynligvis både B- og T-hukommesceller kunne beskytte mot alvorlig sykdom selv med nye varianter over lenger tid. B-hukommesceller, som også kan produsere omikron-nøytraliserende antistoffer er vist å vare i over 9 måneder etter 2 doser mRNA-vaksine og kan effektivt boostres til et høyere nivå som varer lenger enn 3 måneder etter 3. dose.²⁷ Dette samsvarer med at T-hukommesceller som kryssreagerer med

²⁴ Flemming, A. (2022). Cross reactive T cells hold up against Omicron. *Nature Reviews Immunology*. 22(146). <https://www.nature.com/articles/s41577-022-00690-8>

²⁵ Regev-Yochay, G., Gonen, T., Gilboa, M., Mandelboim, M., Indenbaum, V., Amit, S., ... Lustig, Y. (2022). Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron. *NEJM*, 386(14), 1377-1380. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2202542>

²⁶ Van Zelm, M. C. (2022). Immune memory to SARS-CoV-2 Omicron BA.1 breakthrough infections: To change the vaccine or not? *Science Immunology*. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abq5901>

²⁷ Goel, R. R., Painter, M. M., Lundgreen, K. A., Apostolidis, S. A., Baxter, A. E., Giles, J. R., ... Wherry, E. J. (2022). Efficient recall of Omicron-reactive B cell memory after a third dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *Cell*, 185, 1875-1887. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.04.009>

Omikron (B.1.1.529) ekspanderes etter en 3. dose Comirnaty, og at antall slike celler fortsatt ligger på et maksimumsnivå etter 3 måneder (som også her var observasjonstiden).^{28,29}

COV-BOOST studien fra England konkluderer med at en 4. dose med mRNA-vaksine tolereres godt og kan øke antall T-celler som er rettet mot spikeproteinene i vaksinen i aldersgruppen over 65 år.³⁰ Studien rapporterer maksimumresponser etter 4. dose (14 dager), men informerer ikke om varigheten av disse responsene og studien er ikke gjort med omikron. En israelsk studie viser imidlertid at omikron spike-responderende T-celler kan boostres til et høyere nivå etter en 4. dose med Spikevax.³¹

Boostereffekt av 4. dose for både antistoffer og cellulære responser varierer en del, og man ser en sammenheng mellom nivået av immunrespons før 4. dose og booster-effekten: deltakere med et høyere nivå før oppfriskningsdose får mindre økning etter 4. dose. Dette gjelder også for individer som har gjennomgått infeksjon. Disse observasjonene kan indikere at man når en grense for hvor mye immunresponsene kan forsterkes og at individer som fremdeles har et høyt nivå etter 3. dose ikke nødvendigvis har nytte av en 4. dose. Gjennomgått infeksjon etter 3. dose, som nå er tilfelle for svært mange, kan også bidra til å opprettholde nivået av immunresponser.

3. Vaksineeffekt

- Gjennomgått infeksjon med tidligere varianter (wuhan-, alfa-, beta- eller delta-variant) i kombinasjon med 3 vaksinedoser, gir økt beskyttelse mot omikroninfeksjon (BA.1/BA.2). Det er foreløpig ikke avklart hvor god beskyttelsen vil være mot undervariantene BA.4/BA.5 som trolig vil dominere i Norge den nærmeste tiden. Vaksinebeskyttelse mot alvorlig sykdom i den generelle befolkningen er høy kort tid etter vaksinasjon med 1. oppfriskningsdose, uavhengig av virusvariant. Beskyttelsen avtar noe de første 4-5 månedene etter vaksinasjon.
- Vaksinasjon med 2. oppfriskningsdose til eldre over 65 år har vist å gi en økt beskyttelse, men varighet er foreløpig uavklart.
- Norske befolkningsundersøkelser viser at vaksineeffekten etter tre doser mot symptomatisk sykdom er bedre enn to doser mot omikroninfeksjon, men at beskyttelsen går ned over tid også etter 3 vaksinedoser. Dette ser vi også hos eldre. Dataene samsvarer med internasjonale studier.

3.1 Resultater på vaksineeffekt fra observasjonsstudier

Observasjonsstudier gir den beste informasjon om beskyttelse etter vaksinasjon med mRNA-vaksinene Comirnaty eller Spikevax som er gjort i perioder hvor omikronvarianten har vært dominerende. Dataene er foreløpige sammenstillinger av internasjonale observasjonsstudier. Dataene er basert på en *living systematic review* fra Johns Hopkins/WHO/CEPI³² hvor de identifiserer, og kvalitetsvurderer

²⁸ Jung, M. K., Jeong, S. D., Noh, J. Y., Kim, D.-U., Jung, S., Song, J. Y., ... Shin, E.-C. (2022). BNT162b2-induced memory T cells respond to the Omicron variant with preserved polyfunctionality. *Nature Microbiology*, 7, 909-917. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01123-x>

²⁹ Naaber, P., Tserel, L., Kangro, K., Sepp, E., Jürjenson, V., Kärner, J., ... Peterson, P. (2022). *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.03.04.22271890>

³⁰ Munro, A. P. S., Feng, S., Janani, L., Cornelius, V., Aley, P. K., Babbage, G., ... Faust, S. N. (2022). Safety, immunogenicity, and reactogenicity of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines given as fourth-dose boosters following two doses of ChAdOx1 nCoV-19 or BNT162b2 and a third dose of BNT162b2 (COV-BOOST): a multicentre, blinded, phase 2, randomized trial. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00271-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00271-7)

³¹ Regev-Yochay, G., Gonen, T., Gilboa, M., Mandelboim, M., Indenbaum, V., Amit, S., ... Lustig, Y. (2022). Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron. *NEJM*, 386(14), 1377-1380. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2202542>

³² IVAC. (2022). *VIEW-hub*. <https://view-hub.org/resources>

internasjonale observasjonsstudier (inntil 10 juni). Til nå er det kun publisert data for omikronvariantene BA.1 eller BA.2, og de er ofte rapportert samlet. Vi har valgt å ikke skille mellom disse to når vi sammenstiller studiene om vaksineeffekt.

Som vist i tidligere oppdrag vil effekten av en vaksinedose avta over tid. Dette gjelder særlig infeksjon, men en ser også noe tegn til lavere vaksineeffekt mot sykehusinnleggelse og død etter 4-5 måneder. Dette er observert både i England³³ og i USA³⁴. Beskyttelse ser ikke ut til å være noe lavere hos de eldste (65+) sammenlignet med 18-65 år.

Beskyttelse mot omikroninfeksjon etter oppfriskningsdose mRNA-vaksine kombinert med tidligere infeksjon (hybrid immunitet)

Mange personer fikk en omikroninfeksjon da virusvariantene BA.1/BA.2 sirkulerte vinteren og våren 2022. En infeksjon er en immunologisk hendelse som, på samme måte som en vaksinasjon, kan påvirke hvor godt en person/populasjon er beskyttet mot en ny infeksjon og eventuelt alvorlig utfall av infeksjonen. Det foreligger foreløpig lite data på hvor godt en tidligere omikroninfeksjon kan beskytte mot ny omikroninfeksjon. Det ble identifisert fem studier^{35,36,37,38,39} hvor det ble studert om en tidligere infeksjon (wuhan-, alfa-, beta- eller delta-variant) sammen med tre doser vaksine påvirket om populasjonen fikk en omikroninfeksjon.

Alle de inkluderte studiene rapporterte vaksineeffektivitet (VE) mot bekreftet SARS-CoV-2-infeksjon (positiv PCR med og uten symptomer) hos personer som hadde hatt infeksjon med tidligere varianter (wuhan, gamma eller alfa). Kun to studier rapportere VE hos personer som hadde hatt en delta-infeksjon (figur 6). Alle studiene rapportert vaksineeffekt sammenlignet med uvaksinerte.

³³ UK Health Security Agency. (2022). *COVID-19 vaccine surveillance report Week 24. 16 June 2022.* https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1083443/Vaccine-surveillance-report-week-24.pdf

³⁴ Ferdinands, J. M., Rao, S., Dixon, B. E., Mitchell, P. K., DeSilva, M. B., Irving, S. A., ... Fireman, B. (2022). Waning 2-Dose and 3-Dose Effectiveness of mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance - VISION Network, 10 States, August 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 71(7), 255-263. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7107e2>

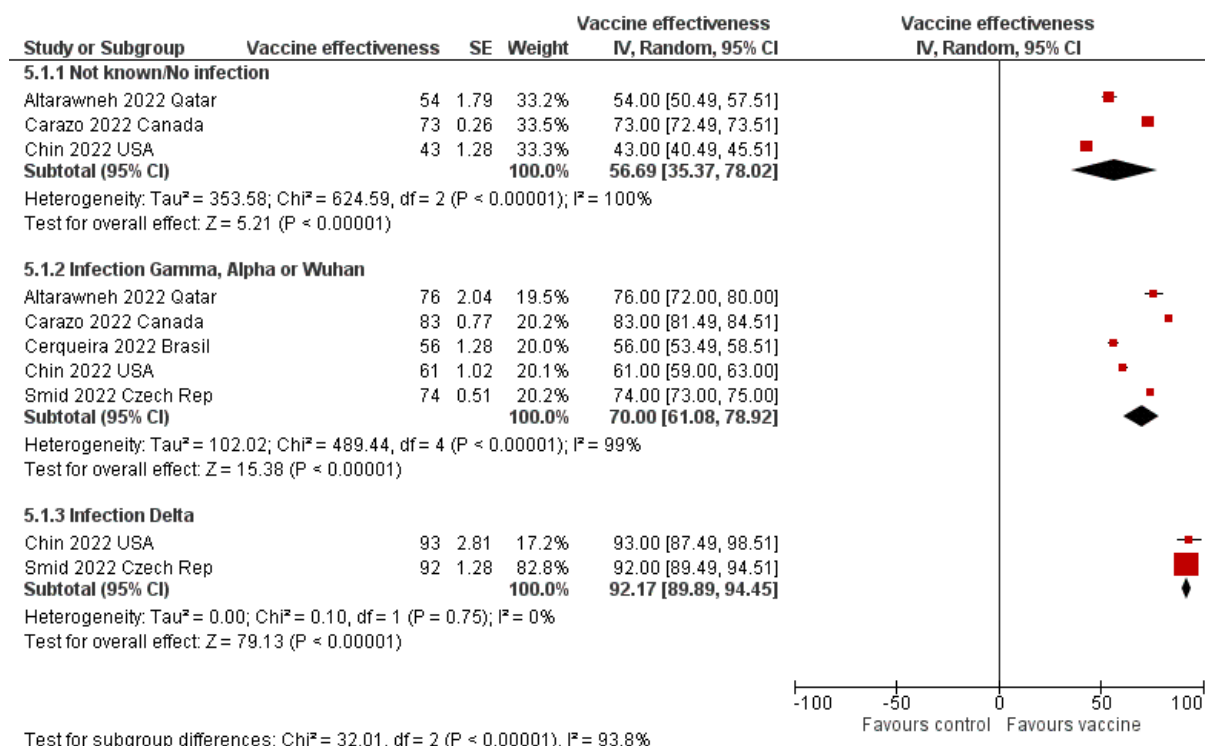
³⁵ Altarawneh, H. N., Chemaitelly, H., Ayoub, H. H., Tang, P., Hasan, M. R., Yassine, H. M., ... Abu-Raddad, L. J. (2022). Effects of Previous Infection and Vaccination on Symptomatic Omicron Infections. *NEJM*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203965>

