

Svar på Oppdrag 47

Vurdering av tilbud om ytterligere vaksinedoser til immunsupprimerte og ev andre grupper

27.08.2021

Oppdragstekst

Vi viser til pågående norsk studie om koronavaksine dose 3 til immunsupprimerte og internasjonal forskning.

HOD ber om en vurdering av tilbud om ytterligere vaksinedoser til immunsupprimerte som allerede har mottatt to doser. Vi er kjent med at den norske studien fortsatt vil pågå en stund til, men vi trenger allerede nå svar på hvordan vi nå skal ivareta alle immunsupprimerte på best mulig måte, spesielt dersom det allerede nå er internasjonal forskning eller erfaringer som tilsier behov for en tredje dose. Dersom det er behov for å utvide den norske studien ber vi også om en vurdering av dette.

Dersom det er andre grupper enn immunsupprimerte som FHI mener bør få tilbud om en tredje dose, bes det om en vurdering av dette.

Frist fredag 27. august kl 12.00.

Kontaktperson i HOD: Øystein Riise og Astri Knapstad

Innholdsfortegnelse

| | |
|--|----|
| Oppdragstekst..... | 1 |
| 1. Folkehelseinstituttets vurdering og anbefaling..... | 3 |
| 2. Innledning..... | 4 |
| 3. Covid-19 sykdomsbyrde blant immunsupprimerte..... | 4 |
| Utenlandske data | 4 |
| Norske data om forekomst og sykehusinnleggelser hos immunsupprimerte pasienter. | 6 |
| 4. Effekt etter vaksinasjon med tredje dose mRNA-vaksine | 6 |
| Måling av immunrespons | 7 |
| Pasienter med aktiv behandling mot kreft..... | 7 |
| Organtransplanterte..... | 8 |
| Dialysepasienter | 11 |
| Andre grupper immunsupprimerte..... | 12 |
| 5. Sikkerhet etter vaksinasjon med tredje dose mRNA-vaksine | 13 |
| Sikkerhet etter fullvaksinasjon i den generelle befolkningen | 13 |
| Sikkerhet ved tredje dose til immunsupprimerte og immunfriske personer..... | 14 |
| 6. Anbefalinger rundt revaksinasjon av immunsupprimerte i andre land | 15 |
| 7. Innspill fra de kliniske miljøene | 16 |
| 8. Hvilke immunsupprimerte pasienter bør få tilbud om en tredje dose? | 16 |
| 9. Praktiske forhold ved revaksinasjon av immunsupprimerte..... | 17 |
| 10. Kunnskapsbehov fremover..... | 19 |
| 11. Behov for gjentatt vaksinasjon av andre grupper enn immunsupprimerte..... | 19 |

1. Folkehelseinstituttets vurdering og anbefaling

Folkehelseinstituttet anbefaler at pasienter med alvorlig svekket immunforsvar får tilbud om en tredje dose mRNA-vaksine mot covid-19. Tilbudet anses å kunne tre i kraft snarlig i kommunene og så snart det praktisk lar seg gjøre i sykehusene. Folkehelseinstituttet anbefaler videre at gruppen med alvorlig svekket immunforsvar defineres så tydelig som mulig. Per nå vurderes det å ikke være grunnlag for gjentatt vaksinasjon av andre grupper, slik som for eksempel den eldste delen av befolkningen, men dette kan endres i tiden fremover.

mRNA-vaksinene gir på gruppenivå god beskyttelse mot covid-19, også mot sykdom med Delta-varianten, og vil i stor grad bidra til å redusere smitte og forekomst av alvorlig sykdom i befolkningen. Det er fortsatt usikkert hvor langvarig beskyttelsen mot covid-19 er etter vaksinasjon med mRNA-vaksinene. Varigheten vil være avhengig av faktorer hos den vaksinerte som alder og helsetilstand, og hvordan viruset og epidemien utvikler seg videre. Det vil også avhenge av hvilket utfallsmål man snakker om; beskyttelse mot smitte og mild infeksjon antas å avta tidligere enn beskyttelse mot mer alvorlig sykdom. Per nå er det ikke tegn til at det er behov for oppfriskingsdoser til fullvaksinerte i den generelle befolkningen i Norge, heller ikke blant eldre. Dette kan endre seg og er noe Folkehelseinstituttet følger med på.

Voksne immunsupprimerte pasienter har økt risiko for å bli alvorlig syke av covid-19 dersom de smittes med koronaviruset. Flere studier viser at svært immunsupprimerte pasienter har lavere immunrespons etter vaksinasjon med to doser mRNA-vaksine mot covid-19 enn immunfriske individer. Graden av immunrespons avhenger av alder og typen immunsuppresjon. Dette stemmer overens med erfaring fra bruk av andre vaksiner til disse pasientgruppene. Erfaringer fra andre vaksiner har vist at enkelte pasientgrupper med alvorlig svekket immunforsvar oppnår høyere grad av beskyttelse etter én eller flere ekstra doser, mens en del pasientgrupper ikke oppnår beskyttelse selv etter revaksinering. Flere land rapporterer at blant tilfeller med alvorlig covid-19-sykdom blant fullvaksinerte (to doser mRNA-vaksine), er en ikke ubetydelig andel immunsupprimerte pasienter.

Et av de viktigste tiltakene for å beskytte grupper som antas å ha dårlig beskyttelse gjennom vaksinasjon, er å minske risikoen for at de blir smittet ved å sørge for høy oppslutning om vaksinasjon i den generelle befolkning samt oppfordre pasientens husstandsmedlemmer til å takke ja til vaksinasjon.

De få studiene som hittil har undersøkt effekt og sikkerhet ved videre vaksinasjon av voksne immunsupprimerte pasienter peker på at en tredje dose bidrar til at en høyere andel av pasientene får målbare antistoffer, og at nivået av antistoffer er høyere enn etter andre dose. Siden det ikke er etablert hvilket nivå av antistoffer og forsvarsceller som er nødvendig for beskyttelse, og siden immunresponsanalysene ikke er knyttet opp mot kliniske effektmål, er det vanskelig å si hvilken konsekvens en ytterligere bedring av immunresponsen med en tredje dose vil ha for klinisk effekt mot covid-19-sykdom. Allikevel er det nærliggende å anta at en forbedring av immunresponsen vil kunne bidra til en høyere grad av beskyttelse mot covid-19, særlig mot mer alvorlige utfall.

Det er ikke meldt om andre bivirkninger etter tredje dose enn det som er kjent etter første og andre dose, og ingen alvorlige hendelser som for eksempel avstøtning av organ eller forverring av grunnsykdom er rapportert på grunnlag av vaksinasjon. Her er likevel kunnskapen begrenset.

Kunnskapen om hvorvidt flere doser koronavirusvaksiner vil bidra til å redusere sykdomsbyrden i disse gruppene er foreløpig mangelfull fordi de undersøkte gruppene er små og oppfølgingstiden er kort. For å generere mer kunnskap rundt effekt og sikkerhet ved vaksinasjon med flere doser hos immunosupprimerte pasienter er det viktig at de pågående studiene fortsetter å følge pasientgruppene over tid, og undersøker hvilke faktorer som kan bidra til bedret beskyttelse av gruppen gjennom vaksinasjon.

Enkelte pasientgrupper vil fortsatt kunne være i fare for å få alvorlig covid-19 sykdom på tross av en tredje vaksinedose. Pasienter med alvorlig svekket immunrespons bør, selv etter vaksinasjon med tredje dose, informeres om at de antas å ha lavere beskyttelse enn immunfriske, og bør fortsatt leve noe mer skjermet for å unngå smitte.

2. Innledning

Fire covid-19-vaksiner er godkjente i Norge, men kun to av dem benyttes i koronavirusvaksinasjonsprogrammet; Comirnaty (BioNTech/Pfizer) og Spikevax (Moderna). Begge vaksiner gis som to-dose regime, og har en betinget godkjenning ned til 12 år. Per 27. august 2021 anbefales covid-19-vaksine til alle personer fra 16 års alder i Norge. Barn og unge ned til 12 år som har betydelig begrenset livsutfoldelse fordi de bor sammen med personer som har høy risiko for alvorlig forløp av covid-19, og de som selv er i en slik risikogruppe, tilbys også vaksine.

