

**Svar på Oppdrag 37b –  
Om koronavaksinasjon av  
ungdom 16 og 17 år**

17.08.2021

## Oppdragstekst

Helse- og omsorgsdepartementet viser til oppdragsbesvarelse 37 om koronavaksinasjon av ungdom hvor FHI anbefaler at 16- og 17- åringene får tilbud om koronavaksine, etter at alle over 18 år er fullvaksinert. Det vises til at Regjeringen ønsker å ha mest mulig kunnskap om effekt og bivirkninger før vi vaksinerer personer under 18 år i Norge og derfor ville vente med endelig beslutning til FHI hadde gjort en ny vurdering i september. Bakgrunnen for dette var at tidligere anslag tilsa at vaksineringen tidligst kunne starte opp i oktober. Nye anslag tilsier at vaksineringsstart for denne aldersgruppen vil kunne starte opp noe før tidligere antatt. FHI bes derfor gjøre en fornyet vurdering ut fra sist tilgjengelig kunnskap inkl kunnskap om bivirkninger og covid-19 sykdom og erfaring fra andre land og komme med en endelig vurdering innen tirsdag 17. august kl 12.

Kontaktperson: Astri Knapstad og Øystein Riise

# Folkehelseinstituttets vurdering

## Innhold

1. Oppsummering og anbefaling .....	3
2. Oppdatert om sykdomsbyrde blant ungdom .....	5
2.1. Epidemien blant ungdom .....	5
2.2. Oppdaterte norske data på forekomst og innleggelse hos ungdom .....	5
2.3. Om Delta-varianten .....	6
2.4. Sykdomsbyrde blant ungdom – oppdatert litteratur .....	6
3. Oppdatert om vaksinekunnskap .....	9
3.1. Vaksiner godkjent for bruk i aldersgruppen 16-17 år .....	9
3.2. Immunrespons og effekt etter vaksinasjon av ungdom .....	9
3.3. Oppdatering om bivirkninger etter vaksinasjon hos ungdom .....	10
4. Betydning av vaksinasjon av 16-17-åringer for befolkningsimmunitet .....	14
Vedlegg: Ekspertvurdering av hjerteaffeksjon hos barn og ungdom .....	17

## 1. Oppsummering og anbefaling

I oppdrag 37 anbefalte FHI:

*Med den kunnskapen vi har på nåværende tidspunkt om sykdomsbyrde, tiltaksbyrde, smitte i ungdomsalderen og vaksinenes effekt og sikkerhet, anbefaler FHI (...) å utvide koronavaksinasjonsprogrammet til å inkludere vaksinasjon av 16- og 17-åringer (årskull født 2004 og 2005). Det foreligger bred støtte for programutvidelsen etter innspill fra interesseorganisasjoner og andre direktorat, og gjennom spørreundersøkelse i målgruppen. Dersom det tilkommer ny kunnskap som endrer denne anbefalingen, vil dette bli kommunisert fortløpende til HOD.*

I denne oppdaterte vurderingen om koronavaksinasjon av 16-17-åringer, har Folkehelseinstituttet sett på ny kunnskap om sykdomsbyrde, vaksinetyper, vaksinesikkerhet, innhentet ekspertvurdering av hjerteaffeksjon ved covid-19-infeksjon og mRNA-vaksinasjon, og vurdert befolkningsimmunitet. Med 16-17-åringer menes alle i årskull 2004 og 2005, selv om en viss andel av 2005-kullet ikke har fylt 16 år. På bakgrunn av dette er det tre alternativer for vaksinasjon av 16-17-åringer:

- **Alternativ 1: Universelt tilbud om koronavaksine til 16-17-åringer.** Det gis to vaksinedoser som for den voksne befolkningen. Vaksinasjon vil kunne gi den enkelte beskyttelse mot alvorlig sykdom og sykehusinnleggelse, redusere tiltaksbyrden i aldersgruppen, og bidra til befolkningsimmuniteten.
- **Alternativ 2: Vurdere situasjonen på nytt i september/oktober.** Det vil foreligge mer kunnskap om behovet for å vaksinere 16-17-åringer fra et befolkningsperspektiv ut fra pandemiens utvikling, kunnskap om den internasjonale situasjonen, virusvarianter, og større erfaring vedrørende sikkerheten til vaksinene brukt i den aktuelle aldersgruppen.
- **Alternativ 3: Ikke tilby universell vaksinasjon av 16-17-åringer, men åpne for at flere som har behov for vaksinasjon får mulighet til å få vaksine.** Dette bør omfatte ungdom med kroniske sykdommer som ikke inngår i prioriteringsgruppen for underliggende medisinske tilstander med høy risiko for alvorlig forløp av covid-19 (gruppe 4b), ungdom som bor med husstandsmedlemmer som har alvorlig grunnsykdom og forventet begrenset vaksineeffekt (for eksempel husstandsmedlemmer i aktiv kreftbehandling, immunsviktpasienter med flere), eller ungdom som på grunn av utdanning/utveksling eller utenlandsreise kan ha høyere risiko for virusmitte. Det må da også legges til rette for nytt tilbud om vaksinasjon ved fylte 18 år fortløpende dersom det fortsatt ønskes å opprettholde vaksinasjonstilbud til voksne.

**Folkehelseinstituttet anbefaler alternativ 1, og opprettholder dermed anbefalingen fra juni 2021. Vi mener at kunnskapen som har tilkommet de siste seks ukene styrker vurderingen som ble levert i oppdrag 37:**

Sommerens utvikling med økende smitte blant ungdom og unge voksne styrker anbefalingen gitt i juni 2021 om at alle norske 16-17-åringer bør få tilbud om vaksine. Ny kunnskap viser at det fortsatt er svært lav sykdomsbyrde i aldersgruppen, men ved økende smittetall tilsier kontaktmønsteret i denne aldersgruppen at det kan medføre økt smittespredning og dermed økt antall ungdom som risikerer å få mer alvorlig sykdom. Vaksinasjon vil kunne redusere tiltak i videregående skoler, og det kan også bidra til å redusere smitte blant yngre barn. På et samfunnsnivå vil vaksinasjon av de aldersgruppene som i størst grad sprer smitte (16-25 år) bidra til å redusere det generelle smittepresset og øke befolkningsimmuniteten. Ny informasjon om sikkerhet ved bruk av mRNA-vaksinene gir ikke grunn til å endre vurderingen om at vaksinasjon vil være til større nytte enn ulempe på individuelt nivå og samfunnsnivå.

Vi har imidlertid noen tillegg til anbefalingen som ble gitt i juni i oppdrag 37:

- Folkehelseinstituttet anbefaler at årskull 2004 og 2005 får tilbud om to vaksinedoser, men at det planlegges for et langt doseintervall på 8-12 uker, slik at det er rom for å vurdere sikkerhetsaspektet ved andre dose. Intervallet kan eventuelt kortes ned dersom det tilkommer kunnskap som tilsier at det er nødvendig og/eller forsvarlig. Grunnen til å anbefale et langt intervall er todelt:
  - For det første er det fortsatt noe begrenset kunnskap om den sjeldne, men alvorlige bivirkningen med hjertebetennelse (myokarditt) etter vaksinasjon med mRNA-vaksiner. Bivirkningen er rapportert først og fremst etter andre vaksinedose, og vi venter på mer data rundt risiko og sykdomsforløp, spesielt hos yngre. Vi vil ha mer informasjon om dette i løpet av de neste månedene når mange europeiske land har vaksinert denne aldersgruppen.
  - For det andre gir den første dosen god beskyttelse mot alvorlig sykdom og sykehusinnleggelse, i tillegg til at ungdom generelt har svært god vaksinerespons. Nyere studier har vist at et langt intervall kan gi en bedre immunrespons enn et kort intervall, noe som også er kjent for andre vaksiner.
- Det er nå to vaksiner som er godkjent for bruk i aldersgruppen 12-17 år, BioNTech/Pfizer-vaksinen Comirnaty og Moderna-vaksinen Spikevax. Comirnaty har vært i utbredt bruk i aldersgruppen 16-17 år siden godkjenning forelå i årsskriftet 2020/2021, og i USA alene er minst én dose Comirnaty gitt til over 9 millioner ungdom i alderen 12-17 år. Spikevax fikk godkjenning for aldersgruppen 12-17 år i slutten av juli 2021 og er derfor nylig tatt i bruk. I oppfølgingsstudier hos voksne har Spikevax vist å ha minst like god effekt mot infeksjon som Comirnaty, og kanskje også noe bedre mot Delta-varianten. På bakgrunn av lite erfaring med bruk av Spikevax i denne aldersgruppen, anbefaler Folkehelseinstituttet foreløpig og som et føre-var prinsipp at norsk ungdom fortrinnsvis tilbys Comirnaty. Denne anbefalingen gjelder så langt det lar seg gjøre, men det understrekes at data fra vaksinstudiene så langt tilsier at vaksinene kan likestilles i forhold til effekt og sikkerhet for denne aldersgruppen.
- Folkehelseinstituttet anbefaler at vaksinasjon av denne aldersgruppen foregår på vaksinasjonssentre i kommunene og ikke på skolene på grunn av komplisert logistikk for koronavaksinene og for at helsesykepleiere på skolen ikke skal bindes opp til vaksinasjonsarbeid, men være tilgjengelig for annen oppfølging av elevene. Ved å anbefale vaksine til hele årskull født 2005, vil enkelte ikke ha fylt 16 år og av den grunn ikke vil være helserettslig myndige. Det må derfor foreligge samtykke til vaksinasjon fra begge foresatte for disse.
- Det må utarbeides egnet informasjonsmateriell til ungdom fordi de har lav risiko for alvorlig sykdom, og likevel kan oppleve å få bivirkninger etter vaksine. Dette ble også påpekt i innspillmøtet med interesseorganisasjoner og andre direktorat i juni 2021. I informasjonsmaterialet må det fremgå at helserettslig alder er 16 år, beslutning om vaksinasjon er dermed uavhengig av foreldrenes samtykke.