³⁶ Carazo, S., Skowronski, D. M., Brisson, M., Sauvageau, C., Brousseau, N., Gilca, R., ... De Serres, G. (2022). Protection against Omicron re-infection conferred by prior heterologous SARS-CoV-2 infection, with and without mRNA vaccination. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.04.29.22274455>

³⁷ Chin, E. T., Leidner, D., Lucas, K., Studdert, D. M., Goldhaber-Fiebertx, J. D., Andrews, J. R. & Salomon, J. A. (2022). Protection against Omicron conferred by mRNA primary vaccine series, boosters, and prior infection. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.05.26.22275639>

³⁸ Cerqueira-Silva, T., Oliveira, V. A., Paixao, E. S., Florentino, P. T. V., Penna, G. O., Werneck, G. L., ... Barral-Netto, M. (2022). Vaccination plus previous infection: protection during the omicron wave in Brazil. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00288-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00288-2)

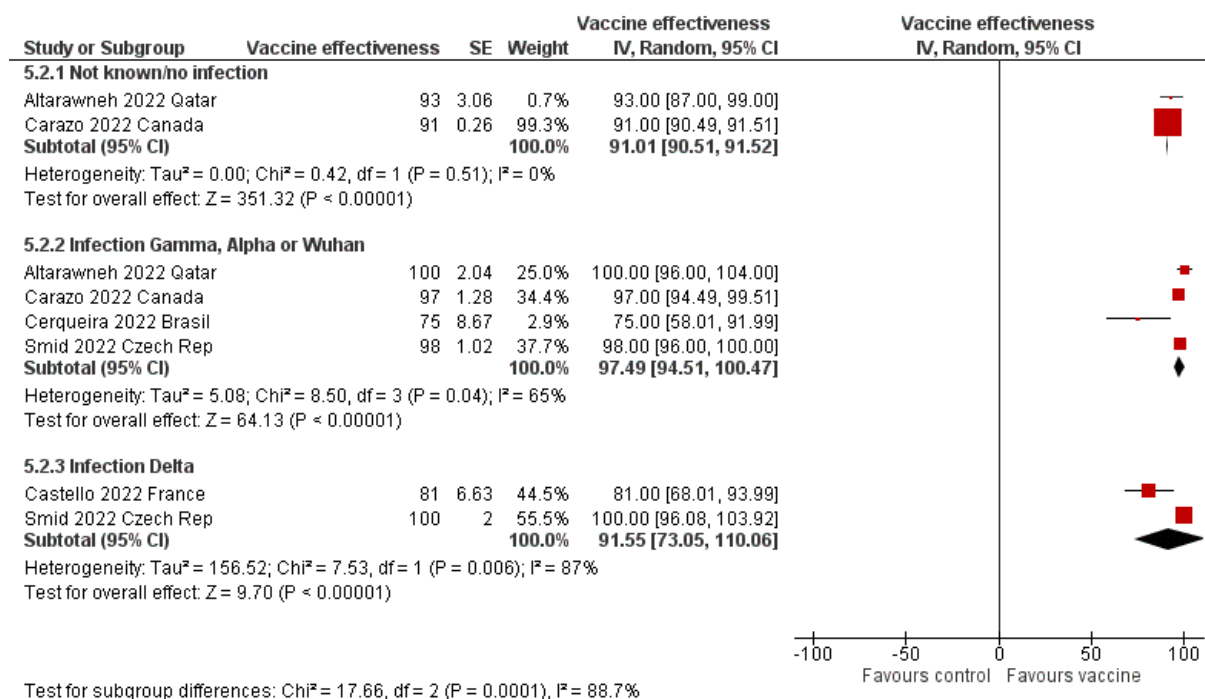
³⁹ Šmíd, M., Berec, L., Májek, O., Pavlik, T., Jarovsky, J., Weiner, J., ... Trnka, J. (2022). Protection by vaccines and previous infection against the Omicron variant of SARS-CoV-2. *medRxiv*. <https://doi.org/2022.2002.2024.22271396>



Figur 6. Forest plot av studier med VE mot *infeksjon* i observasjonsstudier i den generelle befolkningen som er gjort i perioder hvor omikronvarianten (BA.1/BA.2) er dominerende, etter vaksinasjon med mRNA-vaksiner som oppfriskningsdose sammenlignet med uvaksinerte. Studiene ser på en gruppe som har hatt infeksjon i tillegg til vaksinasjon.

Fra studiene som rapporterte vaksineeffektivitet (VE) mot *bekreftet SARS-CoV-2-infeksjon* i den generelle befolkningen varierte VE noe, men der hvor en ikke kjente til tidligere infeksjoner var det samlede effektestimatet en VE på 57 % (95 % KI 35-78 %), ved tidligere infeksjon mot varianter før sommeren 2021 var VE på 70 % (95 % KI 61-79 %). For populasjonen som hadde hatt en delta- infeksjon var det samlede effektestimatet en VE på 92 % (95 % KI 90-94 %) Estimatene har en varierende heterogenitet mellom studiene (I²=0-100 %) og det er noe usikkerhet rundt effektestimatene (Figur 6). Tross dette ser det ut som tidligere infeksjon gir en tilleggsbeskyttelse mot en ny infeksjon, men at denne kanskje ikke varer så mye mer enn ett år.

Tilsvarende var det en beskyttende effekt å ha hatt en infeksjon mot sykehusinnleggelse eller alvorlig sykdom (Figur 7) som ble vist i fire studier (sammenlignet mot uvaksinerte). VE for sykehusinnleggelse eller alvorlig sykdom var høy etter 3 doser med vaksine (over 90 %) og fortsatt like høy om en hadde hatt en tidligere infeksjon med Covid-19.



Figur 7. Forest plot av studier med VE mot *sykehusinnleggelser/alvorlig sykdom* i observasjonsstudier i den generelle befolkningen som er gjort i perioder hvor omikronvarianten (BA.1/BA.2) er dominerende, etter vaksinasjon med mRNA-vaksiner som oppfriskningsdose sammenlignet med uvaksinerte. Studiene ser på en gruppe som har hatt infeksjon i tillegg til vaksinasjon.

Tidligere infeksjon gir en tilleggsbeskyttelse i tillegg til vaksinasjon med tre doser mRNA-vaksine mot en ny infeksjon. Det er uklart om en omikron-infeksjon vil virke som en like god immunologisk hendelse som de tidligere covid-19 variantene (wuhan-, alfa- og delta- varianter).

Beskyttelse etter en andre oppfriskningsdose mRNA-vaksine (fjerde dose)

Fire av studiene rapporterte vaksineeffekt av fjerde dose mRNA-vaksine for den eldre aldersgruppen. Studiene varierte noe i hvilken aldersgruppe de beskrev som eldre. Tre studier fra Israel^{40, 41, 42} rapporterte på alle eldre over 60 år (to forskjellige helseregioner i Israel), og en studie fra Canada⁴³ har rapportert resultater etter å ha gitt en fjerde dose mRNA-vaksine til sykehjemspasienter.