Beskyttelse etter primærvaksinasjon vil avhenge av vaksinens evne til å indukere immunologisk hukommelse, den vaksinertes biologiske mulighet til å få en robust immunrespons, eventuell tidligere eksponering for koronaviruset (SARS-CoV-2), og i hvilken grad viruset endrer seg og kan unnslipe immunitet etter vaksinasjon og/eller naturlig infeksjon. I den generelle befolkningen har mRNA-vaksinene vist å gi høy grad av beskyttelse mot alvorlig sykdom blant fullvaksinerte, også mot Delta-varianten. Varigheten av beskyttelsen er foreløpig ikke kjent.

Underliggende sykdom eller behandling som innebærer en svekkelse av immunforsvaret (immunsuppresjon) vil kunne medføre større risiko for alvorlig forløp av covid-19 sykdom. Samtidig vil immunsuppresjonen kunne medføre at mange av disse pasientgruppene vil kunne ha dårligere effekt av vaksinasjon. Vaksineresponsen vil avhenge av type og grad av immunsvekkelse, og det er ikke gitt at alle disse pasientene vil ha nytte av ekstra vaksinedoser. Pasienter med alvorlig immunsuppresjon/nedsatt immunforsvar har vært prioritert tidlig for vaksinasjon mot covid-19. Dette gjelder blant annet pasienter med immunsviktsykdommer, organtransplanterte, kreftpasienter med pågående eller nylig avsluttet kreftbehandling, og pasienter med autoimmune sykdommer som står på immundempende behandling. Et grovt anslag er at disse pasientgruppene samlet utgjør inntil 200 000 personer i Norge.

I dette notatet oppsummeres kunnskapen rundt sykdomsbyrde av covid-19 og effekt av vaksinasjon med to doser mRNA-vaksine blant immunosupprimerte pasientgrupper, i tillegg til kunnskap om effekt og sikkerhet ved bruk av en tredje dose mRNA-vaksine til disse gruppene.

3. Covid-19 sykdomsbyrde blant immunosupprimerte

Utenlandske data

Flere store befolkningsstudier fra utlandet har sett på risikoen for alvorlig sykdom (dvs. sykehusinnleggelse og død) etter covid-19 hos immunosupprimerte pasienter. En

kunnskapsoppsummering fra FHI fant at noen grupper av immunsupprimerte personer hadde mer enn tre ganger så høy risiko for alvorlig sykdom dersom de smittes med koronaviruset. Flere land rapporterer også at alvorlig sykdom blant fullvaksinerte i høyere grad forekommer blant immunsupprimerte og pasienter med multiple underliggende sykdommer pga lavere effekt enn hos immunfriske individer^{1,2,3,4}

Personer med kreft

Risikoen for alvorlig forløp for voksne kreftpasienter varierer noe fra land til land. I Sverige fant man en odds ratio (OR) på 1.01 (0.96–1.07) for sykehusinnleggelse og 1.14 (1.08–1.19) for død etter at man hadde justert for andre faktorer⁵. Lignende tall finner man i studier fra Spania (hazard ratio (HR) 1.24 (1.17 to 1.32) for sykehusinnleggelse og 1.13 (1.03 to 1.24) for død) og Danmark (OR 1.4 (1.2–1.6) for sykehusinnleggelse)^{6,7}. Enkelte studier kan tyde på at visse typer kreft, som f.eks. blodkreft, har høyere risiko, og at risikoen varierer med type kjemoterapi som brukes, og tid siden kreftdiagnosen^{8,9}.

Organtransplanterte

Flere studier viser at voksne personer som har gjennomgått organtransplantasjon, har betydelig økt risiko for alvorlig sykdomsforløp av covid-19. I Sverige fant man at denne pasientgruppen hadde en OR på 1.41 (1.07–1.84) for sykehusinnleggelse og en HR på 1.66 (1.19–2.32) for død¹⁰. En tilsvarende studie fra Danmark fant en OR på 3.4 (1.7–6.6) for sykehusinnleggelse og en OR på 3.53 (2.77–4.49) for død¹¹. En britisk studie kan tyde på at særlig nyretransplanterte er utsatt for et alvorlig forløp ved covid-19 med en betydelig økt HR for sykehusinnleggelse (7.09 (5.30 to 9.47) for menn og 5.54 (3.55 to 8.67) for kvinner) og død (3.20 (1.62-6.33) for menn og 7.84 (3.38-18.17) for kvinner)¹².

Andre grupper immunsupprimerte

Voksne pasienter som bruker immunsupprimerende legemidler på grunn av autoimmune sykdommer, som for eksempel personer med revmatoid artritt, kan ha økt risiko for alvorlig sykdomsforløp. For sykehusinnleggelser er det funnet en OR/HR på mellom 1.30 (1.07 to 1.57) og OR 1.5 (1.1–1.9)^{13,14,15},

¹ [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(21\)00367-0/pdf](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(21)00367-0/pdf)

² <https://www.univadis.com/viewarticle/covid-19-risk-factors-linked-to-postvaccination-breakthrough-infections-47368492-f68e-3a7e-bdbd-a3a215e2d2a3>

³ <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab438/6276888>

⁴ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.08.21259776v1>

⁵ Bergman et al. Eur J of Epimemiology 2021 <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00732-w>

⁶ Burn et al. Nature Communcations 2021. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21100-y>

⁷ Reilev et al. *Int J of Epidemiology* 2020 <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa140>

⁸ Reilev et al. *Int J of Epidemiology* 2020 <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa140>

⁹ Clift et al. BMJ 2020 <https://doi.org/10.1136/bmj.m3731>

¹⁰ Bergman et al. Eur J of Epimemiology 2021 <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00732-w>

¹¹ Reilev et al. *Int J of Epidemiology* 2020 <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa140>

¹² Clift et al. BMJ 2020 <https://doi.org/10.1136/bmj.m3731>

¹³ Barron et al. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30272-2

¹⁴ Reilev et al. *Int J of Epidemiology* 2020 <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa140>

¹⁵ Clift et al. BMJ 2020 <https://doi.org/10.1136/bmj.m3731>

mens risikoen for dødsfall ved covid-19 sykdom ligger mellom 0.9 (0.6-1.3) og 1.32 (1.06-1.65)^{16,17,18,19,20}.

Norske data om forekomst og sykehusinnleggelser hos immunsupprimerte pasienter.

I FHI sitt beredskapsregister kan vi undersøke forekomst av smitte, sykdom og vaksinedekning hos spesielle pasientgrupper som for eksempel organtransplanterte eller pasienter med nyresvikt. Dessverre har vi ennå ikke legemiddeldata i beredskapsregisteret slik at inntil videre er det ikke mulig å følge bruker av særskilte immundempende medikamenter.

Norske data bekrefter at immunsupprimerte pasientgruppene har en særskilt stor sykdomsbyrde (tabell 1).

| Utvalgte sykdomsgrupper | Vaksinert | Smittet | Sykehusinnlagt | Døde | Gjennombruddsinfeksjoner |
|--|-----------|---------|----------------|------|--------------------------|
| Organtransplanterte | 89 % | 2,3 % | 49 % | 11 % | 0,2 % |
| Nyresvikt | 92 % | 1,9 % | 52 % | 15 % | 0,1 % |
| Hematologisk kreftsykdom | 88 % | 1,6 % | 30 % | 9 % | 0,1 % |
| Immunsvikt-sykdommer | 76 % | 2,1 % | 43 % | 5 % | 0,1 % |
| Annen aktiv kreftsykdom | 91 % | 1,4 % | 26 % | 5 % | 0,1 % |
| Autoimmune sykdomme/ bruk av immundempende behandling | 84 % | 1,9 % | 13 % | 2 % | 0,1 % |

Tabell 1. Preliminære analyser av forekomst av smitte, sykehusinnleggelse, døde, vaksinesvikt hos noen immunsupprimerte pasientgrupper basert på tall fra Beredskapsregisteret 26.08. Tallene omfatter alle aldersgrupper.