Tekst i mørk grått er konfidensiell informasjon, og sladdes i den offentlige versjonen av oppdragsbesvarelsen.

## 2. Oppdatert om sykdomsbyrde blant ungdom

I oppdrag 37 som ble oversendt HOD 28.juni 2021 redegjorde vi grundig for det som er kjent om sykdomsbyrde blant barn og ungdom, risikofaktorer for smitte, risikofaktorer for alvorlig sykdom, om tilstanden multiorgan inflammatorisk syndrom hos barn assosiert med covid-19 (MIS-C) og senfølger etter infeksjon. Nedenfor følger en kort oppdatering på epidemiologien og ny kunnskap om sykdomsbyrde og risikofaktorer hos ungdom.

### 2.1. Epidemien blant ungdom

I sommer har forekomsten av covid-19 i befolkningen vært lav, men stigende de siste ukene. Delta-varianten av viruset dominerer i Norge nå, og påvises i 98 % av de sekvenserte virusene. Mange av de påviste tilfellene er knyttet til sosiale sammenkomster og reiser fra utlandet, med noe videre smittespredning. Det er utbrudd ulike steder i Norge. Det har vært mellom 15 og 20 nye innleggelser i sykehus per uke de siste ukene, og under 5 innleggelser i intensivavdelinger. I uke 31 var det en økning til 33 innleggelser i sykehus. Sykehusinnleggelser forekommer oftest hos uvaksinerte voksne.

Til nå er covid-19 påvist hos om lag 29.000 personer under 18 år i Norge. Ungdom i aldersgruppen 16-19 år har fortsatt høy insidens av covid-19 smitte. Nedenfor vises en oppdatert heatmap, der forekomst av covid-19 per 100.000 i ulike aldersgrupper er oppgitt. X-aksen viser uketall i 2021 og Y-aksen aldersgrupper. For barn og ungdom er aldersgruppene delt i alder for barnehage/skoleslag. Rødere farge indikerer høy insidens, mens grønnere farge indikerer lav insidens.

Alder/år	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
0	39,5	24,5	15,1	13,2	9,4	9,4	20,7	24,5	26,4	47,1	82,8	82,8	58,3	75,3	50,8	43,3	37,6	30,1	26,4	32,0	26,4	9,4	15,1	7,5	16,9	9,4	18,8	28,2	16,9	20,7	41,4
1-5	45,4	26,8	26,8	26,8	32,7	25,5	33,0	71,2	85,7	112,2	127,3	108,7	111,1	84,3	81,2	69,5	99,9	68,5	94,4	47,5	38,2	26,5	17,2	16,9	15,5	20,3	15,5	17,6	15,5	30,3	46,1
6-12	60,2	44,8	35,5	36,6	47,9	39,9	37,2	57,7	97,6	148,7	177,7	141,3	119,5	96,8	86,9	95,0	62,9	60,9	58,0	51,1	54,4	35,0	23,0	17,8	19,0	22,7	12,7	15,2	20,7	30,3	67,1
13-15	85,2	68,1	44,7	36,4	39,5	41,6	49,9	69,1	127,8	188,0	195,3	157,4	116,9	122,1	117,4	80,5	74,3	88,3	62,3	66,0	61,3	42,6	40,5	21,3	22,3	29,1	22,9	16,6	31,7	64,4	82,6
16-19	162,5	80,7	49,0	46,7	55,4	41,9	71,6	102,8	139,6	196,9	230,9	202,8	191,7	209,9	116,2	83,8	95,3	169,2	104,4	260,1	128,1	212,7	109,1	100,8	119,4	55,7	62,1	42,7	68,4	91,3	145,1
20-29	162,3	86,8	62,0	58,4	43,4	46,8	57,6	79,8	104,5	145,6	161,6	162,8	132,0	134,4	94,3	85,8	72,0	97,6	65,9	132,0	72,6	48,1	39,3	52,5	53,3	63,4	54,9	58,8	77,7	118,4	111,0
30-39	108,5	66,7	59,3	50,5	44,9	42,1	48,3	76,3	95,9	125,2	140,8	141,1	111,6	103,2	81,7	68,2	71,3	60,5	59,1	55,2	46,0	35,6	20,3	22,3	21,4	29,2	30,4	31,5	35,6	43,8	68,2
40-49	100,3	72,0	50,6	41,0	44,9	43,4	46,6	69,9	90,2	118,4	145,1	122,2	110,2	104,0	81,9	71,6	60,0	57,8	54,1	46,6	40,2	29,0	19,3	19,2	21,1	22,1	18,3	18,3	19,5	35,9	46,8
50-59	79,0	58,8	38,8	37,4	28,3	29,6	31,5	50,4	65,3	85,7	96,1	87,7	79,1	76,6	61,1	51,1	43,0	43,0	38,4	34,0	18,3	13,9	15,3	11,2	11,9	12,3	11,6	13,9	22,4	28,6	
60-69	39,4	28,9	23,6	16,7	16,0	14,3	17,7	28,7	37,7	37,6	54,5	47,2	42,7	34,3	29,7	24,1	19,9	20,9	17,5	13,1	10,9	6,6	4,9	4,4	2,2	3,4	3,4	3,4	6,8	5,8	13,1
70-79	24,6	19,3	11,1	7,1	7,6	6,2	8,7	11,8	19,1	26,0	30,0	24,0	22,6	22,4	15,8	10,2	7,6	8,9	6,0	5,8	4,9	2,7	0,9	1,1	0,7	2,2	2,0	1,8	3,1	6,4	9,3
>80	39,3	33,0	25,0	12,3	8,5	9,9	6,3	9,7	8,0	13,5	14,8	11,4	16,1	11,8	8,9	10,2	8,0	4,7	6,8	3,0	2,5	4,2	3,0	4,7	3,0	1,7	0,9	3,4	4,7	8,5	14,8

Figur 1 Heatmap for covid-19 per 100.000 per aldersgruppe (insidens) per uke (kilde: MSIS)

### 2.2. Oppdaterte norske data på forekomst og innleggelser hos ungdom

I perioden fra start av pandemien i mars 2020 til og med 11.august 2021 har 5354 i aldersgruppen 16-17 år fått påvist SARS-CoV-2. Med et folketall på 127 738 i dette alderssegmentet utgjør dette 4,2% av ungdommer i aldersgruppen. Risikofaktorer for smitte er tidligere omtalt i oppdrag 37: Å bo i større bykommuner i sørøstlige deler av Norge, ikke-norsk landbakgrunn, lav husholdningsinntekt, trangboddhet og mange personer i husholdningen. Underliggende kronisk sykdom er ikke en risikofaktor for å bli smittet.

Totalt har 27 individer av de 5354 i alderen 16-17 år med påvist smitte vært innlagt på sykehus (0,5%), ni av disse hadde underliggende kronisk sykdom. Til tross for relativt høy forekomst av smitte i aldersgruppen som vist i figur 1, er likevel antall sykehusinnleggelser svært lavt. Det har vært 2 dødsfall blant barn/ungdom under 18 år.

Tilstanden MIS-C (multiorgan inflammatorisk syndrom assosiert med covid-19) forekommer hos ungdom, men forekommer vanligst hos barn i barneskolealder i alderen 5-12 år med en median alder på 8 år ifølge en oppsummering publisert i februar 2021.<sup>1</sup> I Norge er det frem til nå registrert 25 tilfeller av MIS-C.

Derom vi tar hensyn til mørketall, kan vi anta at om lag 10 % av landets 127 000 16-17-åringer har vært smittet med SARS-CoV-2. Det har altså resultert i 27 innleggelseser. Dersom de øvrige 90 % skulle bli smittet før eller seinere (i stedet for å bli vaksinert), vil det altså teoretisk sett kunne gi rundt 250 innleggelseser over noen få år. Tallet vil trolig være lavere ettersom personer med alvorlig grunnsykdom uansett er blitt vaksinert og allerede har om lag 4500 16-17 åringer med underliggende medisinske risikotilstander blitt vaksinert med minst én dose.

### 2.3. Om Delta-varianten

I besvarelsen til oppdrag 508 viser FHI blant annet til en ny publisert randomisert studie av karantenebruk i skoler for barn i alderen 11-18 år i Storbritannia.<sup>2</sup> Denne studien ble utført fra april til juni 2021, i en periode da Delta-varianten var dominerende og skolene var i normal drift. Andelen smittede nærkontakter i skolene var 1,5-1,6 % både på skolene som brukte karantene og på skolene som brukte testing i stedet for karantene. Funnene indikerer at smittespredningen med Delta-varianten i skoler ikke er mer omfattende enn med Alfa-varianten.