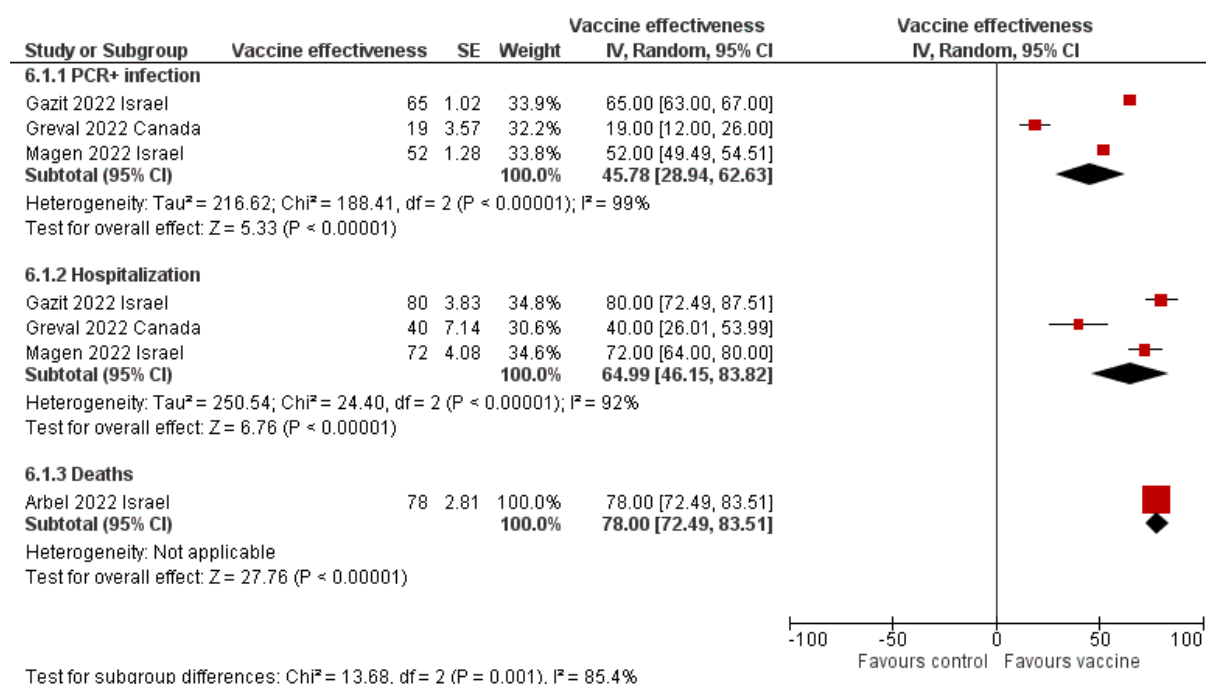
⁴⁰ Gazit, S., Saciuk, Y., Perez, G., Peretz, A., Pitzer, V. E. & Patalon, T. (2022). Short term, relative effectiveness of four doses versus three doses of BNT162b2 vaccine in people aged 60 years and older in Israel: retrospective, test negative, case-control study. *BMJ*, 377. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071113>

⁴¹ Magen, O., Waxman, J.G., Makov-Assif, M., Vered, R., Dicker, D., Hernán, M. A., ... Dagan, N. (2022). Fourth Dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *NEJM*, 386(17), 1603-1614. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201688>

⁴² Arbel, R., Sergienko, R., Friger, M., Peretz, A., Beckenstein, T., Yaron, S., Netzer, D. & Hammerman, A. (2022). Effectiveness of a second BNT162b2 booster vaccine against hospitalization and death from COVID-19 in adults aged over 60 years. *Nature Medicine*. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01832-0>

⁴³ Grewal, R., Kitchen, S. A., Nguyen, L., Buchan, S. A., Wilson, S. E., Costa, A. P. & Kwong, J. C. (2022). Effectiveness of a Fourth Dose of COVID-19 Vaccine among Long-Term Care Residents in Ontario, Canada: Test-Negative Design Study. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.04.15.22273846>

I studiene som rapporterte en relativ VE mot bekreftet *SARS-CoV-2-infeksjon* varierte VE fra 19 % til 65 % hos deltagere som etter kort oppfølgingstid ble sammenlignet med de som hadde fått 3 doser vaksine. Denne relative VE kan ikke sammenlignes med VE overfor som har uvaksinerte som kontrollgruppe. Selv med variasjonen i effektstørrelse sett med relativ VE mot bekreftet infeksjon, ga det samlede effektestimater en relativ VE på 46 % (95 % KI 29-63 %), med høy heterogenitet mellom studiene ($I^2=99\%$) og kort oppfølgingstid etter fjerde dose (Figur 8). Relativ vaksineeffekt mot alvorlige utfall fra de samme studiene viste en relativ VE på 65 % (95 % KI 46-84 %) mot sykehusinnleggelse og en relativ VE på 78 % (95 % KI 72-88 %) mot død. Alle analysene hadde høy heterogenitet og varighet av beskyttelse er ikke etablert pga. kort oppfølgingstid (Figur 8).



Figur 8. Forest plot av studier med VE mot *infeksjon, sykehusinnleggelse og død* i observasjonsstudier i en eldre populasjon som er gjort i perioder hvor omikronvarianten er dominerende (BA.1/BA.2), etter vaksinasjon med mRNA-vaksiner som andre oppfriskningsdose sammenlignet med eldre som hadde fått tre doser minst 4 måneder tidligere.

En fjerde dose til eldre vil gi en økning i beskyttelse i forhold til beskyttelsen oppnådd etter 1. oppfriskningsdose. Vaksineeffektestimater for beskyttelsen mot både infeksjon, sykehusinnleggelse eller død er en relativ vaksineeffekt.

En studie fra Israel⁴⁴ rapporterte data fra fjerde dose gitt til helsepersonell i januar 2022. Studien viser til en relativ vaksineeffekt av en fjerde dose på 44 % (95 % KI 37-50 %) mot omikroninfeksjon (ikke differensiert mellom BA.1 og BA.2) sammenlignet med tre doser Comirnaty. Det var ingen med alvorlig sykdom eller dødsfall i noen av de to gruppene som ble sammenlignet. Tre doser vaksine beskytter helsepersonell godt mot alvorlig sykdom.

Beskyttelse mot symptomatisk smitte etter oppfriskningsdose med mRNA-vaksine mot omikron fra norske befolkningsundersøkelser

I den store smittebølgen med omikron i februar 2022 ble det besluttet at det ikke skulle gjøres PCR-tester av kapasitetshensyn, og det skulle kun gjøre hurtigtest ved mistanke om SARS-CoV-2 infeksjon.

⁴⁴ Cohen, M. J., Oster, Y., Moses, A. E., Spitzer, A., Benenson, S. & the Israeli-hospitals 4th vaccine Working Group. (2022). Effectiveness of the BNT162b vaccine fourth dose in reducing SARS-CoV-2 infection among healthcare workers in Israel, a multi-center cohort study. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.04.11.22273327>

De som var smittet ble da ikke meldt til MSIS, og den fulle oversikten over antall smittede forsvant. MSIS var inntil nå også blitt benyttet til å se på norske vaksineeffekt-estimerer ved hjelp av beredt C19. Etter at MSIS ikke lenger er komplett, må andre datakilder, f.eks. befolkningsundersøkelser, benyttes for å estimere vaksineeffekt mot infeksjon (positiv test) i Norge.

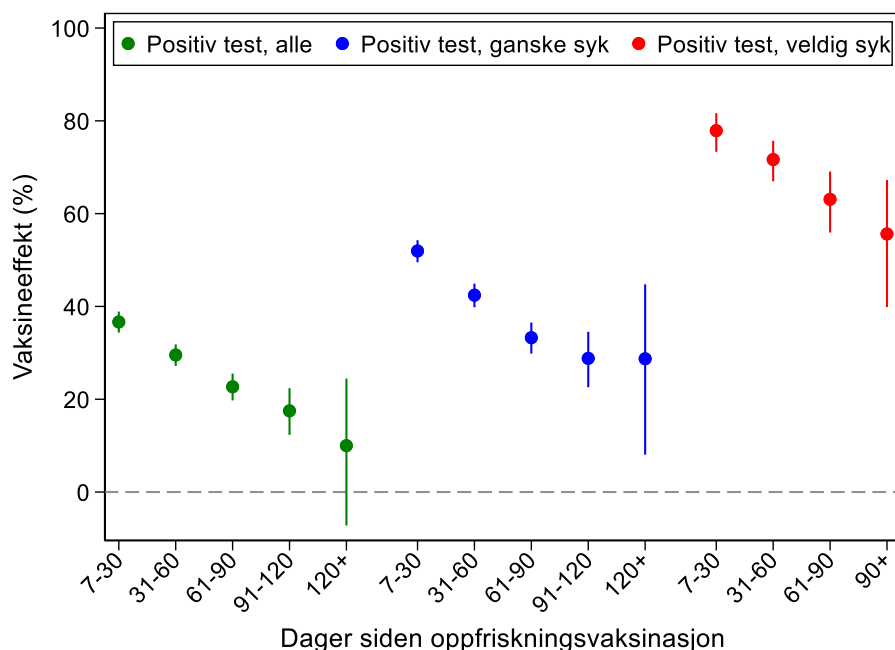
I den norske mor, far og barn-undersøkelsen (MoBa)⁴⁵ og Seniorkohorten har deltagerne siden starten av pandemien jevnlig mottatt elektroniske spørreskjemaer med spørsmål bl.a. om testing for koronainfeksjon, symptomer og grad av Covid-19 sykdom. Data samlet inn blant deltagere i MoBa og Seniorkohorten i perioden januar til april 2022 er koblet med vaksinasjonsdata fra SYSVAK, og brukt til å undersøke effekten av en oppfriskningsdose med mRNA-vaksine (gitt minst 130 dager etter dose 2) mot infeksjon med omikron (positiv test) og ulike grader av Covid-19 sykdom (symptomatisk, uansett grad/ganske syk, lå i flere dager/ veldig syk).

MoBa-deltagere som har mottatt oppfriskningsdose, er sammenlignet med personer som har mottatt 2 doser for minst 130 dager siden og dermed burde ha fått en oppfriskningsdose i henhold til anbefalingene. De foreløpige resultatene er basert på data fra 86 043 deltagere i alderen 32-78 år (IQR: 46 – 53 år). De viser at effekten av oppfriskningsdosen avtar med tid etter vaksinasjon. I tillegg beskytter vaksinen bedre mot kraftigere enn mot mildere sykdom. For positiv SARS-CoV-2 test, var effekten 37 % i den første perioden (7 – 30 dager) etter oppfriskningsdosen, men kun 10 % mer enn 120 dager etter oppfriskningsdosen (Tabell 1 og Figur 1). Effekten mot symptomatisk koronainfeksjon var svært lik effekten mot positiv SARS-CoV-2 test. For utfallet «ganske syk», ble effekten redusert fra 52 % i den første perioden etter oppfriskningsdosen til 29 % mer enn 120 dager etter oppfriskningsdosen. For utfallet «veldig syk» var effekten nesten 80 % i den første perioden etter oppfriskningsdosen, men sank til 56 % mer enn 90 dager etter oppfriskningsdosen.