Særlig har voksne organtransplanterte, nyresviktpasienter og pasienter med immunsviktsykdommer meget høy grad av sykehusinnleggelse og død etter koronainfeksjon. Samtidig har disse gruppene en høyere andel gjennombruddsinfeksjoner som kan være en indikasjon på lavere initial vaksinebeskyttelse. Noen av disse pasienten har blitt sykehusinnlagt pga covid-19 og det er også registrert covid-19 assosierte dødsfall.

4. Effekt etter vaksinasjon med tredje dose mRNA-vaksine

Det var få pasienter med svekket immunrespons som deltok i de kliniske studiene forut for godkjenning av koronavaksinene. Dette gjelder spesielt pasienter med alvorlig immunsvekkelse. Etter oppstart av vaksinasjonsprogrammene i ulike land begynner det nå å komme studier som har undersøkt immunrespons etter vaksinasjon med to og tre doser mRNA-vaksine i disse pasientgruppene.

¹⁶ Reilev et al. Int J of Epidemiology 2020 <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa140>

¹⁷ Lee et al. <https://doi.org/10.3390/ijerph17228559>

¹⁸ Clift et al. BMJ 2020 <https://doi.org/10.1136/bmj.m3731>

¹⁹ Burn et al. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21100-y>

²⁰ Bergman et al. Eur J of Epimemiology 2021 <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00732-w>

Kunnskapsgrunnlaget rundt klinisk effekt mot infeksjon og alvorlig forløp av covid-19 blant immunosupprimerte pasienter er fortsatt svært begrenset. Det foreligger mer informasjon om bruk av Comirnaty enn Spikevax i disse gruppene siden Comirnaty fikk godkjenning først og derfor i stor utstrekning ble tilbudt pasienter i risikogrupper som var tidlig prioritert for vaksinasjon.

Måling av immunrespons

De fleste studier har undersøkt nivåer av antistoffer (bindende og nøytraliserende) mot hele eller deler av spike-proteinet. Det er få studier som i tillegg har analysert cellulær immunitet, dvs. evnen til å stimulere forsvarsceller (T-celler). Studiene har ikke brukt samme målemetoder, og det kan være vanskelig å sammenlikne resultater fra de ulike studiene.

Selv om flere publiserte studier har vist at nivået av nøytraliserende antistoffer i serum ser ut til å samsvare med grad av beskyttelse mot sykdom^{21,22} er det foreløpig ikke etablert et korrelat til beskyttelse som kan benyttes på individnivå til å informere valg rundt vaksinasjon og eventuelle oppfriskingsdoser. Immunresponsen etter vaksinasjon er sammensatt, og involverer flere ulike deler av immunapparatet som sammen bidrar til beskyttelse. Antistoffer ser ut til å være viktig for beskyttelse og er den delen av immunresponsen som er enklest å måle, men det er sannsynlig at også T-celler spiller en viktig rolle.

De aller fleste danner antistoffer etter gjennomgått infeksjon/vaksinasjon, men noen få får ikke påvisbare antistoffer. Antistoffnivåer avtar over tid, slik at en prøve tatt lenge (flere måneder) etter vaksinasjon, kan ha lavere nivåer av antistoffer enn prøver tatt kortere tid etter vaksinasjon. Dette betyr ikke nødvendigvis at en person ikke lenger er beskyttet.

Siden det ikke er etablert noe korrelat til beskyttelse når det gjelder antistoffnivåer vil det være stor usikkerhet knyttet til vurderinger av beskyttelse for enkeltindivider basert på analyser av antistoffer alene, og dette anbefales ikke. I tillegg antas det at cellulære immunresponsen spiller en rolle for beskyttelse, men disse er vanskeligere å kvantitere. Immunologiske analyser kan imidlertid tillegges en viss vekt på gruppenivå, og på den måten bidra til vurderinger rundt vaksinasjon av spesielle pasientgrupper slik som omtalt her.

Pasienter med aktiv behandling mot kreft

Aktiv kreftsykdom defineres som kreftsykdom som ikke er radikalbehandlet og antatt kurert. Nylig avsluttet kreftbehandling defineres som avsluttet innenfor de siste 6 måneder. Flere studier har undersøkt immunresponsen blant voksne kreftpasienter etter vaksinasjon med Comirnaty eller Spikevax. Ikke alle er fagfelle-vurdert, det er relativt få deltagere i hver studie, og kun noen av studiene sammenligner med friske kontroller.

Selv om immunresponsen hos de med solide svulster er lav etter første vaksinedose, responderer 80-95 % på andre dose, spesielt når vaksinen gis med et kort intervall mellom dosene^{23,24,25}. Antistoffnivåene er noe lavere sammenliknet med friske kontroller. Blant pasienter med hematologisk kreft er det funnet at de får lave eller ikke målbare nivåer av antistoffer etter både første og andre

²¹ Khoury, DS et al. Nature 2021. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8>

²² Earle, KR et al. MedRxiv 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.03.17.20200246>

²³ Monin L et al. The Lancet Oncology 2021. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00213-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00213-8)

²⁴ Agha M et al. MedRxiv 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.04.06.21254949>

²⁵ Addeo A et al. Research Square 2021. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-554993/v1>

dose, unntatt pasienter med myeloproliferativ kreft som ser ut til å ha gode antistoffresponser etter første dose²⁶. En annen studie har vist at pasienter med kronisk myeloid leukemi fikk både nøytraliserende antistoffer og funksjonelle T-celleresponser i motsetning til pasienter med solid tumor eller lymfoid hematologisk kreft²⁷. Som forventet er det vist at kreftpasienter som behandles med medisiner som hemmer antistoffproduserende celler (anti-CD20 antistoffterapi) ikke har målbare antistoffer selv etter andre dose²⁸.

Det er foreløpig lite kunnskap ved bruk av en tredje dose i disse pasientgruppene. En ikke-fagfelle vurdert fransk studie med 43 pasienter med lymfekreft som fikk en tredje dose, viste at 18 av de som ikke hadde målbare antistoffer etter andre dose heller ikke hadde det etter tredje dose. Hos noen pasienter var allikevel den cellulære responsen høyere etter tredje dose²⁹. De som responderte på de to første dosene, fikk høyere antistoffnivåer etter tredje dose.

Oppsummering

Det er omtrent 120 000 pasienter i aktiv kreftbehandling, inkludert de med maligne blodsykdommer. Pasienter med solide svulster har noe lavere antistoffnivåer enn immunfriske individer, men de fleste ser ut til å få gode antistoffnivåer etter fullvaksinasjon med to doser. Antistoffresponsen blant pasienter med hematologisk kreft er betydelig dårligere, og det er lite kunnskap om hvorvidt pasientgruppen oppnår cellulær immunitet etter vaksinasjon. Det samme gjelder de pasientene som behandles med medisiner som hemmer antistoffproduserende celler. Det er foreløpig svært begrenset kunnskap om effekt av en tredje dose i disse gruppene.

Organtransplanterte

Organtransplanterte er særlig utsatt for alvorlig covid-19-sykdom pga. livslang behandling med immundempende medikamenter, og dødeligheten hos voksne pasienter er rapportert å være rundt 20 %³⁰. Flere studier har vist lave immunresponser etter vaksinasjon blant voksne organtransplanterte pasienter³¹. Andelen med beskyttende antistoffer etter 2 doser med Comirnaty har variert fra 18% til

²⁶ Harrington P et al. Leukemia 2021. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01300-7>

²⁷ Harrington P et al. Br J Haematol 2021. <https://doi.org/10.1111/bjh.17568>

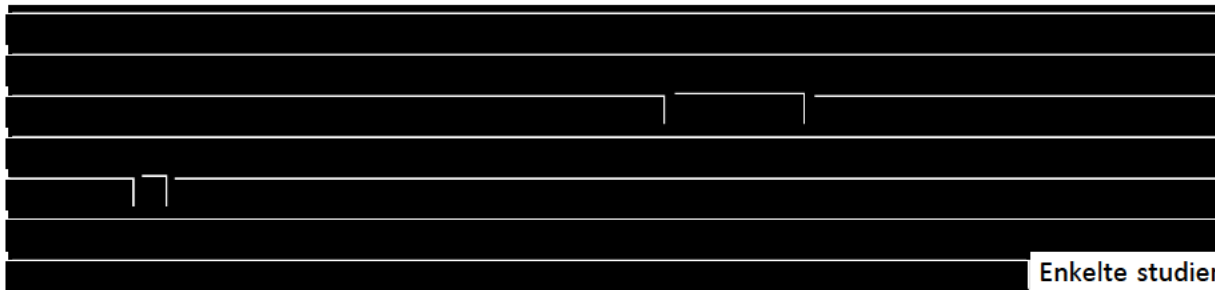
²⁸ Addeo A et al. Research Square 2021. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-554993/v1>