Risikoen for at barn skal få så alvorlig sykdom at de må legges inn på sykehus, er produktet av deres sannsynlighet for å bli smittet og deres sannsynlighet for å bli alvorlig syk dersom de er blitt smittet:

$$P(\text{alvorlig}) = P(\text{smitte}) P(\text{alvorlig} | \text{smitte})$$

Sannsynligheten for å bli smittet, altså  $P(\text{smitte})$ , er avhengig av virusets underliggende smittsomhet, barnas kontakthypighet med andre og prevalensen av smittekilder i samfunnet. Delta-varianten har nok høyere smittsomhet enn Alfa-varianten. I tillegg er det nå trolig større kontakthypighet for barn.

Sannsynligheten for å bli alvorlig syk etter smitte, altså  $P(\text{alvorlig} | \text{smitte})$ , er avhengig av barnets alder og eventuelle underliggende sykdommer samt egenskaper ved viruset.

Fra USA meldes det nå at Delta-bølgen skal ha ført til flere innleggelseser av barn. Dette kan i hovedsak forklares med at flere barn er blitt smittet, altså at  $P(\text{smitte})$  øker. Når mange barn smittes, vil det også bli noen tilfeller av alvorlig sykdom blant barn. Det er foreløpig for tidlig å si om Delta-varianten i større grad enn Alfa-varianten gir alvorlig sykdom hos barn, altså at  $P(\text{alvorlig} | \text{smitte})$  er høyere.

### 2.4. Sykdomsbyrde blant ungdom – oppdatert litteratur

I juli publiserte forskere i Storbritannia flere studier og *preprint* som bakgrunnsgrunnlag for den britiske vurderingen for vaksinasjon av barn og ungdom.

Det ble publisert en systematisk gjennomgang av litteraturen inkludert en samlet analyse av pasientdata for å vurdere risikofaktorer for alvorlig sykdom blant barn og ungdom som ble innlagt på

<sup>1</sup> Hoste L., Van Paemel R. & Haernyck F. *Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review*. European Journal of Pediatrics (2021). Published 18 February 2021. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-021-03993-5>

<sup>2</sup> Bernadette Young et al., Young medRxiv 2021, *A cluster randomised trial of the impact of a policy of daily testing for contacts of COVID-19 cases on attendance and COVID-19 transmission in English secondary schools and colleges*. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.23.21260992>

sykehus.<sup>3</sup> I motsetning til de norske dataene som ble presentert i oppdrag 37, der risikofaktorer for å bli lagt inn på sykehus også ble analysert, var det i den systematiske gjennomgangen tatt utgangspunkt i barn og unge (< 21 år) på sykehus og risiko for videre innleggelse i intensivavdeling. Analysen inkluderte 81 studier, hvor 57 inngikk i metaanalysen hvorav forfatterne fikk innhentet pasientdata til samlet analyse fra 22 av studiene, og 26 studier inngikk i den deskriptive vurderingen av risikofaktorer. Selv om de fleste studiene hadde noen form for skjevhet i design eller rapportering (bias), gir en samlet vurdering av studiene likevel viktig og nyttig informasjon. Risikofaktorer for intensivbehandling eller død blant barn og unge innlagt på sykehus med covid-19 i denne analysen var: alder under 1 år, tenåringer, neurologisk grunnsykdom eller hjertesykdom, og/eller to eller flere samtidige grunnsykdommer. Selv om disse personene hadde høyere relativ risiko for alvorlig sykdom, var den absolutte økningen i risiko liten sammenlignet med barn uten underliggende sykdom.

En annen studie<sup>4</sup> fra Storbritannia gikk gjennom britiske data for innleggelser blant barn og unge i alderen 0-17 år fra perioden 2015-2021, og kunne dermed sammenligne data på risikofaktorer for innleggelse for SARS-CoV-2 med risiko for innleggelser generelt, innleggelser i forutgående år, og innleggelser for influensa i sesongen 2019/2020. Totalt var det mer enn 470.000 innleggelser i pandemiåret 2020/21, hvorav 6338 innleggelser for covid-19 og 712 innleggelser for MISC. Til sammenligning var det i sesongen 2019/2020 over 771.000 innleggelser hvorav 6968 skyldes influensa. Sannsynlighet for innleggelse på grunn av covid-19 blant barn og unge var høyest i aldersgruppen < 1år, og 91 % av de som ble innlagt på intensivavdelinger hadde grunnsykdommer. 35,6% av innleggelser for covid-19 og 29% av innleggelser for MISC forekom i aldersgruppen 10-17 år, og dette var høyere enn for innleggelser for influensa i samme aldersgruppe i forutgående sesong. I aldersgruppen 15-17 år var det lavere risiko for innleggelse i intensivavdeling sammenlignet med referansegruppen på 1-4 år. Blant de som ble innlagt for MISC, hadde nesten 70 % ikke tidligere blitt innlagt på sykehus, mens om lag halvparten av de som ble innlagt for akutt covid-19 hadde historikk på tidligere innleggelser. Risikofaktorer for innleggelse på intensivavdeling var de samme som for influensa i forutgående år, men det var noe økt risiko ved covid-19. Konklusjonen er at covid-19 ser ut til å ha samme risikofaktorer som influensa, men med noe høyere risiko for økt alvorlighet. Absolutt risiko for alvorlig covid-19 sykdom, MISC og død var svært lav. Det er viktig å være oppmerksom på at England har influensavaksine i barnevaksinasjonsprogrammet, og vaksine tilbys årlig til barn i alderen 4-17 år.

Det ble også publisert en studie<sup>5</sup> som gikk gjennom alle dødsfall blant barn og unge i alderen 0-17 år i England i perioden 1. mars 2020 - 28. februar 2021. Totalt i perioden døde 3105 barn og unge. 61 hadde en positiv SARS-CoV-2 test, men ved gjennomgang av pasientdata fant man at kun 25 av disse 61 døde på grunn av SARS-CoV-2, hvorav 22 skyldes akutt covid-sykdom og 3 MISC. 76 % hadde kronisk underliggende sykdom eller livsbegrensende sykdom, vanligst var neurologisk sykdom (kompleks neurologisk lidelse eller medfødte syndromer). Ingen av de døde hadde isolert lungesykdom (cystisk fibrose eller astma), type 1 diabetes, Downs syndrom eller isolert epilepsi. Seks av de 25 som døde hadde ingen underliggende sykdom. 18 av de 25 døde var i aldersgruppen 10-17 år. Alle de tre som døde av MISC var i aldersgruppen 10-14 år. Absolutt risiko for død er svært lav (2 per million innbyggere i alderen 0-17 år), men øker med økende alder også blant unge.

---

<sup>3</sup> Harwood et al., medRxiv July 8 2021, *Which children and young people are at higher risk of severe disease and death after SARS-CoV-2 infection: a systematic review and individual patient meta-analysis*. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.30.21259763>

<sup>4</sup> Ward et al., medRxiv July 5 2021, *Risk factors for intensive care admission and death amongst children and young people admitted to hospital with COVID-19 and PIMS-TS in England during the first pandemic year*. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.01.21259785>

<sup>5</sup> Smith et al., medRxiv July 2021, *Deaths in Children and Young People in England following SARS-CoV-2 infection during the first pandemic year: a national study using linked mandatory child death reporting data*. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.07.21259779>

Senfølger etter covid-19 hos barn og ungdom ble fylldig omtalt i hovedbesvarelsen av oppdrag 37 i juni. Til den rapporten ble det gjort et systematisk litteratursøk i Medline og WHO covid-19-databasen. Det er i dag et fokus på risiko for senfølger både i media og faglitteratur, men det finnes fortsatt ingen enhetlig definisjon på langvarige symptomer eller senfølger hos barn etter gjennomgått covid-infeksjon.<sup>6,7,8</sup> Varighet av symptomer har variert fra 4-12 uker. Flere av studiene som har publisert tall på forekomst av senfølger hos barn har også manglet kontrollgruppe, som gjør det vanskelig å tolke omfanget.

En stor britisk studie<sup>9</sup> publisert i The Lancet inkluderte 1146 unge i alderen 12-17 år som hadde symptomgivende infeksjon, med kontrollgruppe som var covid-negative. Studien viste at median symptomvarighet er på 7 dager. Fem prosent hadde symptomer i >28 dager, mens etter 56 dager hadde to prosent fortsatt symptomer. Disse andelene er vesentlig lavere enn for voksne med Covid-19-infeksjon (henholdsvis 13 og 4.5% ved samme tidspunkt), men noe høyere enn for barn <12 år (3,1 og 1,3%). Denne studien tyder på at langvarige symptomer etter covid-infeksjon forekommer, men ikke er utbredt. Forfatterne konkluderer med at de ikke fant at symptomer etter infeksjon økte over tid, og at også barn i kontrollgruppen hadde vedvarende og plagsomme symptomer i lang tid.