Tabell 4. Effekt av oppfriskningsvaksinasjon med mRNA vaksine mot SARS-CoV-2 variant Omicron sammenlignet med 2 doser blant 86 043 voksne deltagere i MoBa¹ i alderen 32-78 år

		Positiv koronatest (alle)	Positiv koronatest med symptomer	Positiv koronatest og ganske syk	Positiv koronatest og veldig syk
	Intervall (dager fra vaksinasjon)	VE ² (95% CI)	VE (95% CI)	VE (95% CI)	VE (95% CI)
Dose 2³	130+	Ref	Ref	Ref	Ref
Oppfriskningsvaksinasjon⁴	7 – 30	37 (34 - 39)	37 (35 - 39)	52 (50 - 54)	78 (73 - 82)
	31 – 60	30 (27 - 32)	30 (27 - 32)	42 (40 - 45)	72 (67 - 76)
	61 – 90	23 (20 - 26)	23 (20 - 26)	33 (30 - 37)	63 (56 - 69)
	91 – 120	18 (12 - 22)	18 (12 - 23)	29 (23 - 35)	56 (40 - 67) ⁵
	120+	10 (-7 - 25)	11 (-7 - 25)	29 (8 – 45)	–
¹ Den norske mor, far og barn undersøkelsen					
² VE= 1 – HR, HR beregnet med en stratifisert Cox regresjon med fylke som strata og kalendertid som underliggende tidsskala, justert for tidligere infeksjon med SARS-CoV-2, alder og kjønn					
³ Mottatt for minst 130 dager siden					
⁴ Minst 130 dager etter dose 2					
⁵ Mer enn 90 dager etter oppfriskningsvaksinasjon					

⁴⁵ FHI. (2022). *Undersøkelser om koronasmitte og vaksinasjon i befolkningen i Norge.* <https://www.fhi.no/studier/prevalensundersokelser-korona/>



Figur 9. Effekt av oppfriskningsvaksinasjon med mRNA vaksine mot SARS-CoV-2 variant Omicron sammenlignet med 2 doser blant 86 043 voksne MoBa deltagerer

For å undersøke effekten av oppfriskningsvaksinasjon blant personer over 60 år, ble data fra Seniorkohorten som inkluderer personer i aldersgruppen 65 – 80 år, benyttet sammen med data fra de eldste deltagerne i MoBa. Siden de aller fleste i denne aldersgruppen fikk sin tredje vaksinedose før studieperioden (januar til april 2022), er effekten av oppfriskningsvaksinasjon målt med utgangspunkt i den første tiden etter vaksinasjon. Foreløpige resultater viser at risikoen for positiv koronatest med symptomer var økt etter 120 dager (HR 1,48, 95% CI 1,04 – 2,11), sammenliknet med risikoen for dette utfallet de første to månedene etter oppfriskningsdosen (Tabell 2). For utfallet ganske syk, lå i flere dager/veldig syk, var risikoen betydelig økt mer enn 120 dager etter oppfriskningsdosen (HR 2,43, 95% CI 1,42-4,17), sammenliknet med de første 2 månedene.

Tabell 5. Risiko for SARS-CoV-2 variant Omicron etter tid fra oppfriskningsvaksinasjon med mRNA vaksine blant 6653 personer i alderen 60 – 81 år

		Positiv koronatest (alle)	Positiv koronatest med symptomer	Positiv koronatest og ganske syk eller veldig syk ¹
	Intervall (dager fra vaksinasjon)	HR ² (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
Oppfriskningsvaksinasjon³	7 – 59	Ref	Ref	Ref
	60 – 89	1.01 (0.87-1.17)	1.03 (0.89 - 1.19)	1.23 (0.96-1.57)
	90 – 119	1.12 (0.92-1.37)	1.15 (0.94 – 1.41)	1.36 (0.98 – 1.90)
	≥ 120	1.41 (1.00-2.00)	1.48 (1.04 – 2.11)	2.43 (1.42 – 4.17)

¹ «ganske syk, lå i flere dager» eller «veldig syk»
² HR beregnet med en stratifisert Cox regresjon med fylke som strata og kalendertid som underliggende tidsskala, justert for tidligere infeksjon med SARS-CoV-2, alder og kjønn
³Minst 130 dager etter dose 2

4. Sikkerhet

- Eldre får mindre bivirkninger enn yngre voksne
- Det er lite erfaring med sikkerhet etter 2. oppfriskningsdose, men det er ikke tegn til at ytterligere doser gir mer eller andre bivirkninger enn det som er kjent etter grunnvaksinasjon og 1. oppfriskningsdose
- Det er ikke påvist økt risiko for svangerskapskomplikasjoner ved vaksinasjon av gravide, uavhengig av trimester.

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.⁴⁶

Nuvaxovid gir de samme type vanlige bivirkninger som mRNA-vaksinene, og eldre ser ut til å ha mindre bivirkninger enn yngre voksne. Generelt ser det ut til at de vanlige bivirkningene for Nuvaxovid er noe mildere og av kortere varighet enn etter vaksiner med mRNA-vaksinene.^{47,48}

Veldig sjeldne bivirkninger eller bivirkninger som oppstår lang tid etter vaksinasjon med koronavaksine kan ikke utelukkes.

Det er sett flere tilfeller av perikarditt og myokarditt hos personer vaksinert med Comirnaty og Spikevax. Europeiske legemiddelmyndigheter mener det er en sammenheng mellom vaksinasjon og tilfeller av hjertebetennelse, men mekanismen bak er ikke kjent. I produktinformasjonen omtales dette som sjeldne bivirkninger. Per 14. juni 2022 er det satt over 11 millioner doser mRNA- vaksine i Norge, og det er totalt meldt om 306 tilfeller av perikarditt og 76 tilfeller av myokarditt. Meldte tilfeller av perikarditt er jevnt fordelt i aldersgruppene, mens for myokarditt er det en overvekt av yngre personer. For begge tilstandene er det en overvekt av menn. Dette er også erfaringen fra andre land.⁴⁹

En nordisk registerstudie fant at unge menn er mer utsatt for myokarditt etter andre dose med mRNA-vaksiner. For menn mellom 16 og 24 år ble det i studien observert 6 ekstra tilfeller av myokarditt per 100 000 vaksinerte med andre dose med Comirnaty og 18 ekstra tilfeller per 100 000 med andre dose av vaksinen Spikevax. Antall ekstra tilfeller av myokarditt per 100 000 vaksinerte var betydelig lavere i eldre aldersgrupper enn blant de unge. Blant menn i alle aldersgrupper samlet var det 0,7 ekstra tilfeller per 100 000 etter andre dose Comirnaty og 5 ekstra tilfeller per 100 000 etter andre dose Spikevax. For kvinner var tilsvarende tall 0,1 ekstra tilfeller for Comirnaty og 0,5 for Spikevax. Antall tilfeller etter første dose var lavere.⁵⁰

⁴⁶ FHI. (2021). *Delsvar på Oppdrag 49 - Vurdering av oppfriskningsdose til aldersgruppen 18-64 år*

⁴⁷ FHI. (2022). *Koronavaksine – informasjon til helsepersonell*. <https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/koronavaksine/#nuvaxovid-novavax>

⁴⁸ FHI. (2022). *Vurdering av bruk av Nuvaxovid (Novavax) i koronavaksinasjonsprogrammet*

⁴⁹ Statens legemiddelverk. (2022). *Koronavaksiner og betennelse i hjertet*. <https://legemiddelverket.no/nyheter/koronavaksiner-og-betennelse-i-hjertet>

⁵⁰ FHI. (2022). *Nordisk forskningsstudie bekrefter funn om myokarditt etter koronavaksinasjon*. <https://www.fhi.no/nyheter/2022/studie-om-myokarditt-etter-vaksinasjon/>

Som en forsiktighetsregel anbefales ikke videre vaksinasjon med koronavaksine til personer som har gjennomgått myokarditt eller perikarditt etter koronavaksinasjon. Ved stor risiko for alvorlig covid-19 sykdom, kan vaksinasjon vurderes etter individuell vurdering av kardiolog eller barnelege.⁵¹

Det amerikanske Centers for Disease Control (CDC) har beregnet forekomsten av myokarditt etter covid-19 og etter vaksinasjon mot covid-19 med mRNA-vaksiner. CDC oppgir at risikoen for myokarditt i forbindelse med covid-19 er større enn risikoen for myokarditt etter vaksinasjon med mRNA-vaksiner for begge kjønn i alle aldre.⁵²

Uventede, kraftigere eller uregelmessige underlivsblødninger blant kvinner i alle aldre etter vaksinasjon er rapportert til Legemiddelverket, og i mange andre land. I de norske befolkningsundersøkelsene ser man en økt risiko i flere aldersgrupper.