²⁹ Re et al. medRxiv (2021) <https://doi.org/10.1101/2021.07.18.21260669>

³⁰ Kates OS et al. Clin Infect Dis. 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1097>

³¹ Holden et al. Journal of Internal Medicine (2021) <https://doi.org/10.1111/joim.13361>, Mazzola et al. Clinical Infectious Diseases (2021) 24. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab580>, Marion et al. Annals of Internal Medicine (2021). <https://doi.org/10.7326/M21-1341>, Bertrand et al. J Am Society of Nephrology (2021) <https://doi.org/10.1681/ASN.2021040480>, Chan et al. Clin Journal Am Society of Nephrology (2021) <https://doi.org/10.2215/CJN.04080321>, Chavarot et al. Transplantation (2021). <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003784>, Korh et al. Viruses (2021) <https://doi.org/10.3390/v13050756>, Ou et al. Transplantation (2021) <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003824>, Rincon-Arevalo et al. (2021) Science immunology (2021) <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abj1031>, Rozen-Zvi et al. Clinical Microbiology and Infection (2021) <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.04.028>, Sattler et al. medRxiv (2021). <https://doi.org/10.1101/2021.04.06.21254963>, Rabinowich et al. Journal of Hepatology (2021) <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.020>, Rashidi-Alavijeh et al. Vaccines (2021) <https://doi.org/10.3390/vaccines9070738>, Havlin et al. Journal of Heart & Lung Transplantation (2021) <https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.05.004>, Shostak et al. The Lancet Respiratory Medicine (2021) [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00184-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00184-3), Zadok et al. Eur J Heart Fail (2021). <https://doi.org/10.1002/ejhf.2199>, Peled et al. J of Heart and Lung Transplantation (2021). <https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.04.003>, Schramm et al. Clinical Research in Cardiology (2021) <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01880-5>

59 % blant nyretransplanterte³². Blant levertransplanterte responderer en høyere andel (opptil 80 %), men med lavere antistoffnivå enn hos immunkompetente personer. Responsen hos hjerte- og lungetransplanterte er meget lav, og antistoffer påvises hos under 20 % etter to doser Comirnaty. En studie som sammenligner en gruppe pasienter vaksinert med Comirnaty med en gruppe vaksinert med Spikevax, finner imidlertid at 36 % utvikler antistoffer etter Spikevax med bare 19 % etter Comirnaty³³.



Enkelte studier har også undersøkt T-cellerespons. En preliminær italiensk studie sammenligner 16 nyretransplanterte med 23 immunkompetente personer og fant T-cellerespons hos alle de immunkompetente, men bare hos 56 % av de transplanterte. Artikkelen påpeker at nyretransplanterte pasienter som hadde gjennomgått covid-19 hadde både antistoffer og T-cellerespons på omtrent samme nivå som vaksinerte immunkompetente personer³⁶. En fransk studie fant at bare 5 % av nyretransplanterte pasienter har hhv. antistoffer og T-cellerespons én måned etter vaksinasjon med Comirnaty³⁷. En grundig tysk studie har sammenlignet antistoffrespons, nøytraliserende antistoffer og T-cellerespons hos 50 hjerte-lungetransplanterte pasienter og 50 friske personer. De friske var noe yngre enn de transplanterte (hhv. 47 og 55 år i gjennomsnitt). Alle de friske responderte og fikk påvist antistoffer etter vaksinasjon, men bare 4 % av de transplanterte hadde målbare antistoffer og ingen hadde nøytraliserende antistoffer. T-cellerespons ble undersøkt ved måling av interferon gamma. De hjerte-lungetransplanterte hadde lavere respons enn de friske, men gruppene var overlappende³⁸.

I en studie fra USA med 30 pasienter som fikk enten Comirnaty eller Janssen-vaksinen, var det 16 som fortsatt ikke hadde målbare antistoffer etter en ekstra vaksinedose. En tredjedel av de som ikke hadde målbare antistoffer og alle som hadde lave antistoffnivåer etter andre dose, fikk høyere nivåer av antistoffer etter den ekstra vaksinedosen. Den tredje dosen ble gitt i gjennomsnitt to måneder etter andre dose.³⁹ Bivirkningene var stort sett milde/moderate. En pasient fikk milde symptomer på organavstøtning uten at det er avdekket sammenheng med vaksinasjon. En annen studie fra samme forskningsgruppe, har undersøkt immunrespons etter vaksinasjon med en fjerde dose (4 ukers intervall fra tredje dose) til 18 organtransplanterte pasienter som ikke tidligere hadde gjennomgått covid-19⁴⁰.

³² Marion O et al. *Ann Intern Med* <https://doi.org/10.7326/M21-1341>, Grupper A et al. *Am J Transplant*. 2021. <https://doi.org/10.1111/ajt.16615>, Marinaki S et al. *Am J Transplant*. 2021. <https://doi.org/10.1111/ajt.16607>, Boyarsky BJ et al. *JAMA*. 2021. doi:10.1001/jama.2021.7489, Benotmane I et al. *Kidney Int* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.04.005>, Midtvedt et al. *Transplantation* 2021. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003856>

³³ Narasimhan et al. <https://doi.org/10.1101/2021.04.26.21255926>

³⁴ Upubliserte data, Oslo Universitetssykehus

³⁵ Upubliserte data, Akershus Universitetssykehus

³⁶ Miele et al. *Am J Transplantation* (2021) <https://doi.org/10.1111/ajt.16702>

³⁷ Chavarot et al. *Transplantation* 2021. <http://doi:10.1097/TP.0000000000003784>

³⁸ Schram et al. *Clinical Research in Cardiology* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01880-5>

³⁹ Werbel WA et al. *Ann Intern Med*. 2021. <https://doi.org/10.7326/L21-0282>

⁴⁰ Alejo, JL. *Transplantation* 2021. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003934>

Den fjerde dosen bidro til serokonversjon og økning i antistoffnivåer hos 15 av 18 pasienter. De tre resterende pasientene som ikke hadde målbare antistoffer etter fjerde dose, var transplantert innenfor de siste fem årene og var behandlet med svært immunosupprimerende kombinasjonsbehandling. Oppfølging av sikkerhet i denne studien er ikke rapportert.

I en studie fra Frankrike med 99 organtransplanterte pasienter, økte andelen som utviklet antistoffer mot S-proteinet fra 40% etter andre dose til 68 % etter tredje dose, og nivået av antistoffer var også høyere⁴¹. Intervall mellom dose 2 og 3 var om lag 2 måneder. De som fikk respons på en tredje dose, var stort sett eldre og hadde kraftigere immundempende behandling. Ingen alvorlige bivirkninger ble rapportert og det var ikke tegn til organavstøtning. Den eneste randomiserte, placebo-kontrollerte studien som er gjennomført er fra Canada der en gruppe på 120 transplanterte fikk to eller tre doser av Spikevax. De som fikk 3 doser, fikk en økning i nøytraliserende antistoffer og hos 33 av 60 (55 %) var antistoffnivåene over terskelverdien for nivået som er sett å beskytte i dyrestudier, mens blant de som fikk to doser vaksine hadde 10 av 57 (18 %) tilsvarende antistoffnivåer⁴². Studien viste også at de som fikk en tredje dose hadde høyere nivåer av T-celler sammenliknet med de som fikk to doser. Det ble ikke rapportert om noen alvorlige bivirkninger blant deltakerne.