En skolestudie<sup>10</sup> fra Tyskland (publisert som *preprint* i Lancet, mai 2021) inkluderte 1560 ungdom med gjennomsnittsalder 15 år, og undersøkte både covid-19 antistoff samt benyttet spørreskjema med tanke på «long covid» symptomer. Av studiedeltagerne hadde 1365 (88%) ikke antistoffer mot covid-19 (seronegative) og 188 (12%) hadde antistoffer (seropositive). Forfatterne fant ingen forskjell i rapporterte «long covid» symptomer mellom seropositive og seronegative. De konkluderte med at pandemi-assosiert påvirkning av mental helse til ungdom antagelig forekommer, men ingen assosiasjon til om ungdommene hadde hatt covid-19 eller ikke.

I en kohort av grunnskoleelever (6-16 år) ved 55 skoler i Sveits<sup>11</sup> ble det tatt serumprøver i oktober-november 2020 og igjen i mars-april 2021. Da ble elevene spurt om de hadde hatt noen av sju oppgitte symptomer de siste fire ukene og om disse hadde vart mer enn 12 uker. Forskerne sammenliknet symptomforekomst hos 1355 elever som ved begge anledninger var enten seropositive eller seronegative. Symptomer var sjeldne (6 % eller mindre) i begge grupper, men antydningvis litt vanligere hos seropositive. Elevene i de to gruppene vurderte sin generelle helse som like god. Studien taler mot at senfølger etter SARS-CoV-2-infeksjon er vanlig hos barn og ungdom. Studien er fagfellevurdert og publisert.

<sup>6</sup> Munblit D, et al. *Legacy of COVID-19 infection in children: long-COVID will have a lifelong health/economic impact*. Arch Dis Child, May 2021

<sup>7</sup> This Is Really Scary': Kids Struggle With Long Covid. New York Times, Aug. 8, 2021

<sup>8</sup> Lewis D. *Long COVID and Kids: Scientists race to find answers*. Nature Vol 595; 22 July 2021

<sup>9</sup> Erika Molteni et al., The Lancet (2021), *Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2*. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00198-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00198-X)

<sup>10</sup> Blankenburg J, et al. *Mental health of Adolescents in the Pandemic: Long-COVID19 or Long-Pandemic Syndrome*. Preprint in Lancet May 12.

<sup>11</sup> Radtke T, Ulyte A, Puhan MA, Kriemler S. *Long-term Symptoms After SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents*. JAMA. Published online July 15, 2021. doi:10.1001/jama.2021.11880



### 3. Oppdatert om vaksinekunnskap

#### 3.1. Vaksiner godkjent for bruk i aldersgruppen 16-17 år

To vaksiner mot covid-19 er godkjent til aldersgruppen 12-17 år; begge er mRNA-vaksiner. BioNTech/Pfizer-vaksinen Comirnaty har vært godkjent ned til 16 år siden desember 2020 og ned til 12 år fra mai 2021. Vaksinen fra Moderna Spikevax har tidligere kun vært godkjent til voksne, men fikk i slutten av juli 2021 utvidet indikasjon ned til 12 års alder. Begge vaksiner gis som to doser med henholdsvis 3 og 4 ukers intervall for Comirnaty og Spikevax, og dosestørrelsen er den samme for barn og ungdom fra 12 år som for voksne. Det er utstrakt erfaring med bruk av de to vaksinene blant voksne, men siden Spikevax ble tilgjengelig for barn på et senere tidspunkt, er erfaringen med bruk av denne vaksinen blant 16-17-åringer betydelig mindre enn den for Comirnaty. Samtidig vil erfaringer rundt bruk av Spikevax blant 16-17-åringer delvis kunne ekstrapoleres fra data fra yngre voksne, og delvis også fra bruk av BioNTech/Pfizer-vaksinen blant ungdom siden de to vaksinene er basert på samme teknologi og liknende antigen.

Per 15.august 2021 er 12 millioner 12-17-åringer i USA vaksinert med første dose og 9 millioner med andre dose mRNA-vaksine (Comirnaty og Spikevax).<sup>12</sup> Av disse 12 millionene, har i overkant av 9 millioner fått Comirnaty. I Danmark var per 9.august 2021 i overkant av 80 % av 16-19-åringer vaksinert med første dose og 70 % med andre dose (i all hovedsak vaksinasjon med Comirnaty).<sup>13</sup> Per 10.august var det rett under 70 % av 16-19-åringer i Israel som hadde mottatt første dose Comirnaty<sup>14</sup>. Det opplyses om at 90-95 % av disse også har mottatt dose 2, men dette er ikke bekreftet.

#### 3.2. Immunrespons og effekt etter vaksinasjon av ungdom

De kliniske fase III-studiene viste til høy grad av beskyttelse mot covid-19 blant fullvaksinerte ned til 16 år for Comirnaty og ned til 18 år for Spikevax; over 95 % beskyttelse mot symptomatisk sykdom og enda høyere mot alvorlig sykdom. Analysene viste også at immunresponsen var bedre (høyere nivåer av beskyttende antistoffer og forsvarsceller) og beskyttelsesgraden høyere blant yngre voksne sammenliknet med eldre personer for begge vaksinene. Dette er også kjent fra andre vaksiner.

Resultater fra fase II/III-studien som undersøkte effekt og sikkerhet av Spikevax blant barn og ungdom 12-17 år ble nylig publisert. Studien inkluderte 3732 deltagere, hvorav ca. 2/3 fikk aktiv vaksine. To doser vaksine ga 100 % beskyttelse mot symptomatisk sykdom basert på fire tilfeller i placebogruppen (ingen alvorlig syke) og ingen tilfeller blant gruppen som fikk aktiv vaksine.<sup>15</sup> Nivåene av beskyttende antistoffer tilsvarte det sett blant 18-25-åringer. I BioNTech-Pfizer sin vaksinstudie i alderen 12-15 år, var nivået av beskyttende antistoffer dobbelt så høye for disse som for aldersgruppen 16-25 år. Antistoffnivåene for de to vaksinene kan ikke direkte sammenlignes. Beskyttelse etter første dose Comirnaty ble beregnet til 91 %, men resultatet må tolkes med forsiktighet på grunn av kort oppfølgingstid og lavt antall tilfeller.

Resultatene fra de kliniske studiene tyder på at immunresponsen og beskyttelsen mot symptomatisk sykdom vil være minst like god, og kanskje bedre, hos barn og ungdom sammenliknet med voksne.

<sup>12</sup> [https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/-vaccinations\\_vacc-total-admin-rate-total](https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/-vaccinations_vacc-total-admin-rate-total)

<sup>13</sup> <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2021/Corona/Vaccination/Statusrapport/21-statusrapport-data-per-9-aug-udgives120821.ashx?la=da&hash=D7E3D63D125FA4A3AEFBB21F355083A2915A5751>

<sup>14</sup> Personlig kommunikasjon H.Levine, rådgiver til utdanningsministeren i Israel

<sup>15</sup> Ali K et al. NEJM 2021. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2109522>

Oppfølgingsstudier fra flere land der mRNA-vaksiner har vært tatt i bruk i større deler av befolkningen, har vist at beskyttelsen mot både infeksjon og alvorlig sykdom er god allerede noen uker etter første dose, og at det ikke er tegn til redusert beskyttelse frem til minst 8 uker etter vaksinasjon. Flere studier viser også at nivåene av beskyttende antistoffer og forsvarsceller er noe høyere ved intervaller på 6 uker eller mer, som kan tyde på at beskyttelsen vil være noe bedre med lenger intervall mellom dosene.

Mange av studiene som har undersøkt vaksineeffekt ble utført før Delta-varianten var dominerende. Oppfølgingsstudier fra land med dominans av Delta-varianten tyder på at beskyttelsen mot alvorlig sykdom med Delta-varianten fortsatt er god etter første dose. Derimot er beskyttelse mot infeksjon med Delta-varianten lavere etter første dose enn tidligere rapportert for det opprinnelige Wuhan-viruset og andre mindre smittsomme varianter, som tilsier at beskyttelsen mot infeksjon ikke er fullgod før etter andre dose. Selv om barn og ungdom ser ut til å ha noe høyere antistoffnivåer og kanskje kan ha høyere grad av beskyttelse etter vaksinasjon med mRNA-vaksinene sammenliknet med voksne, så vil beskyttelsen mot infeksjon med Delta-varianten sannsynligvis være noe lavere enn etter fullvaksinasjon.

### *3.3. Oppdatering om bivirkninger etter vaksinasjon hos ungdom*

Det vises til besvarelsen på oppdrag 37 for utfyllende informasjon om kjente bivirkninger etter vaksinasjon med de to mRNA-vaksinene fra BioNTech/Pfizer og Moderna.

Regulatoriske myndigheter i USA<sup>16</sup> og Europa<sup>17</sup> har konkludert med at peri-/myokarditt (betennelse i hjerteposen/hjertemuskelen) er en sjelden bivirkning av mRNA-vaksinene (Comirnaty og Spikevax), og bivirkningen er nå inkludert i vaksinenes produktomtaler. De meldte tilfellene har særlig vært rapportert etter andre dose og hyppigere hos yngre menn og ungdommer, og har i all hovedsak oppstått i løpet av den første uken etter vaksinasjon. Det beskrives at majoriteten av tilfellene er relativt milde.