De fleste eldre personer, også eldre sykehjemsbeboere, har tolerert mRNA-vaksinene godt, og har hatt lite bivirkninger både etter primærvaksinasjon og 1. oppfriskningsdose.^{53,54} Det er lite trolig at det vil bli flere bivirkninger etter 2. oppfriskningsdose enn etter 1. oppfriskningsdose, og eldre og immunosupprimerte har generelt et mindre reaktivt immunforsvar og mindre bivirkninger enn yngre og immunfriske. Det er også liten grunn til å tro at ytterligere vaksinasjon vil gi andre enn hittil kjente bivirkninger, men oppfølgingstiden er kort og kunnskapen begrenset. Hvorvidt flere immunologiske hendelser i form av vaksinedoser i kombinasjon med covid-19-infeksjon vil gi flere bivirkninger vet vi lite om, men det er lite trolig. Kort intervall mellom infeksjon og vaksinedose kan tenkes å gi flere av de vanlige bivirkningene, og EMA vurderer at det minst bør være 3 måneder mellom primærvaksinasjon og oppfriskningsdoser.⁵⁵ FDA anbefaler minst 4 måneder mellom første og andre oppfriskningsdose.⁵⁶

Det foreligger en klinisk studie fra England (COV-BOOST) der en har sett på sikkerhet og immunresponser etter 1. oppfriskningsdose blant voksne over 30 år i ulike heterologe vaksinereregimer. Comirnaty, Spikevax og Nuvaxovid ga ingen andre bivirkninger enn det som ble observert etter én og to doser med samme vaksine.⁵⁷

⁵¹ FHI. (2022). *Koronavaksine – informasjon til helsepersonell*. <https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/koronavaksine/#kontraindikasjoner-og-forsiktighetshensyn-koronavaksiner-generelt>

⁵² CDC. (2022). *Cardiac Complications After SARS-CoV-2 Infection and mRNA COVID-19 Vaccination — PCORnet, United States, January 2021–January 2022*. https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7114e1.htm?s_cid=mm7114e1_w

⁵³ FHI. (2021). *Delsvar på Oppdrag 49 – Vurdering av oppfriskningsdose til aldersgruppen 18-64 år*

⁵⁴ Statens legemiddelverk. (2022). *Bivirkningsrapporter for koronavaksiner*. <https://legemiddelverket.no/godkjenning/koronavaksiner/meldte-mistenkte-bivirkninger-av-koronavaksiner>

⁵⁵ European Medicines Agency. (2021). *EMA and ECDC recommendations on heterologous vaccination courses against COVID-19: 'mix-and-match' approach can be used for both initial courses and boosters*. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-ecdc-recommendations-heterologous-vaccination-courses-against-covid-19-mix-match-approach-can-be>

⁵⁶ U.S. Food & Drug Administration (FDA). (2022). *Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Second Booster Dose of Two COVID-19 Vaccines for Older and Immunocompromised Individuals*. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-second-booster-dose-two-covid-19-vaccines-older-and>

⁵⁷ Munro, A. P. S., Janani, L., Cornelius, V. C., Aley, P. K., Babbage, G., Baxter, D., ... Faust, S. N. (2021). Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet*, 398(10318), 2258-2276. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02717-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02717-3)

Videre fikk noen av deltakerne en 2. oppfriskningsdose med enten Comirnaty eller Spikevax, og de tolererte vaksinen godt, og fikk heller ingen andre bivirkninger enn etter de foregående dosene.⁵⁸

Israel startet 2. januar 2022 vaksineringsdoser med den 2. oppfriskningsdosen gitt minst fire måneder etter 1. oppfriskningsdose. I slutten av januar ble det meldt fra det israelske helsedepartementet at det ikke var funnet sikkerhetssignaler etter 4. dose og at denne dosen ble tolerert godt. Da var mer enn 600 000 doser gitt totalt og ca. 580 000 doser av disse var gitt til eldre over 60 år. Det ble rapportert fem alvorlige bivirkninger totalt etter 4. dose; ingen myokarditter, men én perikarditt to dager etter vaksinasjon hos en person i aldergruppen 75-79 år.⁵⁹

Det er publisert en klinisk studie fra Israel hvor de har sett på sikkerhet etter vaksineringsdoser med 4. dose for mRNA-vaksinene Comirnaty og Spikevax. 1050 helsepersonell over 18 år ble inkludert og 154 og 120 fikk hhv. Comirnaty og Spikevax. Kontrollgruppen bestod av 426 alders-matched personer. Alle hadde fått tre doser Comirnaty, med 3. dose minst fire måneder tidligere. De som mottok Comirnaty var litt eldre enn gruppen som fikk Spikevax hhv. 58,9+-13,3 vs. 55,1+-12,5. Studien fant ikke noen signifikante bivirkninger annet enn milde systemiske og lokale symptomer som er kjent fra dose 1, 2 og 3 etter mRNA-vaksinene. Resultatene viste at sikkerhetsprofilen etter 4. dose er tilsvarende som etter tidligere doser. Ingen alvorlige bivirkninger ble rapportert og det var ingen sykehusinnleggelser relatert til vaksinebivirkninger. Det ble funnet høyere reaktogenisitet hos yngre voksne sammenlignet med eldre over 60 år som tidligere rapportert etter mRNA-vaksinene.^{60,61}

Immunsupprimerte har stort sett rapportert om milde og moderate bivirkninger etter 3. dose.^{62,63}

Det er ikke utført mange studier som har undersøkt sikkerhet ved bruk av 4. dose til immunsupprimerte 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. Det ble ikke funnet alvorlige bivirkninger i en fransk studie med 67 nyretransplanterte med median alder 57 år som fikk 4. dose Spikevax ca. to måneder (median intervall 68 dager) etter 3. dose.⁶⁴

⁵⁸ Munro, A. P. S., Feng, S., Cornelius, V., Aley, P. K., Babbage, G., Baxter, D., ... Faust, S. N. (2022). Safety, immunogenicity, and reactogenicity of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines given as fourth-dose boosters following two doses of ChAdOx1 nCoV-19 or BNT162b2 and a third dose of BNT162b2 (COV-BOOST): a multicentre, blinded, phase 2, randomised trial. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00271-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00271-7)

⁵⁹ Israel Ministry of Health. (2022). *COVID-19 vaccine safety – ISRAEL*. https://www.gov.il/BlobFolder/reports/vaccine-efficacy-safety-follow-up-committee/he/files_publications_corona_31012022.pdf

⁶⁰ Regev-Yochay, G., Gonen, T., Gilboa, M., Mandelboim, M., Indenbaum, V., Amit, S., ... Lustig, Y. (2022). Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron. *NEJM*. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2202542>

⁶¹ Regev-Yochay, G., Gonen, T., Gilboa, M., Mandelboim, M., Indenbaum, V., Amit, S., ... Justig, Y. (2022). 4th Dose COVID mRNA Vaccines' Immunogenicity & Efficacy Against Omicron VOC. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.02.15.22270948>

⁶² Hall, V. G., Ferreira, V. H., Ku, T., Ierullo, M., Majchzak-Kita, B., Chaparro, C., ... Humar, A. (2021). Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. *NEJM*, 385(13), 1244-1246. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2111462>

⁶³ FHI. (2021). Svar på Oppdrag 47 – Vurdering av tilbud om ytterligere vaksinedoser til immunsupprimerte og ev andre grupper

⁶⁴ Benotmane, I., Bruel, T., Planas, D., Fafi-Kremer, S., Schwartz, O., & Caillard, S. (2022). A fourth dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine improves serum neutralization against the Delta variant in kidney transplant recipients. *Kidney international*, 101(5), 1073–1076. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.02.011>

Det var ingen rapporterte akutte avstøtninger av det transplanterte organet eller forverring av pasientens grunnsykdom i studiene etter hverken dose 3 eller dose 4.^{65, 66, 67}

For gravide har det i 2022 blitt publiserte flere studier, både i Norge og internasjonalt, som ikke viser noen økt risiko for svangerskapskomplikasjoner uavhengig av trimester.^{68, 69, 70} Det er også vist beskyttelse for den nyfødte gjennom vaksinasjon av mor⁷¹, en sårbar gruppe man ellers ikke har mulighet til å beskytte mot alvorlig sykdom gjennom vaksinasjon. Gitt den økte risikoen for alvorlig sykdom ved covid-19-sykdom hos gravide og beskyttelse av den nyfødte vil vaksinerings fortsatt gi nytteverdi i svangerskapet.⁷²

5. Aktuelle vaksiner

5.1 Vaksiner aktuelle for videre vaksinasjon

Comirnaty og Spikevax basert på det opprinnelige SARS-CoV-2-viruset (wuhan), i tillegg til et mindre antall doser Nuvaxovid, er vaksiner som allerede er tilgjengelig på lager i Norge og vil være de vaksinene som vil være aktuelle dersom det blir behov for tidlig oppstart av vaksineringsen i perioden juli-august).

En oppfriskningsdose med den opprinnelige vaksinen (Wuhan) gir kun en beskjeden økning i nøytraliserende antistoff mot undergruppene av Omikron (BA.1, BA2, BA.4/BA.5). Varigheten av beskyttelse mot infeksjon forårsaket av undergrupper av omikron er derfor forventet å være vesentlig kortere enn det man har sett mot Wuhan og de tidligere virusvariantene.

Data viser at beskyttelse mot alvorlig sykdom forårsaket av Omikron BA.1 ser ut til å holde seg på ca 80% i minst 25 uker etter en første oppfriskningsdose med den opprinnelige vaksinen. Beskyttelsen mot BA.2 har derimot falt til under 60%, men det er mye usikkerhet i estimatet. Data for en andre oppfriskningsdose er foreløpig svært begrenset grunnet kort observasjonstid.

⁶⁵ 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. *NEJM*, 385(7), 661-662. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2108861>

⁶⁶ Hall, V. G., Ferreira, V. H., Ku, T., Ierullo, M., Majchzak-Kita, B., Chaparro, C., ... Humar, A. (2021). Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. *NEJM*, 385(13), 1244-1246. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2111462>

⁶⁷ Benotmane, I., Bruel, T., Planas, D., Fafi-Kremer, S., Schwartz, O., & Caillard, S. (2022). A fourth dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine improves serum neutralization against the Delta variant in kidney transplant recipients. *Kidney international*, 101(5), 1073–1076. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.02.011>

⁶⁸ Magnus, M. C., Gjessing, H. K., Eide, H. N., Wilcox, A. J., Fell, D. B., Håberg, S. H. (2021). Covid-19 Vaccination during Pregnancy and First-Trimester Miscarriage. *New England Journal of Medicine*. 385(21), 2008-2010. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2114466>

⁶⁹ Magnus, M. C., Örtqvist, A. K., Dahlqvist, E., Ljung, R., Skår, F., Oakley, L., ...Stephansson, O. (2022). Association of SARS-CoV-2 Vaccination During Pregnancy With Pregnancy Outcomes. *Jama*. 327(15), 1469-1477. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2790608>

⁷⁰ Prasad, S., Kalafat, E., Blakeway, H., Townsend, R., O'Brien, P., Morris, E., ... Asma Khalil, A. (2022). Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and perinatal outcomes of COVID-19 vaccination in pregnancy. *Nature Communications*. 13(2414). <https://www.nature.com/articles/s41467-022-30052-w>

⁷¹ Carlsen, E. Ø., Magnus, M. C., Oakley, L., Fell, D. B., Greve-Isdahl, M., Kinge, J. M. & Håberg, S. E. (2022). Association of COVID-19 Vaccination During Pregnancy With Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Infants. *Jama Internal Medicine*. <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2793109>

⁷² Engjom, H. M., Ramakrishnan, R., Vousden, N., Bunch, K., Morris, E., Simpson, N., ... Knight, M. (2022). Severity of maternal SARS-CoV-2 infection and perinatal outcomes during the Omicron variant dominant period: UK Obstetric Surveillance System national cohort study. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.03.07.22271699>

Beskyttelse mot alvorlig sykdom er i stor grad mediert av T-celler som er mindre påvirket av endringer i viruset. En andre oppfriskningsdose med wuhan-vaksinen kan bidra til å styrke T-celleresponsen ytterligere og dermed øke beskyttelsen mot alvorlig sykdom forårsaket av nye virusvarianter.