Etter stamcelletransplantasjon sees generelt en nedgang i antistoffnivåer innen få uker, noe som kan vedvare i mange år. Generelt responderer stamcelletransplanterte dårligere på vaksiner enn friske. Det foreligger begrenset med data om vaksiner mot SARS-CoV-2 hos pasienter som har gjennomgått stamcelletransplantasjon, men data så langt viser klart bedre antistoffresponser i denne pasientgruppen enn hos f.eks nyretransplanterte. En fransk studie hos 112 stamcelletransplanterte som fikk 1 dose med Comirnaty viste at vaksinen ikke ga noen alvorlige bivirkninger og at 55 % fikk målbare antistoffer etter første dose (sammenliknet med 100 % i en kontrollgruppe med friske personer)⁴³. Manglende antistoffrespons var korrelert med nylig transplantasjon (< 2 år), lavt antall lymfocytter og bruk av immundempende medikamenter ved vaksinasjonstidspunktet. Det var ingen forskjell i andelen som fikk påvisbare antistoffer hos de som hadde gjennomgått transplantasjon 2 år eller mer før vaksinerings sammenliknet med kontrollgruppen. En annen fransk undersøkelse med 88 pasienter⁴⁴ fant målbare antistoffer hos 78 % etter to doser med Comirnaty. God antistoffrespons var korrelert med mer enn ett år siden transplantasjon og høyt antall lymfocytter i perifert blod (mer enn 1 G/L). Immunosupprimerende behandling siste tre måneder før vaksinasjon ga dårligere respons.

Oppsummering

Det er omtrent 7.000 personer i Norge som er organtransplantert. Voksne pasienter i denne gruppen har høy risiko for alvorlig forløp av covid-19 dersom de smittes. En tredje vaksinedose bidrar til at flere pasienter får høyere nivåer av antistoffer sammenliknet med andre dose. Det er ikke rapportert om alvorlige bivirkninger etter vaksinasjon med tredje dose på kort sikt. I en av studiene så det ut til at Moderna-vaksinen ga noe høyere antistoffrespons enn Comirnaty, men dette resultatet er foreløpig usikkert.

⁴¹ Kamar N et al. NEJM 2021.

⁴² Hall et al. NEJM 2021. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2111462>

⁴³ Chevallier et al. eJHaem (2021) <https://doi.org/10.1002/jha2.242>

⁴⁴ Redjoul et al. The Lancet 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01594-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01594-4)

Det er i underkant av 900 pasienter som er stamcelletransplantert de siste årene og fortsatt er i live. Blant stamcelletransplanterte pasienter er vaksineresponsen sterkt assosiert med tid fra transplantasjon og hvorvidt pasienten får behandling med immunsupprimerende medikamenter.

Dialysepasienter

Pasientgruppen inkluderer pasienter som venter på nyretransplantasjon, de som har sviktende transplantat og venter på nytt organ, samt pasienter som ikke er aktuelle for transplantasjon grunnet betydelig komorbiditet og høy alder. Det foreligger en rekke studier som undersøker immunrespons etter vaksinasjon blant voksne pasienter med nyresvikt som får behandling med dialyse.^{45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57} Dataene viser at en høy andel av pasientene (80 – 95 %) får beskyttende antistoffer etter fullvaksinasjon med to doser, men lavere nivåer enn immunfriske individer⁵⁸. Særlig lav eller manglende respons forekommer først og fremst hos pasienter over 60 år. I to studier fra Frankrike, fikk omtrent halvparten av dialysepasientene som ikke hadde målbare antistoffer etter andre dose, påvisbare antistoffer etter tredje dose⁵⁹. En annen fransk studie med 50 dialysepasienter rapporterer at 90 % av de vaksinerte har en vaksinerespons etter 2 doser med Comirnaty. [REDACTED]

En i en studie der 12 pasienter som var seronegative etter andre dose, så man at 5 av 12 utviklet antistoffrespons etter den tredje dosen.⁶¹ En annen studie med 45 dialysepasienter som ikke tidligere hadde hatt covid-19, viste at de fleste hadde antistoffer etter andre dose (89 %), og noen flere etter tredje dose (93 %).⁶² Antistoffnivåene var også høyere etter tredje dose.

Oppsummering

I Norge er det omtrent 1.700 pasienter i dialyse. De fleste av pasientene har målbare antistoffer etter vaksinasjon med to doser, men lavere nivåer enn friske kontroller. Gruppen dialysepasienter er

⁴⁵ Anand, et al. J American Society of Nephrology (2021). <https://doi.org/10.1681/ASN.2021050611>

⁴⁶ Attias et al. Kidney international (2021). <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.04.009>

⁴⁷ Broseta et al Am J Kidney Diseases (2021). <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.06.002>

⁴⁸ Jahn et al. Vaccines. 2021; 9(4):360. <https://doi.org/10.3390/vaccines9040360>

⁴⁹ Lacson et al. medRxiv (2021). <https://doi.org/10.1681/ASN.2021040432>

⁵⁰ Simon et al. MedRxiv (2021). <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab179>

⁵¹ Speer et al. Clin J Am Society of Nephrology (2021). <https://doi.org/10.2215/CJN.03700321>

⁵² Strengert et al. medRxiv (2021). <https://doi.org/10.1101/2021.05.26.21257860>

⁵³ Yanay et al. Kidney international (2021) <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.04.006>

⁵⁴ Yau et al. medRxiv (2021). <https://doi.org/10.1101/2021.05.24.21257425>

⁵⁵ Zitt et al. Frontiers in Immunology (2021) <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.704773>

⁵⁶ Frantzen et al. Nephrology Dialysis Transplantation (2021) <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab165>

⁵⁷ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8132255/>

⁵⁸ Yen J et al. QJM 2021. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab171>

⁵⁹ Longlune, N et al. Nephrology Dialysis Transplantation 2021. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab193>, Espi et al. medRxiv 2021: <https://doi.org/10.1101/2021.07.02.21259913>

⁶⁰ Upubliserte data, Oslo Universitetssykehus

⁶¹ Longlune et al. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8195197/>

⁶² Ducloux., et al. Kidney Int (2021). <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.06.025>

heterogen, og en del av disse pasientene vil være immunsupprimerte og vil derfor sannsynligvis ha dårlig beskyttelse etter andre dose. I tillegg er det en del av pasientene som venter på nyretransplantasjon som dermed på sikt innebærer livslang immunsuppresjon. Nyresvikt er en risiko for å få et alvorlig Covid-19 forløp. De fleste pasientene får dialysebehandling i sykehus 3 ganger/uke. Behandlingen tar 4-6 timer og skjer oftest i åpne lokaler som betjenes av få personer. Risiko for spredning av smittsomme sykdommer er stor.

Andre grupper immunsupprimerte

Data fra foreløpig små studier indikerer at immunresponsen etter vaksinasjon med Comirnaty kan være redusert hos pasienter med medfødte immunsykdommer, avhengig av alvorlighetsgraden og hvilken del av immunsystemet som er affisert.⁶³

Pasienter med autoimmune sykdommer er en heterogen gruppe der mange behandles med medisiner som svekker immunforsvaret. Studier som i hovedsak har inkludert voksne pasienter med reumatisk sykdom eller inflammatorisk tarmsykdom viser at de fleste (> 85-90 %) oppnår beskyttende antistoffer etter den andre dosen^{64,65,66}. En studie fra USA blant pasienter med inflammatorisk tarmsykdom behandlet med immunsvekkende medisiner, viste over 80 % beskyttelse mot koronasykdom blant fullvaksinerte⁶⁷. Tilsvarende funn er sett i Israel, der pasienter med immundempende behandling hadde 75 % beskyttelse mot koronasykdom etter andre dose⁶⁸. Antistoffnivåene ser ut til å være noe lavere sammenliknet med friske personer, særlig blant pasienter som behandles med kraftig immundempende medisiner⁶⁹.

Immundempende behandling hos pasienter med multipel sklerose (MS) reduserer også mulighetene for gode antistoffresponser etter fullvaksinasjon⁷².