---

<sup>16</sup> <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-june-25-2021>

<sup>17</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-possible-link-very-rare-cases-myocarditis-pericarditis>

## Data fra USA

Fra USA ble det i slutten av juni 2021 meldt om at forekomsten av peri- og myokarditt klart overstiger bakgrunnsforekomsten i befolkningen.<sup>18</sup> Forekomsten blant 12-17-åringer for henholdsvis dose 1 og 2, ble frem til 11. juni rapportert til ca. 10 og 67 per million vaksinerte gutter og 1 og 9 per 100 000 vaksinerte jenter (tabell 1). Det var på dette tidspunktet gitt 2,0 millioner 2.doser til gutter og 2,2 millioner 2. doser til jenter.

Age groups	Overall reporting rate per million doses			Reporting rate in females per million doses			Reporting rate in males per million doses		
	All doses	Dose 1	Dose 2	All doses	Dose 1	Dose 2	All doses	Dose 1	Dose 2
12-17 yrs	18.1	5.3	37.0	4.2	1.1	9.1	32.4	9.8	66.7
18-24 yrs	15.9	4.8	28.4	3.6	1.5	5.5	30.7	8.7	56.3
25-29 yrs	6.7	2.5	10.8	2.0	0.8	2.6	12.2	4.5	20.4
30-39 yrs	4.2	1.7	5.6	1.8	1.4	1.8	6.9	2.0	10.0
40-49 yrs	2.7	0.9	3.8	2.0	0.9	2.8	3.5	1.0	5.1
50-64 yrs	1.7	1.0	2.0	1.6	1.0	1.8	1.9	1.0	2.3
65+ yrs	1.1	0.7	1.3	1.1	0.6	1.2	1.2	0.7	1.4

Tabell 1 Antall tilfeller av peri- og myokarditt per million administrerte doser (data frem til 11.juni 2021) i USA

I slutten av juli 2021 rapporterte helsemyndighetene i USA oppdaterte tall på antall tilfeller av isolert myokarditt etter vaksinasjon blant unge voksne frem til 30.juni 2021.<sup>19</sup> Selv om det ikke ble angitt forekomst blant ungdom, er oversikten interessant ved at forekomsten av myokarditt etter vaksinasjon med 2. dose mRNA-vaksine så ut til å være lavere enn det rapportert for peri- og myokarditt samlet 3 uker tidligere (tabell 2).

Age groups	Females n=105			Males n=392		
	Cases	Doses admin	Reporting rate <sup>†</sup>	Cases*	Doses admin	Reporting rate <sup>†</sup>
18-29 yrs <sup>§</sup>	34	10,491,212	3.2 per million	248	10,212,647	24.3 per million
30-49 yrs	38	20,875,708	1.8 per million	117	20,154,577	5.8 per million
50-64 yrs	23	19,714,915	1.2 per million	15	18,514,388	0.8 per million
65+ yrs	10	22,274,470	0.4 per million	12	19,518,324	0.6 per million

\*Source of doses administered: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#vaccinations> some age- and sex-specific doses administered data were imputed

<sup>†</sup>Reporting rate = myocarditis cases per 1 million mRNA COVID-19 mRNA second vaccine doses administered

<sup>§</sup>Myocarditis cases in 18-29-year-olds are confirmed cases meeting CDC's case definition

Tabell 2 Antall tilfeller av myokarditt per administrerte doser (data frem til 30.juni 2021)

I en rapport<sup>20</sup> publisert 6.august, var det per 16. juli vaksinert om lag 8,9 millioner 12-17-åringer med BioNTech/Pfizer-vaksinen. Moderna var på dette tidspunktet ikke godkjent til bruk til de under 18 år.

<sup>18</sup> Tom Shimabukuro, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *Covid-19 Vaccine Safety Updates* (23.07.21), <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-06/03-COVID-Shimabukuro-508.pdf>

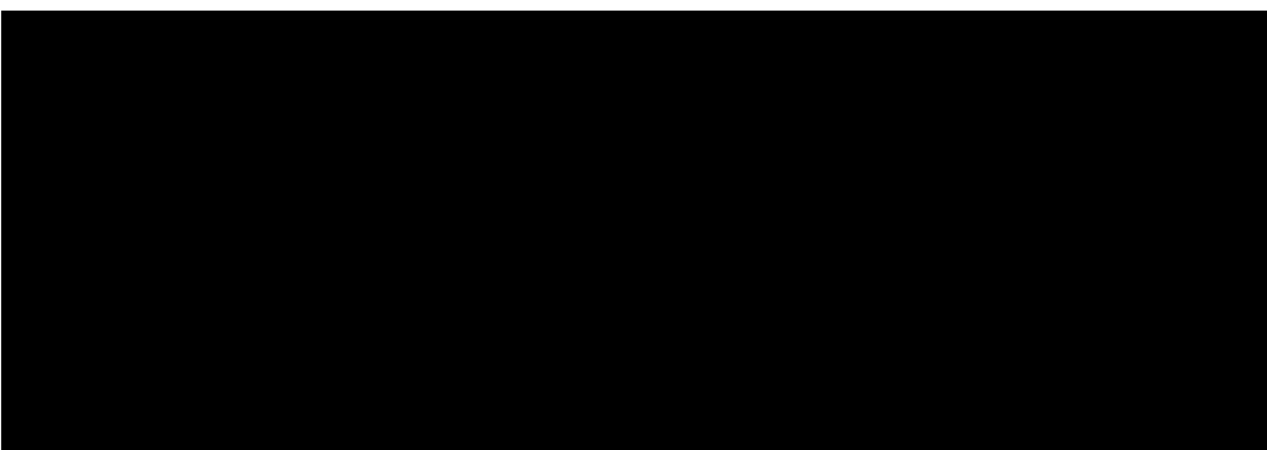
<sup>19</sup> Hannah Rosenblum, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), *Covid-19 Vaccines in Adults: Benefit-Risk Discussion* (22.07.21), <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-07/05-COVID-Rosenblum-508.pdf>

<sup>20</sup> Anne M. Hause et al. Centers for Disease Control and Prevention, *Morbidity and Mortality Weekly Report No. 31* (06.08.21), *COVID-19 Vaccine Safety in Adolescents Aged 12–17 Years — United States, December 14, 2020–July 16, 2021*, <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/pdfs/mm7031e1-H.pdf>

I det amerikanske bivirkningsregisteret for spontanrapportering (*Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS*) var det på samme tidspunkt registrert 9 246 meldinger om mistenkte bivirkninger etter vaksinasjoner i denne aldersgruppen, hvorav 863 ble klassifisert som alvorlige. Gutter var overrepresentert i meldingene (70,6 %). Det var 397 tilfeller klassifisert som myokarditt, og 348 av disse ble klassifisert som alvorlige bivirkningsmeldinger (sykehusinnleggelse blir alltid klassifisert som en alvorlig bivirkning) uavhengig av om det kliniske forløpet er ukomplisert eller ikke. Det er ikke spesifisert om tilfellene er meldt etter første eller andre dose, og dataene for myokarditt er ikke alders- eller kjønns-stratifisert. Ingen av de 14 dødsfallene i den aktuelle aldersgruppen ble vurdert å være forårsaket av myokarditt. Basert på disse dataene, vil forekomsten samlet for begge kjønn være minst 4,5 per 100 000 vaksinert med minst 1 dose.

Det er usikkert hvorvidt rapporteringssystemene i USA er gode nok til å fange opp det reelle antallet bivirkninger på dette området. Fra tidligere i pandemien er det for eksempel rapportert om anafylaksi etter mRNA-vaksinene ti ganger hyppigere i Europa enn i USA. Det kan tyde på at det er en underrapportering av bivirkninger i USA, og dette må det tas høyde for i vurderingen av dataene. Så langt er det rapportert om lag 10.000 bivirkninger i aldersgruppen 12-17 år etter at det er gitt over 9 millioner vaksinedoser til denne aldersgruppen. Til sammenligning har vi i Norge over 25.000 bivirkningsmeldinger totalt etter at det er gitt nær 6 millioner doser til voksne i Norge.

I en helt fersk artikkel publisert i tidsskriftet *Pediatrics* 16.august 2021<sup>21</sup>, summeres kliniske funn fra 69 pasienter under 21 år som fikk påvist myokarditt etter mRNA-vaksine. Pasientene ble rekruttert fra 16 ulike sykehus i USA. 92 % av pasientene var gutter, seks pasienter ble ekskludert på grunn av sannsynlig akutt covid-19 sykdom, og blant de øvrige hadde alle unntatt én fått symptomer etter andre vaksinedose. Flertallet hadde ikke underliggende risiko. Forfatterne oppsummerer funnene slik: myokarditt etter vaksinasjon gir hos de aller fleste en akutt skade i hjertet med hevelse i hjertemuskulaturen men uten ledsagende påvirkning av hjertefunksjon; de første resultater fra oppfølging av pasientene er betryggende og tyder på god prognose; det er ikke forskjell på det kliniske forløpet hos pasienter i alderen 12-15 år sammenlignet med eldre ungdom; og det kliniske bildet for myokarditt etter vaksinasjon er distinkt forskjellig fra det som ses ved MIS-C og er mindre alvorlig.