Produsentene Moderna og BioNTech/Pfizer utvikler begge nye variantvaksiner, men det er foreløpig noe usikkert når disse blir godkjent. EMA har signalisert at de håper å ha klar sin vurdering i løpet av september⁷³.

Det foreligger lite informasjon om effekt og sikkerhet av nye variantvaksinene, og det som er tilgjengelig er i form av pressemeldinger fra én av produsentene⁷⁴.

Vaksiner kun basert på omikronvarianten har så langt vist seg å ikke gi en bedre antistoffrespons mot BA.1 enn den opprinnelige vaksinen. Derimot viser foreløpige data viser at en kombinasjonsvaksine bestående av både Wuhan og Omikron (BA.1) gir en signifikant høyere antistoffrespons mot BA.1 enn en monovalent Wuhan-basert vaksine. Det er rimelig å anta at responsen mot BA.4/BA.5 er noe lavere, men trolig høyere enn det en Wuhan-vaksine kan gi. I hvilken grad en kombinasjonsvaksine vil gi bedre beskyttelse mot alvorlig sykdom forårsaket av undergrupper av Omikron er foreløpig uklart.

BioNTech/Pfizer har foreløpig ikke presentert noe data fra sin variantvaksine som er offentlig tilgjengelig.

Regulatoriske myndigheter (EMA) vil godkjenne variantvaksiner utelukkende basert på immunresponsdata og ikke kreve store effektstudier. Forutsatt at vaksinen ikke er endret annet enn i mRNA som koder for spikeproteinet, er det antatt at sikkerhetsprofilen til variantvaksinene vil være uforandret i forhold til den opprinnelige vaksinen. Det er derfor ansett at sikkerhetsdata fra noen få hundre inkludert i immunogenisitetsstudiene er tilstrekkelig.

5.2 Forventet leveringstidspunkt for variantvaksiner

Variantvaksiner fra både Moderna og BioNTech/Pfizer antas levert fra september. Norge vil motta omtrent 3,6 millioner doser Comirnaty andre halvdel 2022, hvorav 1,8 millioner doser antas levert i september. Leveranse fra Moderna vil være på ca. 4.1 mill doser andre halvdel 2022 der ca. 1.1 mill doser leveres i september.

Fornyning av Moderna-avtale

Norge har avtale om levering av mRNA-vaksiner fra Pfizer BioNTech i 2023 for vaksinerings av hele Norges befolkning. Det forventes at EU vil fremforhandle en avtale med Moderna for 2023. Norge må beslutte om vi ønsker å tilslutte oss avtalen av beredskapshensyn. Det antas at det vil være korte frister for tilbakemelding til EU.

⁷³ Reuters. (2022). *EU regulator hopes to approve COVID variant-adapted vaccines by autumn.* <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/ema-says-it-hopes-approve-covid-variant-adapted-vaccines-by-autumn-2022-05-05/>

⁷⁴ Moderna. (2022). *MODERNA ANNOUNCES OMICRON-CONTAINING BIVALENT BOOSTER CANDIDATE MRNA-1273.214 DEMONSTRATES SUPERIOR ANTIBODY RESPONSE AGAINST OMICRON.* <https://investors.modernatx.com/news/news-details/2022/Moderna-Announces-Omicron-Containing-Bivalent-Booster-Candidate-mRNA-1273.214-Demonstrates-Superior-Antibody-Response-Against-Omicron/default.aspx>

5.3 Samvaksinering med sesonginfluensavaksine

Samtidig vaksinering med covid-19 vaccine og sesonginfluensavaksine er testet ut i tre randomiserte kliniske forsøk i voksne og eldre. De viser like gode immunresponser (målt som HAI titer mot influensavirus og antistoffer mot SARS-CoV-2 spikeprotein) når vaksinene gis samtidig som når vaksinene gis hver for seg.⁷⁵ De to vaksinene ble gitt i hver sin arm og covid-19-vaksinene ble gitt som 2. vaksinedose. En av studien fant noe lavere antistoffer mot spikeprotein hos de som fikk Nuvaxovid samtidig med influensavaksine, men det er svært usikkert om dette har noen betydning for vaksineeffekten. Ingen sikkerhetssignaler ble identifisert og samtidig vaksinering ga ingen økte bivirkninger sammenliknet med vaksinene gitt hver for seg. Dette var også tilfelle for adjuvantert influensavaksine gitt til de som var 65 år og eldre. I koronavaksinasjonsprogrammet anbefales det imidlertid at samvaksinering bør unngås ved vaksinasjon av skrøpelige pasienter og dersom det skal vaksineres med adjuvantert influensavaksine.

Det foreligger ikke data på 4. dose med mRNA-vaksine gitt samtidig med influensavaksine. Det foreligger svært lite effektdata. På grunn av den lave forekomsten av influensa de siste par årene har det vært vanskelig å studere beskyttende effekt mot influensa. WHO anbefaler at man vurderer samtidig vaksinasjon med begge vaksiner.⁷⁶

5.4 Bestilling og distribusjon av koronavaksiner

Gitt at det antas å være tilstrekkelig med doser og det er usikkerhet knyttet til opptak, vil bestilling av vaksiner fra kommunene trolig være den beste løsningen fremfor at FHI fordeler doser.

Bestilling av doser vil måtte skje to uker før faktisk levering. Dette vil være mulig med utsending av koronavaksiner før, under og etter utsending av influensavaksiner. Men, under utsending av influensavaksiner (uke 40-42) kan det bli noen forsinkelser til enkelte kommuner. Det er god holdbarhet på vaksiner, så kommuner bør kunne bestille så de har tilstrekkelig til sin kommune. Comirnaty (Pfizer BioNTech) har 10 ukers holdbarhet i kjøleskap. Spikevax (Moderna) har 4 ukers holdbarhet i kjøleskap og enda lenger holdbarhet hvis nedfrosset.

5.5 Overvåking av vaksinasjon og bivirkninger

Comirnaty og Spikevax basert på det opprinnelige SARS-CoV-2-viruset (wuhan) og Nuvaxovid er implementert i alle systemer for overvåking som SYSVAK, BIVAK og Bivirkningsregisteret, statistikk og overføring til BeredtC19 samt koronasertifikat. Det vil kun være behov for å registrere en ny dose hos den vaksinerte dersom de opprinnelige vaksinene benyttes i høst.

For at kommunene skal videre kunne planlegge vaksinasjon med en ny oppfriskningsdose (dose 4) er de avhengig av å gjøre oppslag på vaksinasjonsstatus i SYSVAK. Enkelte kommuner har benyttet seg av FIKS-plattformen hos kommunenes sentralforbund KS (FIKS vaccine API) for vaksinasjonsplanlegging. Tilgangen til vaksinasjonsopplysninger for planleggingen er hjemlet i smittevernloven. Vi er imidlertid kjent med at mange kommuner gjør massesøk mot SYSVAK direkte for å undersøke vaksinasjonsstatus uten å søke SYSVAK om dette i forkant. FHI har behov for at HOD tydeliggjør hjemmelsgrunnlaget for tilgjengeliggjøring av vaksinasjonsstatus til helsepersonell som skal yte helsehjelp så raskt som mulig, og henviser til sak (ref 21/39527 fra Helsedirektoratet).

⁷⁵ Domnich, A., Orsi, A., Trombetta, C.-S., Guarona, G., Panatto, D. & Icardi, G. (2022). COVID-19 and Seasonal Influenza Vaccination: Cross-Protection, Co-Administration, Combination Vaccines, and Hesitancy. *Pharmaceuticals*, 15(3), 322. <https://doi.org/10.3390/ph15030322>

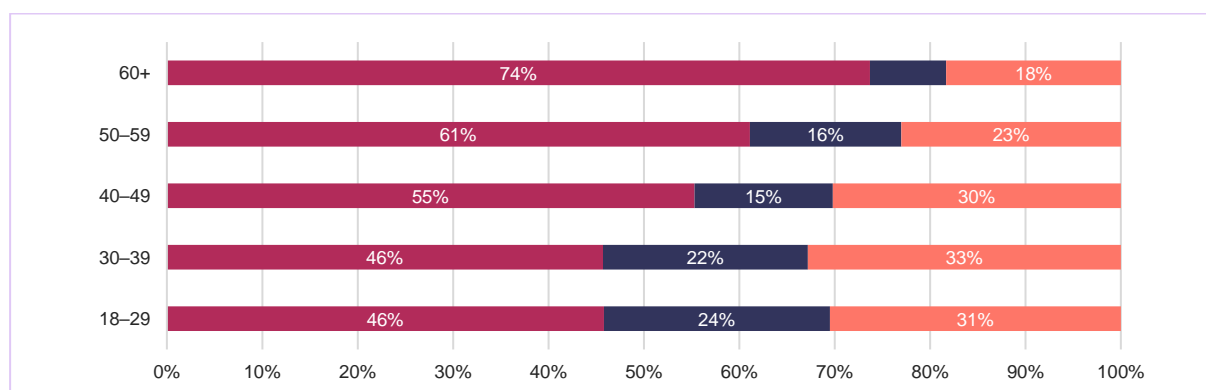
⁷⁶ WHO. (2022). *Coadministration of seasonal inactivated influenza and COVID-19 vaccines*. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-coadministration-influenza-vaccines

Dersom man tar i bruk nye variantvaksiner fra Moderna og BioNTech/Pfizer vil det være behov for endringer i kodeverket for SYSVAK, og informasjon om dette til kommunene/vaksinatører og andre eksterne aktører om hvilke koder som skal benyttes for å få korrekt oppfølging av vaksinasjonsdekning, effekt og mulige bivirkninger. For å kunne skille mistenkte bivirkninger av eventuelt nye variantvaksiner vil det være behov for endringer i melde.no og det anbefales forsterket overvåking i en periode.