⁶³ Hagin D et al. J Allergy Clin Immunol 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.05.029>

⁶⁴ Haberman R et al. MedRxiv 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.05.11.21256917>

⁶⁵ Furer et al. Ann Rheum Dis 2021. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220647>

⁶⁶ Deepak et al. MedRxiv 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.04.05.21254656>

⁶⁷ Khan N et al. Gastroenterology 2021. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.05.044>

⁶⁸ Chodick, G et al. Clin Infect Dis 2021. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab438>

⁶⁹ Kearns P et al. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3910058

⁷⁰ Upubliserte data, Akershus Universitetssykehus

⁷¹ Upubliserte data, Diakonhjemmet sykehus

⁷² Achiron A et al. Ther Adv Neurol Disord 2021. <https://doi.org/10.1177/17562864211012835>

⁷³ Upubliserte data, Oslo Universitetssykehus

Oppsummering

I Norge er det omtrent 75.000 personer som bruker immundempende medikamenter, men tallet inkluderer også organtransplanterte og noen kreftpasienter. Størrelsen på denne gruppen er derfor vanskelig å estimere. Immunresponsen etter vaksinasjon med mRNA-vaksinene blant pasienter med autoimmune sykdommer varierer betydelig avhengig av grunnlidelse og graden av immundempende behandling.

5. Sikkerhet etter vaksinasjon med tredje dose mRNA-vaksine

Sikkerhet etter fullvaksinasjon i den generelle befolkningen

De vanligste bivirkningene etter vaksinasjon med Comirnaty eller Spikevax er de samme som er kjent for andre vaksiner og de er kortvarige, men symptomene forekommer i større utstrekning enn det som er rapportert for andre vaksiner.

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

Regulatoriske myndigheter i USA og Europa har konkludert med at peri-/myokarditt (betennelse i hjerteposen/hjertemuskelen) er en sjelden bivirkning av Comirnaty og Spikevax. Tilfellene av myokarditt er rapportert hyppigst hos yngre menn og ungdommer, og har i all hovedsak oppstått i løpet av den første uken etter vaksinasjon med andre dose. Det er så langt ikke identifisert risikofaktorer for hvem som utvikler denne bivirkningen. De fleste tilfellene beskrives som milde og uten senfølger, men oppfølgingstiden er foreløpig kort og kunnskapen er derfor begrenset.

Sikkerhet ved tredje dose til immunsupprimerte og immunfriske personer

Mer enn 9 millioner oppfriskingsdoser etter fullført fullvaksinasjon var satt i verden pr. 18. august. I Israel har mer enn 1 million mennesker mottatt en tredje dose av Comirnaty etter at regjeringen anbefalte oppfriskingsdoser til personer over 50 år. Mange vestlige land har planer om å gi en tredje dose til immunsupprimerte personer.⁷⁴

Det er ikke utført mange studier som har undersøkt sikkerhet ved bruk av en tredje vaksinedose 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. Stor sett får de immunsupprimerte milde og moderate bivirkninger. Når det gjelder sikkerhet ved tredje dose til immunsupprimerte barn har vi ikke funnet studier på dette.

I en dobbelt-blind randomisert kontrollert studie fra Canada⁷⁵ ble 120 organtransplanterte deltakere delt i to, hvor halvparten fikk tredje dose av Spikevax og kontrollgruppen fikk saltvann. Gruppen som fikk Spikevax fikk tredje dose 2 måneder etter 2. dose (dosering 0, 1 og 3 måneder). Ingen av deltakerne hadde hatt infeksjon med Covid-19 tidligere. Karakteristika i de to gruppene var like, median alder var 66,6 år og median tid fra transplantasjon til tredje dose var 3,16 år. Grad av immunsuppresjon var lik i de to gruppene med like lymfocytt-tall. I sikkerhetsevalueringen fant man at lokale og systemiske bivirkninger var litt mer vanlig etter tredje dose med Spikevax enn i kontrollgruppen, men det var ingen grad 3 eller 4 bivirkninger og ingen tilfeller av akutt avstøtning av det transplanterte organet. En tredje dose ble vurdert som sikker når risiko-nytte ble vurdert.

I en fransk retrospektiv studie av 101 organtransplanterte (78 nyre, 12 lever, 8 lunge eller hjerte, 3 bukspyttkjertel)⁷⁶ ble det ikke rapportert noen alvorlige bivirkninger etter tredje dose. Det var heller ingen akutt avstøtning av det transplanterte organet. Deltakerne i studien fikk 3 doser med Comirnaty. Intervall mellom dose 1 og 2 var 1 måned og tredje dose ble gitt ca. 60 dager etter andre dose. Tiden mellom transplantasjon og 1. dose var i gjennomsnitt 97 måneder. Deltakerne hadde ulik grad av immunsuppresjon.

Når det gjelder sikkerhet ved tredje dose hos immunfriske personer startet Israel å gi dose 3 til personer over 60 år 30. juli og 19. august fikk personer over 40 år tilbud om en oppfriskingsdose. Dette inkluderte også gravide kvinner, lærere og helsepersonell under denne alderen. Dose 3 blir bare gitt til de som fikk 2. dose for minst fem måneder siden. Det er ikke publisert noen data på sikkerhet etter oppfriskingsdoser til immunfriske.

⁷⁴ <https://www.bmj.com/content/374/bmj.n2082>

⁷⁵ Hall et al. NEJM 2021. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2111462>

⁷⁶ Kamar N et al. NEJM 2021. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2108861>

Fra BioNTech/Pfizer's studier av en tredje dose gitt som en oppfriskingsdose til 23 deltagere i de kliniske studiene, angis det at bivirkningene tilsvarer det som er kjent fra tidligere studier etter første og andre dose.⁷⁷

6. Anbefalinger rundt revaksinasjon av immunsupprimerte i andre land

Det foreligger anbefaling om en ekstra vaksinedose til pasienter med svekket immunrespons i bl.a. USA, Israel, Tyskland, Østerrike, UK, Frankrike og Sverige. De andre nordiske landene har foreløpig ikke innført tilbud om tredje dose til immunsvekkede, men Danmark har annonsert at de vil komme med en anbefaling om å tilby tredje dose til pasienter med særlig svekket immunforsvar innen kort tid.

| | Anbefalinger om ekstra dose til immunsupprimerte |
|-------------------------|--|
| Frankrike ⁷⁸ | Ekstra dose anbefales 4 uker etter 2.dose til alvorlig immunsupprimerte (organtransplanterte, nylig benmargstransplanterte, dialysepasienter, pasienter med autoimmune sykdommer som behandles med anti-CD20 eller antimetabolitter). Vil på et senere tidspunkt komme med anbefalinger til pasienter med kronisk nyresykdom som ikke er i dialyse, kreftpasienter, og personer med autoimmune sykdommer som bruker annen immunsuppressiv behandling. |
| UK ⁷⁹ | Ekstra dose vil tilbys immunsupprimerte 16 år og eldre (implementeres i september), spesifikke pasientgrupper er ennå ikke kommunisert |
| Tyskland | Ekstra dose til immunsupprimerte, spesifikke pasientgrupper er ennå ikke kommunisert |
| Israel | Ekstra dose til organtransplanterte, stamcelletransplanterte, hematologisk kreft, autoimmune sykdommer og behandling med visse immunsuppressive legemidler |
| USA ⁸⁰ | CDC anbefaler ekstra dose til de med moderat til alvorlig immunsuppresjon: Pasienter som mottar kreftbehandling for svulster eller blodkreft, organtransplanterte, stamcelletransplanterte i løpet av siste 2 år eller tar immunsuppressive legemidler, moderat eller alvorlig primær immunsvikt (som DiGeorge syndrom, Wiskott-Aldrich syndrom), avansert eller ubehandlet HIV - infeksjon, aktiv behandling med høydose kortikosteroider eller andre legemidler som kan undertrykke immunresponsen |
| Sverige ⁸¹ | Ekstra dose til alvorlig immunsupprimerte (bl.a. organtransplanterte, stamcelletransplanterte, pasienter under pågående kreftbehandling, alvorlig medfødt immunsvikt, pasienter i dialyse eller med endestadium kronisk nyresvikt, avansert og ubehandlet HIV, pasienter som har grunnsykdommer eller behandling som medfører kraftig immunsuppresjon). |
| Danmark | Immunsupprimerte – foreløpig ikke definert nærmere |