#### *Data fra Norge og andre europeiske land*

Per 10.august hadde Legemiddelverket fått melding om 73 tilfeller av perikarditt og 24 tilfeller av myokarditt etter vaksinasjon med Comirnaty, og tilfeller av perikarditt og 6 tilfeller av myokarditt etter

---

<sup>21</sup> Supriya S. Jain et al., *COVID-19 Vaccination-Associated Myocarditis in Adolescents*. *Pediatrics* August 2021, doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2021-053427>

vaksinasjon med Spikevax.<sup>22</sup> Per 8.august hadde 3,5 millioner personer fått minst én dose mRNA-vaksine.

Oppdatering fra den danske legemiddelstyrelsen per 12.august viste at det var rapportert totalt 24 tilfeller av myokarditt, 22 av perikarditt og ett tilfelle av perimyokarditt blant 3,5 millioner personer vaksinert med minst en dose Comirnaty.<sup>23</sup> Blant de 517 000 som er vaksinert med minst en dose Spikevax, er det meldt om 6 tilfeller av myokarditt og 3 av perikarditt.<sup>24</sup> I 32 av de 56 tilfellene av peri- og myokarditt er sammenheng med vaksinasjon vurdert som mindre sannsynlig, mens det i de resterende tilfellene ikke kan utelukkes at det er en sammenheng.

I en pågående nordisk registerstudie analyseres forekomsten av bivirkninger ved å bruke prospektivt innsamlede data i helseregistrene. Det gjør at man vil fange opp alle vaksinerte med en registrert diagnose/bivirkning, og ikke bare dem som aktivt meldes inn som del av bivirkningsovervåkingen. Slike analyser er derfor et viktig supplement til spontanrapportering. Siden peri- og myokarditter er relativt sjeldent forekommende sykdommer, er det nødvendig med nordisk samarbeid for å få nok statistisk styrke til å vurdere om forekomsten er høyere etter vaksinasjon. Resultater fra denne felles nordiske registerstudien av risikoen for peri- og myokarditt etter koronavaksinasjon vil foreligge i september.

Det meldes i media om at Israel har sett en forekomst av myokarditt på 1 per 3 000 - 6 000 vaksinerte gutter og menn i aldersgruppen 18-24 år<sup>25</sup>. FHI har ikke kjennskap til at disse dataene er publisert. Det antydes at noen av disse tilfellene har hatt en påvirkning av hjertefunksjonen i akuttforløpet, men det er ikke kjent hvorvidt dette har medført senfølger.

#### *Vurdering av vaksinasjon av 16-17-åringer i Storbritannia*

I Storbritannia ble det nylig gitt anbefaling om vaksinasjon av 16-17-åringer<sup>26</sup>. På grunn av usikkerheten rundt forekomst av myokarditt, som særlig er sett etter andre dose mRNA-vaksine og hos unge menn, har britene valgt å tilby første vaksinedose og planlegger for, men avventer anbefaling om dose to. De planlegger for et langt vaksineintervall med andre dose etter 12 uker, men vil ta endelig vurdering når det foreligger mer data om myokardittrisiko. De argumenterer med at én dose gir god beskyttelse mot alvorlig sykdom, og at med en høy vaksinasjonsdekning i befolkningen kan man ta seg tid til å få mer kunnskap om myokarditt før dose to tilbys. Det vises også til at unge mennesker har en bedre immunrespons på vaksinen og derfor sannsynligvis kan ha bedre og lengre beskyttelse av en enkelt

<sup>22</sup>

<https://legemiddelverket.no/Documents/Bivirkninger%20og%20sikkerhet/Rapporter%20og%20oversikter/Koronavaksiner/20210813%20Rapport%20over%20meldte%20bivirkninger%20av%20koronavaksine%2010821.pdf>

<sup>23</sup> <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2021/status-paa-behandlede-indberetninger-om-formodede-bivirkninger-ved-comirnaty-pfizerbiontech-uge-32/>

<sup>24</sup> <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2021/status-paa-behandlede-indberetninger-om-formodede-bivirkninger-ved-spikevax-moderna-uge-32/>

<sup>25</sup> <https://www.sciencemag.org/news/2021/06/israel-reports-link-between-rare-cases-heart-inflammation-and-covid-19-vaccination>

<sup>26</sup> Public Health England (4.august 2021). *JCVI issues updated advice on COVID-19 vaccination of young people aged 16 to 17.*

vaksinedose, og at man ut fra generell vaksinekunnskap vet vi at intervall på 8-12 uker mellom doser gir høy og langvarig beskyttelse. Dette er derfor en strategi man kan velge når risiko for alvorlig sykdom er lav, slik den er for ungdom i forhold til covid-19.

#### *Betydning av intervall mellom dosene*

Som nevnt i besvarelsen av oppdrag 37 er det teoretisk mulig at et lengre intervall mellom dosene vil redusere risikoen for peri- eller myokarditt, men bekreftende data foreligger foreløpig ikke. I USA og Israel tilbys mRNA-vaksinene med 3-4 ukers intervall i alle aldersgrupper, mens man i Danmark har hatt ca. 5-6 ukers intervall for personer over 16 år og 3-4 ukers intervall for 12-15-åringer. Forekomsten av myokarditt etter vaksinasjon av ungdom og unge voksne i Danmark er foreløpig lav, og det er dermed ikke mulig å trekke konklusjoner rundt betydning av doseintervall for risikoen for myokarditt.

#### *Innspill fra spesialister innen pediatrikardiologi, immunologi og infeksjonsmedisin rundt risiko for myokarditt etter henholdsvis covid-19 og vaksinasjon med mRNA-vaksiner*

Selv om det meldes at de som har fått påvist myokarditt etter mRNA-vaksine i all hovedsak raskt er i bedring, blir nesten alle innlagt på sykehus til utredning og behandling med påfølgende restriksjoner i fysisk aktivitetsnivå inntil 3-6 måneder etter tilfriskning. Folkehelseinstituttet har derfor innhentet ekspertvurdering av hjerteaffeksjon hos barn og unge ved covid-19-sykdom og for myokarditt meldt etter vaksinasjon med mRNA-vaksiner mot covid-19, for å få bedre forståelse av risikoen for hjerteaffeksjon og prognose ved de ulike situasjonene. Ekspertvurderingen er vedlagt oppdragssvaret i sin helhet. Ved påvisning av peri- eller myokarditt hos ungdommer, vil disse få behandling og oppfølging etter gjeldende kliniske retningslinjer. Oppsummeringen fra notatet lyder som følger:

*SARS-CoV-2 infeksjon kan i sjeldne tilfeller ha alvorlige kardiovaskulære manifestasjoner hos barn og ungdom. Langtidsprognosen ved slike kardiale manifestasjoner er per i dag ikke kjent. Om det forekommer hyppigere kardiovaskulær sykdom ved nyere varianter av SARS-CoV2 hos barn er ikke kjent (NB: økende pediatriske hospitaliseringer hos barn med Covid-19 i USA som kan skyldes både økende smitte eller mer alvorlig sykdom ved virusvarianter).*

*Milde former for perikarditt og myokarditt slik man har sett etter mRNA-vaksiner fremstår i klinisk praksis som relativt benigne tilstander med full tilheling etter uker til måneder og hvor den hjertemedisinske oppfølgingen avsluttes etter en tidsbegrenset periode med aktivitetsrestriksjon og oppfølgingskontroller, oftest etter 3-6 måneder. Langtidsrisikoen for eventuelle senkomplikasjoner i form av hjertesvikt og/eller arytmi er og har vært ukjent ved milde former for perikarditt og særlig myokarditt – uansett assosiasjon med SARS-CoV-2 eller andre utløysere.*

*Fra barnekardiologisk og kardiologisk side har det under en rask høringsrunde 13.-14. august fremkommet ønsker å direkte sammenligne den kardiale risikoen i barnebefolkningen ved Covid-19 på den ene siden og ved mRNA-vaksinering på den andre siden. Dagens begrensede kunnskap om insidenser for begge tilstander setter klare grenser for hvor sikker man kan være i denne avveiningen. I likhet med internasjonale forfattere ser det ut til å være en konsensus i fagmiljøet i Norge at den kardiale risikoen som følge av Covid-19/MIS-C synes å være større enn risikoen for kardiale bivirkninger ved vaksinering hos barn og ungdommer. Risikoen for hjerteaffeksjon er lav i begge tilfeller.*

#### 4. Betydning av vaksinasjon av 16-17-åringer for befolkningsimmunitet

Koronavaksinasjon er i første rekke et middel til direkte å beskytte den vaksinerte mot sykdom. Koronavaksinasjon med mRNA-vaksiner gjør dette svært bra; fullvaksinerte får redusert sin risiko for sykdom og særlig alvorlig sykdom med over 90 %, men også etter bare én dose oppnås svært god

beskyttelse mot alvorlig sykdom. Det er rimelig å regne med at dette også gjelder ungdom. De har imidlertid i utgangspunktet en svært lav risiko for alvorlig forløp av SARS-CoV-2-infeksjon.

Koronavaksinasjon reduserer i tillegg risikoen for i det hele tatt å få en infeksjon som man kan smitte videre. Da er det grunnlag for indirekte beskyttelse: i og med at den vaksinerte ikke kan bli en smittekilde, vil man indirekte beskytte også dem som ellers kunne blitt smittet av den vaksinerte, for eksempel husstandsmedlemmer. Det betyr for eksempel at man ved å vaksinere 16-17-åringer kan redusere smittefaren for deres yngre søsken. Hvis man vaksinerer mange i befolkningen, vil smittespredningen dempes, og da reduseres også smitterisikoen for de uvaksinerte pluss at de vaksinerte får en tilleggsbeskyttelse.