FHI har tatt ned avtalen med RELIS om bistand til saksbehandling av mistenkte bivirkningsmeldinger fra helsepersonell fra 1. juli 2022 og har nå kapasitet selv til å saksbehandle disse. Dersom det skulle oppstå en ekstraordinær hendelse høsten 2022 vil det kunne være behov for å reaktivere avtalen med RELIS for å sikre tilstrekkelig ressurser til dette arbeidet.

6. Holdning i befolkningen til ytterligere doser

FHI har i samarbeid med Mindshare og Norstat målt befolkningens holdninger og kunnskap til koronavaksinasjon hver 14. dag. Koronavaksinasjonstrackeren er en panelundersøkelse med 1000 respondenter. Den siste målingen fra uke 22 i år (figur 10) viser at 74 % av befolkningen som er 60 år eller eldre vil takke ja hvis de anbefales en ny oppfriskningsdose med koronavaksine, 18 % vet ikke og 8 % oppgir at de vil takke nei.



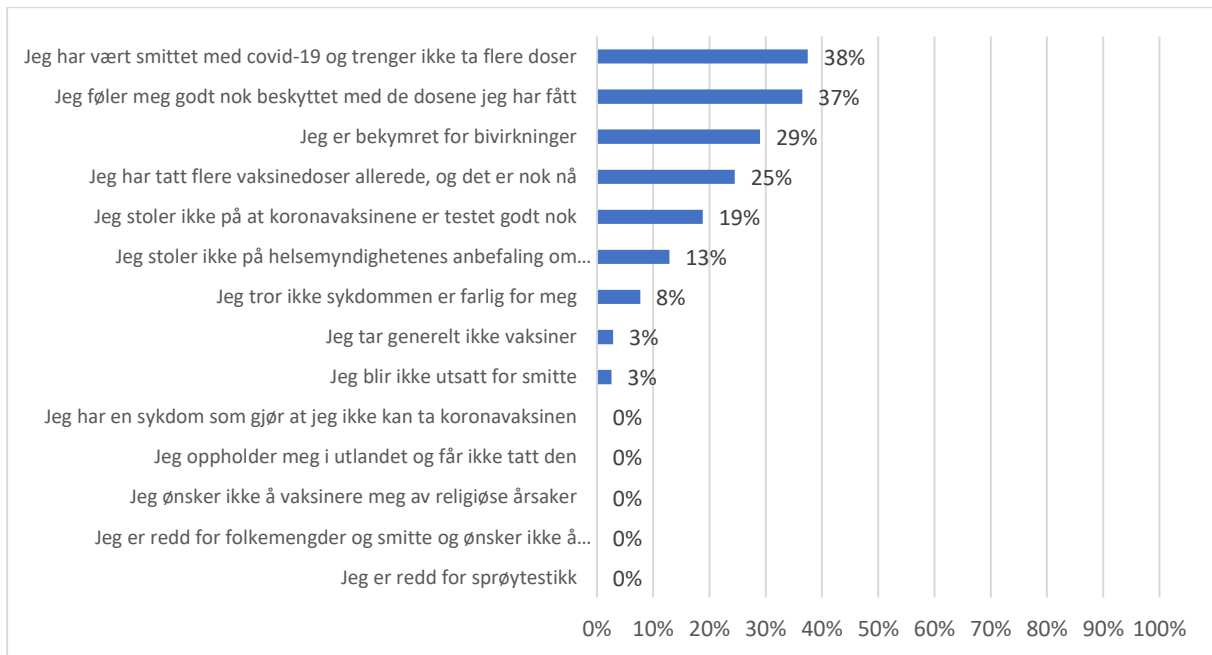
Figur 10. Befolkningsundersøkelse uke 22 i 2022, andel som ønsker å benytte seg av tilbud om oppfriskningsdose med koronavaksine ved anbefaling

De fleste som er 60 år eller eldre og som ønsker å benytte seg av tilbud om en ny oppfriskningsdose (figur 11) oppgir at det er fordi de stoler på helsemyndighetene og anbefalinger som blir gitt (58 %). (nevner er 222 av 1000)



Figur 11. Befolkningsundersøkelse uke 22 i 2022, årsak til hvorfor personer som er 60 år eller eldre ønsker å benytte seg av tilbud om oppfriskningsdose

De som er 60 år eller eldre og som er usikre om de vil ha en oppfriskningsdose eller vil takke nei (nevner 79 av 1000) oppgir i størst grad at de har vært smittet og ikke trenger flere doser (38 %) eller at de føler seg godt nok beskyttet (37 %) figur 12.

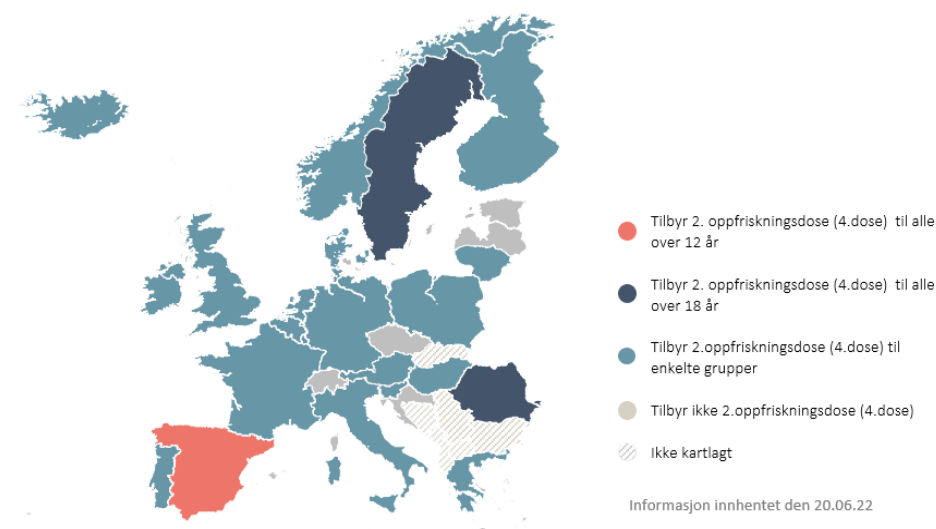


Figur 12. Befolkningsundersøkelse uke 22 i 2022, årsak til hvorfor personer som er 60 år eller eldre er usikre på om de vil ha en oppfriskningsdose eller ønsker å takke nei

Vi har erfart at tidligere befolkningsundersøkelser om dette, har gitt et bilde som har gjenspeilt seg i faktisk adferd. Vi har sett at den andelen som er positive i undersøkelsene, velger å følge anbefalingene om vaksinasjon. Vi har også sett at en del av de som er usikre, velger å følge anbefalingene om vaksinasjon. Imidlertid skiller de tidligere undersøkelsesresultatene seg fra denne siste fordi andelen som oppgir at de som er usikre eller vil takke nei, nå domineres av de som opplever at de allerede er tilstrekkelig beskyttet – mens det tidligere har vært manglende tillit til myndighetene eller vaksinene som har vært hovedårsak. Dette, sammen med usikkerhet knyttet til immunitet mot nye varianter og ukjent oppfattelse av smitterisiko hos den enkelte, gjør at vi er usikre på i hvor stor grad denne undersøkelsen gjenspeiler kommende praksis i befolkningen.

7. Anbefaling av ytterligere oppfriskningsdose i andre land

Figur 13 viser til hvilke land i EU/EØS som per 20.06.2022 tilbyr ytterligere oppfriskningsdose (dose 4) til ulike befolkningsgrupper.



Figur 13. Oversikt over hvilke land i EU/EØS som per 20.06.22 tilbyr vaksinasjon med 2. oppfriskningsdose (4.dose) til ulike befolkningsgrupper

Tabell 6 gir en utdypet oversikt over hva relevante land anbefaler av oppfriskningsdoser.