⁷⁷ https://s21.q4cdn.com/317678438/files/doc_financials/2021/q2/Q2-2021-Earnings-Charts-FINAL.pdf

⁷⁸ https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_n43_vaccination_modalites_d_administration_des_rappels.pdf

⁷⁹ https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1009174/COVID-19_vaccination_programme_guidance_for_healthcare_workers_6_August_2021_v3.10.pdf

⁸⁰ <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/hcp/immunocompromised-patients.html>

⁸¹ <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/utbrott/aktuella-utbrott/covid-19/vaccination-mot-covid-19/information-for-dig-om-vaccinationen/information-om-covid-19-vaccin-till-personer-med-immunbrist/>

7. Innspill fra de kliniske miljøene

Folkehelseinstituttet har fått innspill fra de kliniske fagmiljøene som behandler immunsupprimerte pasientgrupper. Det er i stor grad enighet om hvilke pasientgrupper som foreløpig bør tilbys en 3. dose og innspillene reflekteres i listen under. Det understrekes imidlertid at kunnskapsgrunnlaget foreløpig er mangelfullt og at nye grupper kan bli aktuelle senere. Anbefalingen er at disse pasientene bør følges opp nøye med tanke på både effekt og sikkerhet, og enkelte understreker betydningen av særskilte studier for disse pasientgruppene. Innspillene omhandler også betydningen av et nært samarbeid med de kliniske fagmiljøene for å operasjonalisere hvilke grupper som tilbys 3. dose koronavaksine, og hvor og hvordan disse følges opp.

8. Hvilke immunsupprimerte pasienter bør få tilbud om en tredje dose?

Vurdering av indikasjon for en tredje dose til immunsupprimerte pasienter bør baseres på sykdommen og den immunsvekkelsen den er kjent å medføre, graden av immunsvekkelse som eventuell behandling medfører, toleransen for de hittil kjente bivirkningene etter vaksinasjon og risikoen for smitte. Målinger av immunrespons bør ikke være avgjørende for tilbud om tredje dose, men kan for enkelte grupper omtalt her være bidragende.

Personer med følgende sykdommer/tilstander anbefales en tredje vaksinedose mot covid-19:

- Organtransplanterte, benmargstransplantasjon siste 2 årene, eller en pågående graft versus host- sykdom som krever immunsuppresjon etter vurdering av behandlende spesialist
- Alvorlig og moderat primær immunsvikt
- Kreftpasienter med aktiv eller nylig gjennomgått immunsuppressiv behandling
- Aktiv dialysebehandling og pasienter med kronisk nyresvikt stadium 5
- Avansert eller ubehandlet HIV
- Pågående betydelig immunsuppressiv behandling av annen årsak der indikasjon er vurdert av spesialisthelsetjenesten. Dette er en heterogen gruppe og krever individuell vurdering. Det kan omfatte for eksempel pasienter som behandles med høydose kortikosteroider (≥ 20 mg prednison eller tilsvarende per dag), alkylerende medikamenter, antimetabolitter, TNF-alfa hemmere og andre biologiske legemidler som er immunsupprimerende eller immunmodulerende
- Pasienter som av ansvarlig legespesialist anser å ha svært nedsatt immunforsvar og som ikke inngår i en av gruppene ovenfor. Alder alene anses foreløpig ikke som indikasjon for en tredje dose.

Enkelte av gruppene kan være vanskelig å avgrense, og vurderingen rundt indikasjon bør gjøres av pasientansvarlig lege i spesialisthelsetjenesten. De kliniske fagmiljøene oppfordres til å utarbeide egne retningslinjer for pasientgrupper under deres ansvar.

Indikasjon for tredje dose til barn

Barn og unge har vist å ha lav risiko for alvorlig covid-19-sykdom, selv de som har kroniske sykdommer og andre underliggende tilstander. Kun en liten gruppe barn og unge som omfattes av prioriteringsgruppe 4b i alderen 12-15 år har foreløpig blitt anbefalt vaksiner mot covid-19, mens alle 16-17-åringene nå anbefales vaksinasjon⁸². Per 23. august har 1055 barn i alderen 12-15 år og 2870 ungdom i alderen 16-17 år fått vaksinasjonstilbud på grunn av risiko, før det ble anbefalt generell vaksinasjon av den eldste gruppen. I norske data har man heller ikke sett at barn som bruker immunsuppressiv behandling mot eksempelvis inflammatorisk tarmsykdom eller reumatiske lidelser har hatt høyere risiko for å bli smittet, og disse har heller ikke blitt innlagt i sykehus så langt i pandemien.⁸³

I utgangspunktet er det derfor ikke grunnlag for å anbefale en tredje vaksinedose til barn som er immunsupprimerte på gruppenivå, men det kan likevel være enkelte pasienter der dette vurderes som nødvendig og ønsket. I slike tilfeller kan barnelege som behandler pasienten gi en slik anbefaling. Dette kan for eksempel dreie seg om barn og ungdom i alderen 12-17 år som har alvorlig medfødt immunsvikt, er organtransplantert eller har gjennomgått benmargstransplantasjon siste to år, eller behandles over tid med betydelig immunsupprimerende behandling (for eksempel Rituximab).

9. Praktiske forhold ved revaksinasjon av immunsupprimerte

Tidspunkt for vaksinasjon og valg av vaksine

Ekstra doser med vaksine til svært immunsupprimerte pasienter regnes som en del av primærimmunisering, og skiller seg fra vurderinger rundt fremtidig behov for oppfriskingsdoser til den generelle befolkningen. Det anbefales et minimumsintervall på minst 4 uker mellom den andre og tredje dosen. Det kan være en fordel med noe lenger intervall mellom dosene, men dette må veies opp mot behov for rask beskyttelse.

Erfaringen fra bruk av vaksiner mot andre sykdommer til immunsupprimerte pasienter, er at antall doser som er nødvendig for å gi maksimal beskyttelse vil variere, blant annet i forhold til pasientens alder, grunntilstand og type behandling. For eksempel anbefales det at både barn og voksne som er stamcelletransplanterte starter all vaksinasjon på nytt etter gjennomgått behandling, mens det hos barn som er behandlet for solide svulster kan være nok med en oppfriskingsdose av barnevaksinene. Det foreligger ikke kunnskap om sikkerhet og effekt utover en tredje dose mRNA-vaksine, og ytterligere doser anbefales inntil videre ikke.

Comirnaty og Spikevax er svært like vaksiner basert på samme teknologi og gir beskyttelse mot det samme proteinet fra viruset (spike-proteinet). Vaksinene har vist å gi svært god beskyttelse mot alvorlig sykdom i den generelle befolkningen, og foreløpig er det ikke kunnskapsgrunnlag som støtter forskjellig bruk av de to vaksinene til immunsupprimerte pasienter. Bruk av de to vaksinene anses derfor som likeverdig ved anbefaling om en tredje dose til svært immunsupprimerte pasienter. Den tredje dosen trenger ikke å være av den samme typen mRNA-vaksine som ved de to første dosene. Det viktigste er å sikre tilgang til en tredje dose med en mRNA-vaksine.

⁸² <https://www.fhi.no/nyheter/2021/tilbud-om-koronavaksine-til-12-15-aringer-i-risikogruppe/>

⁸³ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.01.21259887v1>

Der det er mulig, bør det i samarbeid med spesialistlege optimaliseres når i et behandlingsløp tredje dose gis, eventuelt vurderes mulig behandlingsopphold for pasienter som behandles med immunsupprimerende medikamenter så lenge dette er forsvarlig i forhold til grunnlidelsen. Behandlingspause kan medføre en bedre respons på vaksinen. Det er imidlertid viktig at pasienter ikke på eget initiativ pauser pågående behandling slik at eventuell grunnsykdom forverres.

Logistiske og administrative hensyn

Det foreligger lite kunnskap om samtidig bruk av koronavaksine og andre vaksiner. Samtidig bruk av vaksiner kan bidra til forsterking av kjente bivirkninger, og det kan i tillegg være vanskeligere å vurdere hvilken vaksine som bidrar til symptomene. Koronavaksiner bør derfor fortrinnsvis ikke gis samtidig med andre vaksiner. Ved sterk indikasjon for å gi andre vaksiner tett opptil en koronavaksine, er det en fordel å gi vaksinene med så langt intervall som mulig, og minimum en uke.