Med flokkimmunitet (*herd immunity*) menes at en befolkning er beskyttet - «immun» - mot at et gitt smittestoff skal spre seg i befolkningen fordi en så stor andel av individene er immune (i betydningen at de ikke kan smitte andre). Denne immuniteten kan skyldes gjennomgått infeksjon, vaksinasjon eller begge deler.

I teorien skal det finnes en terskel (*herd immunity threshold*) for immunitet i befolkningen der sykdommen ikke kan få et effektivt reproduksjonstall over 1. I en epidemi som sprer seg uhindret i en befolkning, når denne terskelen når epidemibølgen er på toppen. Da er det effektive reproduksjonstallet  $R_e$  akkurat 1, og deretter blir  $R_e$  under 1, og epidemien synker. Smittespredningen stopper ikke umiddelbart opp; det tar noe tid før epidemien er over, og i denne perioden smittes mange.

Et enkelt eksempel illustrer dette: Dersom en sykdom har et basalt reproduksjonstall  $R_0$  på 4, vil en pasient som settes i land på ei øy der ingen er immune, i snitt smitte fire personer. Dersom tre firedeler av innbyggerne gjøres immune gjennom vaksinasjon, vil han smitte bare én person. Befolkningen på øya har flokkimmunitet. Det krevde at tre av fire var immune. Hadde  $R_0$  vært 6, måtte 5 av 6 ha vært immune. Terskelen er altså  $(R_0 - 1)/R_0$  eller  $1 - 1/R_0$ .

Det er i praksis ikke mulig å regne ut en terskel for flokkimmunitet i Norge. Det skyldes særlig følgende forhold:

- Vi vet ikke hva det basale reproduksjonstallet  $R_0$  for Delta-varianten er i den norske befolkningen og i alle deler av Norge i den aktuelle årstida. Vi kan heller ikke måle det ettersom en del av befolkningen er immun, og hygieneforhold og kontaktmønster i befolkningen er endret. Tallet er trolig ulikt for ulike landsdeler som følge av ulik befolkningstetthet og dermed ulike kontaktmønstre. Vi antar at  $R_0$  for Delta-varianten av SARS-CoV-2 i Norge ligger et sted mellom 3 og 5.
- Vi kan ikke eksakt tallfeste hvor godt vaksinasjon beskytter mot å bli smittet og kunne smitte videre.
- Vi vet ikke hvordan heterogenitet i kontaktmønstre i befolkningen spiller inn på reproduksjonstallet.
- Vi vet ikke hvordan heterogenitet i vaksinasjonsdekning spiller inn på reproduksjonstallet. Dersom ikke-immune hopper seg opp i visse miljøer eller aldersgrupper, kan viruset spre seg blant disse selv om resten av befolkningen er godt beskyttet.
- Vi vet ikke hvordan heterogenitet i smittsomhet innenfor aldersgrupper (særlig barn) og mellom aldersgrupper virker inn.
- Andelen immune i befolkningen endrer seg hele tida: flere blir vaksinert, noen taper over tid noe av beskyttelsen, og det fødes ikke-immune barn mens immune eldre dør.

På grunn av disse forholdene er det lite fruktbart å snakke om befolkningsimmunitet som et dikotomt fenomen der man enten har eller ikke har flokkimmunitet. Den indirekte beskyttelsen bidrar alltid til å dempe smittespredningen i mindre eller større grad, og *all* vaksinasjon bidrar. Andre smitteverntiltak, sesongeffekter og kontaktmønsteret i samfunnet påvirker også.

Gjennom modellering av epidemien kan vi forsøke å ta hensyn til flere faktorer og få et inntrykk av hvor mye befolkningsimmuniteten spiller inn for å holde epidemien under kontroll, og hva som eventuelt må til av andre tiltak i tillegg. Vi finner at utbredt vaksinasjon alene neppe er nok til å unngå en mindre høst- eller vinterbølge.

Årskullene 2004 og 2005 utgjør om lag 127 000 personer. Med 90 % oppslutning vil om lag 114 000 bli vaksinert. Det betyr at andelen vaksinerte i befolkningen kan øke med rundt 2 prosentpoeng. Vaksinasjon av 114 000 ekstra voksne kan gi tilsvarende effekt.

Konklusjon: Vaksinasjon av årskullene 2004 og 2005 vil bidra til mer immunitet i befolkningen og dermed til å bremse smittespredningen blant disse, i deres husstander og i befolkningen forøvrig, men det vil fortsatt være slik at vi må leve med koronasykdom i Norge og verden..



## Vedlegg: Ekspertvurdering av hjerteaffeksjon hos barn og ungdom

Endelig dokumentversjon 14.08.2021 (OUS / BKIG)

### Faglig bakgrunnsinformasjon og uttalelse ifm. kardiale sykdomsbilder og bivirkninger hos barn og ungdommer etter Covid-19 og etter mRNA-vaksine mot Covid-19

Dokumentet skal gi faglige innspill til FHI og andre fagmyndigheter som hjelp i vurderingen av vaksinasjonsanbefalinger for mRNA-vaksine mot SARS-CoV2 hos barn fra 12-17 år i Norge, evt. på sikt også yngre barn.

#### **Faglig forankring:**

Dette dokumentet er forfattet/redigert av overlege/forsker Thomas Möller, Barnekardiologisk avdeling (BKA), Oslo universitetssykehus Rikshospitalet og leder av barnekardiologisk interessegruppe (BKIG) i Norsk barnelegeforening. Utkastet til dokumentet har vært diskutert blant legestaben på BKA og overleger fra andre berørte pediatrike spesialiteter (immunologi, infeksjonsmedisin) på Barne- og ungdomsklinikken, OUS, og i styret for BKIG.

1. Hjerteaffeksjon ved/etter Covid-19 sykdom hos barn - Multiorgan inflammatorisk syndrom assosiert med Covid-19 (MIS-C) og andre kardiiovaskulære tilstander

#### Bakgrunn:

MIS-C er en sjelden immunologisk / inflammatorisk sykdom etter en Covid-19 infeksjon hos barn og ungdom. Sykdommen kan være svært alvorlig / livstruende og har visse likhetstrekk med Kawasaki sykdom. Årsaken for Kawasaki sykdom (KS) er ikke helt avklart og antas å være et samspill av infeksjon (virus) og autoimmune faktorer.

#### Forekomst:

Den nøyaktige hyppigheten av MIS-C etter Covid-19 er ikke kjent. Ved en optelling i USA i 2020 konkluderte man med ca. 316 tilfeller blant 1.000.000 Covid-19 infeksjoner hos personer < 21 år (Payne et al. 2021, doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.16420).

Norsk barnelegeforening har publisert anbefalinger rundt diagnostikk og behandling ved MIS-C i sin Veileder i generell pediatri. Disse anbefalingene vil innen få dager/uker komme i en revidert versjon særlig med tanke på kardial affeksjon og oppfølging av denne.

(<https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5966&key=271455> ).

#### Hjerteaffeksjon ved MIS-C:

Utposninger (aneurysmer) i koronararterier som ved KS. Publiserte kasserier gir grunn til å anta at det er noe sjeldnere forekomst av koronarforandringer ved MIS-C sammenlignet med KS. Koronarforandringer kan gå helt eller delvis tilbake, men de kan også persistere. Koronarforandringer i forskjellig grad gir risiko for alvorlig sykdom (hjerteinfarkt) og evt. død. Det er ikke kjent om tilbakegang av koronarforandringer ved MIS-C også betyr en redusert risiko for senere infarkt. Inflamasjon (myokarditt?) med redusert pumpefunksjon i venstre ventrikkel. Dette synes å forekomme oftere ved MIS-C enn ved KS. Pumpefunksjonen bedres ofte etter kort tid uten spesielle tiltak. Det finnes av naturlige årsaker ingen studier om langtidsoppfølging som undersøker framtidig

Endelig dokumentversjon 14.08.2021 (OUS / BKIG)

risiko for evt. sykdom/ prematur død som denne hjertemuskelaffeksjonen ved MIS-C medfører. En fersk studie med kortere oppfølgingstid tyder imidlertid på at kardial affeksjon ved MIS-C går raskt tilbake (Farooqi KM, Chan A, Weller RJ, Mi J, Jiang P, Abrahams E, et al. Longitudinal Outcomes for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics*. 2021;148(2). <https://doi.org/10.1542/peds.2021-051155>)

For ytterligere og kortfattede medisinske opplysninger rundt MIS-C vises til Veileder i generell pediatri (se over) inkl. referanselisten der.

Det finnes foreløpig lite sikker kunnskap om i hvor stor grad barn med Covid-19, evt. særlig med nyere varianter som delta, er utsatt for andre kardiovaskulære sykdomstilstander, f.eks. tromboembolier, kardiomyopier osv.

Det har siden starten av pandemien vært en bekymring hos brukere/familier og hos fagpersoner om barn med kronisk medfødt eller ervervet hjertesykdom kunne være mer utsatt for alvorlig forløp ved Covid-19. Dette har man så langt ikke sett tegn til internasjonalt.