Tabell 6. Andre lands anbefaling av oppfriskningsdoser

Land	Anbefaling av oppfriskningsdoser
USA	Alle over 50 år og personer over 12 år med moderat eller svært svekket immunforsvar tilbys dose 4 minst fire mnd. etter dose 3 ⁷⁷
Sverige	Alle over 65 år og personer i risikogruppe over 18 år anbefales fra 1. september dose 4 minst fire mnd. etter dose 3. ⁷⁸ Alle over 18 år tilbys dose 4 fra høsten dersom de ønsker.
Danmark	Alle over 50 år og immunsupprimerte tilbys dose 4 minst fire mnd. etter dose 3 ⁷⁹
Spania	Alle over 12 år tilbys fra høsten dose 4 ⁸⁰

⁷⁷ CDC. (2022). COVID-19 Vaccine Boosters. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/booster-shot.html>

⁷⁸ Folkhälsomyndigheten. (2022). Frågor och svar om vaccination mot covid-19. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/utbrott/aktuella-utbrott/covid-19/vaccination-mot-covid-19/fragor-och-svar-om-vaccination-mot-covid-19/>

⁷⁹ Sundhedsstyrelsen. (2022). Foreløbigt planlægningsgrundlag for vaccinationsprogram mod covid-19 i efterår/vinter 2022/23. <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2022/Corona/Efteraar-vinter-saesson/Planlaegningsgrundlag-for-vaccinationsprogram.ashx>

Romania	Alle over 18 år tilbys dose 4 minst fire mnd. etter dose 3 ⁸¹
Finland	Alle over 80 år, aldersgruppe 70-79 år som er i risikogruppe, alle over 12 år med svært nedsatt immunforsvar, sykehjemsbeboere og eldre som får organisert hjemmehjelp tilbys dose 4 minst tre mnd. etter dose 3. ⁸² Personer som har hatt koronainfeksjon og som tidligere har fått tre vaksinedoser, trenger ikke ta dose 4.
Storbritannia	Alle over 75 år, sykehjemsbeboere og alle over 12 år med svekket immunforsvar tilbys dose 4 minst seks mnd. etter dose 3 ⁸³
Island	Alle over 80 år og sykehjemsbeboere tilbys dose 4 minst fire mnd. etter dose 3 ⁸⁴
Tyskland	Alle over 70 år og beboere og arbeidere på sykehjem tilbys dose 4 minst tre mnd. etter dose 3. Andre helsefagarbeidere tilbys dose 4 minst seks mnd. etter dose 3 (minst tre mnd. ved spesielle tilfeller) ⁸⁵
Frankrike	Alle over 60 år og sykehjemsbeboere tilbys dose 4. Personer i aldersgruppen 60-79 år tilbys fjerde dose minst seks mnd. etter dose 3, mens intervallet for personer over 80 år og sykehjemsbeboere er minst tre mnd. etter tredje dose ^{86,87}
Italia	Alle over 80 år, sykehjemsbeboere, immunosupprimerte og skrøpelige personer over 60 år tilbys dose 4 minst fire mnd. etter dose 3 ⁸⁸
Irland	Alle over 65 år og alle over 12 år med svekket immunforsvar tilbys dose 4 minst fire mnd. etter dose 3 ⁸⁹

⁸¹ Guvernul României. (2022). *Administrarea dozei a 4-a de vaccin Comirnaty – Pfizer BioNTech, după recomandările EMA și ECDC*. <https://vaccinare-covid.gov.ro/administrarea-dozei-a-4-a-de-vaccin-comirnaty-pfizer-biontech-dupa-recomandarile-ema-si-ecdc/>

⁸² Finnish institute of health and welfare. (2022). *Getting vaccinated against COVID-19: how, why and when?* <https://thl.fi/en/web/infectious-diseases-and-vaccinations/what-s-new/coronavirus-covid-19-latest-updates/vaccines-and-coronavirus/getting-vaccinated-against-covid-19-how-why-and-when->

⁸³ Age UK. (2022). *Coronavirus vaccines explained*. <https://www.ageuk.org.uk/information-advice/coronavirus/coronavirus-guidance/coronavirus-vaccine/>

⁸⁴ Heilsugæsla. (2022). *Open House – 4th Dose for 80 years and older*. <https://www.heilsugaeslan.is/um-hh/frettasafn/stok-frett/2022/06/20/Open-House-4th-Dose-for-80-years-and-older/>

⁸⁵ Bundesregierung. (2022). *The most important questions and answers about the coronavirus vaccination*. <https://www.bundesregierung.de/breg-de/themen/coronavirus/coronavirus-vaccination-faq-1959802>

⁸⁶ Gouvernement. (2022). *Vaccins*. <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/vaccins>

⁸⁷ Gouvernement. (2022). *LES RÉPONSES À VOS QUESTIONS SUR L'ÉPIDÉMIE DE COVID-19*. <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/questions-reponses#vaccins>

⁸⁸ Ministero della Salute. (2022). *Piano vaccini anti Covid-19*. <https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5452&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto>

⁸⁹ HSE. (2022). *Booster dose of the COVID-19 vaccine*. <https://www2.hse.ie/screening-and-vaccinations/covid-19-vaccine/get-the-vaccine/covid-19-vaccine-booster-dose/>

Nederland	Alle over 60 år, sykehjemsbeboere, enkelte med svekket immunforsvar og personer med Downs syndrom tilbys dose 4 minst tre mnd. etter dose 3 ⁹⁰
Østerrike	Alle over 80 år tilbys dose 4 minst seks mnd. etter dose 3. Personer i risikogruppe og personer i aldersgruppen 65-79 år kan få en fjerde dose etter en individuell nytte/risiko-vurdering minst fire mnd. etter tredje dose, men helst etter seks mnd. ⁹¹ Personer utover dette som ønsker å ta dose 4 bør ikke nektes vaksinerings.
Polen	Alle over 80 år tilbys dose 4 minst fem mnd. etter dose 3 ⁹²
Litauen	Immunsupprimerte tilbys dose 4 minst tre mnd. etter dose 3. Planlegger vaksinerings med fjerde dose til flere befolkningsgrupper fra høsten, men det er per nå ikke bestemt til hvilke grupper ⁹³
Luxemburg	Alle over 80 år tilbys dose 4 minst fire mnd. etter dose 3. Immunsupprimerte, organtransplanterte og dialysepasienter over 18 år tilbys dose 4 minst tre mnd. etter dose 3 ⁹⁴

8. Medikamentell behandling av covid-19

Antiviral behandling vil være et viktig supplement til vaksinasjon for å redusere forekomst av alvorlig covid-19 hos personer med forhøyet risiko for alvorlig sykdomsforløp. Helsedirektoratet har ledet et arbeid med å utarbeide skriftlige anbefalinger for bruk av antivirale legemidler mot SARS-CoV-2, og disse publiseres fortløpende etter hvert som de aktuelle legemidlene blir tilgjengelige i Norge.⁹⁵

8.1 Monoklonale antistoffer

For immunsvekkede personer med lav vaksinerespons har det tidvis vært mulig å tilby behandling med monoklonale antistoffer i sykehus. Det har vært begrenset tilgjengelighet av disse, høy kostnad, og effektiviteten avhenger av hvilken variant som sirkulerer, slik at tilgjengelig behandling ofte ikke har vært anbefalt mot dominerende variant. Det kommer nå også monoklonale antistoffer som godkjennes for profylaktisk bruk, og vil kunne være en mulighet for utvalgte pasientgrupper uten

⁹⁰ RIVM. (2022). *COVID-19 booster vaccination*. <https://www.rivm.nl/en/covid-19-vaccination/questions-and-background-information/booster-vaccination>

⁹¹ Bundesministerium. (2022). *Allgemeine Fragen*. <https://www.sozialministerium.at/Corona-Schutzimpfung/Corona-Schutzimpfung---Haeufig-gestellte-Fragen/Corona-Schutzimpfung-%E2%80%93-Haeufig-gestellte-Fragen---Allgemeine-Fragen.html>

⁹² Pacjent. (2022). *Dla kogo trzecia dawka szczepionki*. <https://pacjent.gov.pl/aktualnosc/dla-kogo-trzecia-dawka-szczepionki>

⁹³ Koronastop. (2022). *Lithuania rolls out fourth dose of COVID-19 vaccine for its most vulnerable*. <https://koronastop.lrv.lt/en/news/lithuania-rolls-out-fourth-dose-of-covid-19-vaccine-for-its-most-vulnerable>

⁹⁴ The Luxembourg Government. (2022). *Vaccination*. <https://covid19.public.lu/en/vaccination.html>

⁹⁵ Helsedirektoratet. (2022). *Medikamentell behandling av covid-19*. <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/koronavirus/vaksiner-smittevernustyr-og-legemidler/medikamentell-behandling-av-covid-19>

vaksinerespons, der behovet vil vurderes avhengig av epidemiologisk situasjon og den enkeltes smitterisiko.

8.2 Perorale antivirale enzymhemmere

Det første perorale antivirale midlet med dokumentert effekt mot SARS-CoV-2 er godkjent av det europeiske legemiddelverket, og Norge har bestilt 50 000 doser. Detaljer rundt når de første dosene blir levert til Norge er fortsatt ikke endelig avklart, da Norge er del av en europeisk avtale som foreløpig ikke er signert av alle parter. Sannsynligvis vil de første dosene bli tilgjengelige i løpet av tredje kvartal 2022. Virkestoffene i legemiddelet er nirmatrelvir/ritonavir (salgsnavn Paxlovid®) som svekker virusets evne til å formere seg gjennom en hemning av enzymet protease, og dermed reduserer virusmengden hos pasienten. Dersom behandling startes tidlig i sykdomsforløpet, er det i studier vist en relativ risikoreduksjon på 89% for sykehusinnleggelse og død hos risikogrupper.⁹⁶

WHO gikk i april 2022 ut med en sterk anbefaling om bruk av nirmatrelvir/ritonavir til pasienter med høy risiko for sykehusinnleggelse.⁹⁷ Det forventes at legemiddelet vil bli et viktig supplement til vaksiner for å redusere forekomst av alvorlig covid-19 hos pasienter med forhøyet risiko. Det vil trolig være begrenset tilgang på medikamentet den første tiden, slik at det blir nødvendig med prioriteringer av hvilke pasienter som antas å ha best nytte av behandlingen. I og med at dette er en peroral behandling som gis prehospitalt og med godt dokumentert effekt, vil det trolig bli aktuelt å tilby denne behandlingen til større pasientgrupper etter individuell vurdering (eksempler på pasientgrupper i målgruppen vil være personer med høy alder, diabetes, hjerte-karsykdommer, fedme og ulike kreftsykdommer). Tilgjengelighet og forventet nytteverdi av slik behandling vil være av betydning for videre vurderinger av behovet for ytterligere vaksinedoser fremover.

⁹⁶ Pfizer. (2021). *Pfizer's novel COVID-19 oral antiviral treatment candidate reduced risk of hospitalization or death by 89% in interim analysis of phase 2/3 EPIC-HR study*. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate>

⁹⁷ WHO. (2022). *WHO recommends highly successful COVID-19 therapy and calls for wide geographical distribution and transparency from originator*. <https://www.who.int/news/item/22-04-2022-who-recommends-highly-successful-covid-19-therapy-and-calls-for-wide-geographical-distribution-and-transparency-from-originator>