Folkehelseinstituttet forventer at årets influensasessong kan bli kraftigere enn normalt fordi vi har hatt mindre influensasykdom de to-tre forutgående sesongene, og immuniteten i befolkningen vil derfor være lavere enn vanlig. Immunsupprimerte er utsatt for alvorlig forløp av influensa, og denne gruppen bør som tidligere også få tilbud om influensavaksine.

Det anbefales at både Comirnaty og Spikevax kan brukes til tredje dose. Dette gir kommunene og sykehusene fleksibilitet og reduserer risiko for svinn av doser. Spikevax leveres i pakker med 100 doser, mens sykehusapotekene kan kjøre anbrudd på Comirnaty, og sende ut et variabelt antall hetteglass. Særlig for mindre kommuner kan det derfor være en fordel å bruke Comirnaty. Vaksineringsen kan gjennomføres både i sykehus og i kommunen. Hvem som skal få tilbud hvor, vil avhenge av hvor ofte ulike pasientgrupper har kontakt med spesialisthelsetjenesten. Fordeling av ansvar for vaksineringsen må vurderes endelig etter at beslutningen om hvem som skal tilbys en tredje er tatt. Det kan være vanskelig å identifisere enkelte av disse pasientene i primærhelsetjenesten, og det må derfor avklares hvordan dette skal gjøres, og hvor pasientene skal vaksineres og følges opp. Det kan være hensiktsmessig å legge dette ansvaret til spesialisthelsetjenesten. Det blir likevel viktig å nå ut med informasjon til fastlegene om hvilke grupper som anbefales tredje dose

Koronasertifikat

EUs e-helsenettverk har avgjort at ekstradoser skal representeres i EUs digitale koronasertifikat som 3 av 2 eller 2 av 1 doser. Ettersom det foreløpig ikke er markedsføringstillatelse for ekstra doser ønsker man at formatet skal reflektere at det er gitt flere doser enn det som er nødvendig eller forventet for å fullføre vaksinasjonen. På denne måten kan man også skille ordinære og ekstra doser. De berørte personene kan oppleve utfordringer knyttet til personvern og deling av helseopplysninger med denne løsningen. Så lenge majoriteten av personer som tilbys ekstradoser kjennetegnes av redusert immunforsvar, vil informasjon i sertifikatet om at en person har fått tredje dose tilkjennegi helseopplysninger til kontrolløren.

I dag vises siste registrerte dose i koronasertifikatet. Det vil være viktig at tredje dose gis i henhold til rett doseringsintervall, også ved kombinasjon av ulike vaksiner. Dette må gjenspeiles i reglene som gir et gyldig koronasertifikat.

Registrering i SYSVAK

Alle vaksinasjoner registreres elektronisk i SYSVAK av vaksinatør på vanlig måte. Dosenummer angis ikke i registreringen til SYSVAK, men telling av antall doser vil fremkomme i datavarehuset til SYSVAK.

Det vil ikke kreve noen endring i de ulike elektroniske pasientjournalssystemene eller SYSVAK-nett for å implementere dette. For koronavaksinasjonsstatistikk, visualisering og analyser, må det tilrettelegges for at dette fremvises på korrekt måte. Det vil være behov for å sammenstille data fra flere registre for å kunne vurdere effekt av vaksinasjon og evt. bivirkninger etter 3 doser til immunsupprimerte.

Regulatoriske forhold

Amerikanske FDA godkjente 12.august 2021 en utvidelse av indikasjonen for Comirnaty og Spikevax til å omfatte en tredje dose i grunnvaksinerings av immunsupprimerte pasienter fra 12 års alder for Comirnaty og 18 års alder for Spikevax⁸⁴

10. Kunnskapsbehov fremover

Det er begrenset kunnskap om effekt og sikkerhet ved vaksinasjon med mRNA-vaksiner hos immunsupprimerte pasienter, og enda mindre kunnskap rundt bruk av flere doser enn de to som ligger i den midlertidige markedsføringstillatelsen. Immunsupprimerte pasienter representerer heterogene pasientgrupper, og det antas at både sikkerhet og effekt i de ulike gruppene vil være forskjellig. Det vil være en fordel å åpne for utvidelse av, og allokering av flere vaksinedoser, til både den pågående CEPI-finansierte norske studien og andre kliniske studier for å kunne studere flere og større subgrupper. Det vil kunne være behov for å vurdere ytterligere doser utover en tredje dose til utvalgte pasientgrupper, eventuelt med bruk av annen vaksintype/teknologi dersom flere vaksiner blir godkjent til bruk i Europa. Studier vil også kunne bidra med nyttige data i forhold til sikkerhet på kort og lang sikt i ulike pasientgrupper, og effekt på kliniske utfall som risiko for smitte, alvorlig sykdom og død, i tillegg til immunresponsanalysene.

Ved bruk av vaksine utover godkjent markedsføringstillatelse er det viktig med god oppfølging. Vaksinerings med ekstra doser utover to-dose regimet for mRNA-vaksinene bør derfor gjerne skje i regi av kliniske oppfølgingsstudier med systematisk innsamling av data om respons, effekt og sikkerhet. Pasientene kan også følges i FHI sitt beredskapsregister og andre helseregistre. Det vil da være viktig å følge opp gjennombruddsinfeksjoner og covid-19 sykehusinnleggelse, men også forverring av grunnsykdom og forekomst av bivirkninger.

Per i dag er det ikke kjent hvilket nivå av immunresponsen som vil være tilstrekkelig for beskyttelse mot covid-19. Kliniske studier vil kunne bidra til kunnskap rundt dette, og dersom et slik korrelat til beskyttelse etableres vil det bidra til en enklere måte å identifisere hvilke personer som har behov for ytterligere vaksinasjon, i tillegg til at dette er en viktig faktor i utvikling av nye vaksiner mot covid-19.

11. Behov for gjentatt vaksinasjon av andre grupper enn immunsupprimerte

I et globalt perspektiv vil den beste alternative anvendelse av knappe vaksineressurser på verdensbasis være å bruke dem i land der pandemisituasjonen er mer alvorlig, før man tilbyr ytterligere doser til enkelte utsatte grupper i Norge og andre land der en stor andel av befolkningen er fullvaksinert. En

⁸⁴ <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-vaccine-dose-certain-immunocompromised>

videre global pandemi uten tilgang til vaksiner vil gi økt risiko for at nye varianter kan oppstå, som igjen kan bli globalt dominerende. Strategiske føringer fra Verdens helseorganisasjon med hensyn på vaksinefordeling tilsier at grunnvaksinering i alle land bør prioriteres foran revaksinasjon, med mindre fallende immunitet eller mangel på beskyttelse som følge av at nye varianter gjør seg gjeldende⁸⁵. Både etiske perspektiver og anbefalte strategiske tiltak på globalt nivå for å stoppe pandemien tilsier at revaksinasjon i Norge også må vurderes i en slik sammenheng. Tilstrekkelig grunnvaksinering mot covid-19 i andre land, og særlig de områder vi har mest kontakt med, vil også bidra til beskyttelse i Norge.

Med unntak av svært immunsupprimerte pasienter er det per nå ikke sikker kunnskap om eller tegn til behov for gjentatt vaksinasjon av andre grupper i befolkningen (for eksempel sykehjemspasienter, eldre eller helsepersonell). Dette kan endre seg. FHI følger nøye med på effekt og sikkerhet etter vaksinasjon i ulike grupper av befolkningen, og på hvordan pandemien utvikler seg fremover. I tillegg innhentes kunnskap fra andre land det er naturlig å sammenlikne seg med. FHI er i tett dialog med de kliniske fagmiljøene og vil komme med oppdaterte råd dersom beslutningsgrunnlaget endres vesentlig.

⁸⁵ <https://www.who.int/news/item/10-08-2021-interim-statement-on-covid-19-vaccine-booster-doses>