## 2. Peri-/myokarditt etter mRNA-vaksine mot SARS-CoV2

### Bakgrunn:

Assosiasjonen mellom både perikarditt/myokarditt og mRNA-vaksinene har blitt gradvis mer sikker på verdensbasis og begge tilstandene regnes nå som sjeldne og alvorlige vaksinebivirkninger. Insidensen av peri-/myokarditt etter mRNA-vaksine har FHI førstehånds kunnskap til i den grad man per i dag har tall for dette. Bivirkningsrapporteringen i de land som tidligst tok i bruk mRNA-vaksine (US, Israel) er ikke veldig robust. CDC har operert med en insidens på 4,8 tilfeller per 1 million vaksinasjoner, en helt fersk rapport konkluderer med noe høyere insidens (Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, Meier AR, Hutchinson IV, Robicsek A. Myocarditis and Pericarditis After Vaccination for COVID-19. *JAMA*. 2021. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2782900>) «Alvorlig vaksinebivirkning» defineres ut fra at pasienter selv med milde og kortvarige myokarditter som regel innlegges på sykehus for en avklaring.

### Forekomst:

Fordi generell vaksinasjon hos ungdommer < 18 år ikke har begynt i Norge har vi per i dag kun opplysninger om tilfeller av vaksine-assosiert peri-/myokarditt hos voksne i Norge og i EU/EØS (<https://legemiddelverket.no/nyheter/koronavaksiner-og-betennelse-i-hjertet>). Slik som i internasjonale rapporter ser det ut til å dreie seg utelukkende om etter klinisk forståelse milde sykdomstilfeller som har vært selvbegrensede med få dagers symptomvarighet og tilfriskning uten eller med kun symptomatisk behandling (analgetika, NSAID). Beskrivelsen som følger er derfor orientert mot milde former av perikarditt og myokarditt hos barn og ungdommer. Det finnes selvsagt generelt også sjeldne og alvorlige forløp av begge tilstander med dramatiske livstruende forløp og evt. død. Hvorvidt slike tilfeller kan forekomme etter mRNA-vaksine gjenstår å se.

### Perikarditt:

Betennelsestilstand i perikard («hjerteposen») som sees relativt sjeldent hos barn utenom hjertekirurgi og da gjerne ifm. gjennomgått virusinfeksjon, påvist eller mistenkt. Typiske symptomer er brystmerter (evt. stillingsavhengig) og tungpusthet. Ekkokardiografi kan påvise økte væskeansamlinger mellom hjertet og perikard som i mer uttalte tilfeller kan kreve tømning (perikardiocentese) én eller flere ganger. Fordi dette kan oppstå hos barn dager/uker etter hjertekirurgi har vi i Norge erfaring med at slike tilfeller som krever perikardiocentese behandles på

OUS Rikshospitalet. Milde tilfeller av perikarditt utenom hjertekirurgi har ofte et kort forløp med rask og spontan bedring, evt. med bruk av analgetika/NSAID. Oppfølgingen er nokså lik den etter myokarditt. Anstrengelsesrestriksjoner og behov for kontroller etter 3-6 mnd. vil imidlertid følge en mer individuell vurdering hvis det ikke foreligger mistanke om samtidig inflammasjon i hjertemuskelen (perimyokarditt). Ved milde tilfeller av perikarditt uten tegn til komplikasjoner avsluttes alle hjertekontroller etter kort tid. Risikoen for residiv eller langtidskonsekvenser ved gjennomgått perikarditt uten annen system sykdom antas å være svært lav.

#### Myokarditt:

Betennelsestilstand i hjertemuskelen (myokard) som kan skyldes virusinfeksjon, autoimmunreaksjon eller toksisk påvirkning. Tilstanden har svært stor bredde i alvorlighetsgrad: fra milde former som sannsynligvis ofte oversees (obs. *tilfeldig* oppdaget troponinstigning ved febertilstander hos barn) til livstruende forløp med svekket pumpefunksjon og behov for mekanisk sirkulasjonsstøtte og som kan føre til hjertetransplantasjon eller død. Prognosen ved myokarditt avhenger både av utløsende årsak, av alvorlighetsgrad og av alderen. Myokarditt hos nyfødte og spedbarn kan f.eks. oftere være alvorlige og livstruende. I hvor stor grad arrvevsdannelse og diffus fibrose ved gjennomgått myokarditt også etter et mildt forløp kan gi langtidsrisiko for arytmi og/eller hjertesvikt er ukjent.

Virusinfeksjon er hyppigere som utløser hos barn enn hos voksne. De siste tiårs forskning har gitt ny kunnskap om komplekse felles cellebiologiske mekanismer for både infeksjøs og autoimmune myokarditter. At en virusmyokarditt er «snillere» enn en autoimmun myokarditt er derfor i dag ikke mulig å fastslå. Også genetiske faktorer (kardiomyopati-assosierte gener) med en predisposisjon for alvorlige og kroniske forløp har vist seg viktige. Myokarditt er derfor en sykdomstilstand med mange fasetter og som kan være utfordrende å avgrense i sine akutte og kroniske former mot andre eventuelt livslange hjertemuskel sykdommer. For state-of-the-art innen myokarditt hos barn og ungdom vises til en Scientific statement publisert i tidsskriftet *Circulation* i 2021 (Law YM, Lal AK, Chen S, Cihakova D, Cooper LT, Jr., Deshpande S, et al. Diagnosis and Management of Myocarditis in Children: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021: DOI: 10.1161/CIR.0000000000001001).

Symptomer ved myokarditt er nokså lik perikarditt og domineres av brystmerter (stillings- og respirasjonsuavhengig), tungpusthet og feber. En klinisk mistanke fattes på bakgrunn av typiske EKG-forandringer, som riktignok kan være mer uspesifikke hos barn enn hos voksne, og av troponinstigning i blodprøven som uttrykk for myocyttskade. Tidligere anså man kun en hjertemuskelbiopsi som sikker diagnostisk test. MR av hjertet har i stor grad overtatt som undersøkelsen som sikrer diagnosen i et tidlig stadium. MR brukes også som oppfølgingstest for å undersøke om inflammasjonen i hjertemuskelen blir borte igjen i tilhelingen. Ekkokardiografi har en sentral rolle akutt og i oppfølgingen for å måle pumpefunksjonen i hjertet.

Et tilfelle av mild myokarditt med kortvarige symptomer og uten tegn til svekket pumpefunksjon vil kunne gå over i løpet av få dager. Under norske forhold vil ofte geografien bestemme om det kan brukes MR til akutt diagnostikk eller som oppfølgingsundersøkelse slik retningslinjene egentlig anbefaler. Praksis i Norge har dessuten vært, i henhold til internasjonale anbefalinger, å pålegge aktivitetsrestriksjoner i 3-6 måneder etter en akutt myokarditt, også ved milde forløp, inntil man ved kontroll kan fastslå at hjertefunksjonen er normal, at det ikke oppstår arytmier under belastning, og evt. at man ved MR ikke lenger ser inflammasjonstegn i hjertemuskelen. Ved en ukomplisert kortvarig myokarditt uten tegn til komplikasjoner og med full tilheling avsluttes så den videre oppfølgingen.

### Oppsummering:

SARS-CoV-2 infeksjon kan i sjeldne tilfeller ha alvorlige kardiovaskulære manifestasjoner hos barn og ungdom. Langtidsprognosen ved slike kardiale manifestasjoner er per i dag ikke kjent. Om det forekommer hyppigere kardiovaskulær sykdom ved nyere varianter av SARS-CoV2 hos barn er ikke kjent (NB: økende pediatrike hospitaliseringer hos barn med Covid-19 i USA som kan skyldes både økende smitte eller mer alvorlig sykdom ved virusvarianter).

Milde former for perikarditt og myokarditt slik man har sett etter mRNA-vaksiner fremstår i klinisk praksis som relativt benigne tilstander med full tilheling etter uker til måneder og hvor den hjertemedisinske oppfølgingen avsluttes etter en tidsbegrenset periode med aktivitetsrestriksjon og oppfølgingskontroller, oftest etter 3-6 måneder. Langtidsrisikoen for eventuelle senkomplikasjoner i form av hjertesvikt og/eller arytmi er og har vært ukjent ved milde former for perikarditt og særlig myokarditt – uansett assosiasjon med SARS-CoV-2 eller andre utløysere.

### Sammenligning av kardial affeksjon ved MIS-C og etter mRNA-vaksine

Fra barnekardiologisk og kardiologisk side har det under en rask høringsrunde 13.-14. august fremkommet ønsker å direkte sammenligne den kardiale risikoen i barnebefolkningen ved Covid-19 på den ene siden og ved mRNA-vaksinering på den andre siden. Dagens begrensede kunnskap om insidenser for begge tilstander setter klare grenser for hvor sikker man kan være i denne avveiningen. I likhet med internasjonale forfattere ser det ut til å være en konsensus i fagmiljøet i Norge at den kardiale risikoen som følge av Covid-19/MIS-C synes å være større enn risikoen for kardiale bivirkninger ved vaksinering hos barn og ungdommer. Risikoen for hjerteaffeksjon er lav i begge tilfeller.

Man er selvsagt klar over at det må trekkes inn mange andre enn kardiologiske forhold og faktorer når rådet om en generell vaksinering av barnebefolkningen mot Covid-19 skal avgis.